



T.C.



İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**KRONİK MİGREN TEDAVİSİNDE ONABOTULİNUM
TOKSİN A UYGULANAN HASTALARDA AĞRI
SEYRİNİN VE GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. FATMA ÜNCÜ

TEZ DANIŞMANLARI

PROF. DR. TÜLAY KURT İNCESU

PROF. DR. YEŞİM BECKMANN

MAYIS 2019

İZMİR

ÖNSÖZ

Asistanlık hayatım boyunca her zaman büyük bir saygı ve sevgi duyduğum, bilgi ve tecrübesiyle her zaman örnek aldığım, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum, tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Yeşim Beckmann'a

Bu zorlu asistanlık sürecinde her konuda bana yol gösteren, kendisinden çok şey öğrendiğim, tezimin yürütülmesinde büyük emeği geçen, tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Tülay Kurt İncesu'ya

Uzmanlık yolumda her zaman birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, birikimlerime her birinin katkısı diğerinden fazla olan değerli hocalarım Prof. Dr. Galip Akhan, Prof. Dr. Yaprak Seçil, Doç. Dr. Nevin Gürgör Kanat, Doç. Dr. Şehnaz Arıcı, Öğretim Görevlisi Dr. Sabiha Türe, Doç. Dr. Mehmet Çelebisoy'a

Asistanlığımın ilk zamanlarından beri öğrettikleri için hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, her zaman bir telefon kadar yakın olduğunu bildiğim, can abim Öğretim Görevlisi Dr. Cihat Uzunköprü'ye

Klinik deneyimlerime olan katkıları için değerli uzmanlarım Dr. Gözde Nur Doğan, Dr. Onur Yiğitaslan, Dr. Ozan Öztürk, Dr. Ayşen Süzen Ekinci, Dr. Zeynep Tanrıverdi'ye

Sadece Radyoloji rotasyonu sırasında değil, her zaman bilgi ve birikimlerinden yararlandığımız, eğitimimize büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Fazıl Gelal'e

Asistanlığımın son 3 yılında hem iyi hem kötü günde hep yanımda olan, yolumun iyi ki kesişmiş dediği canım dostum Dr. Gülce Coşku Yılmaz'a

Ne kadar zor şartlarda çalışsak da birlikte olmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Cansu Uzunoğlu, Dr. Enise Nur Özlem, Dr. Hamza Taşçı, Dr. Gizem Öztürk, Dr. Sinem Cengiz ve Dr. Sıla Yılmaz'a

Desteklerini, sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen, haklarını asla ödeyemeyeceğim anneme, babama ve kardeşlerime

Sonsuz sabrı, desteği ve başta sevgisi için hayat arkadaşım, eşim Recep Üncü'ye

Teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	ix
GRAFİKLER	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Migren	5
2.1.1 Migren Tanım ve Tarihçesi	5
2.1.2 Migren Epidemiyolojisi	6
2.1.3 Migren Fizyopatogenezi	7
2.1.4 Migren Genetiği	11
2.1.5 Migren Tanı Kriterleri ve Sınıflaması	12
2.1.6 Migren Kliniği	19
2.1.7 Migren Tanı ve Ayırıcı Tanı	22
2.1.8 Migren Tedavisi	24
2.1.9 Migren Tedavisinde Ufukta Görünen Yeni Seçenekler, Girişimsel Tedaviler, Nörostimülasyon	37
2.1.10 Migren ve Komorbidit Hastalıklar	38
2.2. Kronik migren	40
2.2.1 Kronik Migren Tanımı ve Patofizyolojisi	40
2.2.2 Kronik Migren Epidemiyolojisi	41
2.2.3 Kronik Migren ve Komorbidit Hastalıklar	41
2.2.4 Kronik Migren Tedavisi	43
2.3. Botulinum Toksini	44
2.3.1 Botulinum Toksini Tarihçesi	44
2.3.2 Botulinum Toksini Etki Mekanizması	45
2.3.3 Botulinum Toksini Tipleri	48
2.3.4 Botulinum Toksini Uygulama ve Terapötik Kullanımı	49
2.4. Kronik Migren Tedavisinde Botulinum Toksin Enjeksiyonu	50
2.4.1 Kronik Migren Tedavisinde Botulinum Toksin Enjeksiyonu Endikasyonları	50
2.4.2 Kronik Migren Tedavisinde Botulinum Toksin Enjeksiyon Teknikleri ve Uygulama Noktaları	51
2.4.3 Kronik Migren Tedavisinde Botulinum Toksin Enjeksiyonu Yan Etkileri	54

3. GEREÇ VE YÖNTEM	56
4. BULGULAR	66
5. TARTIŞMA	84
6. SONUÇLAR	92
7. ÖZET	94
8. SUMMARY	97
9. KAYNAKLAR	100



KISALTMALAR

1. **KM:** Kronik migren
2. **PREEMPT:** Faz 3 Migren Profilaksi Tedavisinin Değerlendirilmesi alışması (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy)
3. **FDA:** İlaç ve Tıbbi Cihazlar Federal Enstitüsü (Federal Institute for Drugs and Medical Devices)
4. **ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
5. **BoNT-A:** Onabotulinum toksin-A
6. **CGRP:** Calcitonin gene related peptide
7. **MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme
8. **PET:** Pozitron emisyon tomografi
9. **CSD:** Cortical spreading depression (Kortikal yayılan depresyon)
10. **NO:** Nitrik oksit
11. **VIP:** Vazoaktif intestinal peptit
12. **PACAP:** Pitter adenilat siklaz aktive edici polipeptit
13. **TNC:** Trigeminal nukleus kaudalis
14. **5-HT:** 5 hidroksitriptamin
15. **FHM:** Familyal hemiplejik migren
16. **IHS:** Uluslararası Başağrısı Topluluğu (International Headache Society)
17. **BOS:** Beyin omurilik sıvısı
18. **BT:** Bilgisayarlı tomografi
19. **fMRG:** Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
20. **CACNA1A:** Voltaj kapılı P/Q tipi bir kalsiyum kanalının alfa-1-A subünitesi
21. **CADASIL:** Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati Subkortikal İnfarktlar ve Lökoensefalopati

- 22. HaNDL:** Geçici Başağrısı ve Beyin Omurilik Sıvısı Lenfositozlu Nörolojik Defisit Sendromu (Headache associated with neurologic deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis)
- 23. SPECT:** Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi
- 24. SMART:** Radyoterapi Sonrası İskemik İnme Benzeri Başağrısı Sendromu(Stroke-Like Migraine Attacks After Radiation Therapy)
- 25. MTHFR:** Metilentetrahidrofolat redüktaz
- 26. NSAİİ:** Nonsteroid antiienflamatuvar ilaçlar
- 27. DHE:**Dihidroergotamin
- 28. mg:** Miligram
- 29. iv:** İntravenöz
- 30. im:** İntramuskuler
- 31. HT:** Hipertansiyon
- 32. STS:** Supraorbital transkutanöz stimülasyon
- 33. GON blokajı:** Büyük oksipital sinir blokajı
- 34. PGA:** Periakuaduktal gri alan
- 35. Ach:** Asetil kolin
- 36. SNARE:** Soluble NSF (N-ethyl maleimide-sensitive factor) attachment protein receptor
- 37. MIDAS:** Migren yeti yitimi ölçeği (Migraine Disability Assess Scale)
- 38. VAS:** Vizüel analog skala
- 39. SF-36:** Short Form-36
- 40. HIT-6:** Headache Impact Test-6
- 41. FF:** Fiziksel fonksiyon
- 42. FRG:** Fiziksel rol güçlüğü
- 43. ERG:** Emosyonel rol güçlüğü
- 44. RS:** Ruhsal sağlık
- 45. Sİ:** Sosyal işlevsellik

46. GSA: Genel sağlık algısı



TABLÖLAR

Tablo 1: IHS' nin migren sınıflaması

Tablo 2: IHS' nin aurasız migren tanı kriterleri

Tablo 3: IHS' nin auralı migren tanı kriterleri

Tablo 4: Atağı tetikleyici bazı faktörler

Tablo 5: Atak tedavisinde kullanılan ilaçlar

Tablo 6: Basit ve kombine analjezikler ve NSAİİ' lerin önerilen doz ve yan etkileri

Tablo 7: Triptanların doz, yan etkileri ve kontraendikasyonları

Tablo 8: Ergotamin tartaratın özellikleri

Tablo 9: Anti-emetik ilaçlar

Tablo 10: Nöroleptiklerin doz, yan etki ve kontraendikasyonları

Tablo 11: Opioidlerin doz, yan etki ve kontraendikasyonları

Tablo 12: Beta adrenerjik blokörler

Tablo 13: Kalsiyum kanal antagonistleri

Tablo 14: Antiepileptik ilaçlar

Tablo 15: Antidepresan ilaçlar

Tablo 16: Botulinum toksinlerinin hedef protein ve lokalizasyonları

Tablo 17: Botulinum toksin içeren ürünlerin özellikleri

Tablo 18: MIDAS ölçeğı soruları

Tablo 19: MIDAS ölçeğı evrelendirmesi

Tablo 20: Hastalara ait bazı demografik ve klinik bilgiler

Tablo 21: KM tedavisinde BoNT-A tedavisi öncesi ve sonrasında bazı klinik bilgilerin incelenmesi

Tablo 22: Aylık migrenli gün sayısı, aylık atak sayısı ve aylık analjezik / triptan kullanımının zaman içerisinde farklılık bulunan parametrelere ait çoklu karşılaştırmaları

Tablo 23: VAS skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimlerinin incelenmesi

Tablo 24: VAS skorunun zaman içerisinde farklılık bulunan parametrelere ait ikili karşılaştırmaları

Tablo 25: MIDAS skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimlerinin incelenmesi

Tablo 26: MIDAS skorunun zaman içerisinde farklılık bulunan parametrelere ait ikili karşılaştırmaları

Tablo 27: SF-36 skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimlerinin incelenmesi

Tablo 28: SF-36 skorlarının zaman içerisinde farklılık bulunan parametrelere ait ikili karşılaştırmaları



ŞEKİLLER

Şekil 1: Trigeminoasküler sistemin aktivasyonu

Şekil 2: Koronal beyin MRG kesitlerinde beyaz madde değişiklikleri

Şekil 3: KM'de BoNT-A' nın varsayılan etki mekanizmaları

Şekil 4: Botulinum toksin enjeksiyon yerleri

Şekil 5: Vizüel analog skala



GRAFİKLER

Grafik 1: Migren aile öyküsü dağılımı

Grafik 2: Aylık migrenli gün sayısının zaman içindeki değişimi

Grafik 3: Aylık atak sayısının zaman içindeki değişimi

Grafik 4: Aylık analjezik / triptan kullanımının zaman içindeki değişimi

Grafik 5: VAS skorlarının zaman içindeki değişimi

Grafik 6: MIDAS skorlarının zaman içindeki değişimi

Grafik 7: Fiziksel fonksiyon skorlarının zaman içindeki değişimi

Grafik 8: Fiziksel rol güçlüğü skorlarının zaman içindeki değişimi

Grafik 9: Emosyonel rol güçlüğü skorlarının zaman içindeki değişimi

Grafik 10: Canlılık skorlarının zaman içindeki değişimi

Grafik 11: Ruhsal sağlık skorlarının zaman içindeki değişimi

Grafik 12: Sosyal işlevsellik skorlarının zaman içindeki değişimi

Grafik 13: Ağrı skorlarının zaman içindeki değişimi

Grafik 14: Genel sağlık algısı skorlarının zaman içindeki değişim

1.GİRİŞ

Başığrılarını toplumda en yaygın yakınmalardan biridir. Ömür boyu en az bir kez başığrısı yaşıyan kişi oranı erkeklerde % 93, kadınlarda %99 olmak üzere genel popülasyonda % 90' ın üzerindedir. Çok sık tanımlanan bu yakınmaya yol açan nedenler, temel olarak iki ana başlık altında incelenir. Bunlar primer başığrılarını ve sekonder başığrılarınıdır. Migren ise, hekime en sık başvurusu sebebi olan primer başığrısıdır (1).

Migren başığrısı; nörolojik, otonomik, kognitif, emosyonel semptomların görüldüğü bir hastalıktır (2). Migren atağını; prodrom (haberci evre), aura, başığrısı evresi, ağrının bitişi ve ağrı sonrası (postdrom evre) olmak üzere dört evrede inceleyebiliriz. Prodrom fazı, başığrısı başlamadan saatler öncesinde ortaya çıkan nörolojik, psikolojik, otonomik, sistemik semptomlardır (3). Aura, bir atağın öncesinde veya beraberinde gelişen fokal nörolojik defisite verilen isimdir. Görsel, motor, duyuşal fenomenler şeklinde olmakla birlikte, lisan ve beyin sapı işlevlerini de etkileyebilir (4). Başığrısı ise ataklar halinde ortaya çıkan, 4-72 saat süren, başın bir yarısında lokalize, kişinin iş yapmasını engelleyen, fiziksel aktivite ile artan, zonklayıcı, orta şiddette / şiddetli ağrıdır. Ağrı enseden veya göz çevresinden başlayarak yayılır, bazen çift taraflı olabilir. Ağrıya bulantı ve / veya kusma, ışık, ses ve kokudan rahatsızlık eşlik edebilir. Postdrom fazında ise başığrısı giderek azalır ve kaybolur. Ancak yerini yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, duyuş durum değışikliğı, iştahsızlık, mental zorluk gibi yakınmalar alır (5,6).

Migren genetik yatkınlığı olan bireylerde multifaktöryel olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Etiyoloji tam olarak bilinmese de patogeneş konusunda yapılan çalışmalarda, trigeminal vasküler sistemin aktivasyonunun migren başığrısının temelini oluşturduğı anlaşılmıştır. 1980' lerin sonunda migren patofizyolojisi ile ilgili vasküler, nöronal teoriler yerini nörovasküler teoriye bırakmıştır (7).

Migrenli bireylerde, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon, nöronal voltaja bağımlı kalsiyum kanal fonksiyonlarında değişiklik, magnezyum eksikliği gibi faktörlerle ortaya çıkan nöronal eksitabilite ve bunun sonucunda spontan depolarizasyona eğilim vardır. Trigeminal vasküler nosiseptif aktivasyon ve meningeal kan damarları aktivasyonu sonucu salgılanan nöropeptidler ile nörojenik inflamasyon oluşur (8,9).

Migren aurası ve baş ağrısı sırasında hipotalamus ve beyin sapının rolünden de bahsedilmelidir (10). Serotoninin migren atağı üzerindeki etkilerinin ortaya konulması, özellikle akut atak tedavisinde kullanılmasını sağlamıştır. Serotonin damarlarda hem konstriksiyon hem de dilatasyon yapmakta ve atak sırasında artış göstermektedir (11,12).

Migren tedavisi, atak tedavisi ve profilaktik tedavi olarak ikiye ayrılır. Atak tedavisinde NSAID' ler, ergo preparatları, triptanlar yer alırken, profilaktik tedavide ise beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, antikonvülzan ve antidepresan grubu ajanlar yer alır (13).

Bazı migren hastalarında atakların sıklığında, süresinde artma ve günlerce devam etmesi şeklinde progresyon görülmektedir. Bu durum kronik migren (KM) olarak tanımlanır. Uluslar Arası Baş ağrısı Topluluğunun (International Headache Society, IHS) son sınıflamasına göre KM; en az 3 aydır bir ayın 15 gün veya daha fazlasında baş ağrısının olduğu ve bu ağrılardan 8' inin migrenöz karakterde özellikler taşıdığı veya migrene özgü tedaviye yanıtı baş ağrısı şeklinde tanımlanmıştır (14).

Kronik migrenin patogenezinin farklı olduğu öne sürülmektedir. Bu görüşlere göre, kronik migrende biyokimyasal düzeyde glutamat, glisin gibi transmitterler ve tirozin metabolizmasında değişiklikler görülmektedir (15). Fonksiyonel açıdan da migren atağı sırasında gelişen santral sensitizasyonun, atakların sıklığı ile süreklilik kazanması

sonucunda allodiniyi ve kronik migreni oluşturduğu kabul görmektedir (16).

Kronik migrenin dünya genelinde görülme sıklığı yaklaşık % 1-3 oranındadır (17,18). Ülkemizde ise migren görülme oranı % 16,4 olup bu kişilerin de yaklaşık % 10' u kronik migrenlidir. Kronik migren sosyal yaşamı, fiziksel ve mesleki performansı büyük ölçüde etkiler, psikiyatrik ve kardiyovasküler hastalıklarla ve obeziteyle birlikteliği de sıktır (19).

Kronik migrenli tüm hastalar tedavi edilmelidir. Tedavisinde çoklu bir yaklaşım gerekmektedir. Eğitim, sosyal destek, beklenti düzeyinin optimizasyonu ve yakın takip yanı sıra yaşam tarzında düzenlemeler (uyku, diyet, alkol, kahve gibi) önem taşır. Psikiyatrik değerlendirme ise birçok kronik migrenlide gereklidir (20). Profilaktik tedavide kullanılan ilaçlar migren profilaksisinde kullanılan ilaçlar ile aynıdır. Beta blokör ajanlar (propranolol, metoprolol), kalsiyum kanal blokörleri (verapamil, flunarazin), antikonvülzan ilaçlar (valproik asit, topiramet, gabapentin), antidepresanlar (amitriptilin, serotonin geri alım inhibitörleri) kullanılmaktadır (21). Topiramet, KM tedavisinde günümüzde en sık kullanılan ilaçların başında gelmektedir (22).

Onabotulinum toksin A' nın (BoNT-A) migren üzerindeki olumlu etkileri ilk olarak, blefarospazm tedavisi alan hastalarda görülmüştür. 2010'da yayınlanan PREEMPT (Phase 3 Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) çalışması, BoNT-A' nın KM tedavisinde güvenli olduğunu, iyi tolere edildiğini, başağrılı günlerin sayısını olumlu yönde etkilediğini ve yaşam kalitesini arttırdığını göstermiştir. Eylül 2011' de ise BoNT-A, FDA tarafından kronik migren tedavisi için onaylanmıştır (23,24,25).

BoNT-A'nın KM' deki etki mekanizmasının, kolinerjik terminallerden nörotransmitter salınımını baskılayarak kas kontraksiyonunu engellemekten çok daha farklı olduğu tespit edilmiştir.

Lokal enjeksiyonu takiben, deriyi innerve eden trigeminal sinir uçlarının içine girer. Aksonal transport mekanizmaları ile retrograd olarak trigeminal gangliona ulaşır. Ulaştığı yerde CGRP (calsitonin gene related peptid) ve P maddesi gibi nöropeptitlerin salınımını baskılayarak profilaktik etkiyi oluşturur (26, 27).

Bu çalışmada daha önce medikal profilaktik tedavi almış ancak fayda görmemiş KM hastalarında, BoNT-A' nın baş ağrısının şiddeti ve günlük yaşam aktivitelerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca aylık baş ağrılı gün sayısı, aylık atak sayısı ve analjezik / triptan kullanım sayısı üzerine olan etkilerinin de gösterilmesi hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Migren

2.1.1 Migren Tanım ve Tarihçesi

Migren; sık tekrarlayan, zonklayıcı baş ağrısı ve eşlik eden semptomlarla karakterize, yaşam kalitesi ve iş gücünde önemli kayıplara neden olan nörolojik hastalıktır (2). Toplumda sık görülen migren baş ağrısı, Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre en sık görülen üçüncü yakındır. Özürlülükte yedinci sırada yer almaktadır (28).

Fransızca 'migraine' kelimesi 'megrim'den türemiş olup, günümüzde migren olarak kullanılmaktadır (29). Latince 'hemicrania'/'hemigranea' sözcüklerinden köken almaktadır. Baş ağrısına dair ilk bilgiler milattan önce 3000 yıllarına kadar uzanabilmektedir. Baş ağrısını anlatan ilk yazılı kaynak bir Sümer epik şiiridir. Milattan önce 2500'den kalma bir Ebers Papirüsünde migren tanımlanmıştır. Trepnasyon, başı tanrıların isimlerinin yazılı olduğu sıkı bir bezle sarmak gibi yöntemler tarihte denenmiş migren tedavileri arasındadır. Hipokrat milattan önce 400 yılında vizüel aurayı tanımlamıştır. Kapadokyalı Aretaeus milattan sonra 2. yüzyılda yaptığı klasik tanımlamalarıyla migren baş ağrısının kâşifi kabul edilir. Thomas Willis 1683'te bir vaka üzerinde prodrom ile başlayan kusmaların eşlik ettiği periyodik baş ağrıları tanımlamıştır. Forthergill, 1778'de görsel auraları tanımlamıştır. Liveing, 1873'te migrenin nöral teorisini ortaya koymuş ve otonom bir bozukluk olduğundan bahsetmiştir. Migren tedavisinde ergot türevi kullanımının bilgileri ise 1883 yılında Almanya'da literatüre girmiştir. Stool tarafından 1918'de ilk saf ergot alkaloidi olan ergotamin kullanılmıştır. Put Humphrey ve arkadaşları tarafından sumatriptan geliştirilmiş ve günümüzde kullandığımız triptanların etki mekanizması ortaya çıkmıştır. 1925'te Alman anestezi uzmanları Ferdinand ve Walter Huneke, yanlışlıkla enjekte ettikleri procainli (kısa etkili lokal anestezi) preparatla kız kardeşlerinin migreninin iyileştiğini fark etmiş, sonraki

yıllarda procaini tedavi amaçlı kullanmışlar ve böylece nöral terapinin babası olmuşlardır. 1930' ların sonunda Graham ve Wolf migren patogenezinde 'vasküler kuram'ı oluşturmuştur. 1940' larda tavşanlarda kortikal yayılan depresyon dalgası tanımlanmış, 1980' lerde Olesen ve arkadaşları bölgesel kan akımı çalışmalarında saptadıkları posteriordan anteriora yayılan oligeminin yayılım hızını saptamışlardır. 1980' lerin sonunda bu hipotez 'nörovasküler teori' olarak geliştirilmiştir (30).

2.1.2 Migren Epidemiyolojisi

Dünyada yaklaşık migren görülme sıklığı % 10-15 olarak bildirilmiştir. Dünyada migren ile ilgili prevalans çalışmaları ilk olarak Avrupa ile Amerika'da yapılmış, ayrıca bazı Asya ve Afrika ülkelerinde de yürütülmüştür. Asya ve Afrika toplumlarında migren yaygınlığı batı toplumlarına kıyasla daha düşüktür. (Hong Kong'da % 1,5, Suudi Arabistan ve Etiyopya'da % 3) Ancak Japonya ve Malezya'da da batı ülkelerinin prevalans değerlerine yakın rakamlara ulaşılmıştır (Japonya % 8, Malezya % 9) (31). ABD'de yapılan çalışmalarda ise; her 10 kadından 7' sinin ve her 10 erkekten 6' sının migren hastası olduğu belirtilmiştir (32).

Migrenin yaygınlığı ırklara göre de değişim göstermektedir. Örneğin beyaz Amerikalılarda migrenin yaygınlığı % 20,4 iken Afrika Amerikalılarda % 16,2 ve Asya kökenli Amerikalılarda % 9,2 olarak bulunmuştur. Genellikle sosyo-ekonomik düzeyi gelişmiş ülkelerde görülen migrenin, sosyo-ekonomik düzeyi düşük ülkelerde de büyük bir halk sağlığı sorunu oluşturmaya başladığı belirtilmiştir (33).

Ülkemizde ise yapılan Türk Başağrısı Epidemiyolojisi çalışması verilerine göre, 15-55 yaş grubunda migren sıklığı % 16,4 olarak bildirilmiştir. Bölgesel olarak bakıldığında ise; Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde yaygınlık % 11,4 - 14,7 arasında değişmekte

buna karşılık Ege, Akdeniz ve Doğu - Güneydoğu Anadolu'da bu değer artmakta ve yaygınlık % 20,6 - 24,0 gibi değerlere ulaşmaktadır (19).

Migren yaygınlığı kronolojik ve hormonal faktörlerden etkilenmektedir. Büyük oranda cinsiyete ve yaşa bağlı olan migren tüm dünyada yaklaşık olarak erkeklerin % 6' sını, kadınların ise % 15'inde görülmektedir. Puberteden önce, migren prevalansı erkeklerde hafifçe daha fazladır. Puberte ile birlikte migren görülme sıklığı kadınlarda artar (34).

Migren prevalansı 40 yaşından sonra azalmaya başlar, 65 yaş üstü bireylerde genelde atak sıklığında ve şiddetinde belirgin azalma beklenir. Gebelerde ise ilk trimester sonrası atak sıklığı ve miktarında azalma beklenmektedir. Ancak gebelik sırasında ve postpartum dönemde ilk migren atağıyla da karşılaşılabilir (35).

2.1.3 Migren Fizyopatogenezi

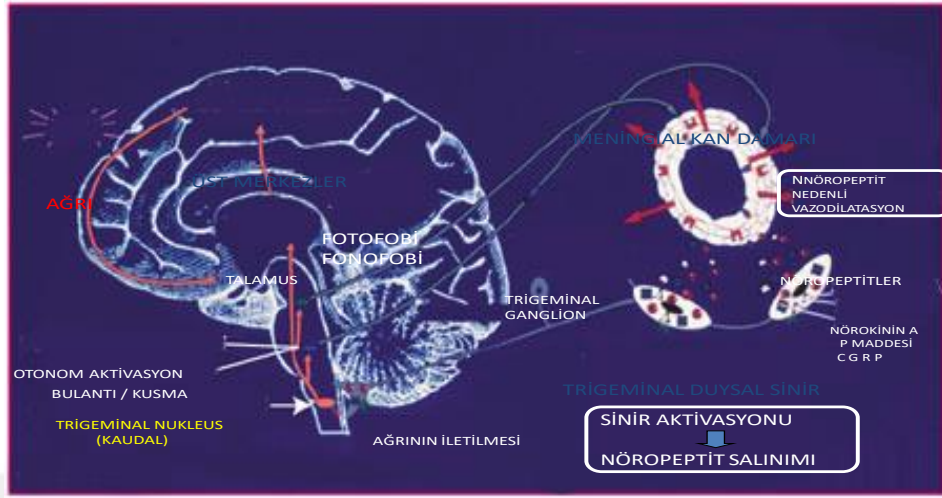
Günümüzde migren için tek bir hipotezden bahsetmek doğru değildir. Migren baş ağrısı, genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve / veya ekzojen faktörlere bağlı olarak nöronal vasküler olaylar zinciri sonucu epizodik olarak meydana gelmekte ve trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu migren baş ağrısının temelini oluşturmaktadır (7).

Kranial damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıkmasını destekleyen vasküler teorinin aksine, nörovasküler teoriye göre nöronal aktivasyonun bir sonucu olarak vasküler değişiklikler görülmektedir. Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmakta, bu durum daha fazla trigeminal sinir aktivasyonu ve ağrıya yol açmaktadır (9).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ve Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları, migren atağında kortikal-okspital yapılar kadar beyin sapı yapılarının da aktive olduğunu işaret etmektedir. Oksipital korteks, periakvaduktal gri cevher, mezensefalik

retiküler formasyon, rafe nukleusları, lokus seruleus migren merkezi olarak bilinmektedir (36,37,38). Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon, nöronal voltaja bağımlı kalsiyum kanal fonksiyonlarında değişiklik, magnezyum eksikliği, nitrik oksid (NO) sentezinde artış gibi faktörlerle buralardaki nöronlar hipereksitabl nöronal yapılar haline gelirler. Herhangi bir tetikleyici ile kortikal nöronal yayılan depresyon dalgasını (CSD) oluştururlar. CSD, tüm nöron ve glia hücrelerini etkileyen, gri cevherde 2-6 mm hızla ilerleyen bir depolarizasyon ve buna eşlik eden nöronal aktivitede depresyon dalgasıdır. CSD, aura fazından sorumludur. İnsan beyinde genellikle bir veya birkaç girusu içerecek şekilde yayılabilir ve tuttuğu bölgeye göre görsel, sensorimotor veya lisan ile ilgili belirtilere neden olur (39,40,41).

Aurayı takiben veya aurasız olarak ortaya çıkan migren baş ağrısı sırasında, trigeminal ve üst servikal sinirlerde önce aktivasyon ve sonra duyarlılaşma meydana gelir. Trigeminal ve servikal sinirlerin bu aktivasyonu sırasında sinir uçlarından CGRP, Pitüiter adenilat siklaz aktive edici polipeptit (PACAP), P maddesi, Vazoaktif intestinal peptid (VIP) gibi vazodilatatör maddeler salınır (vazodilatasyon fazı). Bunun sonucunda dural ve pial damarlarda dilatasyon, plazma proteinlerinin ekstravazasyonu ve dural mast hücrelerinin degranülasyonu ile karakterize steril nörojenik inflamasyon tablosu oluşur ve baş ağrısının zonklayıcı karakteri ortaya çıkar. Bu sırada duyarlılığı artan perivasküler sinir uçları (periferik sensitizasyon) baş hareketi veya nabız vuruları gibi mekanik uyarılarla da ateşlenmeye başlar. Bunu hastalar 'kafamın içinde kalbim atıyor', 'öne eğilince beynim gözlerimden dışarı akıyor' gibi sözlerle ifade ederler (42,43,44).



Şekil 1: Trigeminovasküler sistemin aktivasyonu

Trigeminal ve servikal nosiseptif aferentler, psödounipolar tiptedir ve hücre gövdeleri trigeminal gangliondadır. Medulla oblongata düzeyinden üst servikal medulla spinalis segmentlerine uzanır ve beyin sapında trigeminal nükleus kaudaliste (TNC) sinaps yaparlar. Burada yavaş, künt ve yanıcı tipte ağrıya duyarlı C tipi liflerin ve mekanik, termal uyarılara, hızlı, keskin, batıcı ağrıya duyarlı A tipi liflerin nöron gövdeleri birbirlerine yakın yerleşmiştir. Aktive olan trigeminal nosiseptörlerden salınan CGRP, A tipi nöronları aktive eder ve PACAP ve sitokinler gibi inflamatuvar moleküller salınır. Bu bir çeşit sinyal amplifikasyonuna neden olur ve aktivasyonun şiddetini farklı tipte daha çok hücreye yayarak artırır, bu nedenle baş ağrısının şiddeti giderek artar. Ayrıca salınan CGRP, yine trigeminal gangliodaki uydu glia hücrelerini uyarır ve NO salınır. Salınan NO, CGRP salan nöronlara geri dönerek CGRP salınımını daha da arttırıcı bir pozitif feedback döngüsü oluşturur (45,46,47,48).

Salınan CGRP, hem C-liflerine hem de A liflerine ait presinaptik terminallerdeki reseptörlerine bağlanarak sinaptik boşluğa glutamat salınımını artırır, bu şekilde hem birincil nöronlardaki aktivasyonu genişletir hem de ikincil nöronlarda eksitatuvar nörotransmisyonu teşvik

eder. Bir süre sonra ikincil nöronlar çok daha düşük sinaptik input ile ateşleyebilir hale gelir. Hatta birincil nöron uyarısından bağımsız olarak da ateşlemeye başlayabilir ve bu şekilde santral sensitizasyon ortaya çıkar. TNC'nin sensitizasyonu, baş bölgesinde allodini, yani normalde ağrılı olmaması gereken dokunma duyusunun ağrı oluşturması ile sonuçlanır (49,50,51).

TNC ve superior salivatör nükleus arasındaki bağlantı ile dural kan damarlarının etrafındaki parasempatik liflerden asetilkolin ve NO salınır ve bu refleks devrede dural vazodilatasyona ve nörojenik inflamasyona katkıda bulunur. TNC'deki ikincil nöronların aktivasyonu sonrasında ventral posteromedial talamik nükleus, somatosensör korteks, insula, limbik yapılar ve hipotalamusta da aktivasyon görülür. Bunlar migrenöz baş ağrısının algılanmasının yanı sıra, emosyonel (duygudurum değişiklikleri), hipotalamik (hastalık hissi) ve otonomik belirtilerin de ortaya çıkmasına neden olur. Talamustaki sinaptik bağlantılardaki sensitizasyon tüm vücut (ekstrasefalik) allodinisine neden olurken, hem trigeminal hem de retinal uyarı alan nöronların sensitizasyonu ise fotofobinin temelini oluşturur (2,52,53).

Meninksler gibi, trigeminal ganglion da kan beyin bariyerinin bulunmadığı ve farmakolojik ajanların hedefine açık bir bölgedir. TNC ise, kan-beyin bariyeri nedeniyle bu bariyeri geçemeyen birçok farmakolojik ajanın erişimine kapalıdır (54).

Beyin sapındaki raphe çekirdeği kaynaklı serotonerjik sistemin de migren patofizyolojisiyle ilişkisi bilinmektedir (55). Serotonin hem periferik hem de santral etkileri vardır (11). Serotonin 5 hidroksitriptamin (5 HT) reseptörleri üzerinden etki eder. 5 HT 1a, 5 HT 1b, 5 HT 1d, 5 HT 1e, 5 HT 1f, 5 HT 2a ve 5 HT 2b olmak üzere yedi tane reseptörü bulunmaktadır. Serotonin yerine göre ve etkilediği reseptöre göre, vazokonstriktör veya vazodilatatör etkilidir (56). Migrenli hastalarda, atak başlangıcında alınan kanda serotonin konsantrasyonunda belirgin artış

ve atak sonrası ise idrarda serotonin yıkım ürünleri olduğu gösterilmiştir. Ataklar arası dönemde ise kanda serotonin düzeyi düşerken, serotonin metabolit düzeyleri yükselmektedir (57).

Migren patofizyolojisinde magnezyumun önemi de tespit edilmiş olup migrenlilerde serebral ve sistemik magnezyum eksikliğini destekleyen kanıtlar vardır. Magnezyum eksikliği mitokondriyal oksidatif metabolizmada anormalliğe neden olarak N-metil-D-aspartat reseptör fonksiyonunda artışa ve nöronal hipereksitabiliteye yol açar (58,59).

2.1.4 Migren Genetiği

Günümüzde migren, kompleks genetik özellik gösteren, heterojen bir hastalık olarak kabul edilmektedir (60). Yoğun araştırmalara rağmen şu an için sadece migrenlilerin çok küçük bir oranını oluşturan ve karakteristik bir kliniği olan ailesel hemiplejik migrenin (FHM) genleri bulunabilmiştir. Çok daha sık görülen aurasız migren formlarının genlerine henüz ulaşamamıştır (61).

Migrenli olguların birinci derece akrabalarında migren görülme riski migrenin toplumdaki sıklığına göre 2-3 kat daha fazladır. Bu oran auralı migrende aurasız migrene göre daha fazladır. Migrende ailesel kümelenme kanıtlanmış olsa da, genetik kalıtım paternleri çok farklıdır. Bazı ailelerde otozomal dominant iken, bazılarında otozomal resesiftir (62). Çalışmalarda monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre daha yüksek oranda migren görüldüğü tespit edilmiştir (63).

Familyal hemiplejik migren (FHM) genetiğinin ortaya konulması ile son yıllarda migren genetiği çözülmeye başlanmıştır. FHM, otozomal dominant kalıtılır. Ondokuzuncu kromozomdaki (19p13) patolojik genin ürünü olarak nöral kalsiyum kanal protein mutasyonu tespit edilmiştir. Voltaj kapılı P/Q tipi bir kalsiyum kanalının alfa-1-A subünitesi (CACNA1A) bu gen tarafından kodlanmaktadır. CACNA1A

geninin mutasyonlarının ayrıca epizodik ataksi tip 2 ve spinocerebellar ataksi tip 6 ile de ilişkisi gösterilmiştir (64,65).

Gardner ve arkadaşları, 1997 yılında 1. kromozomda (1q31) tanımlanmış bir başka FHM fenotipini göstermiştir. Bu gen nöronal kalsiyum kanalı alfa-1-E subuniti ile ilişkilidir. 2003 yılında 1q21-q23 lokusunda sodyum / potasyum pompası (ATP1A2) kodlayan bir gen gösterilmiştir. Ayrıca 2q24 kromozomunda sodyum kanal subunitini kodlayan gende de mutasyon tespit edilmiştir. Ek olarak 50 Finladiya'lı ailede kromozom 4q24 lokalizasyonunda auralı migren kliniği ile seyreden mutasyon tanımlanmıştır (8). Kromozom 2q24'te voltaj kapılı sodyum kanalı geni (SCN1A) ile ilişkili missense mutasyon gösterilmiştir. Aynı mutasyonunun epilepsi ile de birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Gösterilen bu mutasyonlar migren ya da aura diye tanımladığımız nörolojik semptomların kanalopati sebebiyle ortaya çıktığını desteklemektedir (66).

Öte yandan bu genlerin diğer migren fenotipleri için anlamlı bir yatkınlık bölgesi oluşturmadıkları görülmüştür. Birkaç çalışmada 19p13 bölgesinde bir loküsün auralı migrene yatkınlık ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak bu bölge CACNA1A' dan farklıdır (67).

Migren genetiği araştırmalarının sık görülen migren formlarının genlerini aydınlatması, spesifik tanı ve tedavi açısından önem taşımaktadır. Dünya Sağlık Örgütüncü en ciddi kısıtlılık nedenleri arasında sayılan ve önemli bir kişisel ve toplumsal problem oluşturan migren için toplumlar arası farklılıklar nedeniyle her toplumun genetik araştırmalarını kendi yapması önerilmektedir.

2.1.5 Migren Tanı Kriterleri ve Sınıflaması

Migrende tanı başağrısı ve atak sırasındaki klinik özelliklere göre yapılmaktadır. Başağrısı sınıflaması ilk defa 1962' de Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü Ad Hoc Komitesi tarafından yapılmış ve bu

sınıflama 1988' de IHS tarafından değiştirilmiştir (8). Sonrasında ilki 2004, ikincisi 2013' te olmak üzere revize edilmiştir. 2013' te 'The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (beta version)' ve 2018' de ise ICHD-3 yayımlanmıştır. Son sınıflamada başağruları primer başağruları, sekonder başağruları ve ağrılı kraniyal nöropatiler, diğer yüz ve başağruları olarak başlıca üç grupta ele alınmaktadır. Primer başağruları; migren, gerilim tip başağrısı, trigeminal otonom sefaljiler ve diğer primer başağruları (primer öksürük başağrısı, primer egzersiz ilişkili başağrısı, seksüel aktivite ilişkili başağrısı, gökgürültüsü başağrısı, soğuk ile tetiklenen başağrısı, dışarıdan uygulanan basınca bağlı başağrısı, hipnik başağrısı, nummuler başağrısı, yeni günlük ısrarlı başağrısı, primer saplanıcı başağrısı) şeklinde sınıflandırılmıştır (68). IHS, migreni de klinik özelliklerine göre sınıflandırmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: IHS' nin migren sınıflaması

1. Migren
1.1 Aurasız migren
1.2 Auralı migren
1.2.1 Tipik auralı migren
1.2.1.1 Başağrısı ile birlikte tipik aura
1.2.1.2 Başağrısız tipik aura
1.2.2 Beyin sapı auralı migren
1.2.3 Hemiplejik migren
1.2.3.1 Familyal hemiplejik migren (FHM)
1.2.3.1.1 Familyal hemiplejik migren tip 1(FHM1)
1.2.3.1.2 Familyal hemiplejik migren tip 2(FHM2)
1.2.3.1.3 Familyal hemiplejik migren tip 3(FHM3)
1.2.3.1.4 Familyal hemiplejik migren, diğer lokalizasyonlar
1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren
1.2.4 Retinal migren
1.3 Kronik migren
1.4 Migren komplikasyonları
1.4.1 Migren statusu
1.4.2 İnfarktsız uzamış aura
1.4.3 Migrenöz infarkt
1.4.4 Migren aurasının başlattığı nöbet
1.5 Olası migren
1.5.1 Olası aurasız migren
1.5.2 Olası auralı migren
1.6 Migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
1.6.1 Tekrarlayıcı gastrointestinal rahatsızlık
1.6.1.1 Siklik kusma sendromu
1.6.1.2 Abdominal migren
1.6.2 Benign paroksizmal vertigo
1.6.3 Benign paroksizmal tortikollis

Aurasız migren, daha önceleri klasik migren, olarak isimlendirilmiş olup en sık görülen migren tipidir. Tanısı için tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddette, eforla artan, bulantı kusma, fonofobi ve fotofobinin eşlik ettiği beş başağrısı atağı yeterlidir. Atakların en az 4 saat en fazla 72 saat sürmesi beklenir (Tablo-2). Bütün

migren tiplerinde olduğu gibi mevcut baş ağrısına sebep olacak ikincil nedenler veya açıklayabilecek ek bir hastalık olmaması gerekir. Menstrual migrenle birlikteliği sıktır. Aurasız migren diğer ölçütlerini karşılayan fakat beş ataktan daha az atağı olanlar olası aurasız migren olarak adlandırılır (28).

Tablo 2: IHS' nin aurasız migren tanı kriterleri

A. Geçmişte B-D kriterlerini karşılayan en az beş atak geçirmiş olmak
B. Baş ağrısı ataklarının 4-72 saat sürmesi (tedavisiz ya da tedavisi başarısız olan)
C. Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerden 2 ve fazlasını içermesi
1. Tek taraflı yerleşim 2. Zonklayıcı karakter 3. Orta veya ağır şiddette ağrı 4. Rutin fiziksel aktiviteyle ağrının şiddetlenmesi ve aktivitelerden kaçınma
D. Ağrıya aşağıdaki semptomlardan 1 ya da fazlasının eşlik etmesi
1. Bulantı ve / veya kusma 2. Fotofobi ve fonofobi
E. Başka bir hastalıkla açıklanamaması

Auralı migren, 'klasik veya komplike migren' olarak da bilinir. Vizüel, duyuşsal, konuşma, motor, beyin sapı veya retinal bozukluklardan en az birini içeren aura vardır. Aura 5-60 dakika arasında sürer. Birden fazla aura mevcut ise birbirini takip edebilir. En geç bir saat içinde baş ağrısı başlar. Belirtilen özellikleri taşıyan en az iki atak tanı için yeterlidir. Afazi unilateral aura olarak kabul edilir. Tüm migren tipleri tanısında olduğu gibi sekonder nedenler ekarte edilmeli, mevcut klinik durum başka bir sebeple açıklanamamalıdır. (Tablo-3). Auralı migren; tipik auralı migren, beyin sapı auralı migren, hemiplejik migren, retinal

migren alt tiplerini içermektedir. Bir saatten uzun süren auralara 'uzamış aura' denir ve 72 saatten kısa sürmesi beklenir. Erişkin olgularda uzamış aura, infarkt açısından kuşku uyandırmalıdır (68).

Tablo 3: IHS' nin auralı migren tanı kriterleri

A. B - C kriterlerini içeren en az iki atak
B. Tam düzelen aşağıdaki aura semptomlarından bir veya daha fazlası 1. Görsel 2. Duyusal 3. Konuşma ve / veya dil 4. Motor 5. Beyin sapı 6. Retinal
C. Aşağıdaki altı özellikten en az üçü 1. En az bir aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede ortaya çıkması 2. İki veya daha fazla aura semptomu birbiri ardı sıra görülebilir. 3. Her bir aura semptomu 5 - 60 dakikada biter. 4. En az bir aura semptomu unilateraldir. 5. En az bir aura semptomu pozitif bulgu içerir. 6. Aura 60 dakika içinde başlayan baş ağrısı ile birlikte olabilir.
D. Başka bir baş ağrısı sendromu ile ilişkili olmaması ve geçici iskemik atağın dışlanmış olması

Tipik auralı migrende görülen aura; vizüel, duyusal ve / veya lisan bozukluğu şeklinde ve tamamıyla geri dönüşümlü olmalıdır. Motor, beyin sapı ve retinal semptomları içeren auralar olmamalıdır. Aura Tablo-3' teki özelliklerden en az ikisini karşılamalıdır.

Tipik baş ağrılı aura, tipik auralı migrenin tüm kriterlerini karşılar, baş ağrısı tipik migren karakterinde olabilir veya olmayabilir (28).

Tipik başağrısız aura, tipik auralı migren özelliklerini taşır, ancak aura ile ilişkili olarak 60 dakika içinde başağrısı başlamaz (69).

Beyin sapı auralı migren, 'baziler arter migreni', 'baziler tip migren' olarak da bilinmektedir. Dizartri, vertigo, tinnitus, hipoakuzi, diplopi, ataksi, bilinç değişikliği gibi beyin sapı sendromlarından en az ikisi görülür. Retinal ve motor semptomları içeren aura görülmemesi şartı mevcuttur. Daha çok genç erişkinlerde görülmektedir (70).

Hemiplejik migren, klasik auralı migrene ek olarak motor semptomları içeren aura varlığını gerektirir. Motor güçsüzlük bir haftaya kadar uzayabilir. Birinci veya ikinci derece akrabalarda hemiplejik migren olması durumunda FHM olarak kabul edilir. FHM tip 1'de CACNA1A, tip 2'de ATP1A2, tip 3'de SCN1A gen mutasyonları tespit edilmiştir. Sık görülen bu mutasyonların gözlenmediği ailesel özellik taşıyan hasta grubu 'diğer lokalizasyonlar' alt başlığında sınıflanmaktadır (64,66). Sporadik hemiplejik migrende aile öyküsü yoktur. Bu nedenle ayırıcı tanı yapılmalıdır. Özellikle geçici başağrısı ve beyin omurilik sıvısında lenfositozlu nörolojik defisit sendromundan (HaNDL) ayırt edilmelidir (71).

Retinal migren, migrenöz başağrısı ile birlikte görme kaybı, skotom, ışık parıldamaları gibi pozitif ve negatif fenomenleri içeren monoküler görme bozuklukları olması durumudur. Tamamen geri dönüşümlü ataklardır. Bazı hastalarda hemianopi gözlenebilir veya takip eden migrenöz başağrısı olmayabilir (70).

Migren komplikasyonları; migren statusu, enfarktsız uzamış aura, migrenöz infarkt, migren aurasının başlattığı nöbet alt tiplerini içermektedir (72).

Migren statusu, migren atağının 72 saatten uzun sürmesidir. Migren statusu kabul edilen hastanın uyku sebebiyle başağrısı hissetmemesi veya ilaç kullanımına bağlı olarak başağrısında geçici 12

saat süren bir ağrısız dönemin varlığı status demek için engel teşkil etmemektedir. Auralı veya aurasız migren olabilir (72).

Enfarktsız uzamış aura, 1 hafta ve daha uzun süren devamlı aura olması ve hastanın nörogörüntülemesinde infarkt bulgusu olmamasıdır.

Migrenöz infarkt, daha önceden auralı migreni olan bir hastada nörogörüntülemede gösterilmiş iskemik beyin lezyonu ile ilişkili bir veya daha fazla aura semptomunun olmasıdır. Aura bir saatten fazla sürer. Daha çok genç kadınlarda ve posterior sistemde görülmektedir. Auralı migren hastalarında iskemik inme riskinde artış gösterilmiştir. Ancak aura tipi ve sıklığı ile ilişkisi net bilinmemektedir. Migrenöz infarkt, 'migren ve iskemik inme birlikteliği', 'migren kliniği ile birlikte iskemik inme', 'risk faktörü olan veya olmayan bireylerde migren ile indüklenen iskemik inme' olarak da farklı gruplarda ele alınmıştır (73,74).

Migren aurasının başlattığı nöbet, auralı migren tanılı bir hastada migren atağı sırasında veya 1 saat içinde epileptik nöbet olmasıdır. Epileptik nöbet sonrasında postiktal, interiktal veya preiktal dönemde migren benzeri baş ağrıları görülebilmektedir (75).

Olası migren, diğer migren alt tiplerini ve tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan ancak diğer primer veya sekonder baş ağrıları ile de açıklanamayacak migrenöz ağrılardır. Auralı veya aurasız olabilir (70).

Migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlar; tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluk, siklik kusma sendromu, abdominal migren, benign paroksizmal vertigo ve benign paroksizmal tortikollistir. Daha önceki sınıflamada çocukluk çağı periyodik sendromları olarak bilinmekteydi. Genellikle çocukluk çağında başlamakla birlikte erişkinlerde de görülmektedir (68).

Abdominal migren, okul çağı çocuklarında periumblikal veya orta hat yerleşimli karın ağrısı ile karakterizedir. Bulantı, kusma,

solukluk, anoreksi eşlik edebilir. Siklik kusma atakları, tekrarlayan ataklar halinde gelir. Benign paroksizmal vertigo kendiliğinden iyileşen, tekrarlayan kısa epizodik vertigo atakları ile karakterizedir. Nörolojik muayene, odyometri ve vestibular fonksiyon testleri normaldir. Benign paroksizmal tortikollis ise, 2-7 aylar arasında görülen, boynun bir tarafa doğru dönmesi (bazen gövde de eşlik eder) ve kısa süre sonra spontan olarak düzelmesidir. Ataklar dakikalar sürebileceği gibi iki haftaya kadar uzayabilir (76).

Menstural migrende; migren atakları sadece menstruasyon dönemlerindedir, menstruasyonla sıklığı artabilir veya premenstural sendromlara ek olarak görülebilir. Menstruasyondan iki gün önce ve üç gün sonrası 'perimenstural periyod' olarak kabul edilir. Üç ayda en az 2 perimenstural periyotta migren baş ağrısı olması 'menstural migren' olarak tanımlanır. Hem perimenstural dönemde hem de farklı zamanlarda olan migrene ise 'menstruasyonla ilişkili migren' denir. Patofizyolojisinde östrojen düzeylerinin azalması sonucu hipotalamusun, trigeminal reseptörler üzerinden baş ağrısını tetiklediği öne sürülmektedir. Bir başka mekanizma da bu dönemde serum prostaglandin ve melatonin düzeylerindeki artıştır (77).

2.1.6. Migren Kliniği

Migren atağı 4 farklı evreden oluşur. Bunlar; prodrom (haberci evre), aura, baş ağrısı evresi, ağrının bitişi ve ağrı sonrası (postdrom) dönemdir.

Tüm bu evreler arasındaki geçiş net olmadığı gibi, her hastada tüm evreler sırasıyla görülmek zorunda da değildir

a. Prodrom fazı: Baş ağrısı başlamadan saatler öncesinde ortaya çıkan nörolojik, psikolojik, otonomik, sistemik semptomlardır. Depresyon, hiperaktivite, konsantrasyon ve dikkat azalması, öfori, huzursuzluk, uykuya eğilim gibi mental durum değişiklikleri görülebilir.

Fotofobi, fonofobi, disfazi, esneme, aşırı uyku, sık görülen yakınmalardır. Bunlar dışında sık idrara çıkma, diyare, konstipasyon, üşüme hissi, aşırı yeme, sakarlık gibi yakınmalar da söz konusudur. Hastaların %50-60'ında prodrom fazı görülmektedir (78). Prodrom fazı frontal lob, hipotalamus ve santral noradrenerjik sistemler, locus ceruleus içeren birçok yapının etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (4).

b. Aura Fazı: Aura; bir atağın öncesinde, beraberinde ya da nadiren sonrasında gelişen fokal nörolojik defisitlerdir. Başağrısız aura atakları da görülebilmektedir. Aura, 5-20 dakika arasında gelişir ve genelde 60 dakikadan kısa sürmesi beklenir. Ancak daha uzun olduğu durumlar da mevcuttur. Aura; görsel, motor, duyuşal fenomenler şeklinde olmakla birlikte, dil ve beyin sapı işlevlerini de etkileyebilir. Migrenli hastaların %25-30' unda görülmektedir. En sık görsel auralar, ikinci sıklıkta pareteziler görülmektedir. Auralı migren atağının karotis diseksiyonu, epilepsi, geçici iskemik atak, arteriovenöz malformasyondan ayırımı için anamnez önemlidir (79).

Görsel auralar, pozitif ve negatif fenomenler şeklinde olabilir. Pozitif fenomenler; ışık parlamaları şeklinde olan fotopsi, teikopsi veya fortifikasyon spektrumu şeklinde olabilir. Titreşen ışıklardan oluşan bir yay, genişleyerek görme alanına yayılmakta, görme alanında kırık çizgiler, ışık çakmaları, renkli çizgiler görülmektedir. Negatif fenomenler ise görme alanının hemianopik, bazende altitudinal olarak etkilendiği bir görme bulanıklığı şeklindedir. Skotomlar sık görülmektedir. Çocuklarda metamorfopsi, mikropsi, makropsi şeklinde görsel algılama kusurlarına, hatta şekilli karmaşık olanlara, halusinasyonlara da rastlanılmaktadır (80). Bu semptomların oksipital lob görme korteksinin disfonksiyonu sonucu geliştiği ve CSD' nin başlangıç dönemi ile uyumlu olduğu düşünülmektedir. Aura, korteks boyunca hızla ilerleyen beyin kan akımı azalması ile açıklanır. Bu oligemi dalgası oksipital bölgeden başlar ancak

damar dağılımı ile uyumlu değildir. Oligemi fazını takiben hiperkapni gelişir. Hiperkapniye karşı otoregülasyon devreye girer. Ataklı hastalarda yapılan tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ve PET ile bu oligemi gösterilmiştir (40,41).

Parestezilerde uyusukluk elden başlayıp, yukarı kola yayılır, ardından yüze, dudaklara ve nadiren bacağa yayılır. Genelde 10-30 dakika içinde yavaşça yayılması nedeniyle epileptik bir fenomenden ayrılırken, düzelmeyen ilk tutulan bölgeden başlaması ile de iskemik bir ataktan ayrılabilir. Motor belirtiler genelde duyuşal yakınmalarla birlikte görülür, gerçek bir parezi nadirdir ve genelde tek taraflıdır. Motor aura % 18 oranında tanımlanmıştır. Bunun dışında afazi ve duyuşal ataksi gibi auralar da bildirilmiştir (81,82) .

c. Başağrısı Fazı: Migren için tipik olan başağrısı tek taraflı, zonklayıcıdır. Orta - ağır şiddettedir. Çocuklarda genellikle bilateral görülürken, erişkinlerin % 80-84' ünde unilateraldir. Bunun dışında bazı hastalarda bilateral olabilir, tek taraflı başlayıp yer değiştirebileceği gibi jeneralize de olabilir. Başağrısı genelde oksipital bölgeden başlar, frontotemporal bölgeye yerleşir. Bu süreç atak tedavisi için uygun bir dönemdir. Eforla aktivasyon gösterir. Öksürmek, hapşırma, öne eğilmek gibi kafa içi basıncını arttıran durumlarda başağrısı şiddetlenir. Ağrı, günün herhangi bir saatinde olabileceği gibi sabahları daha sık gözlenir. Erişkinlerde başağrısının ortalama süresi 4-72 saat iken, çocuklarda 1-48 saat arasındadır. Hastalar ağrı sırasında karanlık ve sessiz bir yerde yatmak isterler, efordan kaçınırlar (83). Bu evrede fonofobi, fotofobi, bulantı ve kusma atakları da görülür. Bulantı - kusma görülme oranı kadınlarda daha sıktır. Bulantı hastaların %90'ında görülürken, kusma sadece üçte bir hastada olur. Fonofobi, fotofobi, kokulardan hoşlanmama şeklinde artmış görsel ve duyuşal algılama mevcuttur (79) .

Başağrısına eşlik eden çeşitli sistemik belirtiler olarak iştahsızlık, tenezm, diyare, burun tıkanıklığı, solukluk, saçlı deride hassasiyet,

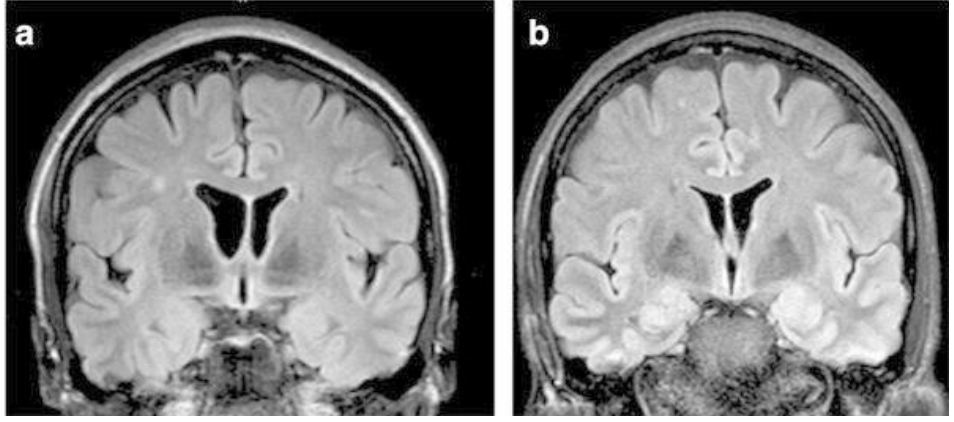
depresyon, yorgunluk, bellek bozukluğu ve vertigo görülebilmektedir. Ekstremiteler soğuk ve nemlidir (5). Başağrısı sırasında migren hastalarında kafatası derisinde veya ekstremiteler gibi ekstrasefalik bölgelerde allodini görülmektedir. Normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrılı ya da rahatsız edici şekilde algılanması şeklinde tanımlanan allodininin, trigeminal yolakların santral duyarılışması sonucunda olduğu düşünölmektedir (52,79) .

d. Postdrom Fazı: Bu dönemde başağrısı giderek azalır ve kaybolur. Ancak yerini yorgunluk, kayıtsızlık, konsantrasyon güçlüğu, duygudurum değişikliği, iştahsızlık, mental zorluk gibi yakınmalar alır. Başağrısı geçtikten sonra fotofobi, allodini görölmesi nöronal eksitabilitenin bir etkisi olarak kabul edilmektedir. Bazı hastalarda depresif bulgular ve yorgunluk görölrken, bazı hastalarda öfori görölebilir. Hastalar kendilerini tazelenmiş hissedebilirler (84).

2.1.7 Migren Tanı ve Ayırıcı Tanı

Migren hastalarında ataklı veya ataksız dönemde genel olarak nörolojik ve fizik muayene, laboratuvar değerleri normal sınırlardadır (3).

Migren tanısı için objektif bir tetkik yoktur. MRG ve bilgisayarlı tomografi (BT) daha çok ayırıcı tanıda önem arz eder. Bazı çalışmalarda migren hastalarında kraniyal MRG T2 kesitlerinde subkortikal sinyal artışı ve asemptomatik beyaz cevher lezyonlarının normal popülasyona göre daha sık olduğu belirtilmiştir. Auralı veya aurasız migren fark etmeksizin kadınlarda derin beyaz cevher lezyonları daha sık görölmektedir. (şekil-2) Migrenöz infarkt mevcut ise akut iskemik lezyonlar da gözlenmektedir (85).



Şekil 2: Koronal beyin MRG kesitlerinde beyaz madde değişiklikleri

Modern teknikler kullanılarak yapılan çalışmalarda fMRG ve PET gibi yöntemler daha çok migren fizyopatolojisini aydınlatmak amaçlı kullanılmıştır. Bu çalışmalarda migren hastalarında beyin sapı, hipotalamus, serebral fonksiyonlar, serebellum, talamus, insula gibi birçok bölgede aktivasyon gösterilmiştir (86). PET çalışmalarında dorsolateral pontin aktivasyon varlığı da gösterilmiştir (36).

Özellikle HaNDL ayırıcı tanısında lomber ponksiyon yapılması gereklidir. HaNDL, sekonder başağrılar grubunda yer alır ve iyi prognozlidir. Migrenöz başağrısı ataklarına hemiparezi, disestezi, hemiparastezi gibi nörolojik bulgular eşlik eder. Atak sırasında BOS'ta lenfositöz (>15hücre/ μ l) gözlenir (87,88).

Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati ile Subkortikal İnfarktlar ve Lökoensefalopati (CADASIL) migrenöz başağrısı nedeniyle migren ayırıcı tanısında önemlidir. Gittikçe kalıcı hale gelen nörolojik defisitler, migrenöz başağrısı ve tekrarlayan laküner infarktlarla seyreden herediter arteriyel hastalıktır. Kraniyal MRG' da lökoensefalopati görülür. Demans, psikiyatrik bozukluklar da tabloya eklenir (89).

Radyoterapi Sonrası İskemik İnme Benzeri Başağrısı Sendromu (SMART) tanımlanmıştır ve migren ayırıcı tanısında bulunur. Santral sinir sistemi malignitesine bağlı yapılan radyoterapiden sonra görülen

geri dönüşümlü migrenöz başağrısı atakları, afazi, güçsüzlük, görme bozukluğu gibi nörolojik defisitlerle seyreder (90,91).

2.1.8 Migren Tedavisi

Migrenin sıklığı, şiddeti ve hayat kalitesi üzerine etkisi hastadan hastaya göre değişkenlik gösterir. Bu sebeple tedavi hastaya göre planlanmalıdır. Hastalar başağrısı günlüğü tutarak tedavi sürecine dahil olmalıdır (29).

Migren tedavisi atak ve profilaktik tedavi olarak iki kısımda incelenir. Atak tedavisi ise ilaç ve ilaç dışı tedavi olmak üzere ikiye ayrılır.

A- Migren Atak Tedavisi:

A-1. İlaç Dışı Tedavi:

- **Bilgilendirme:** Hastanın hastalığın klinik gidişi, belirtileri ve tedavisi hakkında bilgilendirilmesidir.

- **Yaşam şeklinin düzenlenmesi:** Hastaya düzenli uyku ve beslenme, egzersiz, relaksasyon tekniklerinin uygulanması, atak sırasında karanlık ve sessiz odada istirahat etmesi önerilir.

- **Tetikleyicilerin farkında olma ve kaçınma:** Tetikleyiciler kişiden kişiye değişmektedir. Bu yüzden hastaların kendi ağrı tetikleyicisini belirlemesi ve bunlardan kaçınması gerekir (Tablo 4) (3).

Tablo 4: Atağı tetikleyici bazı faktörler

Stres Açlık Yüksek ses Uykusuzluk Yorgunluk Parlak ışık Menstruasyon,ovulasyon Keskin kokular Fazla uyumak Hava değişikliği Lodos Başa ani darbe Sigara Yüksek rakım Bazı ilaçlar (nitrit ve nitrat içeren ilaçlar,oral kontraseptifler)	Gıdalar Yağlı yiyecekler Çiğ soğan-sarımsak Çay, kahve, kola Alkol Çikolata Soğuk içecekler Mayalı yiyecekler Kırmızı şarap Fındık, fıstık Eski peynir, süt Salam, sosis Portakal, limon Vanilya
--	---

A-2. Farmakolojik Tedavi:

Farmakolojik tedavi başağrısı atağını sonlandırmak amaçlı yapılan 'atak tedavisi' ve başağrısı sıklığını azaltmak için yapılan 'profilaktik tedavi'yi içermektedir. Atak tedavisine mümkün olan en erken dönemde başlanmalıdır.

Akut tedavinin hedefi, başlamış olan atağın süresinin ve şiddetinin azaltılması, ideal olarak da sonlandırılmasıdır. Tedavinin amacı yalnız başağrısının değil, eşlik eden diğer belirtilerin de sonlanmasıdır. IHS' nin atak tedavi için önerisi, 2 saat sonunda başağrısının sonlanması ve 24-48 saat süresince başağrısı ve eşlik eden diğer belirtilerin tekrarlamamasıdır (92).

Tablo:5 Atak tedavisinde kullanılan ilaçlar

Basit ve kombine analjezikler, non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
Migrene özgü ilaçlar (triptanlar, ergot türevleri)
Anti-emetikler
Opioidler
Nöroleptikler
Diğerleri

1- Basit ve kombine analjezikler ve NSAİİ

Hafif - orta şiddetteki ataklarda etkin olup şiddetli ataklarda etkinlikleri sınırlıdır. Basamaklı tedavide ilk olarak basit analjezikler, daha sonra NSAİİ ve kombine preparatlar tercih edilirler. Sıklıkla tek başlarına ya da kafein veya anti-emetik bir ilaçla kombine şekilde kullanılırlar. Etkinliklerinin kısıtlı oluşu, kolay ulaşılabilirlikleri, tolerans gelişmesi ve verdikleri öforik hal nedeniyle özellikle kombine preparatların sık kullanımlarında ilaç aşırı kullanımına dikkat edilmelidir. Üç aydan daha fazla süreyle, kombine preparatların ayda 10 günden, diğer NSAİİ'lerin 15 günden fazla alınması öyküsünde ilaç aşırı kullanım başağrısı düşünülmelidir (Tablo 6) (93).

Tablo 6: Basit ve kombine analjezikler ve NSAİİ' lerin önerilen doz ve yan etkileri

İlaç ismi	Doz/mg	Yarılanma süresi	Yan etkileri
Asetil salisilik asit	650-1000	Kısa	Bulantı, dispepsi, ülser, diyare, hipertansif hastalarda kan basıncında artma, interstisyel nefrit, akut renal yetmezlik, kanama süresinde uzama, trombositopeni, agranülositoz , nadiren aplastik anemi
İbuprofen	400-1200	Kısa	
Naproksen	750-1000	Uzun	
Deksketoprofen	50	Uzun	
Flurbiprofen	100-200	Kısa	
Diklofenak	50-100	Kısa	
Metamizol	500-1000	Kısa	
Ketoprofen	30/iv 60/im	Kısa	
Etodolak	400-800	Kısa	
Asetaminofen	1000	Kısa	

2- Migrene özgü ilaçlar (triptanlar ve ergotamin türevleri)

Triptanlar, spesifik selektif 5HT_{1B/1D} agonistidirler. Orta ve ağır şiddetteki migren ataklarında kullanılırlar. Triptanların, klinik etkinliklerindeki farklılıklar farmakokinetik özelliklerinden kaynaklanmaktadır bu nedenle belirli bir triptan formundan yanıt alınmazsa diğerleri denenebilir. Ağrının ve hastanın özelliklerine göre triptan ve uygulama yolu seçilir (94). Triptanlar; hipertansiyonu olanlarda, koroner arter hastalığı riski yüksek olanlarda kullanılmamalıdır (Tablo 7) (95).

Ergotamin ve türevleri selektif olmayan 5-HT, alfa adrenerjik ve dopaminerjik aktivite gösterir. Yan etkileri bağlandıkları reseptörlere göre değişir ve triptanlara göre yan etkileri ve bağımlılık yapıcı etkileri fazladır. Orta ve ağır şiddetteki migren ataklarında etkinlikleri hafif veya orta derecededir. Oral kullanımı olan ergotamin tartaratin yalnız kafein veya kafein ve asetaminofen ile birlikte olan formları vardır. DHE' nin ise intravenöz, intramusküler ve nazal formları olup şu anda hiçbir formu ülkemizde bulunmamaktadır (Tablo 8) (96).

Tablo 7: Triptanların doz, yan etkileri ve kontraendikasyonları

Oral triptanlar	Doz/ mg	Günlük Maks. doz	Yarılanma ömrü (saat)	Dikkatli kullanım	Yan etkileri	Kontraendikasyonları
Sumatriptan	50	100	3	MAO inhibitörü son iki haftada kullanmamış olmalı	Ateş basması, halsizlik, sersemlik, baş dönmesi, bulantı, parestezi, ağız kuruluğu, disfaji Ek tat duyusu bozukluğu Ek enjeksiyon yerinde reaksiyon	SVH, periferik damar hastalığı, Prinzmetal anjina, kontrolsüz HT, gebelik, baziler ve hemiplejik migren, son 24 saatte ergo kullanımı Ek olarak nezle, grip, sinüzit
Naratriptan	2,5	5	6	-		
Zolmitriptan	2,5	5-10	3	MAO inhibitörü son iki haftada kullanmamış olmalı		
Eletriptan	40	80	4	Potent CYP3A4 inhibitörü ile kullanılmaz		
Frovatriptan	2,5	7,5	26	-		
Rizatriptan	10	30	2 ile 3	MAO inhibitörü son iki haftada kullanmamış olmalı		
Sumatriptan (nazal)	20	40	-	-		
Zolmitriptan (nazal)	2,5	5	-	-		
Sumatriptan (subkutan)	6	12	-	-		

Tablo 8: Ergotamin tartaratın özellikleri

İlaç	Doz/ mg	Maks. doz/atak	Yan etki	Kontraendikasyonları
Ergotamin tartarat+ kafein+ parasetamol	0,5-2	6mg/atak 10mg/hafta	Akut: Bulantı ve kusma, kramplar, tremor, anjina, parestezi Kronik: Periferik ve serebral vazokonstriksiyon HT, taşikardi, renal bozukluk	Gebelik, kontrolsüz HT, mitral darlık, iskemik SVO, periferik damar hastalığı, karaciğer veya böbrek hastalığı

3- Anti-emetik ilaçlar:

Bulantı ve kusmanın eşlik ettiği ağrı atağında kullanılır. Ayrıca mide ve barsak hareketlerinde yavaşlamayı önleyip ve ilaç emilimini artırarak ağrı kesicilerin etkisini yükseltirler (Tablo 9) (92).

Tablo 9: Anti-emetik ilaçlar

İlaç	Doz/ mg	Maks. doz/atak	Yan etki	Kontraendikasyonları
Metoklopramid	10-20	20	Sedasyon, huzursuzluk, akatizi, akut distonik reaksiyonlar	Gebelik, epilepsi, çocuklar
Trimetobenzamid	100-200	800	Sedasyon, huzursuzluk, akatizi, akut distonik reaksiyonlar	Gebelik, epilepsi, çocuklar

4- Nöroleptikler:

Klorpromazin, proklorperazin ve haloperidol gibi nöroleptikler; antiserotonerjik, antidopaminerjik ve alfa adrenerjik antagonist etkileri nedeniyle akut migren tedavisinde etkilidirler. Hem bulantı hem de ağrı üzerine etkinlikleri nedeniyle tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler (Tablo 10) (97).

Tablo 10: Nöroleptiklerin doz, yan etki ve kontraendikasyonları

İlaç	Doz/ mg	Maksimum doz/atak	Yan etki	Kontraendikasyonları
Klorpromazin	12,5- 25	50	Hipotansiyon, taşikardi, aritmî, baş dönmesi, istem dışı hareketler	Hipotansiyon, epilepsi
Proklorbenazin	5	10	Sedasyon, huzursuzluk, akatizi, akut distoni	Gebelik, epilepsi, çocuklar
Haloperidol	5	10	Sedasyon, huzursuzluk, akatizi	Gebelik, çocuklar

5- Opioidler:

Rutin migren tedavisinde yeri yoktur ve etkinliği konusunda yeterli çalışmalar bulunmamaktadır. En önemli endikasyonları, iskemik kalp hastalığı olan, triptanların veya ergotamin türevlerinin kullanımının kontrendike olduğu migrenlilerde atak tedavisidir. Migren statusu veya ilaçlara yanıt vermeyen ağrı ataklarında da kullanılabilirler. Bağımlılık oluşturma potansiyeli yüksektir (Tablo 11) (97).

Tablo 11: Opioidlerin doz, yan etki ve kontraendikasyonları

İlaç	Doz/mg	Maksimum doz/atak	Yan etki	Kontraendikasyonları
Meperidin	50-150 IM veya IV	300	Hipotansiyon, bulantı, kusma, baş dönmesi, sedasyon, konstipasyon, konfüzyon, solunum depresyonu, bağımlılık	Gebelik, kafa travması, solunum, karaciğer ve böbrek yetmezliği, MAO inhibitörü ile kullanımı
Morfin	5-15	30		
Tramadol	Oral (50 100mg) İV (100mg) Rektal (5mg)			
Butorfanol	Nazal 1	2		

Yetmiş iki saatten daha fazla süren ataklar migren statusu olarak kabul edilirler. Bu dönemde ağrısız dönemler olabilir ancak bunlar 3 saatten daha azdır. Sıvı ve elektrolit replasmanı, ağrının kontrolü için IV (intravenöz) farmakoterapi ve gerekli ise atak tedavisi yanında migren profilaksisinin başlanması tedavinin temel ilkeleridir. Proklorperazin 5-10 mg veya metoklopramid 10 mg ve sumatriptan parenteral kullanılabilir. Ağrı devam ediyorsa deksametazon 10 - 25 mg IV, diazepam 5 - 10 mg IV verilebilir. Alternatif olarak, ketorolak 30 mg IV-60 mg IM (intramuskuler), opioidler, klorpromazin 0,1 mg/kg IV ya da IM uygulanabilir (97).

B- Migren Profilaktik Tedavi:

Profilaktik tedavi ilk kez 1960 yılında metiserjit kullanımıyla başlamıştır. Ayda 2' den fazla atağı, ayda 4 veya daha çok ağrılı gün sayısı olan, seyrek ama uzun süreli özür lülüğe yol açan ataklar, atak

ilaçlarına kontraendikasyon veya ciddi yan etki gelişmiş olanlar, ilaç aşırı kullanım başağrısı gelişme riskinde ve hastanın profilaksi isteğinde profilaktik tedavi uygulanır. Migren profilaksisi için şu anda kullanılan ilaçlar genellikle bir başka hastalık tedavisinde gözlenen ve sonrasında çalışma yapılarak migren tedavisi kullanımına giren ilaçlardır. Seçilecek olan ilaçta ilk ve en önemli kriter ilacın etkinliğidir. Etkinlik için genellikle kabul edilen ölçüt atakların sıklığında en az % 50 azalma olmasıdır. Bunu eşlik eden hastalıklar ve olası yan etkiler izler. Olası yan etki durumlarında ilacın dozu değiştirilir veya aynı gruptan ya da başka gruptan bir başka ilaca geçilebilir. İlaç düzenli olarak, yeterli dozda kullanılmalı, düşük dozdan başlanıp yan etki oluşmadan etkin doza çıkılmalıdır. Yeterli süre, etkinlik için en az 2 ay ve tedavi için en az 6 ay olarak kabul edilmektedir. Yaş, cinsiyet, gebelik, aşırı ilaç kullanımı ve eşlik eden diğer hastalıkların varlığına dikkat edilmelidir (13). Profilaktik tedavide kullanılan ilaçlar; beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, antiepileptik ilaçlar, antidepresanlar, serotonin agonistleri ve antiserotonin ve nörotoksinlerdir (onabotulinum toksin A) (98).

B.1. Beta blokerler

Migrenin önleyici tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Propranolol, timolol, nadolol, atenolol ve metoprolol etkindir. Anjina veya HT' de tercih edilir. Diyabet, hipertiroidi, tirotoksikoz ve periferik vasküler hastalıklarda dikkatli kullanılmalı, sporcularda tercih edilmemelidir (Tablo 12) (99,100,101).

Tablo 12: Beta adrenerjik blokerler

İlaç	Günlük doz/mg	Kanıt seviyesi	Yan etkiler	Kontraendikasyon
Propranolol	80-240	A	Sedasyon, depresyon, bradikardi, hipotansiyon, impotans	Astım,kalp yetmezliği, AV blok, depresyon, diyabet
Atenolol	50-100	B		
Metoprolol	50-150	A		
Timolol	10-20	A		
Nadolol	20-160	B		

B.2. Kalsiyum Kanal Antagonistleri

Flunarizin, verapamil ve diltiazem bu grupta yer alır ve ailesel hemiplejik migren, HT, Raynaud fenomeni, anjina ve astımda kullanılabilirler (Tablo 13) (102,103).

Tablo 13: Kalsiyum kanal antagonistleri

İlaç	Günlük doz/mg	Kanıt seviyesi	Yan etkiler	Kontraendikasyon
Flunarazin	10	B	Uyku hali, kilo artışı, parkinsonizm	Hipotansiyon, depresyon, anksiyete
Verapamil	180-480	Yeterli kanıt yok		
Diltiazem	80-240	Yeterli kanıt yok		

B.3. Antiepileptik ilaçlar

Özellikle epilepsi, anksiyete, bipolar hastalığı ve nöropatik ağrısı olanlarda ilk planda seçilecek ilaçlardır. Günümüzde en sık valproik asit ve topiramet kullanılmaktadır. Lamotrijin özellikle uzamış aurası olan hastalarda tercih edilebilir. Depresyon, Raynaud fenomeni, astım ve diyabet gibi beta-blokerlerin kullanılmadığı durumlarda kullanılabilirler (Tablo 14) (104,105,106).

Tablo 14: Antiepileptik ilaçlar

İlaç	Günlük doz/mg	Kanıt seviyesi	Yan etkiler	Kontraendikasyon
Topiramet	25-150	A	Halsizlik, kilo kaybı, parestezi, böbrek taşı	Azalmış renal veya hepatik fonksiyon
Valproik asit	250-1500	A	Sedasyon, alopesi, kilo alma, tremor	Karaciğer hastalığı, kanama diyatezi, gebelik
Gabapentin	300-1800	Yeterli kanıt yok.	Uykuya meyil, tremor, baş dönmesi	Azalmış renal veya hepatik fonksiyon
Pregabalin	50-200	Yeterli kanıt yok.	Uykuya meyil, tremor, baş dönmesi	Azalmış renal veya hepatik fonksiyon

B.4. Antidepresan ilaçlar

Amitriptilin migrenin profilaktik tedavisinde en çok kullanılan ve etkinliği en iyi gösterilen trisiklik antidepresandır. Depresyon, uyku bozuklukları, anksiyete ve diğer ağrı bozukluklarının eşlik ettiği durumlarda tercih edilebilirler. Serotonin geri alım inhibitörlerinin ve diğer antidepresanların etkinliğine dair kanıtlar güçlü değildir. Amitriptilin dışındaki eşlik eden diğer psikiyatrik hastalık durumlarında tercih edilebilirler (Tablo 15) (107,108,109).

Tablo 15: Antidepresan ilaçlar

İlaç	Günlük doz/mg	Kanıt seviyesi	Yan etkiler	Kontraendikasyon
Amitriptilin	25-150	B	Ağız kuruluğu, kabızlık, çarpıntı, sedasyon, kilo alımı, HT, mani ortostatik hipotansiyon	Aşırı duyarlılık, glokom, prostat hipertrofisi, kardiyak ileti bozuklukları, feokromasitoma
Venlafaksin	37,5-150	B		
Sitalopram	20-40	Yeterli kanıt yok.		
Duloksetin	30-60	Yeterli kanıt yok.		
Sertralin	50-100	Yeterli kanıt yok.		

B.5. Serotonin agonistleri

Metiserjrid etkin bir migren profilaksi ilacıdır, ancak yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır ve ülkemizde bulunmamaktadır. 50-150 mg/gün dozunda kullanılır. Yan etkileri; kilo alımı, periferik ödem, uzun süreli kullanımda retroperitoneal, perikardiyal ve pulmoner fibrozistir. Kontrendikasyonları HT ve gebeliktir. Triptanlar ile kombine edilmemelidir (110).

B.6. Antiserotonin:

Siproheptadin, çocuklarda migren profilaksisinde kullanılmaktadır. 0,25 - 1,5 mg/kg dozunda kullanılır. İştah artışı, kilo alma, hafif sarhoşluk hissi gibi yan etkileri vardır (76).

Hamilelik, laktasyon ve menstrual migren gibi özellikli durumlarda ise tedavi yaklaşımı farklı olmalıdır.

Menstruel dönem aurasız migren için önemli bir tetikleyici iken auralı migren ataklarında tetikleyici etkisi yoktur. Aurasız migren insidansının en sık olduğu 5 gün, adet öncesi 2 gün ve adet döneminin ilk 3 gününü oluşturmaktadır. Menstruel migren, tanı kriterlerinde iki alt

başlık olarak ele alınmıştır. Pür menstruel aurasız migren; menstruasyondan 2 gün önce ve 3 gün sonra olmak üzere en az 3 menstruel siklusun 2' sinde var olan aurasız migren atakları olarak tanımlanmıştır. Menstruasyonla ilişkili migren ise; perimenstruel dönem yanında siklusun diğer zamanlarında da aurasız migren atakları ile karakterizedir. Bu ataklar diğer dönemlerde görülen ataklara göre daha şiddetli ve tedaviye daha dirençlidirler. Atak tedavisinde NSAİİ' ler ve triptanların menstruasyondan 2 gün önce başlanıp sonraki 3 günde kullanılması önerilmektedir (77).

Doğurganlık çağındaki kadınlarda profilaktik tedavilerin birçoğunun gebelikte kullanımı güvenli olmadığı için gebelik planı var ise bu tedavilerin önceden azaltılarak kesilmesi gerekmektedir. Hamileliğin ilk döneminde östrojen seviyesi hızla artar ve hamilelik süresince yüksek kalır. Özellikle 2. ve 3. trimesterde birçok migrenli kadının baş ağrısı östrojen seviyesinin stabilleşmesi, endorfin salınımının artması, kaslardaki relaksasyon ve glukoz toleransının düzelmesi sebebiyle azalır. % 4-8 oranında migren baş ağrıları kötüleşebilir. % 10 oranında ise ilk migren atağı hamilelik esnasında ortaya çıkabilir. Atak sırasında kullanılan asetaminofen, parasetamol ve kafein gebelik kategorisi B grubu ilaçlardır. Hamilelik sonlandıktan sonra ilk bir hafta östrojen seviyesinin ani düşmesi sebebiyle migren atakları rebound olarak sıklaşarak geri döner. Uyku düzensizlikleri, lohusalığa bağlı depresyon, yaşam kalitesindeki bozulma da migren ataklarının sıklaşmasına neden olabilir. Atak tedavisinde parasetamoller ve NSAİİ tercih edilebilir. Triptanlar 8 saat sonra süttten atılırlar bu nedenle verilmesi durumunda sütü boşaltmak gerekir ve emzirmeye 24 saat ara verilmesi önerilmektedir. Koruyucu tedavide ise beta blokerler (metaprolol / propranolol), magnezyum en uygun seçeneklerdir (111).

2.1.9 Migren Tedavisinde Ufukta Görünen Yeni Seçenekler, Girişimsel Tedaviler, Nörostimülasyon

CGRP ve reseptörlerinin; trigeminal ganglion, trigeminal sinir sonlanmaları ve dural arterler çevresindeki dağılımının migren baş ağrısında ana hedefi oluşturduğu bilinmektedir (112). Buradan yola çıkarak atak tedavisinde CGRP reseptör antagonistleri rimegepant ve ubrogepant Faz II / III çalışmalarında atağı sonlandırmada etkin bulunmuştur (113). Koruyucu tedavide ise, CGRP reseptörünü hedef alan monoklonal antikolar erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab Faz III çalışmalarında epizodik ve kronik migrende etkili bulunmuştur (114,115).

Özellikle KM' de tedavi zorlukları ile karşılaşılması sebebiyle tedavi seçenekleri arasında girişimsel teknikler de sık kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknikler akut ve koruyucu amaçlı kullanılabilir. Kullanılan girişimsel yöntemler; büyük ve küçük oksipital sinir, supraorbital, supratrochlear sinir, auriculotemporal sinir blokları, sphenopalatin ganglion blokları şeklinde özetlenebilir. Son yıllarda büyük oksipital sinirin (GON) lokal anestezi ile blokajı sık kullanılmakta olup, tedavisi hakkında standardizasyon hala net değildir (116,117).

Her ne kadar migren tedavisinde farmakolojik tedaviler ilk seçenek olsa da yan etkiler, ilaç etkileşimleri, komorbid durumlar ve dirençli olgular nedeniyle bazı hastalarda medikal tedaviye yeterli düzeyde yanıt alınamaz. Özellikle son yıllarda gelişen teknolojiyle birlikte migren tedavisinde nörostimülasyon giderek önem kazanmaktadır. Supraorbital transkutanöz stimülasyon (STS), transkraniyal magnetik stimülasyon, non-invazif vagal sinir stimülasyonu, transkraniyal doğru akım uyarımı non-invaziv nörostimülasyon yöntemleri olup oksipital sinir ve sphenopalatin ganglion stimülasyonu ise invaziv nörostimülasyon yöntemleridir (118,119).

2.1.10 Migren ve Komorbidit Hastalık

Migren hastalarında farklı sistemlerle ilişkili birçok hastalığın birlikteliği tespit edilmiştir. Bu birliktelikler; psikiyatrik, nörolojik, vasküler, kalp hastalıkları ve diğer hastalıklar olarak sınıflandırılmaktadır.

Migren komorbiditesinde genetik ve çevresel faktörlerin varlığı, sebep sonuç ilişkisi, ortak fizyopatolojik temel ve tamamen rastlantısal birliktelik olmak üzere dört temel mekanizma üzerinde durulmaktadır (120).

Kardiyovasküler hastalık grubundan mitral valv prolapsusu, koroner arter hastalığı, patent foramen ovale, HT, hipotansiyon ve reynaud fenomeni migren ile birlikteliği gösterilen hastalıklardır. Daha erken yaşta inme ve koroner arter sendromu gözlenmektedir. Kolesterol düzey ve arteriyel tansiyon yüksekliği açısından sağlıklı popülasyona göre daha fazla risk taşırlar. Bu durum da kardiyovasküler hastalık ve inme risk artışı desteklemektedir (121,122) .

Nörolojik hastalıklar grubundan epilepsi, iskemik inme, esansiyel tremor, pozisyonel vertigo, huzursuz bacaklar sendromu, uyku bozuklukları sayılabilir.

Hem auralı hem de aurasız migren iskemik inme için risk faktörüdür. Auralı migren, aurasız migrene göre daha çok suçlanmaktadır (123,124). Genç yaş, kadın cinsiyet, kolesterol düzeyi, oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı ve yüksek kan basıncı iskemik inme riskini arttıran ek faktörlerdir (125). Migren hastalarında iskemik inmenin yanı sıra hemorajik infarktlar, mikrohemoraji varlığı da gösterilmiştir (126). Özellikle de auralı migrenlilerde posterior dolaşım veya sublinik beyaz cevher lezyonları daha sık bildirilmiştir (Şekil-2). Migren hastalarındaki bu beyaz cevher değişikliklerinin ve sessiz infaktların ise kognisyon üzerine olumsuz etkileri vardır (127).

Migren ve epilepsi birlikteliği ise tartışmalıdır. Çalışmalardan elde edilen verilere göre migrenin tetiklediği epileptik nöbetler ya da epileptik nöbetlerin ardından gelişen migren atakları gibi her iki durum birbirini tetikleyebilir. Bu iki hastalıkta ortak paydanın genetik alt yapı olduğu düşünülmektedir. Ancak migren riski ile kişide epilepsi başlama yaşının erken olması arasında bir ilişki bulunamamıştır (120).

Uyku bozuklukları migrende yaygın olarak bulunmuştur. Bunlar her zaman depresyon ve anksiyete varlığı ile açıklanamamaktadır. Migrenlilerin üçte birinde uykuya başlama ve sürdürme sorunu vardır. Migrende uzamış REM uyku latansı, somnanbulizm, narkolepsi, uykuda hareket bozukluğu daha sık tanımlanan uyku bozukluklarıdır (128).

Huzursuz bacaklar sendromu prevelansı migrenli hastalarda yüksek bulunmuştur. Olası mekanizma dopaminerjik sistem işlevinde ve demir metabolizmasında bozukluk olarak ileri sürülmektedir (129).

Vasküler hastalıklar grubundan; migren, küçük arterleri etkileyen pek çok vaskülopatiyi işaret etmekte olup bu vaskülopatilerden CADASIL ve lökoensefalopati, serebral lökodistrofi ile retinal vaskülopati, herediter infantil hemiparezi sayılabilir. Küçük damar hastalıklarının, endotel disfonksiyonu ile doğrudan vasküler değişikliklere yol açarak migren riskini arttırdığı düşünülmektedir (130). Servikal arter diseksiyonunun da migren popülasyonunda daha sık gözlendiği gösterilmiştir (126). Levine ve Ramadan, tekrarlayıcı migren ataklarına bağlı vazokonstriksiyon ve vazodilatasyonun bir sonucu olarak elastik laminanın zayıfladığını, bunun da diseksiyona zemin hazırladığını vurgulamışlardır (131).

Psikiyatrik hastalıklardan; depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu, bipolar bozukluk, mani, panik bozukluk, özkıyım düşüncesi migren hastalarında sık rastlanılmaktadır. Özellikle kronik strese maruz kalmanın migren ve major depresyon birlikteliğinde önem taşıdığı belirtilmektedir (132).

Obezitenin migren ile komorbid bir hastalık olmamasına rağmen, migren sıklığını arttırdığı ve kronik migren oluşumuna sebep olduğu bilinmektedir (133). Auralı migren hastalarında insülin rezistansı, yüksek kolesterol düzeyi, homosistein düzeyi yüksekliği ve HT daha sık gözlenmektedir (134). Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu ile migren riski arasında da ilişki bulunmuştur (135).

Romatolojik hastalıklardan Raynaud sendromu, livedo retikülaris birlikteliği gösterilmiştir (136).

İrritable barsak sendromu, fibromiyalji, astım, alerjiler de migren hastalarında daha sık görülmektedir (137,138).

Migren ve komorbid hastalıkların birlikteliğinin farkında olunması özellikle fizyopatoloji ve tedavi penceresinden bakıldığında ciddi anlam taşımakta ve yön vermektedir.

2.2. Kronik migren

2.2.1 Kronik Migren Tanımı ve Patofizyolojisi

Tanımlaması ve ölçütleri konusunda uzun yıllar boyunca farklı görüşler olan bu tablo ilk migren sınıflamalarında ihmal edilmiş alanlardan biridir. Kronik gerilim tipi baş ağrısı ve diğer kronik günlük baş ağrısı tablolarından ayrımı önem taşır. Yıllar içerisinde IHS' nin sınıflamalarında değişen ve gelişen tanımlamaları olmakla birlikte son sınıflamaya göre; kronik migren ayda 15 gün veya daha sık ortaya çıkan ve bunların en azından 8' inin migrenöz karakterde özellikler taşıdığı veya migrene özgü tedaviye yanıtı baş ağrısı şeklinde tanımlanmıştır. İlaç aşırı kullanımının sorgulanması ve dışlanması gerekir (14). KM' li hastaların %90 'ında aurasız migren öyküsü vardır. Baş ağrıları aylar veya yıllar içerisinde sıklaşırken fotofobi, fonofobi ve bulantı gibi şikayetlerin hem şiddeti hem de sıklığı azalır (5).

Kronikleşme için risk faktörleri; düşük sosyoekonomik durum, obezite, uyku bozuklukları, komorbid ağrı bozuklukları, başlangıçta

baş ağrısı sıklığının fazla olması, kadın cinsiyet, kafa - boyun travması öyküsü, psikiyatrik hastalık, horlama, aşırı kafein alımı, analjezik aşırı kullanımı, önemli yaşam değişiklikleri ve allodini varlığıdır (139).

Kronik migrenin patofizyolojisinde altta yatan mekanizmalar tam olarak bilinmese de migren progresyonu klinik, fonksiyonel ve anatomik düzeyde olmaktadır. Atakların sıklığında artma ve ciddi kısıtlılık gelişmesi klinik düzeydeki değişikliklerdir (140). Fizyolojik progresyon; kortikal aşırı uyarılabilirlik, santral sensitizasyon, ağrı yolundaki değişiklikler ve atipik ağrı işlenmesidir. Santral sensitizasyon, trigeminal nöronun duyarlılaşması sonucunda oluşan kutanöz allodinidir. Kutanöz allodini varlığı ile migren sıklığı, şiddeti ve kısıtlılığı arasında doğru orantılı ilişki gösterilmiştir (141,142). Ayrıca kalıcı anatomik değişiklikler de olabilmektedir. Bir çalışmada periakvaduktal gri alanda (PGA) demir birikimi gösterilmiş olup PGA inen analjezik yol ile ilişkilidir. Endojen analjezi ve ağrı kontrolünde önemlidir ve TNC ile yakın ilişkilidir. Kronik migrenlilerde PGA' da demir homeostazisinde bozukluk ve tekrarlayan santral sensitizasyon epizodlarının PGA düzeyinde veya çevresinde kalıcı nöronal hasara neden olduğu düşünülmektedir (143).

2.2.2 Kronik Migren Epidemiyolojisi

Kronik migrenin dünya genelinde görülme oranı yaklaşık %1-3' tür (10). Ülkemizde yapılan toplum tabanlı geniş bir epidemiyolojik araştırmaya göre migren görülme oranı % 16,4 bu migrenli kişilerin de yaklaşık % 10' u KM' li olarak saptanmıştır (144).

'Amerikan Migren Prevalans ve Korunma' çalışması verilerine göre ABD' de yaklaşık % 2 kişide KM saptanmıştır (145).

2.2.3 Kronik Migren ve Komorbidit Hastalıklar

Kronik migren dünyadaki tüm dizabilite yaratan hastalıkların % 1' inden sorumludur (146). ABD' de baş ağrısı ile ilişkili yıllık harcama maliyetinin 20 milyar dolar ve Avrupa' da 27 milyar doların üzerinde

olduğu tahmin edilmektedir. KM' deki başağrısı atakları hastanın çalışma hayatını, eğitimini, akademik ve sosyal yaşamını olumsuz etkiler. Bu nedenle komorbidit hastalıkların tanınması ve etkin yönetimi KM tedavisinde önemli bir yere sahiptir (147,148).

Depresyon KM' de en sık görülen psikiyatrik komorbiditedir ve migren - depresyon ilişkisi iki yönlüdür. Migren, yaşam boyu depresyon riskinde 2,5 kat artış ile ilişkilirken depresyon ise KM' li hastalarda daha sık görülmektedir. Depresyon, migren kronikliği için önemli bir risk faktörüdür (132).

Yaygın anksiyete bozuklukları, bipolar bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk ve panik bozukluğu KM' de iki ile beş kat daha sık görülür. Hipotalamik-hipofiz-adrenal aks bozuklukları, hormonal değişiklikler, serotonerjik fonksiyon bozukluğu ve psikojenik faktörler, migren ve anksiyete bozukluğu arasındaki ilişkinin olası nörobiyolojik temelini açıklayan mekanizmalardır (132).

Uyku bozuklukları migren kronikliği için bağımsız risk faktörüdür. KM' e uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu, parasomni ve uykusuzluk gibi birçok uyku bozukluğu eşlik etmektedir (128).

Epilepsi- kronik migren komorbiditesinin migren üzerindeki etkisi hakkında bilgiler çelişkilidir. Bazı çalışmalar epilepsi hastalarında migren ataklarının sıklığında bir artış olduğunu bildirmiş, bazı çalışmalarda ise atak sıklığı ve epilepsi arasında ilişki gösterilmemiştir. Benzer patofizyolojik mekanizma ise her iki hastalığın da bir kanaloPATI olmasıdır (149).

Vasküler komorbiditeler incelendiğinde, kronik migrenin iskemik inme için bir risk faktörü olduğu görülmektedir. KM' de koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi vasküler risk faktörleri de daha sık bildirilmiştir (130). Obezite migren kronikliği için bağımsız bir risk faktörüdür (133). Ayrıca foramen ovale, atriyal septal anevrizma ve mitral kapak prolapsusu migren hastalarında sağlıklı popülasyona göre daha sık görülmektedir (150).

Kronik ağrı sendromları ile kronik migren arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. KM hastalarının % 30' undan fazlasına bel ağrısı, artrit ve eklem ağrısı eşlik etmektedir. Fibromiyaljili hastaların yaklaşık yarısının migren olduğu ve fibromiyaljilerin de % 16-35' inde migren eşlik ettiği gösterilmiştir (138).

Diğer komorbid bozukluklar incelendiğinde, kronik migren hastalarında kronik bronşit, astım, irritabl barsak sendromu, çölyak hastalığı ve vaskülitlerin daha sık olduğu gösterilmiştir (137,138). Kronik migrenin bruksizm ve temporomandibular disfonksiyon ile de ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma vardır (151).

2.2.4 Kronik Migren Tedavisi

Kronik migrenli tüm hastalarda profilaksi uygulanmalıdır, ancak toplum temelli çalışmalarda sadece % 3-13 hastanın profilaktik tedavi aldığı görülmüştür (20). Tedavi; baş ağrısı sıklığının, şiddetinin ve ilerlemesinin azaltılmasını, migrenle ilişkili sakatlığın azaltılmasını (iş gücü veya eğitim kaybı) ve hastanın yaşam kalitesindeki bozulmanın düzeltilmesini sağlayacak yönde olmalıdır. Bu nedenle tedaviyi bireyselleştirmek ve eşlik eden komorbiditeleri saptamak önemlidir. Tedavi stratejileri; davranışsal, farmakolojik ve girişimsel tedaviler olarak üç başlık altında toplanabilir (152).

2.2.4.a. Davranışsal tedaviler:

Tüm hastalara uyku hijyenine dikkat, uyku zamanlarının düzenlenmesi, aşırı kafein ve alkol kullanımı gibi uyku kalitesini olumsuz etkileyen durumlardan kaçınma, tedavi beklentilerinin gerçekçi tutulması, düzenli beslenme, fiziksel aktivitenin artırılması, bol hidrasyon, obezitenin önlenmesi ve tedavisi, aşırı ilaç kullanımının önlenmesi, gevşeme teknikleri ve hastanın sahip olduğu tetikleyicilerden kaçınma önerilmelidir (153,154).

2.2.4.b. Farmakolojik tedaviler

KM' de en fazla klinik deneyime sahip farmakolojik ajanlar beta blokörleri, topiramamat ve amitriptilindir. Beta blokerleri (propranolol, timolol ve metoprolol) migren profilaksisinde ilk tercihken KM tedavisinde topiramamat, randomize plasebo kontrollü çalışmalarda etkili olduğu gösterilen tek profilaktik tedavi gibi görünmektedir. Kronik migren profilaksisinde topiramamatın 100 mg/gün'den daha yüksek dozlarda, amitriptilinin ise 25-100 mg/gün dozlarda etkili olduğu bildirilmiştir (155,156).

KM' de profilaktik ilaçlar, hastaların ilaçlar hakkında endişeleri, olası yan etkiler, ilacı unutmak, Sosyal Güvenlik Kurumu bazlı ödeme veya ilaç reçetesiyle ilgili sorunlar gibi nedenlerle çoğu hasta tarafından düzenli olarak kullanılmamaktadır. Bu sorunların çözümlenmesi için atılacak olan adımlar tedavideki gecikmeyi, yaşam kalitesindeki bozulmayı, iş gücü kaybını, sağlık sisteminin gereksiz yere kullanılması ve kronik ilaç kullanımının neden olduğu ekonomik yükleri önleyecektir.

2.2.4.c. Girişimsel tedaviler

Hastaların bir kısmı tıbbi tedavilerden, yaşam tarzı değişikliklerinden ve davranışsal tedavi yöntemlerinden faydalansa da, fayda görmeyen kısım refrakter grubu oluşturmaktadır. Son yıllarda, bu refrakter grubun tedavisinde girişimsel yöntemler öne çıkmıştır. Botulinum toksin enjeksiyonu, periferik sinir blokajları (büyük oksipital sinir blokajı, supraorbital, supratrokleer sinir ve sfenopalatin ganglion blokajı), nörostimülasyon KM' de kullanılan girişimsel tedavi yöntemleridir (116,117,118,119).

2.3. Botulinum Toksini

2.3.1 Botulinum Toksini Tarihçesi

BoNT' un hikayesi 1817 yılında Alman hekim ve şair Christian Andreas Kerner' in iskelet kaslarında paralizi ve parasempatik fonksiyon kaybına yol açan gıda intoksikasyonunu fark edip etkeninin St Vitus

dansı, hipersalivasyon ve hiperhidrozis gibi bozuklukların tedavisinde kullanılabileceğini ileri sürmesiyle başlamıştır. 1870 yılında başka bir Alman hekim Muller, bu klinik tabloya sosis tüketimine bağlı gıda intoksikasyonu sonrası geliştiği için Latince sosis anlamına gelen 'botulus' kelimesinden türeterek 'botulizm' demiştir. Toksinin saf olarak ayrıştırılması ilk kez 1928 yılında Dr. Herman Sommer, Clostridium botulinum kültüründen kristalize BoNT formunun elde edilmesi ise 1946 yılında Dr. Edward Schantz tarafından sağlanmıştır. 1949 yılında Dr. Burgen BoNT 'un nöromuskuler bileşkede asetilkolin salınımını inhibe ederek etki gösterdiğini bulmuştur. 1973'de Oftalmolog Dr. Alan Scott strabismusunu düzeltmek için göz kaslarına BoNT enjekte edilen maymunlarda başarılı sonuçlar elde etmiştir. Dr. Scott' un bu yayımından sonra BoNT 'un terapötik alanda kullanımı başlamıştır. 1989 yılında FDA tarafından BoNT-A' nın 12 yaş üzerindeki strabismus, blefarospazm ve hemifasyal spazmlı hastalarda, 2000 yılında ise servikal distonide tedavi amacıyla kullanılabileceği onaylanmıştır. 2002 yılında glabellar çizgilerin, 2004' te ise şiddetli primer aksiller hiperhidrozisin tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Günümüzde ise BoNT, bütün dünyada birçok endikasyonda kullanılmaktadır (157,158).

2.3.2 Botulinum Toksini Etki Mekanizması

BoNT etkisini, motor sinir ucu ve bu sinirin innerve ettiği kas lifinden oluşan nöromuskuler bileşke üzerinden gösterir. Bu kimyasal sinaps bölgesindeki aksiyon potansiyeli sinir sonlanmasına ulaştığında intraselüler kalsiyum konsantrasyonu artar ve presinaptik membrandaki voltaja duyarlı kalsiyum kanalları açılır. Yükselen kalsiyum iyon düzeyleri sinaptik veziküllerin hücre membranı ile birleşmesini (füzyon) sağlar ve asetil kolin (Ach) sinaptik boşluğa geçer (ekzositoz). Kas lifindeki postsinaptik nikotinik reseptörlere bağlanır ve kas kontraksiyonu gerçekleşir. Sonrasında Ach, Ach esteraz ile kolin ve

asetata parçalanır. Kolin, kolin molekülünü nörona geri yollayan bir transport sistemi tarafından yeniden kullanılabilir (159).

Kalsiyuma bağlı ekzositoz, presinaptik membran ve sitozoldeki veziküllerin yapısındaki SNARE (soluble NSF [N-ethyl maleimide-sensitive factor] attachment protein receptor) proteinlerini bağlayan oldukça karmaşık bir süreçtir. BoNT etkisini bu proteinler üzerinden gösterir. Bu bilgiler ışığında BoNT'un etki mekanizması 3 basamakta özetlenebilir. Bunlar bağlanma, içeri alınma ve blokaj aşamalarıdır. Bağlanma aşamasında zincirin 50 kD' luk karboksi terminali yolu ile toksin presinaptik kolinerjik reseptöre irreversibl olarak bağlanır. Farklı toksin tiplerinde farklı reseptörler rol oynamaktadır. İçeri alınma aşamasında reseptör aracılı endositoz ile BoNT sinir terminalinden içeri alınır. Bu süreç kalsiyumdan bağımsızdır ve kısmen sinir uyarılmasına bağlıdır. BoNT içeri alındıktan sonra disülfit bağı ayrılır. Nöromusküler blokaj aşamasında ise sinapta Ach veziküllerinin hücre membranı ile füzyonu ve ekzositozu için gerekli SNARE protein izoformları bulunur. Bu proteinlere etki eden BoNT tipleri ve hedef lokalizasyonları Tablo16' daki gibi sınıflandırılabilir (26).

Her bir toksinin hafif zinciri kendi amino terminallerinde yoğunlaşan yüksek oranda spesifik çinko bağımlı endopeptidaz içerir ve tek bir SNARE proteini ayırır. Ayrılma sonucunda Ach vezikülleri hücre membranı ile birleşemez ve salınamaz. Böylece kas kontraksiyonu oluşmaz. Daha önceden nöromusküler bileşkedeki kolinerjik blokajın kalıcı olduğu ve hedef dokunun reinnervasyonunun aksonal filizlenme ile sağlandığı varsayılmaktaydı. Sonraki hayvan çalışmalarında aksonal filizlenmenin sadece erken dönemde ortaya çıkan geçici bir reinnervasyona sebep olduğu, daha geç dönemde orijinal sinapsların fonksiyonlarını tekrar kazandıkları ve aksonal filizlerin gerilediği görülmüştür. Reinnervasyon tamamlandıktan sonra hedef doku tamamen normale döner. 2 haftada maksimuma ulaşan etki, BoNT-A tipi için 91 günde yeniden nöromusküler iletinin sağlanması ve asetilkolin

salgılanmasıyla sona erer. BoNT-C' nin etki süresi A tipine benzer, BoNT-B, E ve F tipinin etkisi ise daha kısa sürer (159).

Kronik migrende BoNT-A' nın etki mekanizması hala tartışmalı olmakla birlikte yapılan çalışmalarda birkaç teori öne sürülmüştür. Bunlardan biri, periferik duyuşal nöronlardan nöropeptid ve nörotransmitter ekzositozunun azaltılmasıyla periferik duyarlılığın engellenmesi böylelikle merkezi sensitizasyonun azaltılmasıdır (26). Bir diğere öne sürülen mekanizma ise hayvan modellerinde gösterilen kas nosiseptörlerinin lokal hassasiyetinin azalması ve kraniyofasyal kaslara enjeksiyondan sonra kanda glutamat konsantrasyonundaki azalmadır (160). Ayrıca BoNT-A' nın nöromuskuler ilettime de etki ettiği, SNAP-25 bölünmesini içeren SNARE aracılı vezikül füzyonunun önlenmesi, sonuçta kalsitonin geni ile ilişkili peptit salınımının inhibe edilmesine ve TRPV-1 veya TRPA-1 içeren geçici reseptör potansiyelinin terminal membrana verilmesini zayıflattığı bilinmektedir (161). BoNT-A' nın meningeal nosiseptörlerdeki A tipi liflerden çok C tipi lifleri inhibe ettiği, bu inhibisyonun da migren atağının rahatlamasına yardımcı olduğu gösterilmiştir (Şekil-3). Bazı araştırmacılar ise BoNT-A' nın retrograd aksonal transport yoluyla ikincil nosiseptif nöronlara yerleştiğini ileri sürmektedir (162).

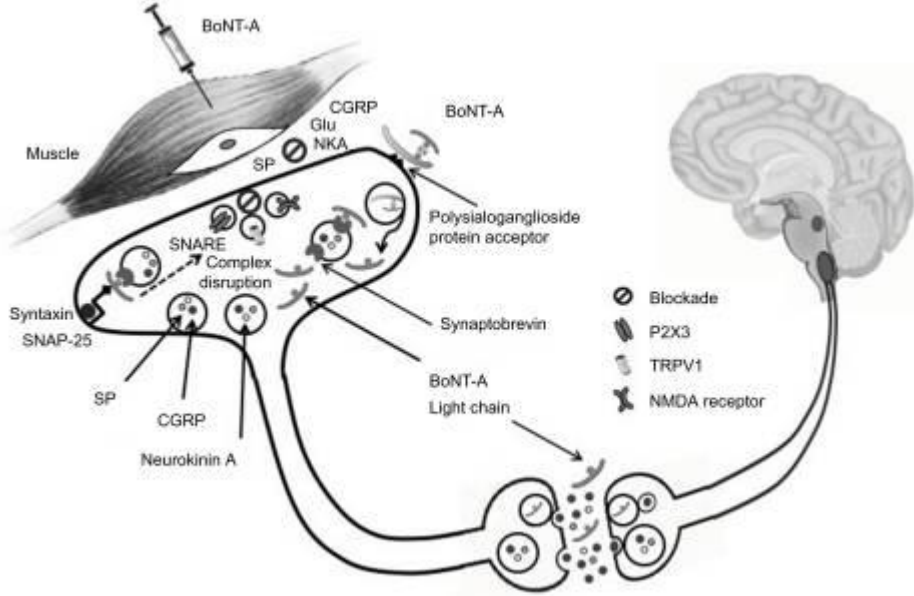
BoNT' a karşı nötralizan antikorlar oluşmaktadır. Toksininin T cell ile teması, sensitize T cell oluşumuna neden olur. Gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu ile de antikorlar oluşur. Antikor saptanan hastalarda bunların daha sonra kaybolabileceği de bildirilmiştir. Genetik yatkınlık, 3 aydan kısa tedavi seansları, stabilizatör olarak kullanılan proteinlerin miktarı nötralizan antikor gelişmesini kolaylaştıran faktörlerdir (163).

Stabilizatör proteinlere karşı gelişen antikor tedaviye yanıtı etkilemezken nörotoksine karşı gelişen antikor sekonder cevapsızlığa neden olur. Bu oran BoNT-A için % 1'dir. İnaktif BoNT miktarı yüksek olan preparatlarda blokan antikor gelişme oranı daha yüksek olduğu için

BoNT-A ile sekonder cevapsızlık gelişen hastalarda BoNT-B'ye geçildikten birkaç seans sonra (daha kısa sürede) ikinci kez cevapsızlık geliştiği bildirilmektedir (163).

Tablo 16: Botulinum toksinlerinin hedef protein ve lokalizasyonları

BoNT Tipi	Hedef Protein	Hedef Lokalizasyon
A	SNAP-25	Presinaptik hücre membranı
B	VAMP	Sinaptik vezikül
C	Syntaxin	Presinaptik hücre membranı
D	VAMP	Presinaptik hücre membranı
E	SNAP-25	Presinaptik hücre membranı
F	VAMP	Sinaptik vezikül
G	VAMP	Çoklu mekanizma



Şekil 3: KM' de BoNT-A' nın varsayılan etki mekanizmaları

2.3.3 Botulinum Toksini Tipleri

BoNT' un 7 serotipinden (A-G) klinik pratikte kullanılanı A ve B tipidir. BoNT' un A tipinin de 4 alt grubu vardır. Bunlar onabotulinum toksin A (Botox), abobotulinum toksin A (Dysport) ve incobotulinum

toksin A (Xeomin) ile Çin'de üretilen Prosigne'dir. BoNT' un piyasada bulunan tipi B tipi ise rimabotulinum toksin B' dir. (Myobloc ya da Neurobloc). Türkiye'de şu anda Botox ve Dysport bulunmaktadır.

Tablo 17: Botulinum toksin içeren ürünlerin özellikleri

	Botox	Dysport	Xeomin	Neurobloc
Toksin tipi	A	A	A	B
Flakon dozu	50-100 U	500 U	100 U	5000 10000 20000 U
Stabilizer protein	0,5 mg HSA	0,125 mg HSA	1 mg HSA	0,5 mg/ml HSA
Ek madde	0,9 mg NaCl	2,5 mg laktöz	25 mg sukroz	10nM süksinat 100 nM Na klorit
Formülasyon tipi	vakumlu kuru pudra	liyofilize	liyofilize	likit
Saklama derecesi	2-8 derece	2-8 derece	oda sıcaklığı	2-8 derece
Dayanıklılık	2 yıl	1 yıl	2 yıl	3 yıl
Açıldıktan sonra kullanım süresi	24 saat	8 saat	24 saat	8 saat

HSA: human serum albumini

2.3.4 Botulinum Toksini Uygulama ve Terapötik Kullanımı

Bir ünite toksin; İsviçre Webster farelerinde intraperitoneal uygulamayı takiben farelerin yarısının 3 gün içinde ölümüne neden olan (LD50) toksin miktarıdır. Yetmiş kg ağırlığında bir yetişkin için LD50 değeri 2500 - 3000 U (35 - 40 U/kg) olarak hesaplanmıştır. Klinik olarak 1 U Botox yaklaşık 3 U Dysport' a eşdeğer olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde bulunan preparatlardan Botox flakonu, steril liyofilize formda 100 U BTX-A-hemaglutinin kompleksi, 0,5 mg insan albümini ve 0.9 mg sodyum klorur; bir Dysport flakon, steril liyofilize formda 500 Ü BTX-A-hemaglutinin kompleksi, 125 µg %20' lik insan serum albümini, 2.5

mg laktoz içerir. Her iki preparat da kullanılmadan önce koruyucusuz, endikasyona göre değişebilen miktarda (1-4 ml) steril serum fizyolojik ile (% 0.9 sodyum klorur) sulandırılır. Toksin kabarcıklaşma ile veya benzer sert hareketlerle denatüre olduğundan, çözücü flakon içine yavaşça enjekte edilmelidir. Enjeksiyon iğnesinin boyutu kullanım endikasyonuna göre seçilmelidir (26).

BoNT, nöromusküler bileşkede motor nöron iletimini inhibe ederek çizgili kasların kasılmasını, düz kasların gama nöronlarını etkileyerek ise refleks hiperaktiviteyi engelleyebilir. Parasempatik postganlionik kolinerjik liflerden de asetilkolin salınımını inhibe eder. Bu etki mekanizmaları BoNT' un günümüzde birçok alanda tedavi amacıyla kullanımını sağlar. BoNT' un tedavi endikasyonları; blefarospazm, laringeal distoni, ekstremitte distonisi, oromandibular distoni, trunkal distoni gibi fokal distoniler, serebral palsi, Multiple Skleroz, travmatik beyin hasarı sonrasında oluşan spastisite, hemifasyal spazm, tremor, tik bozuklukları, sinkinezi gibi istemsiz kas aktiviteleri, strabismus, kronik bel ağrısı, miyofasyal ağrı sendromu, temporomandibular eklem bozuklukları gibi ağrılı sendromlar, kronik migren, detrussor - sfinkter dissinerjisi, kronik anal fissür, Hirschprung hastalığı, hiperkinetik fasyal çizgiler, hipertrofik platizma kas bantları gibi kozmetik amaçlı, aksiller ve palmar hiperhidroz şeklinde sayılabilir (164).

2.4. Kronik Migren Tedavisinde Botulinum Toksin Enjeksiyonu

2.4.1 Kronik Migren Tedavisinde Botulinum Toksin Enjeksiyonu Endikasyonları

Kronik migren tedavisinde yapılan üç sınıf 1 çalışmanın birincisinde, Freitag ve arkadaşları çift kör, plasebo kontrollü olarak kronik migren hastalarında sabit enjeksiyon noktalarına sabit dozla 100 U BoNT-A ve plasebo uygulamışlardır. Bu çalışmada ilaç kötüye kullanım başağrısı dışlanmıştır. Çalışmada migren ataklarının sayısı, başağrılı günlerin sayısı ve başağrısı indeksi değerlendirilmiş, çalışma sonunda

BoNT- A istatistiksel olarak plaseboya üstün bulunmuştur (165). Phase 3 Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy 1 (PREEMPT 1) çalışması; çift kör, randomize, plasebo kontrollü, faz 3 çalışması olup 679 hasta alınmıştır. Bu hastaların 341' i BoNT-A grubunu, 338' i plasebo grubunu oluşturmuştur. BoNT-A grubuna her 12 haftada bir 155 - 195 IU BoNT-A uygulanmıştır. 32. haftada her iki grup arasında başağrısı epizodlarında farklılık gözlenmezken başağrılı günler ve migrenli günlerde azalma saptanmıştır (23). PREEMPT 2 çalışması da çift kör, plasebo kontrollü, faz 3 çalışmasıdır. 705 hasta alınmış olup bunların 358' i plasebo grubunu, 347' si BoNT-A grubunu oluşturmuştur. Hastalar 32 hafta boyunca izlenmiş, BoNT-A grubuna her 12 haftada bir 155 - 195 IU BoNT-A enjeksiyonu uygulanmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası, her 28 günlük periyotta başağrılı günlerdeki değişimdir. BoNT-A grubunda plaseboya göre primer sonlanım noktasında istatistiksel olarak önemli ölçüde azalma saptanmıştır (24). Bu iki çalışma sonunda BoNT-A' nın kronik migren tedavisinde etkin, güvenli ve iyi tolere edilen profilaktik bir ajan olduğu doğrulanmıştır. Bu çalışmalar sonrasında BoNT-A kronik migren tedavisi için ABD ve İngiltere'de 2010, Türkiye'de 2011 yılında onaylanmıştır.

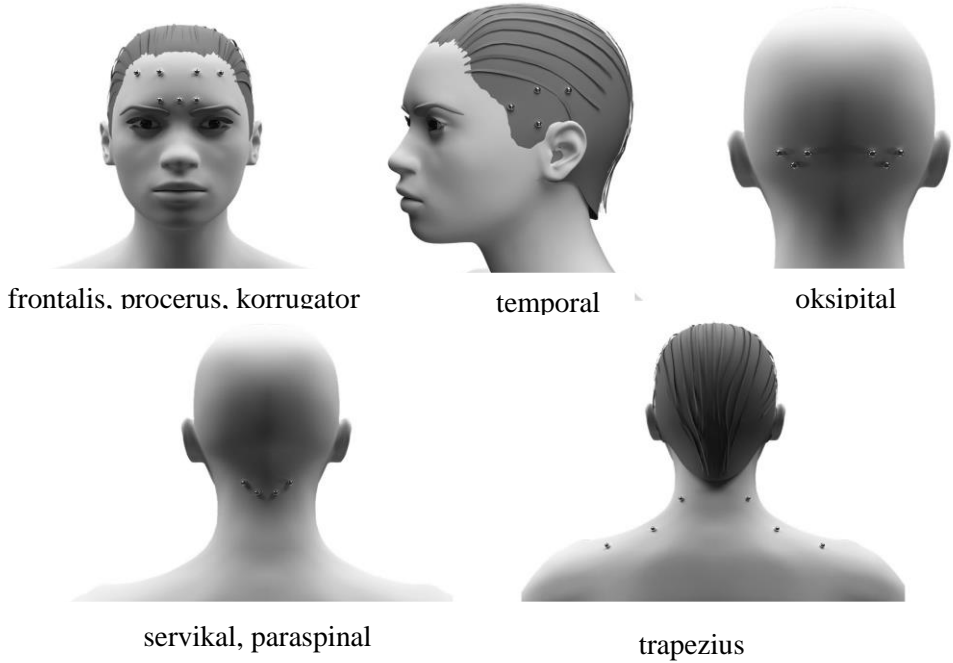
Uzman görüşlerine dayalı öneriye göre; iki veya üç farklı profilaktik tedaviye yanıtız kronik migren hastalarında Onabotulinum toksin A denenmelidir (166). Ülkemizde ise, Sağlık Bakanlığı uygulamalarına göre, öncelikli olarak beta blokör, kalsiyum kanal blokörü, antidepressan ve antiepileptik ajan gruplarından 4 farklı ilaç 2 ay süreyle ve optimal dozda denenmiş ancak yanıt alınamamış KM hastalarında BoNT-A uygulanabilmektedir.

2.4.2 Kronik Migren Tedavisinde Botulinum Toksin Enjeksiyon Teknikleri ve Uygulama Noktaları

PREEMPT 1, PREEMPT 2 çalışmalarında tüm hastalara sabit olarak 7 spesifik boyun ve baş kasında (temporal, oksipital, trapezius,

frontal, korrugator, proserus, paraspinal kas grubu) 31 enjeksiyon noktasına, intramuskuler olarak toplam 155 U BoNT-A uygulanmıştır. Ek olarak hastanın hassas ağrılı bölgeleri olması halinde temporal, oksipital ve trapezius kaslarına 8 noktaya opsiyonel olarak 40 U ek BoNT-A enjeksiyonu daha yapılmıştır. Böylece her hastaya minimum doz 155 U, maksimum doz 195 U BoNT-A uygulanmıştır (23,24).

Bir flakon içindeki 100 U BoNT-A, 2 cc serum fizyolojik ile sulandırılarak 5U/0,1 ml olacak şekilde 1ml'lik enjektörlere çekilmekte ve her enjeksiyon noktasına 0,1 ml (5U) BoNT-A uygulanmaktadır. Korrugator, proserus, frontalis ve temporal kas enjeksiyonları hasta sırt üstü yatar durumda, oksipital, servikal, paraspinal ve trapezius kaslarına ise oturur durumda iken yapılmaktadır (Şekil 4).



Şekil 4 : Botulinum toksin enjeksiyon yerleri

Enjeksiyona glabellar ve frontal bölgeden başlanır. Bu bölgedeki kaslar yüzeysel olduğu için periosta zarar vermemek için yüzeysel enjeksiyon yapmak yeterlidir.

Orbitanın medial superior köşesinden 1,5 cm (bir parmak) yukarıdaki korrugator kaslarına iki yanlı 5 U BoNT-A enjeksiyonu yapılırken iğnenin ucu, göz kapağında olası bir pitoz gelişmemesi için, yukarı yönlendirilir. Proserus kası enjeksiyonu, orbita medial superior köşesinin 1,5 cm üstünden, her iki korrugator kasın ortasına yapılır. Frontalis kasında toplam 4 enjeksiyon noktası vardır. Medial enjeksiyon noktaları için korrugator kasın 1,5 cm üstü, lateral enjeksiyon için bu noktanın 1,5 cm laterali kullanılır.

Her iki temporal kasa toplam 8 enjeksiyon yapılır. Önce hastaya dişlerini sıktırarak temporal kas palpe edilir ve ilk enjeksiyon temporal kasın anterioruna uygulanır. İkinci enjeksiyon kasın medialine, ilk enjeksiyon noktasının 0,5 cm üstü ve 1,5 cm posterioruna yapılır. Üçüncü enjeksiyon noktası ise ikincinin yaklaşık 1,5 cm posteriorunda yer alır. Dördüncü nokta da kasın medial yüzünde, ikinci enjeksiyon noktasına dikey düzlemde ve 1,5 cm altındadır.

Enjeksiyon öncesi oksipital bölge ağrıya hassasiyet açısından palpe edilir. Sağ ve sol oksipital kaslara toplam 6 enjeksiyon yapılır. İlk enjeksiyon, oksipital protuberans hattı üzerinde ve eksternal oksipital protuberansın yaklaşık 1 cm sağ / soluna uygulanır. İkinci enjeksiyon, ilk enjeksiyon noktasının yaklaşık 1 cm üzerinde ve 1 cm sağ / sol yerleşimlidir. Üçüncü enjeksiyon ikinci enjeksiyon noktalarının 1 cm üzeri ve 1 cm medialinde yer alır.

Servikal paraspinal kas enjeksiyonunu yaparken, boyun kaslarında gelişebilecek güçsüzlük açısından çok derin enjeksiyon yapılmaması önerilir. İlk enjeksiyon oksipital protuberansın 3-5 cm inferioruna, orta hattın lateraline, ikincisi ise ilk enjeksiyonun 1 cm lateral ve superioruna (ilk enjeksiyondan kulağa doğru diagonal olarak) yapılır. Sağ ve sol tarafta toplam 4 enjeksiyon noktası mevcuttur.

Son olarak trapezius kası palpe edilir ve kasın superior parçasına enjeksiyon yapılır. Kas hayali olarak üç parçaya bölünür ve ilk enjeksiyon kasın lateral parçasına uygulanır. İkinci enjeksiyon kasın orta parçasına, biraz daha mediale ve sonuncusu da kasın superior ve medialine yapılır. Boyun kaslarında güçsüzlüğe neden olmamak için trapezius kasının infero-medial parçasına enjeksiyon yapmaktan kaçınılır.

Hastalar tedavi sonrası 10-15 dakika gözlenir, 24 saat boyunca enjeksiyon noktalarına masaj yapmamaları tavsiye edilir ve alınlarında oluşan şişliklerin 2 saat içinde düzeleceği bilgisi verilir. Bu tedavinin etkinliğinin yaklaşık 10 günde başlayacağı ve bu süreç içinde migren atağı geçirdiği takdirde akut atak tedavisi için ilaç kullanabileceği söylenir. Yeni BoNT-A enjeksiyonu için önerilen süre 12 hafta olup, bu süre içinde hastaların başağrısı günlüğü ile izlenmesi önerilir (167).

Hastaların BoNT-A enjeksiyonundan önceki başağrılı gün sayısında BoNT-A enjeksiyonundan sonraki başağrılı gün sayısına göre %30' dan fazla azalma olması halinde tedavinin başarılı olduğundan bahsedilir (166). BoNT-A' ya iyi yanıt veren KM' lilerde yapılan fMRG görüntüleme sağ primer somatosensoryel korteks, anterior insula, sol superior temporal girus ve pars operkulariste yanıt vermeyenlere kıyasla kortikal kalınlaşma tespit edilmiştir. Biyokimyasal olarak da serum CGRP değeri 50 pg/ml' nin üzerinde olan KM hastalarının BoNT-A'ya iyi yanıt verme ihtimalinin 28 kat daha yüksek olduğu ve iyi yanıtli hastalarda tedaviden 4 hafta sonra serum CGRP seviyesinde anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır. 12 hafta arayla iki tedavi siklusundan sonra yanıt alınamadıysa tedavinin sonlandırılması önerilmektedir (168).

2.4.3 Kronik Migren Tedavisinde Botulinum Toksin Enjeksiyonu Yan Etkileri

BoNT-A' nın başlıca yan etkileri toksinin etkisinden kaynaklanan kaslarda zaaf ile kimyasal yapısından kaynaklanan allerjik reaksiyonlardır. Sık görülen yan etkiler; boyun ağrısı, enjeksiyon yapılan

ya da komşu kaslarda geçici zaaf, enjeksiyon bölgesinde ağrı, kaşıntı, kızarıklık, ekimoz, başağrısı, göz kapağında ve kaşta düşüklük, allerjik reaksiyona bağlı cilt döküntüsü, kas sertliği sayılabilir. Bu yan etkilerin hemen hemen hepsi kısa sürelidir ve kalıcı değildir. Anjioödem ve jeneralize botulizm bulguları ise çok nadir görülen ciddi yan etkilerdir.

Yapılan araştırmalar KM hastalarının BoNT-A'yı iyi tolere ettiğini ve yan etkileri nedeni ile hastaların tedaviyi sonlandırma yüzdesinin düşük olduğunu göstermiştir (%1,4-3,8). Diğer profilaktik ajanlarla ise yan etkiler nedeni ile tedavi sonlandırma yüzdesi %12,7 olarak bildirilmiştir (169). Bir başka çalışmada ise bir yıl sonra hastaların % 75' inin tedaviyi bıraktığı ya da profilaksi için kullandığı ilacı değiştirdiğini ortaya koymuştur (170). Tüm bu bilgiler ışığında KM için verilen profilaktik tedavilerin yan etkiler nedeni ile sonlandırılma sıklığı BoNT-A' yı cazip, alternatif bir tedavi haline getirmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı' nda başağrısı polklinikimizde, IHS' nin sınıflandırmasına göre KM tanısı almış hastalar izlenmektedir. Atak tedavileri ve profilaktik tedavileri düzenlenerek hastalar belli aralıklarla kontrole çağrılmaktadır. 4 farklı profilaktik medikal tedaviyi yeterli süre ve dozda alan ancak fayda görmeyen hastalara ise başağrısı polklinikimizde 3 ay aralıklarla BoNT-A enjeksiyonu uygulanmaktadır. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu dolduran bu hastalar üzerinde BoNT-A tedavisi öncesi ve sonrası 1. ve 3. ayda ağrı seyrini ve günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmekte kullanılan ölçekler tarafımızca uygulanmaktadır. Bu retrospektif çalışma, kayıt altına alınan bu ölçeklerin verileri taranarak 01/06/2018- 30/12/2018 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır.

Literatürde daha önceki yapılan çalışmalar, öncesinde profilaktik medikal tedavi almış ancak fayda görmemiş KM hastalarında uygulanan BoNT-A' nın başağrılı gün sayısını azalttığı ve ağrı şiddetinde düşme, fiziksel kısıtlılık ve triptan / analjezik kullanılan gün sayısını azalttığını göstermiştir. Biz de bu çalışmadan çıkacak sonuçlara göre BoNT-A uygulanan kronik migren hastalarında ağrı seyrini ve ağrının günlük yaşam aktivitelerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Başağrısı polkliğinde KM tanısıyla takipli ve PREEMPT protokolüne uygun şekilde 31 farklı noktaya 195 IU BoNT-A uygulanan 18-65 yaş arası 30 hastanın 12 hafta arayla 2 tedavi siklusu verileri tarandı.

Çalışma için gerekli onay İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alındı.

Hastalar İçin alışmaya Dahil Olma Kriterleri:

- ✓ Hastanemiz başağrısı polikliniğine başvurusu olması
- ✓ 18 yaşından büyük olması
- ✓ 65 yaşından küçük olması
- ✓ IHS' nin kriterlerine göre KM tanılı olmak
- ✓ Beta bloker, kalsiyum kanal blokörü, antidepresan ve antiepileptik ajan gruplarından 4 farklı profilaktik medikal tedaviye dirençli migren tipi başağrısı olmak

Hastalar İçin alışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- ✓ 18 yaşından küçük olmak
- ✓ 65 yaşından büyük olmak
- ✓ İlaç aşırısı kullanım başağrısı olması
- ✓ Daha nce KM nedeniyle profilaktik medikal tedavi almamış olmak
- ✓ Gebelik
- ✓ Laktasyon
- ✓ Diğer primer başağrısı, sekonder başağrısı düşünülen hastalar

3.1. yk, Klinik ve Hastalıkla İlgili Verileri Sorgulama

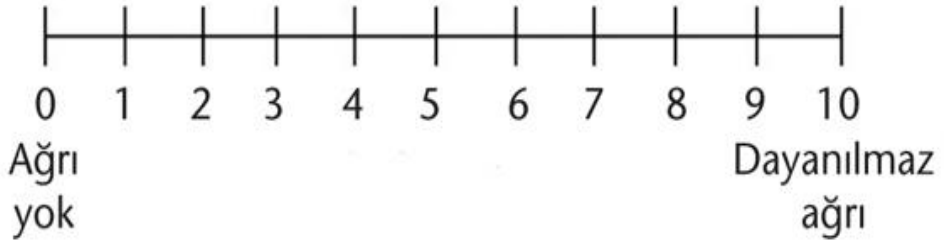
Hastaların cinsiyet, yaş, boy, kilo, vct kitle indeksi, medeni durum, ek hastalıkları ve kullanılan ilaçları sorgulanarak kaydedilmiştir. Migren aile öyküsü, migren tanı süresi, KM tanı süresi, başağrısı özellikleri (lokalizasyonu, süresi, ağrı tipi, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi eşlikçi bulguların varlığı, aura varlığı) aylık atak sıklığı, aylık migrenli gün sayısı, daha önce kullanılan profilaktik medikal tedaviler, bu tedavilerin dozları ve kullanılan süreleri, atak sırasında

kullanılan tedaviler, aylık analjezik / triptan kullanım sayısı ayrıntılı olarak sorgulanmış ve kaydedilmiştir.

Hastaların ağrı şiddeti Vizüel Analog Skala (VAS) ölçeği ile, migren baş ağrısının günlük işlerine, mesleklerine ve sosyal hayatlarına etkileri Migren Yeti Yitimi Ölçeği (Migraine Disability Assess Scale-MİDAS) ve Short Form-36 (SF-36) ölçeği ile değerlendirildi.

3.2. VAS Ölçeği

Ağrı şiddeti VAS kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların ağrı düzeylerini 10 cm 'lik çizgi üzerine işaretlemeleri istenmiş olup 0-3 puan hafif, 4-6 orta, 7-10 şiddetli olarak değerlendirilmiştir (Şekil 5).



VİZÜEL ANALOG SKALA	
Adınız soyadınız:	
Tarih:	
Ağrı şiddetinizi yukarıdaki ölçek üzerinde işaretleyiniz.	

Şekil 5: Vizüel analog skala

3.3 MIDAS Ölçeği

KM' ye bağlı dizabilite, MIDAS ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. MIDAS testi işyeri veya okul ile evdeki işlerle ilgili 5

sorudan oluşmaktadır. Ağrı nedeniyle çalışılmayan günler ile performansın en azından %50 azaldığı günler sorgulanarak alınan puanlar ile MIDAS skoru elde edilmektedir. MIDAS skorlarına göre hastalar 4 gruba ayrılmaktadır. Grup I : Dizabilite çok az yada hiç yok (0-5 gün kayıp), Grup II: Hafif düzeyde dizabilite (6-10 gün kayıp), Grup III: Orta düzeyde dizabilite (11-20 gün kayıp) ve Grup IV (21+ gün): Ciddi düzeyde dizabilite (Tablo 18,19).

Tablo 18: MIDAS ölçeği soruları

1	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün işe ya da okula gidemediniz?	
2	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle okulda ya da işteki verimliliğinizin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (1. soruda işe ya da okula gidemediğinizi belirttiğiniz günleri dâhil etmeyin)	
3	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ev işlerinizi yapamadınız?	
4	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle ev işlerindeki verimliliğinizin yarı yarıya ya da daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (3. soruda ev işlerinizi yapamadığınızı belirttiğiniz günleri dâhil etmeyin)	
5	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ailenize, sosyal yaşamınıza ya da boş zamanlarınızda yaptığınız faaliyetlere zaman ayıramadınız?	

Tablo 19: MIDAS ölçeği evrelendirmesi

Evre 1	0-5 puan	Hiç kayıp yok ya da kayıp çok az
Evre 2	6-10 puan	Hafif kayıp
Evre 3	11-20 puan	Orta derecede kayıp
Evre 4	21 puan ve üstü	İleri derecede kayıp

3.4. SF-36 Ölçeği

SF-36 ölçeği, yaşam kalitesi ölçekleri içinde jenerik ölçek özelliğine sahip olup 8 alt başlıkta, 36 maddeden oluşmaktadır. Fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde), ruhsal sağlık (5 madde), enerji / canlılık (4 madde), ağrı (2 madde) ve sağlığın genel algılanması (5 madde) sorularını içermektedir.

Ölçek hesaplaması için her sorunun cevabına göre 0-100 arasında belirlenmiş puanı mevcuttur. 8 alt başlıktaki her soruda verilen cevaba göre puanlar toplanır ve o alt başlıktaki soru sayısına bölünerek hastanın o alt başlıktan aldığı puan hesaplanır. Düşük skor yaşam kalitesindeki kötüleşmeyi ifade ettiği gibi skorun yüksek olması da yaşam kalitesindeki iyilik halini ifade etmektedir.

SF-36 (Short Form 36)

Adınız Soyadınız: _____ Hasta # _____

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Her hangi bir sorunun yanıtı hakkında emin değilseniz bile size en uygun yanıtı verin. Ayrıca 10 uncu sorudan sonraki boşluğa yorumlarınızı yazabilirsiniz.

1-Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Mükemmel
Çok iyi
İyi
Orta (fena değil)
Kötü

2-Bir yıl öncesi ile karşılaştığımızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

- Bir yıl öncesinden çok daha iyi
Bir yıl öncesinden biraz iyi
Hemen hemen aynı
Bir yıl öncesinden biraz daha kötü
Bir yıl öncesinden çok daha kötü

SAĞLIK VE GÜNLÜK AKTİVİTELER

3-Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir.

Evet, çok kısıtlı Evet, biraz kısıtlı Hayır, hiç kısıtlı değil

Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

- | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a)Zorlu aktiviteler; örneğin koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlara katılma vb | | | |
| b)Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c)Ağır kaldırma ve yük taşıma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d)Çok sayıda merdiven basamağını çıkma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e)Tek bir merdiven basamağını çıkma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f)Öne eğime, çömelme veya diz çökme | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g)İki kilometreden çok yürüme | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| h)Bir kilometre yürüme | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| i)100 metre yürüme | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| j)Kendi başına banyo yapma ve giyinme | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

4-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

	Evet	Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmada güçlük çektiniz mi? (aşırı efor gösterdiniz mi?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında duygusal sorunlar nedeniyle (depresyon veya sıkıntı gibi nedenlerle) aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

	Evet	Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6-Son 4 hafta içinde fizik sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi ne ölçüde etkiledi?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç etkilemedi
- Çok az
- Orta derecede
- Epeyce
- Çok fazla

7-Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç olmadı
Çok az
Az
Orta derecede
Çok
Pek çok

8-Son 4 hafta içinde ağrınız sizin normal çalışmanızı ne kadar etkiledi (hem ev dışında, hem de ev işi olarak)?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç etkilemedi
Biraz etkiledi
Orta derecede etkiledi
Epey etkiledi
Çok etkiledi

GENEL SAĞLIK

9-Aşağıdaki cümlelerin sizin için ne kadar doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz.

Her bir soruya tek bir yanıt veriniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
a)Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Sağlığım mükemmel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DUYGULARINIZ

10-Aşağıdaki sorular duygularınızı ve son bir ay içinde nasıl olduğunuzu anlamak için düzenlenmiştir. Her bir soru için lütfen size en uygun tek bir yanıtı işaretleyin.

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiçbir zaman
a)Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Çok sinirli biri mi oldunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiçbir şeyin moralinizi düzeltemeyeceğini düşündüğünüz oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e)Çok enerjik oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f)Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g)Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h)Mutlu bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i)Yorgunluk hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j)Sağlığımız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı? (arkadaşları veya yakın akrabaları ziyaret etmek gibi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama \pm standart sapma, minimum- maksimum ve medyan ile çeyreklikler arası genişlik olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik testi Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. KM tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1, 3 ve 6. ay VAS, MİDAS, SF36 ve bazı klinik bilgilerin zaman içerisindeki değişimleri, verilerin dağılımına bağlı olarak Tekrarlı Ölçümlerde Tek Yönlü Varyans Analizi veya Friedman testi ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi veya Durbin Conover testi kullanıldı. İstatistiksel analizler, Jamovi project (2019). Jamovi (Version 0.9.5.12) [Computer Software]. (Retrieved from <https://www.jamovi.org>) ve R Project yazılımları ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı. Grafikler için “Rcmdr” ve “RcmdrPlugin.KMggplot2” paketleri kullanıldı.

4.BULGULAR

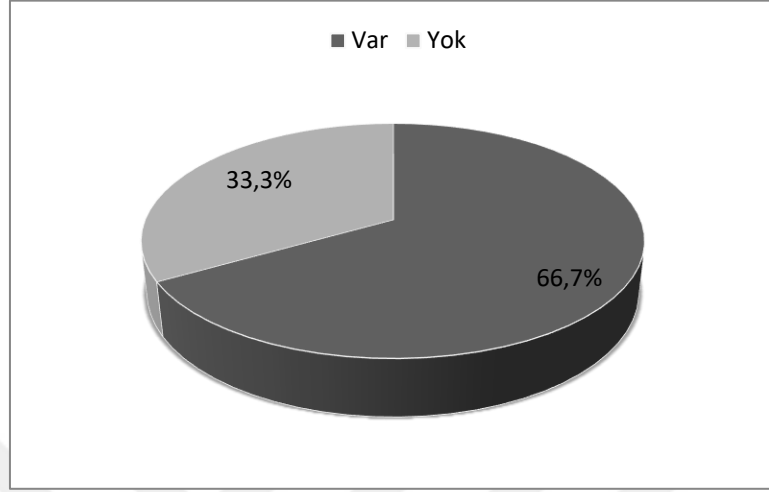
Çalışmamıza yaşları 18 ile 65 arasında değişen (ortalama \pm SD) ($45,7\pm 8,1$) , 1 erkek (% 3,3) ve 29 kadın (%96,7) toplam 30 KM tanılı hasta dahil edildi.

Hastaların 27' si evli, 2' si boşanmış ve 1' i bekâr iken, 11' i üniversite mezunu, 7' si lise, 5' i ortaokul ve 7' si ilkokul mezunuydu. Hastaların 14' ü sigara kullanıyorken, hiçbirisi alkol kullanmıyordu. 10 hastanın ise ek hastalığı olduğu görüldü. Hastaların vücut kitle indeksi ortalamaları 25.17 ± 4.52 saptandı. Meslek dağılımlarına göre değerlendirildiğinde % 40.0' nı ev hanımlarının oluşturduğu, üniversite mezuniyeti olanların ise % 36.7' sini oluşturduğu görüldü. Çalışmaya dâhil edilen bireylerin hastalık süresi ortalama $20,7 \pm 11,1$ yıl, kronik migren süresi ise $6,7 \pm 4,9$ yıl idi. (Tablo 20)

Tablo 20: Hastalara ait bazı demografik ve klinik bilgiler

Demografik ve Klinik Bilgiler	n (%) / Ortalama \pmSS Medyan [Min - Maks]
Cinsiyet	
Erkek	1 (3,3)
Kadın	29 (96,7)
Yaş	46 \pm 8 46 [23-63]
Kilo (Kg)	68 \pm 11 67 [45-105]
Boy (Cm)	163 \pm 7 164 [150-175]
BMI	25 \pm 5 26 [17-40]
Medeni Durum	
Bekâr	1 (3,3)
Boşanmış	2 (6,7)
Evli	27 (90)
Meslek	
Avukat	1 (3,3)
Doktor	3 (10)
Emekli	4 (13,3)
Ev Hanımı	12 (40)
Hemşire	3 (10)
İşçi	1 (3,3)
Kuaför	1 (3,3)
Memur	1 (3,3)
Muhtar	1 (3,3)
Öğrenci	1 (3,3)
Satış Elemanı	1 (3,3)
Turizmci	1 (3,3)
Eğitim Durumu	
İlkokul	7 (23,3)
Lise	7 (23,3)
Ortaokul	5 (16,7)
Üniversite	11 (36,7)
Sigara Kullanım Durumu	
Var	14 (46,7)
Yok	16 (53,3)
Alkol Kullanım Durumu	
Yok	30 (100)
Ek Hastalık	
Var	10 (33,3)
Yok	20 (66,7)
Aile Öyküsü	
Var	20 (66,7)
Yok	10 (33,3)
Hastalık Süresi (Yıl)	21 \pm 11 20 [6-40]
Kronik Migren Süresi (Yıl)	7 \pm 5 5 [1-22]

Hastalar aile öyküsü açısından değerlendirildiğinde 30 migren hastasının 20' sinde (% 66,7) migren aile öyküsü mevcuttu. (Grafik 1)

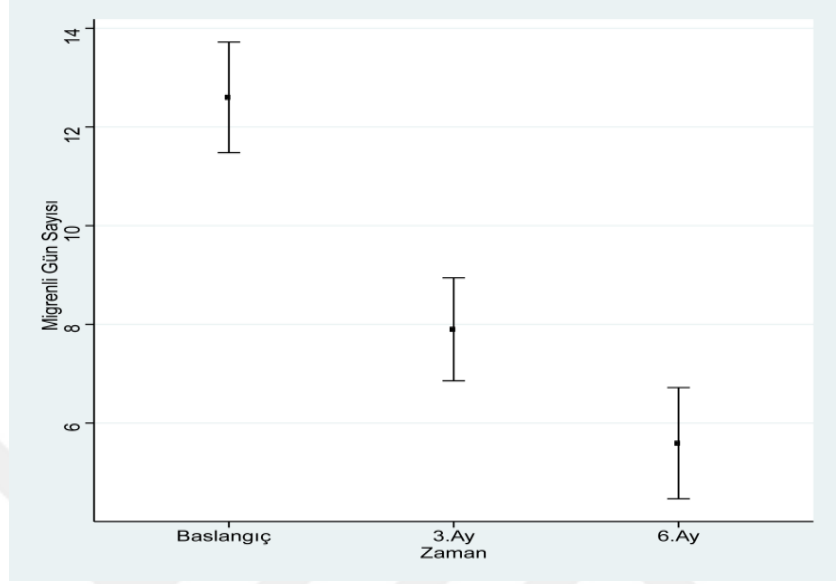


Grafik 1: Migren aile öyküsü dağılımı

4 farklı profilaktik medikal tedaviyi etkin süze ve dozda almış ancak fayda görmemiş KM tanılı hastalara BoNT-A uygulanmadan önce kayıt altına alınan aylık migrenli gün sayısı, aylık atak sayısı ve aylık analjezik / triptan kullanımı, VAS, MIDAS ve SF-36 skorları başlangıç değerleri olarak kabul edildi. İlk doz BoNT-A uygulandıktan sonra kayıt altına alınan değerler 1. ve 3. ay değerleri, ikinci doz BoNT-A uygulandıktan sonrakiler ise 6. ay değerleri olarak belirlendi. Başlangıç değerleri ile 1. 3. ve 6. aydaki değerlerin ortancaları alınarak birbirleri ile karşılaştırıldı.

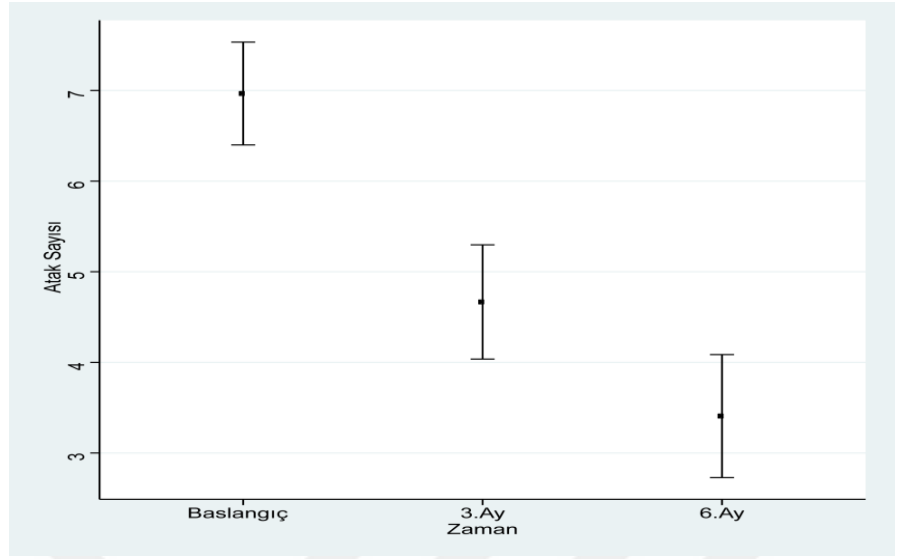
Başlangıçtaki aylık migrenli gün sayısı ortancası 12 (10-15) idi. İlk doz BoNT-A tedavisi sonrasındaki 3. aydaki aylık migrenli gün sayısı 8 (6-9) saptandı. İkinci doz BoNT-A tedavisi sonrasındaki 6. aydaki aylık migrenli gün sayısı ortancası ise 5 (4-7) idi. Tedavi öncesi ve sonrası ortancalarına göre farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo 21). Yapılan ikili karşılaştırmada ise başlangıç ile 3. ay, başlangıç

ile 6. ay ve 3. ay ile 6. ay karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlıydı (her biri için $p<0,001$) (Tablo 22).



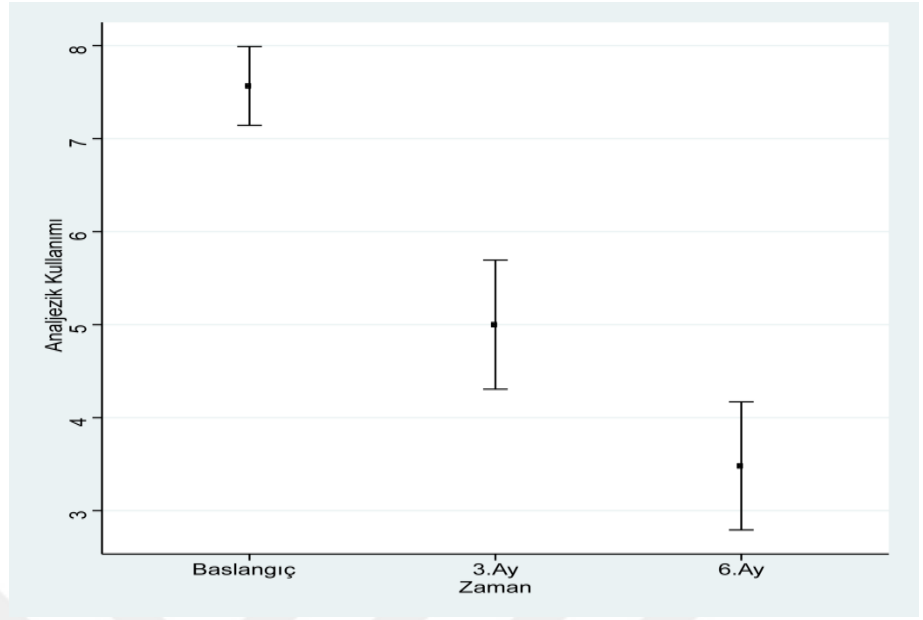
Grafik 2: Aylık migrenli gün sayısının zaman içindeki değişimi (Nokta ile gösterilen değer ortalama değeri göstermektedir.)

Başlangıçtaki aylık atak sayısı ortancası 7 (6-8) idi. İlk doz BoNT-A tedavisi sonrasındaki 3. aydaki aylık atak sayısı ortancası 4 (4-6) saptandı. İkinci doz BoNT-A tedavisi sonrasındaki 6. aydaki aylık atak sayısı ortancası ise 3 (2-4) idi. Tedavi öncesi ve sonrası ortancalarına göre farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 21). Yapılan ikili karşılaştırmada ise başlangıç ile 3. ay, başlangıç ile 6. ay ve 3. ay ile 6. ay karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlıydı (her biri için $p<0,001$) (Tablo 22).



Grafik 3: Aylık atak sayısının zaman içindeki değişimi (Nokta ile gösterilen değer ortalama değeri göstermektedir.)

Başlangıçtaki aylık analjezik / triptan kullanım sayısı ortancası 8 (7-8) idi. İlk doz BoNT-A tedavisi sonrasındaki 3. aydaki aylık analjezik / triptan kullanım sayısı ortancası 5 (4-6) saptandı. İkinci doz BoNT-A tedavisi sonrasındaki 6. aydaki aylık analjezik / triptan kullanım sayısı ortancası ise 3 (2-5) idi. Tedavi öncesi ve sonrası ortancalarına göre farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo 21). Yapılan ikili karşılaştırmada ise başlangıç ile 3. ay, başlangıç ile 6. ay ve 3. ay ile 6. ay karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlıydı (her biri için $p < 0,001$) (Tablo 22).



Grafik 4: Aylık analjezik / triptan kullanımının zaman içindeki değişimi (Nokta ile gösterilen değer ortalama değeri göstermektedir.)

Tablo 21: KM tedavisinde BoNT-A tedavisi öncesi ve sonrasında bazı klinik bilgilerin incelenmesi

	Başlangıç	3.ay	6.ay	p değeri
Migrenli gün sayısı (gün)	12 (10 - 15)	8 (6 - 9)	5 (4 - 7)	<0,001
Atak sayısı	7 (6 - 8)	4 (4 - 6)	3 (2 - 4)	<0,001
Analjezik/triptan kullanımı (adet)	8 (7 - 8)	5 (4 - 6)	3 (2 - 5)	<0,001

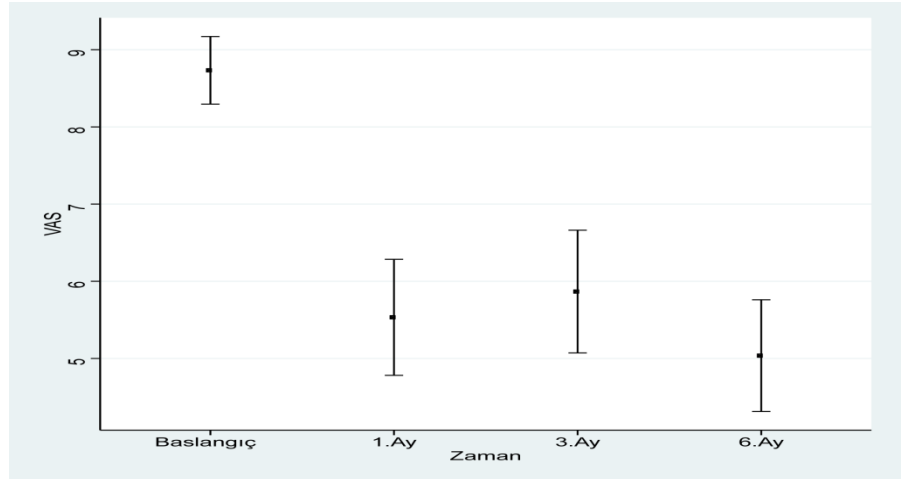
Friedman Testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (çeyreklikler arası genişlik) olarak verildi.

Tablo 22: Aylık migrenli gün sayısı, aylık atak sayısı ve aylık analjezik/triptan kullanımının zaman içerisinde farklılık bulunan parametrelere ait çoklu karşılaştırmaları

	Aylık migrenli gün sayısı (p)	Aylık atak sayısı (p)	Aylık analjezik/triptan kullanımı (p)
Başlangıç - 3.ay	<0,001	<0,001	<0,001
Başlangıç - 6.ay	<0,001	<0,001	<0,001
3.ay - 6.ay	<0,001	<0,001	<0,001

Durbin Conover testi kullanıldı.

Başlangıç ve tedavi sonrası 1, 3 ve 6. aydaki VAS skorlarında değişim olup olmadığı araştırıldığında başlangıçtaki VAS skorları ortancası 9 (8-10) idi. İlk doz BoNT-A tedavisi sonrasındaki 1.aydaki VAS skoru ortancası 5,5 (4-7) iken 3. aydaki 6 (4-7) saptandı. İkinci doz BoNT-A tedavisi sonrasındaki 6. aydaki VAS skoru ortancası ise 5 (4-6) idi. Ortancalar arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo 23). Tedavi sonrası 1, 3 ve 6. aydaki VAS skorları başlangıca göre daha düşük, 3. aydaki VAS skoru ise 6. aya göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Çoklu karşılaştırmada 1. ay ile 3. ay ($p: 0,524$), 1. ay ile 6. ay ($p: 0,086$) ortancaları istatistiksel olarak anlamlı değilken 3. ay ile 6. ay ortancaları anlamlı bulundu ($p:0,020$) (Tablo 24).



Grafik 5: VAS skorlarının zaman içindeki değişimi (Nokta ile gösterilen değer ortalama değeri göstermektedir.)

Tablo 23: VAS skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimlerinin incelenmesi

	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay	p değeri
VAS	9 (8 - 10)	5,5 (4 - 7)	6 (4 - 7)	5 (4 - 6)	<0,001

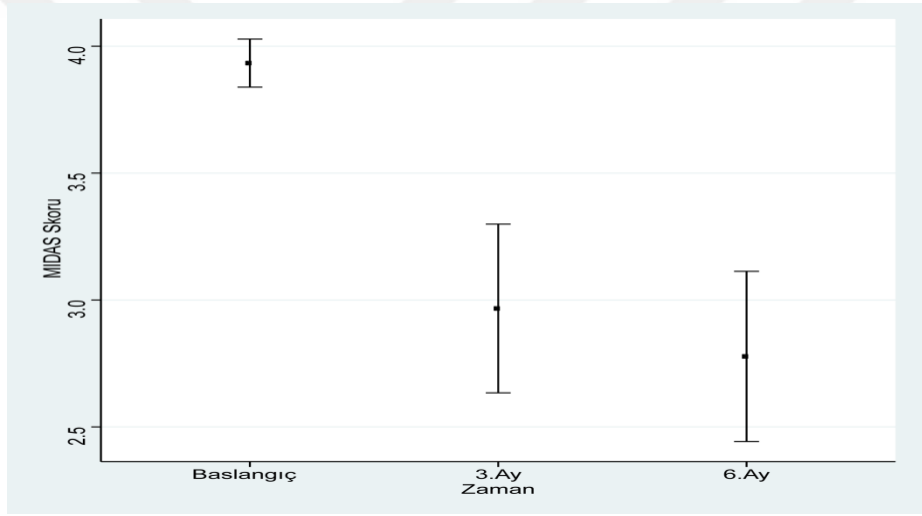
Friedman Testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (çeyreklikler arası genişlik) olarak verildi.

Tablo 24: VAS skorunun zaman içerisinde farklılık bulunan parametrelere ait çoklu karşılaştırmaları

	VAS (p)
Başlangıç - 1.ay	<0,001
Başlangıç - 3.ay	<0,001
Başlangıç - 6.ay	<0,001
1.ay - 3.ay	0,524
1.ay - 6.ay	0,086
3.ay - 6. ay	0,020

Durbin Conover testi kullanıldı.

Başlangıç, tedavi sonrası 3. ve 6. aydaki MIDAS skorları arasında farklılık olup olmadığı araştırıldığında, başlangıçtaki MIDAS evreleri ortancası 4 (4-4) idi. İlk doz BoNT-A tedavisi sonrasındaki 3. aydaki MIDAS evresi ortancası 3 (3-4) saptandı. İkinci doz BoNT-A tedavisi sonrasındaki 6. aydaki MIDAS evresi ortancası ise 3 (2-3) idi ($p<0,001$) (Tablo 25). 3 ve 6. aydaki MIDAS evresi ortancaları başlangıca göre daha düşüktü ($p<0,001$). İkili karşılaştırmada 3. ay ile 6. ay ortancaları arasındaki istatistiksel fark anlamlı değildi ($p: 0,395$) (Tablo 26).



Grafik 6: MIDAS skorlarının zaman içindeki değişimi (Nokta ile gösterilen değer ortalama değeri göstermektedir.)

Tablo 25: MIDAS skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimlerinin incelenmesi

	Başlangıç	3.ay	6.ay	p değeri
MIDAS	4 (4 - 4)	3 (3 - 4)	3 (2 - 3)	<0,001

Friedman Testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (çeyreklikler arası genişlik) olarak verildi.

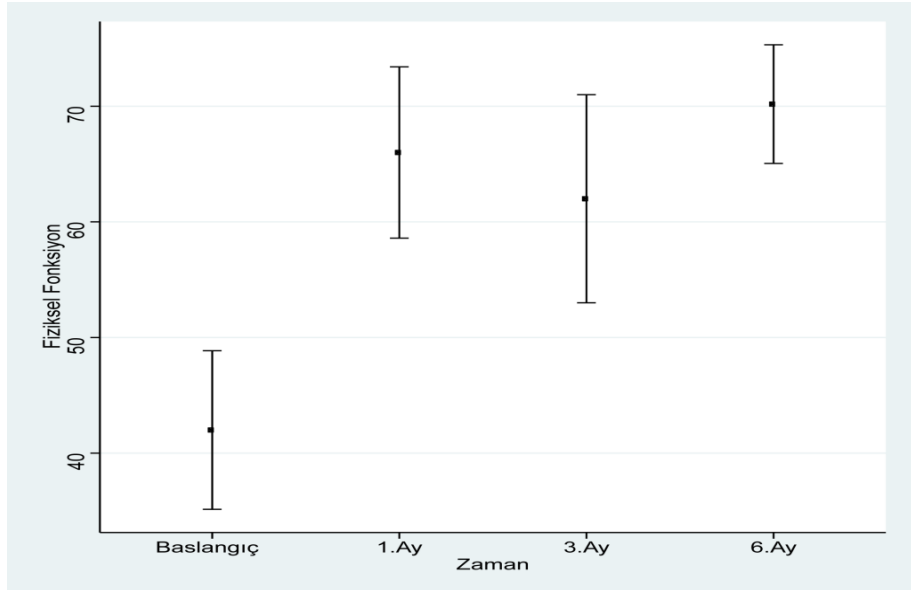
Tablo 26: MIDAS skorunun zaman içerisinde farklılık bulunan parametrelere ait çoklu karşılaştırmaları

	MIDAS (p)
Başlangıç - 3.ay	<0,001
Başlangıç - 6.ay	<0,001
3.ay - 6.ay	0,395

Durbin Conover testi kullanıldı.

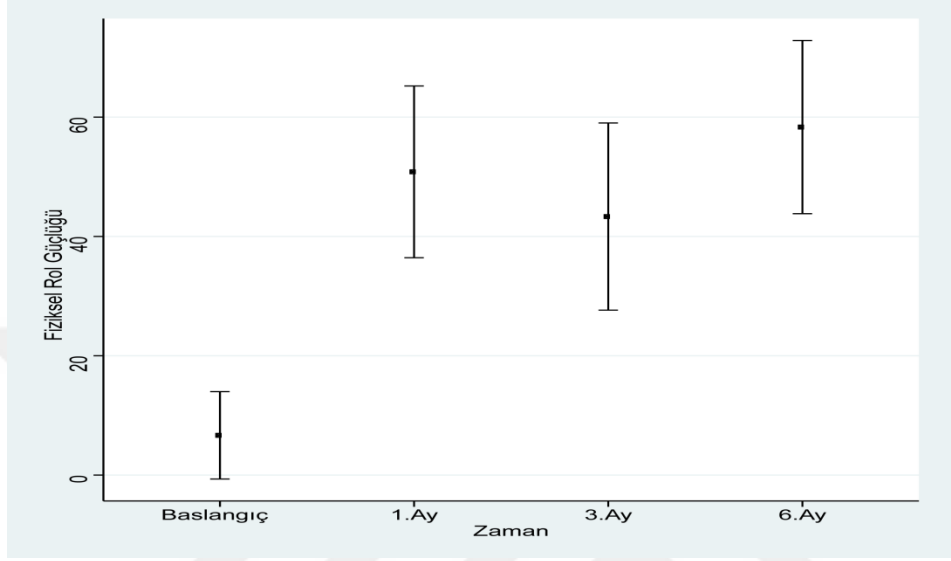
Başlangıçta ve tedavi sonrası 1, 3 ve 6. ayda kayıt altına alınan SF-36 ölçeği alt parametreleri olan fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, canlılık, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, ağrı ve genel sağlık algısı puanlarındaki değişimler arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı incelendi.

Fiziksel fonksiyon açısından başlangıçtaki ortalama skor $42,00 \pm 18,36$, 1.aydaki $66,00 \pm 19,84$, 3.aydaki $62,00 \pm 24,09$, 6.aydaki ise $70,19 \pm 12,97$ saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 27).



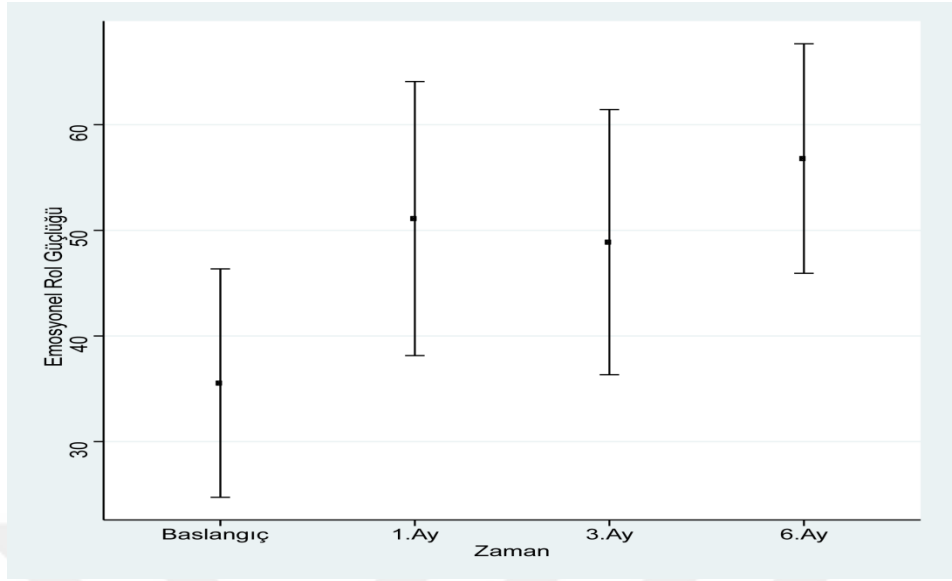
Grafik 7: Fiziksel fonksiyon skorlarının zaman içindeki değişimi (Nokta ile gösterilen değer ortalama değeri göstermektedir.)

Fiziksel rol güçlüğü açısından başlangıçtaki ortanca skor 0 (0 - 0) , 1. aydaki 50 (0 - 75) , 3. aydaki 25 (0-100) , 6. aydaki ise 50 (25-100) saptandı ($p<0,001$) (Tablo 27).



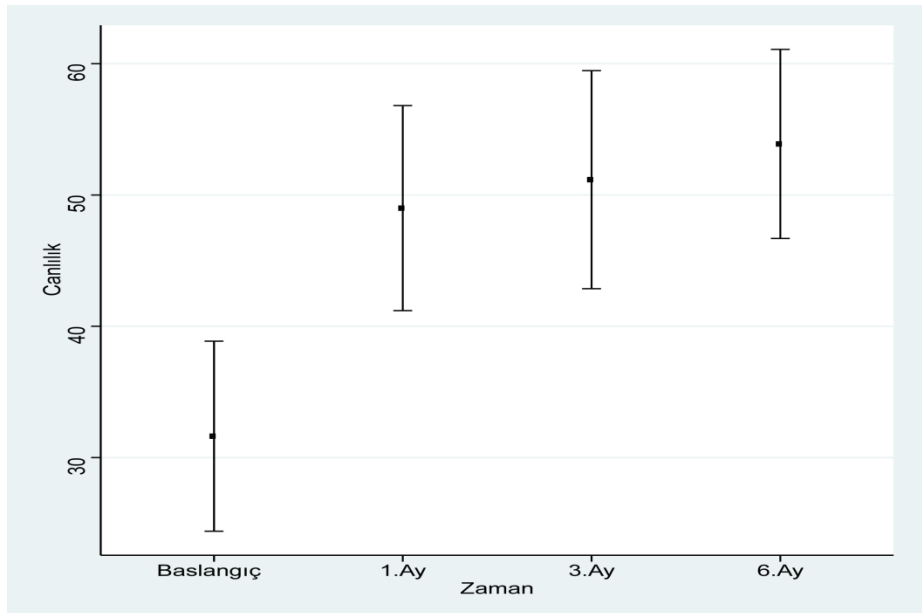
Grafik 8: Fiziksel rol güçlüğü skorlarının zaman içindeki değişimi (Nokta ile gösterilen değer ortalama değeri göstermektedir.)

Emosyonel rol güçlüğü açısından başlangıçtaki skorların ortancası 33,3 (33,3 - 33,3) , 1. aydaki 66,7 (33,3 - 66,7) , 3. aydaki 33,3 (33,3 - 66,7) , 6. aydaki ise 66,7 (33,3 - 66,7) saptandı ($p<0,013$) (Tablo 27).



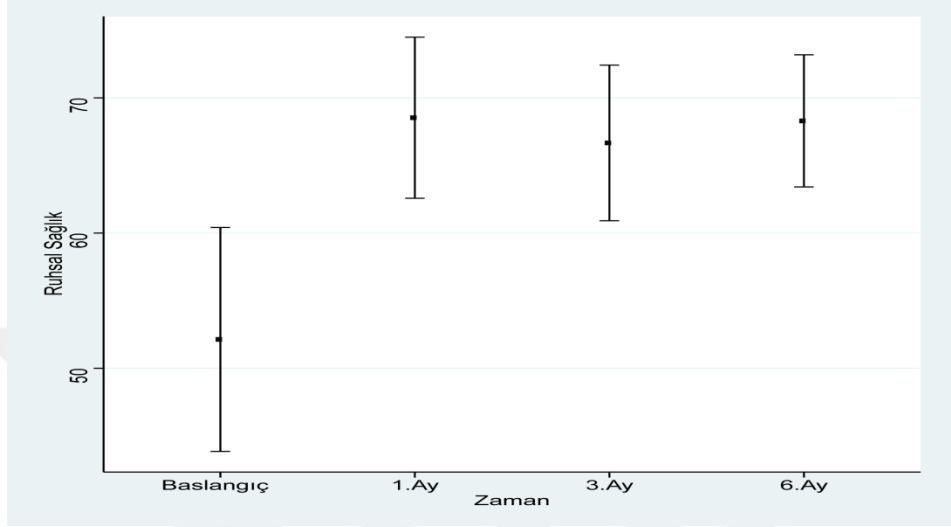
Grafik 9: Emosyonel rol güçlüğü skorlarının zaman içindeki değişimi (Nokta ile gösterilen değer ortalama değeri göstermektedir.)

Canlılık açısından başlangıçtaki ortalama skor $31,63 \pm 19,38$, 1. aydaki $49 \pm 20,90$, 3. aydaki $51,17 \pm 22,23$, 6. aydaki ise $53,89 \pm 18,20$ saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 27).



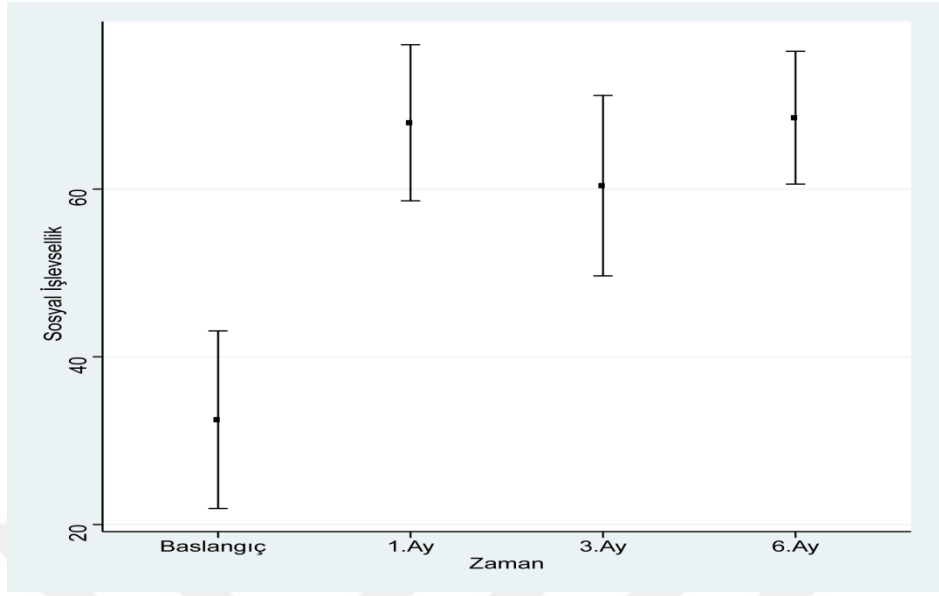
Grafik 10: Canlılık skorlarının zaman içindeki değişimi (Nokta ile gösterilen değer ortalama değeri göstermektedir.)

Ruhsal sağlık açısından başlangıçtaki ortalama skor $52,13 \pm 22,17$, 1. aydaki $68,53 \pm 15,96$, 3. aydaki $66,67 \pm 15,41$, 6. aydaki ise $68,30 \pm 12,35$ saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 27).



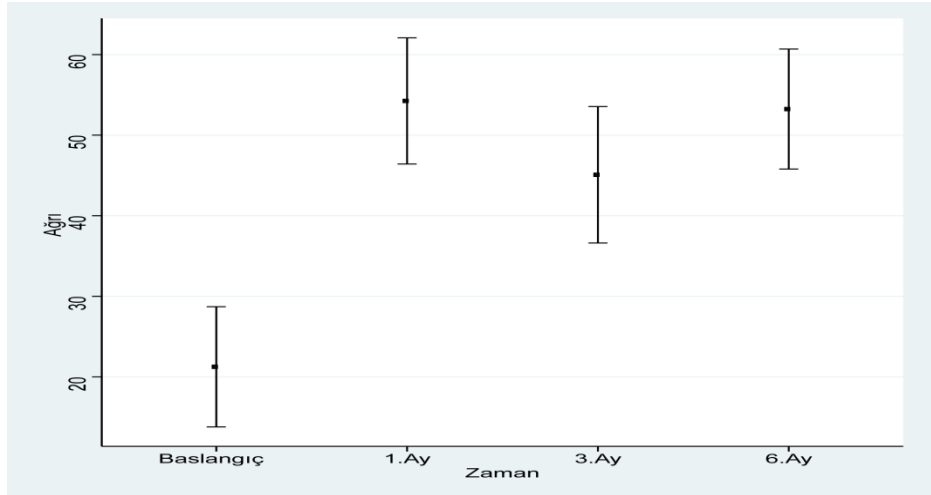
Grafik 11: Ruhsal sağlık skorlarının zaman içindeki değişimi (Nokta ile gösterilen değer ortalama değerini göstermektedir.)

Sosyal işlevsellik açısından başlangıçtaki ortalama skor $32,5 \pm 28,35$, 1. aydaki $67,92 \pm 24,93$, 3. aydaki $60,42 \pm 28,82$, 6. aydaki ise $68,52 \pm 20,03$ saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 27).



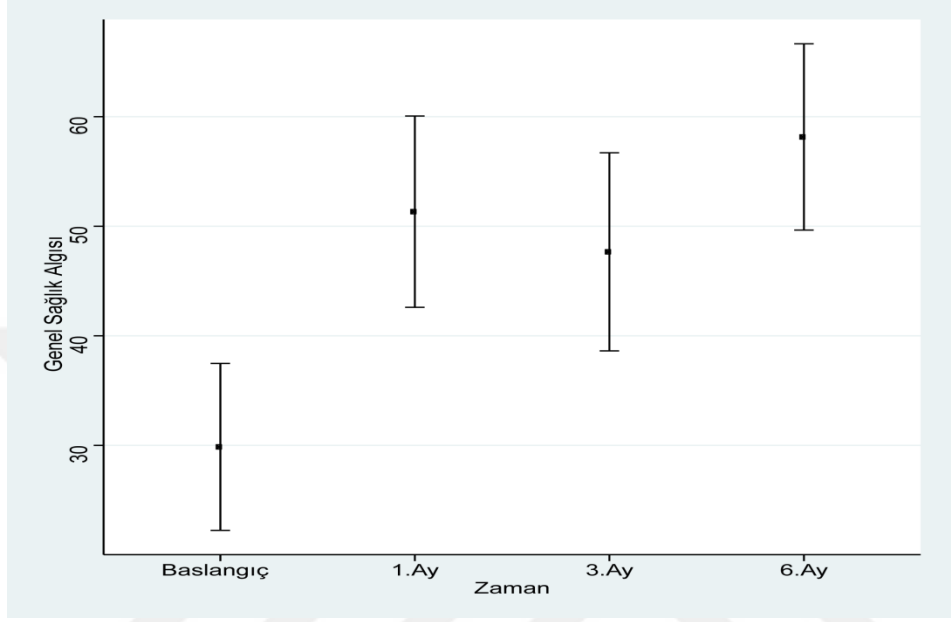
Grafik 12: Sosyal işlevsellik skorlarının zaman içindeki değişimi (Nokta ile gösterilen değer ortalama değeri göstermektedir.)

Ağrı açısından başlangıçtaki ortanca skor 22,5 (0 - 22,5) , 1. aydaki 56,25 (45 - 67,5) , 3. aydaki 45 (35 - 57,5) , 6. aydaki ise 45 (45 - 67,5) saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 27).



Grafik 13: Ağrı skorlarının zaman içindeki değişimi (Nokta ile gösterilen değer ortalama değeri göstermektedir.)

Genel sağlık algısı açısından başlangıçtaki ortalama skor $29,87 \pm 20,40$, 1. aydaki $51,33 \pm 23,38$, 3. aydaki $47,67 \pm 24,20$, 6. aydaki ise $58,15 \pm 21,49$ saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 27).



Grafik 14: Genel sağlık algısı skorlarının zaman içindeki değişimi (Nokta ile gosterilen değer ortalama değerini gostermektedir.)

Tablo 27: SF-36 skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimlerinin incelenmesi (Ortalama±standart sapma ve ortanca (Q1 – Q3) değerleri verilmiştir.)

	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay	P değeri
Fiziksel fonksiyon	42,00±18,36	66,00±19,84	62,00±24,09	70,19±12,97	<0,001
Fiziksel rol güçlüğü	0 (0 - 0)	50 (0 - 75)	25 (0 - 100)	50 (25-100)	<0,001
Emosyonel rol güçlüğü	33,3 (33,3 - 33,3)	66,7 (33,3 - 66,7)	33,3 (33,3 - 66,7)	66,7 (33,3 - 66,7)	0,013
Canlılık	31,63±19,38	49±20,90	51,17±22,23	53,89±18,20	<0,001
Ruhsal sağlık	52,13±22,17	68,53±15,96	66,67±15,41	68,30±12,35	<0,001
Sosyal işlevsellik	32,5±28,35	67,92±24,93	60,42±28,82	68,52±20,03	<0,001
Ağrı	22,5(0 -22,5)	56,25(45-67,5)	45 (35-57,5)	45 (45-67,5)	<0,001
Genel sağlık algısı	29,87±20,40	51,33±23,38	47,67±24,20	58,15±21,49	<0,001

Non-parametrik olan testlerde uç değerlerden etkilenmemesi nedeniyle bazı alt parametrelerde ortanca değerleri baz alındı.

SF-36 ölçeği alt parametreleri olan fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, canlılık, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, ağrı ve genel sağlık algısı puanlarının zaman içerisinde farklılık bulunan parametrelere ait çoklu karşılaştırmaları incelendi.

Fiziksel fonksiyon açısından başlangıç değerleri 1. 3. ve 6. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptandı (her bir karşılaştırmada $p<0,001$). 1. ay ile 3. ay, 1. ay ile 6. ay, 3. ay ile 6. ay karşılaştırmaları ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p değerleri: 0,922 - 0,793 - 0,412) (Tablo 28).

Fiziksel rol güçlüğü açısından başlangıç değerleri 1. 3. ve 6.ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptandı (her bir karşılaştırmada $p<0,001$). 1. ay ile 3. ay, 1. ay ile 6. ay karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değilken, 3. ay ile 6. ay karşılaştırması anlamlı bulundu (sırasıyla p değerleri: 0,557 - 0,109 - 0,030) (Tablo 28).

Emosyonel rol güçlüğü açısından başlangıç değerleri 1. ve 3 .ay ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değilken (sırasıyla p değerleri: 0,053 - 0,062) 6. ay ile karşılaştırıldığında anlamlıydı ($p<0,001$). 1. ay ile 3. ay, 1. ay ile 6. ay, 3. ay ile 6. ay karşılaştırmaları ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p değerleri: 0,944 - 0,145 - 0,127) (Tablo 28).

Canlılık açısından başlangıç değerleri 1. ay 3. ay ve 6. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p değerleri: 0,003 - $<0,001$ - $<0,001$). 1. ay ile 3. ay, 1. ay ile 6. ay, 3. ay ile 6. ay değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p değerleri: 0,961 - 0,866 - 0,992) (Tablo 28).

Ruhsal sağlık açısından başlangıç değerleri 1. ay 3. ay ve 6. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p değerleri: $<0,001$ - 0,007 - 0,003). 1. ay ile 3. ay, 1. ay ile 6. ay, 3. ay ile 6. ay değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı değildi (sırasıyla p değerleri: 0,892 - 0,964 - 0,995) (Tablo 28).

Sosyal işlevsellik açısından başlangıç değerleri 1. ay 3. ay ve 6. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptandı (her bir karşılaştırmada $p<0,001$). 1. ay ile 3. ay, 1. ay ile 6. ay, 3. ay ile 6. ay değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p değerleri: 0,549 - 0,941 - 0,238) (Tablo 28).

Ağrı açısından başlangıç değerleri 1. ay 3. ay ve 6. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptandı (her bir karşılaştırmada $p < 0,001$). 1. ay ile 6. ay, 3. ay ile 6. ay değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değilken (sırasıyla p değerleri: 0,281 - 0,125) 1. ay ile 3. ay karşılaştırması anlamlı bulundu ($p: 0,010$) (Tablo 28).

Genel sağlık algısı açısından başlangıç değerleri 1.ay 3. ay ve 6. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptandı (her bir karşılaştırmada $p < 0,001$). 1. ay ile 3. ay, 1. ay ile 6. ay, 3. ay ile 6. ay karşılaştırmaları ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p değerleri: 0,862 - 0,430 - 0,106) (Tablo 28).

Tablo 28: SF-36 skorlarının zaman içerisinde farklılık bulunan parametrelere ait çoklu karşılaştırmaları

İkili Karşılaştırmalar	FF ^π	FRG ^Ω	ERG ^π	Canlılık ^π	RS ^π	Sİ ^π	Ağrı ^Ω	GSA ^π
Başlangıç - 1.Ay	<0,001	<0,001	0,053	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Başlangıç - 3.Ay	<0,001	<0,001	0,062	<0,001	0,007	<0,001	<0,001	<0,001
Başlangıç - 6.Ay	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	<0,001
1.Ay - 3.Ay	0,922	0,557	0,944	0,961	0,892	0,549	0,010	0,862
1.Ay - 6.Ay	0,793	0,109	0,145	0,866	0,964	0,941	0,281	0,430
3.Ay - 6.Ay	0,412	0,030	0,127	0,992	0,995	0,238	0,125	0,106

Ω: Durbin Conover testi kullanıldı. π: Tukey testi kullanıldı.

FF: Fiziksel Fonksiyon, FRG: Fiziksel Rol Glğ, ERG:Emosyonel Rol Glğ, RS: Ruhsal Sağlık, GSA: Genel Sağlık Algısı, Sİ: Sosyal işlevsellik

5. TARTIŞMA

Migren, tekrarlayan başağrısı epizodları ve başağrısına eşlik eden bulantı ve / veya kusma, ışık, ses ve kokudan rahatsızlık gibi semptomlarla karakterize bir nörolojik hastalıktır. Etyoloji tam olarak bilinmese de genetik yatkınlığı olan bireylerde multifaktöryel olarak ortaya çıkar. Patogenez konusunda yapılan çalışmalarda, trigeminal vasküler sistemin aktivasyonunun migren başağrısının temelini oluşturduğu görülmüştür (171).

Düşük sosyoekonomik durum, obezite, uyku bozuklukları, komorbid ağrı bozuklukları, başlangıçta başağrısı sıklığının fazla olması, kadın cinsiyet baş - boyun travması öyküsü, psikiyatrik hastalık, analjezik aşırı kullanımı, allodini varlığı gibi belirlenmiş risk faktörleri olan bazı migrenlilerde ise atakların sıklığında, süresinde artma, günlerce devam etme şeklinde progresyon görülebilmektedir ki bu durum KM olarak isimlendirilir (14). IHS' nin son sınıflamasına göre; kronik migren ayda 15 gün veya daha sık ortaya çıkan ve bunların en azından 8' inin migrenöz karakterde özellikler taşıdığı veya migrene özgü tedaviye yanıtı başağrısı şeklinde tanımlanmıştır. Dünya genelinde sıklığı değişmekle birlikte % 1-3 oranında görülen KM, sağlık hizmetlerinin sık kullanımı, ilaç aşırı kullanımı, iş ve okul hayatında ciddi aksaklık, sosyal ve ekonomik yük ile ilişkilidir. Ağır dizabiliteye yol açması nedeniyle mutlaka tedavi edilmelidir. Profilaktik medikal tedavide en çok klinik deneyimimizin olduğu ajanlar beta blokör ajanlar, topiramet ve amitriptilindir (22,172). Ancak KM tanılı hastaların sadece % 3-13' ünün tedavi altında olduğu da bilinmektedir (20).

İlk olarak bleferospazmlı hastalarda migren ataklarını azalttığı fark edilen BoNT-A ise, KM profilaktik tedavisinde FDA tarafından 2011 yılında onaylanmıştır (173). Kronik migrende BoNT-A' nın etki mekanizması hala tartışmalı olmakla birlikte yapılan çalışmalarda geri

döndürülebilir kimyasal denervasyonu indükleyerek periferik ve santral sensitizasyonu bozduğu gösterilmiştir. Bunu da trigeminal sinir uçlarından P maddesi, CGRP ve glutamatın salınımını engelleyerek ve nosiseptif reseptörlerin ve iyon kanallarının sinaptik plazma zarına translokasyonunu düzenleyerek yaptığı tespit edilmiştir. Literatürde yapılan birçok çalışmada da BoNT-A' nın etkin ve güvenilir olduğu kanıtlanmıştır (26,27).

Bizim çalışmamızda da Sağlık Bakanlığı' nın belirlediği şekilde daha önceden profilaktik medikal tedavilerden antiepileptik, antidepresan, kalsiyum kanal blokleri, beta bloker ajan gruplarından 4 farklı medikal tedaviyi uygun süre ve dozda kullanmış ancak fayda görmemiş ve BoNT-A uygulanmış 30 KM tanılı hastada ağrının sıklığında, şiddetinde ve analjezik / triptan kullanımında azalma ve yaşam kalitesindeki artışın gösterilmesi amaçlanmıştır. Takipli KM hastalarımızda BoNT- A' nın etkinlik düzeyinin araştırılmasının literatüre ek katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Literatürde BoNT-A 'nın başağrısı profilaksisinde kullanımına dair ilk çalışmalar 2000' li yıllara dayanmaktadır (174,175,176,165).

Migren hastalarında ilk plasebo kontrollü, çift kör çalışma 2000 yılında yapılmış olup 123 hasta alınmıştır. Hastalar plasebo grubu, 25 IU BoNT-A yapılan grup, 75 IU BoNT-A yapılan grup olarak üçe ayrılmıştır. 25 IU BoNT-A yapılan grup plaseboyla karşılaştırıldığında aylık migren atağı sayısında azalma gözlenmiştir. 75 IU BoNT-A yapılan grup ile plasebo grubu karşılaştırıldığında ise farklılık saptanmamıştır (174).

Mathew ve arkadaşları, 2005 yılında 13 Kuzey Amerika çalışma merkezinin katıldığı, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yayımladı. BoNT-A uygulanan hastalar 11 ay boyunca izlendi ve başağrısı sıklığında başlangıca göre azalma saptandı (175).

Silberstein ve arkadaşları, 2005 yılında 28 Kuzey Amerika çalışma merkezinin katıldığı, kronik günlük baş ağısında BoNT-A' nın değerlendirildiği bir çalışma yayımladı. Hastalara 150 - 225 IU BoNT-A uygulandı ve plasebo grubuna göre baş ağrısı sıklığında azalma gözlemlendi (176).

Freitag ve arkadaşları, 86 KM hastasında BoNT-A' nın migren epizodlarını istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir (165).

BoNT-A 'nın KM profilaktik tedavisi üzerine ise 2010 yılında iki büyük, çok merkezli çalışma yapıldı. Bu çalışmalar (PREEMPT 1-2) BoNT-A' nın KM' de etkinliği ve güvenilirliği açısından önemli ölçüde yol gösterici olmuştur (23, 24).

Phase 3 Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy 1 (PREEMPT 1) çalışması; çift kör, randomize, plasebo kontrollü, faz 3 çalışması olup 679 hasta alınmıştır. Bu hastaların 341' i BoNT-A grubunu, 338' i plasebo grubunu oluşturmuştur. BoNT-A grubuna her 12 haftada bir 155 - 195 IU BoNT-A uygulanmıştır. 32. haftada her iki grup arasında baş ağrısı epizodlarında farklılık gözlenmezken baş ağrılı günler ve migrenli günlerde azalma saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada BoNT-A' nın güvenilir ve iyi tolere edildiği, ciddi yan etki gözlenmediği de belirtilmiştir (23).

PREEMPT 2 çalışması da çift kör, plasebo kontrollü, faz 3 çalışmasıdır. 705 hasta alınmış olup bunların 358' si plasebo grubunu, 347' si BoNT-A grubunu oluşturmuştur. Hastalar 32 hafta boyunca izlenmiş, BoNT-A grubuna her 12 haftada bir 155 - 195 IU BoNT-A enjeksiyonu uygulanmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası, her 28 günlük periyotta baş ağrılı günlerdeki değişimdir. BoNT-A grubunda plaseboya göre primer sonlanım noktasında istatistiksel olarak önemli

ölçüde azalma saptanmıştır. Yine bu çalışmada da BoNT-A' nın güvenilir olduğu, iyi tolere edildiği, ciddi yan etki gözlenmediği belirtilmiştir (24).

PREEMPT 1 - 2 çalışması, BoNT-A' nın KM tedavisinde FDA tarafından onaylanmasına öncü olmuştur (23, 24).

BoNT-A' yı KM' de etkinlik açısından diğer profilaktik medikal tedavilerle karşılaştıran şimdiye kadar yapılmış iki çalışma vardır. Bunlardan biri Magalhaes ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışma olup, BoNT-A' nın amitriptilin kadar etkili olduğunu göstermişlerdir (177). Cady ve arkadaşları ise, BoNT-A' nın topiramata aynı etkinlik düzeyinde olduğunu saptamışlardır (178).

Çalışmamızda BoNT-A' nın KM profilaktik tedavisinde etkin olduğunun gösterilmesi amacıyla; BoNT-A uygulanan KM hastalarında tedavi öncesi kayıt altına alınan aylık migrenli gün sayısı, aylık atak sayısı ve aylık analjezik / triptan kullanım sayısı ile bu ölçeklerin yine kayıt altına alınan tedavi sonrasındaki 3. ve 6. aydaki değerleri retrospektif olarak taranmış ve karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre hem aylık migrenli gün sayısında hem aylık atak sayısında hem de aylık analjezik / triptan kullanım sayısında başlangıca göre 3. ve 6. aylarda azalma saptanmıştır (Tablo 21).

Bendtsen ve arkadaşlarının 'The Journal of Headache and Pain' dergisinde 2018 yılında yayımladığı rehberde KM' de BoNT-A enjeksiyonu sonrası aylık başağrılı gün sayısında % 30 veya daha fazla azalma olması tedaviye olumlu yanıt olarak kabul edilmiştir (13). Bizim çalışmamızda da aylık migrenli gün sayısında başlangıca göre 3. ve 6. aylarda % 30' dan fazla azalma olduğu görülmüştür (Tablo 21).

Yine Bendtsen ve arkadaşlarının yayımladığı rehberde KM hastalarının BoNT-A tedavisine yanıtı olup olmadığına karar verilebilmesi için iki veya üç tedavi siklusu uygulanması gerektiği

önerilmektedir (166). Bu nedenle bizim başağrısı polklinikimizde de takipli KM hastalarımıza 3 ay arayla en az 2 BoNT-A enjeksiyonu uygulanmaktadır. Bizim çalışmamızda da BoNT-A' nın etkinliği açısından hastaların iki tedavi siklusu yani 6 aylık süreçteki kayıt altına alınan verileri incelenmiş ve birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Buna göre hastaların aylık migrenli gün sayısı, aylık atak sayısı ve aylık analjezik / triptan kullanım sayısı başlangıç ve 3. ay, başlangıç ve 6. ay, 3. ay ve 6. ay değerleri karşılaştırılmış olup hepsi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 22).

Literatürde birçok çalışmada migren ağrı şiddetinin VAS ölçeği, migrene bağlı dizabilitenin de MIDAS ölçeği kullanılarak değerlendirildiği görülmektedir (179, 180).

Demiryürek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 60 KM hastasına PREEMPT protokolüne göre 155 IU BoNT-A uygulanmıştır. Hastaların VAS skorlarının tedavi sonrası 1. ve 3. ayda, tedavi öncesine göre belirgin gerilediği gözlenmiştir. Aynı çalışmada migrene bağlı dizabiliteyi değerlendirmede MIDAS ölçeği kullanılmıştır. Tedavi sonrasında MIDAS skorlarında tedavi öncesine göre olan gerileme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (179).

Russo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 52 KM hastasına BoNT-A uygulanmıştır. Hastalar iki tedavi siklusu boyunca izlenmiştir. 6. ayda başlangıca göre MIDAS skorlarında belirgin düzelme olduğu görülmüştür (180).

Çalışmamızda da migren ağrı şiddeti VAS ölçeği ile, migrene bağlı dizabilite ise MIDAS ölçeği ile değerlendirilmiştir. Hastaların VAS skorlarının 1. 3. ve 6. ayda başlangıca göre daha düşük olduğu ve bu karşılaştırmanın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (Tablo 23, 24). MIDAS skorlarının da başlangıca göre 3. ve 6. ayda daha

düşük olduğu ve bu karşılaştırmanın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (Tablo 25, 26).

Çalışmamızda saptadığımız VAS skorlarının 1. ay ile 3. ay, 1 ay ile 6. ay ikili karşılaştırmaları ve MIDAS skorlarının 3. ay ile 6. ay ikili karşılaştırmaları istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 24 - 26). BoNT-A 'nın enjeksiyondan sonraki ilk bir ay içerisinde kraniyofasyal kaslarda maximum dozda bulunması, 3 aylık süreçte ilacın kas içinden tamamen dağılması nedeniyle etkinliğin ilk 1 ay içinde en yüksek olması bu durumun nedeni olarak düşünülmüştür.

BoNT-A' nın KM profilaktik tedavisindeki yeri açısından öncü çalışma kabul edilen PREEMPT çalışmasından sonraki çalışmalar BoNT-A' nın sadece baş ağrısının sıklığını ve şiddetini azalttığını değil, bu hastaların yaşam kalitesindeki iyileşmeyi de göstermiştir.

Kollewe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KM tanılı 27 hastaya, 3 ay arayla 4 kez BoNT-A enjeksiyonu yapılmıştır. Bu çalışmada migren ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmede SF-36, Headache Impact Test-6 (HIT-6) ve Beck Depresyon Ölçekleri 6 hafta aralıklarla hastalara uygulanmış ve uzun vadeli gerçek yaşam verileri elde edilmiştir. SF-36 ölçeğinin tüm alt gruplarında başlangıca göre 0,6 - 1,5 standart deviasyon, HIT-6 ölçeğinde başlangıca göre 1,9 standart deviasyon, Beck Depresyon Ölçeğinde de yine başlangıca göre 1,1 standart deviasyon düzelme gözlenmiştir (181).

Çalışmamızda ise, SF-36 ölçeğinin ERG hariç diğer 7 alt grubu skorlarında başlangıca göre 1. 3. ve 6. ayda artma gözlemlendi. ERG alt grubunda ise başlangıca göre 1. ayda arttığı, 3. ayda aynı seviyede olduğu, 6. ayda tekrar arttığı görüldü (Tablo 27).

Durbin Conover ve Tukey testi kullanılarak yapılan ikili karşılaştırmada ise FF, FRG, RS, Sİ, Ağrı, GSA, Canlılık alt

parametrelerinde başlangıç ve 1. ay skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı. ERG skorlarının karşılaştırmasında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmasa da skorlarda 1. ayda başlangıca göre artma gözlemlendi (Tablo 27, 28).

FF, FRG, Canlılık, Sİ, Ağrı, GSA, RS skorlarının başlangıç ve 3. ay karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ERG skorlarının karşılaştırması ise anlamlı bulunmadı, başlangıca göre skor aynıydı (Tablo 27, 28).

SF-36 ölçeğinin tüm alt parametre skorlarının başlangıç ve 6. ay karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 28).

SF-36 ölçeğinin tüm alt parametrelerinde skorların 1. ay ile 3. ay, 1. ay ile 6. ay, 3. ay ile 6. ay şeklinde ikili karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlı değildi (Ağrı skorlarının 1. ay ile 3. ay, FRG skorlarının 3. ay ile 6. ay karşılaştırmaları hariç) (Tablo 28).

KM hastalarına depresif bozukluk, kronik ağrı sendromu, uyku bozuklukları, fibromiyalji gibi birçok komorbid hastalığın eşlik ettiğini bilmekteyiz (132). SF-36 ölçeğini oluşturan alt maddeler sadece migren ilişkili yaşam kalitesini değil genel sağlık algısını da değerlendirmektedir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda da bu komorbid hastalıkların varlığı ihtimali ve çalışmamızda BoNT-A'nın bu komorbid hastalıklara etkisini değerlendiren spesifik ölçekler kullanılmamasını, SF-36 ölçeğindeki ikili karşılaştırmaların istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının nedeni ve çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirdik.

Çalışmamızda taradığımız testlerde 6. ayda başlangıca göre saptanan iyilik halinin, BoNT-A'nın patofizyolojisinde öne sürülen mekanizmalardan biri olan santral sensitizasyonun bu hastalarda

tekrarlayan enjeksiyonlar sonrası belirgin ölçüde azalmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Dominguez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, BoNT-A tedavisine yanıtı ve yanıtı olmayan KM hastalarında trigeminovasküler sistemin aktivasyonunu göstermek için serum CGRP seviyeleri, endotel disfonksiyonu göstermek için de serum pentraxin 3 seviyeleri karşılaştırılmıştır. BoNT-A yanıtı olmayan KM hastalarında başlangıçtaki serum CGRP ve pentraxin 3 seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Başlangıç serum CGRP seviyesinin 50 ng/ml, serum pentraxin seviyesinin de 1000 pg/ml üzerinde olan hastalarda BoNT-A'nın daha iyi yanıt vereceği ileri sürülmüştür. Bu sonuçlar trigeminovasküler sistemin ve endotel disfonksiyonunun moleküler markerlarının (CGRP ve pentraxin 3) BoNT-A'ya cevap ile ilişkili olduğunu göstermiştir (168). Gelecekte kronik migren hastalarında BoNT-A tedavi seçimini belirleyecek yeni biyobelirteçler olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (168).

6. SONUÇLAR

1- Başağrısı polikliniğimizde takipli, 4 farklı profilaktik medikal tedavi denenmiş ancak yanıt alınmamış ve iki siklus BoNT-A uygulanmış KM hastalarının kayıt altına alınmış verileri retrospektif olarak incelendiğinde tedavi öncesine göre belirgin farklılıklar gözlenmiştir.

2- Hastaların aylık migrenli gün sayısında, aylık atak sayısında ve aylık analjezik / triptan kullanım sayısında başlangıca göre belirgin azalma gözlenmiştir. Bu azalma da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

3- Ağrının şiddetini değerlendiren VAS skorlarının da iki tedavi siklusu boyunca başlangıca göre giderek azaldığı görülmüştür ($p<0,001$).

4- Migrene bağlı dizabiliteyi değerlendiren MIDAS ölçeğinde hastaların aldığı skorlar derecelendirilip ortancası alındığında başlangıçta evre 4 olduğu, tedavi sonrasında evre 3'e gerilediği tespit edilmiştir ($p<0,001$).

5- VAS ve MIDAS skorlarının 1. ay 3. ay ve 6. aydaki değerlerinin ikili karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan değerler saptanmıştır. BoNT-A'nın enjeksiyondan sonraki ilk bir ay içerisinde kraniyofasyal kaslarda maksimum dozda bulunması, 3 aylık süreçte ilacın etkisini yitirmesi nedeniyle etkinliğin ilk bir ay içinde en yüksek olması bu durumun nedeni olarak düşünülmüştür.

6- SF-36 ölçeğinin 8 alt parametresi skorları incelendiğinde başlangıca göre olan artış yaşam kalitesindeki iyileşmeyi göstermiştir ($p<0,001$).

7- SF-36 ölçeğinin 8 alt parametresinden elde edilen skorların 1. ay 3. ay ve 6. aydaki değerlerinin ikili karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı değildir.

8- Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda KM' ye eşlik eden depresif bozukluk, fibromiyalji, uyku bozuklukları gibi komorbid hastalıkların varlığı ihtimali ve çalışmamızda BoNT-A' nın bu komorbid hastalıklara etkisini değerlendiren spesifik ölçekler kullanılmaması, SF-36 ölçeğindeki bu ikili karşılaştırmaların istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının nedeni ve çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir.

9- Çalışmamızda taradığımız testlerde 6. ayda başlangıca göre olan iyilik halinin, BoNT-A' nın patofizyolojisinde öne sürülen mekanizmalardan biri olan santral sensitizasyonun bu hastalarda azalmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Amaç: Migren, tekrarlayan başağrısı epizodları ve başağrısına eşlik eden bulantı ve / veya kusma, ışık, ses ve kokudan rahatsızlık gibi semptomlarla karakterize bir nörolojik hastalıktır. Multifaktöryel ortaya çıkar, patogeneizde trigeminovasküler sistem aktivasyonu suçlanmaktadır. Bazı migrenlilerde atakların sıklığında, süresinde artma şeklinde progresyon görülebilmektedir ki bu durum KM olarak isimlendirilir. KM ağır dizabiliteye yol açması nedeniyle mutlaka tedavi edilmelidir. BoNT-A, KM tedavisinde profilaktik medikal tedavide FDA onayı almıştır ve dünyada birçok merkezde uygulanmaktadır. Çalışmamızda BoNT-A uygulanmış KM hastalarında ağrının sıklığında, şiddetinde ve analjezik / triptan kullanımındaki azalma ve yaşam kalitesindeki artışın gösterilmesi amaçlanmıştır.

Materyal - metot: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda başağrısı polikliniğimizde, IHS' nin sınıflandırmasına göre KM tanısı almış hastalar izlenmektedir. Atak tedavileri ve profilaktik tedavileri düzenlenerek hastalar belli aralıklarla kontrole çağrılmaktadır. Sağlık Bakanlığı' nın belirlediği şekilde daha önceden profilaktik medikal tedavilerden antiepileptik, antidepresan, kalsiyum kanal blokörü, beta bloker ajan gruplarından 4 farklı profilaktik medikal tedaviyi yeterli süre ve dozda alan ancak fayda görmeyen hastalara ise başağrısı polikliniğimizde 3 ay aralıklarla en az iki tedavi siklusu BoNT-A enjeksiyonu uygulanmaktadır. BoNT-A tedavisi öncesi ve sonrası 1. ve 3. ayda ağrı seyrini ve günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmekte kullanılan ölçekler tarafımızca uygulanmaktadır (VAS, MIDAS ve SF-36).

Bu retrospektif çalışmada, kayıt altına alınan bu ölçeklerin 6 aylık izlemdeki verileri taranarak başlangıç değerleri ile karşılaştırıldı. Yine kayıt altına alınan aylık migrenli gün sayısı, aylık atak sayısı, aylık

analjezik / triptan kullanım sayısı başlangıç ve tedavi sonrasındaki değerleri ile karşılaştırıldı. Ek olarak tedavi seyrindeki etkinliği değerlendirmek amacıyla 1. ay 3. ay ve 6. ay değerleri de birbirleri ile karşılaştırıldı.

Sonuç: Çalışmamızda yaşları 18 ile 65 arasında değişen (ortalama $45,7 \pm 8,1$), 1 erkek (%3,3) ve 29 kadın (%96,7) toplam 30 KM tanılı hastanın verileri taranmıştır.

Başlangıçtaki aylık migrenli gün sayısı ortancası 12 (10-15) iken BoNT-A tedavisi sonrası 3. aydaki 8 (6-9), 6. aydaki ise 5 (4-7) idi. Aylık atak sayısı ortancası 7 (6-8) iken BoNT-A tedavisi sonrasındaki 3. aydaki aylık atak sayısı ortancası 4 (4-6), 6. aydaki aylık atak sayısı ortancası ise 3 (2-4) idi. Aylık analjezik / triptan kullanım sayısı ortancası 8 (7-8) iken BoNT-A tedavisi sonrasındaki 3. aydaki 5 (4-6), 6. aydaki 3 (2-5) idi.

Aylık migrenli gün sayısı, aylık atak sayısı ve aylık analjezik / triptan kullanımının tedavi öncesi ve sonrası ortancalarındaki düşme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

Başlangıçtaki VAS skorları ortancası 9 (8-10) iken BoNT-A tedavisi sonrasındaki 1. aydaki 5,5 (4-7), 3. aydaki 6 (4-7), 6. aydaki ise 5 (4-6) idi. MIDAS evreleri ortancası başlangıçta 4 (4-4) iken BoNT-A tedavisi sonrasındaki 3. aydaki 3 (3-4), 6. aydaki ise 3 (2-3) idi ($p < 0,001$).

VAS ve MIDAS skorlarında başlangıca göre olan bu düşme istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0,001$).

SF-36 ölçeği alt parametreleri olan fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, canlılık, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, ağrı ve genel sağlık algısı skorlarında da tedavi sonrasında başlangıca göre artma mevcuttu ($p < 0,001$).

Tartışma: Önemli bir sosyal ve ekonomik yük ile ilişkili KM profilaktik tedavisinde BoNT-A'nın etkinliği aylık migrenli gün sayısı, aylık atak sayısı ve aylık analjezik / triptan kullanımının sorgulanması,

VAS, MIDAS ve SF-36 ölçekleri aracılığıyla değerlendirildi. Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre saptanan farklılıklar KM profilaktik tedavisinde BoNT-A' nın etkin olduğunu düşündürdü. Literatürde de yapılmış birçok çalışmada BoNT-A' nın etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiş olup bizim çalışmamız da bu konuda literatüre ek katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Kronik migren, onabotulinum toksin-A



8. SUMMARY

Objective: Migraine is a neurological disease characterized by recurrent headache episodes and accompanying symptoms, such as nausea or vomiting and sensitivity to light, sound and even smell. Activation of the trigeminovascular system has been implicated in the pathogenesis of this multifactorial disorder. In some patients with migraine, progression can be seen as an increase in the frequency and duration of attacks; which is called chronic migraine (CM). Chronic migraine causes severe disability and must, therefore, be treated. Botulinum toxin type A (BoNT/A) has been approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for prophylactic medical treatment of CM and is applied in many centers around the world. The aim of this study was to demonstrate the decrease in the frequency and severity of pain and analgesic/triptan use and increase in quality of life in patients with CM received BoNT/A.

Materials and methods: Patients diagnosed with CM according to the International Headache Society (IHS) classification are followed in our headache outpatient clinic at the Department of Neurology, Atatürk Training and Research Hospital, İzmir Katip Çelebi University. Attack and prophylactic treatments of patients are planned and patients are called to controls at regular intervals. We apply BoNT/A injections of at least two treatment cycles at three-month intervals in our headache outpatient clinic for patients who received four different prophylactic medical treatments (antiepileptic, antidepressant, calcium channel blocker, beta-blocker agent) for a sufficient time and at sufficient doses as determined by the Ministry of Health but did not benefit from treatment. The scales (Visual Analogue Scale [VAS], Migraine Disability Assessment Scale [MIDAS] and Short Form-36 [SF-36]) used to evaluate the course of pain and daily living activities of the patients before the

BoNT/A treatment and in the first and third months after BoNT/A treatment are applied by us.

In this retrospective study, six-month follow-up data recorded through these scales were searched and compared with baseline values. The number of days with migraine, number of attacks, and number of analgesic/triptan use in a month were compared before and after the treatment. Furthermore, the values measured at the first, third and sixth months were also compared with each other to evaluate the effectiveness of the treatment course.

Results: The data of 30 patients with CM, one male (3.3%) and 29 female (96.7%), aged between 18 and 65 (mean 45.7 ± 8.1) were investigated.

The baseline median number of days with migraine in a month was 12 (10-15) whereas it was eight (6-9) at the third month and five (4-7) at the sixth month after the BoNT/A treatment. The baseline median number of attacks in a month was seven (6-8) whereas it was four (4-6) at the third month and three (2-4) at the sixth month after the BoNT/A treatment. The baseline median number of analgesic/triptan use in a month was eight (7-8) whereas it was five (4-6) at the third month and three (2-5) at the sixth month after the BoNT/A treatment.

There was a statistically significant decrease in the median number of days with migraine, number of attacks, and number of analgesic/triptan use in a month after the BoNT/A treatment ($p < 0.001$).

The baseline median VAS score was 9 (8-10) whereas it was 5.5 (4-7) at the first month, 6 (4-7) at the third month and 5 (4-6) at the sixth month after the BoNT/A treatment. The baseline median MIDAS phases were 4 (4-4) whereas it was 3 (3-4) at the third month and 3 (2-3) at the sixth month after the BoNT/A treatment ($p < 0.001$).

This decrease in VAS and MIDAS scores compared to baseline was statistically significant ($p < 0.001$).

Compared to the baseline values, there was an increase in the SF-36 sub-parameter scores (physical functioning, difficulty in the physical role, difficulty in the emotional role, vividness, mental health, social functionality, and pain and general health perception) after the treatment ($p < 0.001$).

Discussion: Number of days with migraine, number of attacks, and number of analgesic/triptan use in a month were investigated through VAS, MIDAS, and SF-36 scales to determine the efficacy of BoNT/A in the prophylactic treatment of CM, which is associated with a significant social and economic burden. Differences seen in the comparison made between pre- and post-treatment values suggested that BoNT/A was effective in the prophylactic treatment of CM. The effectiveness and safety of BoNT/A have been shown in many studies in the literature and our study will also make a contribution to the literature in this regard.

Keywords: Chronic migraine, botulinum toxin type A

9. KAYNAKLAR

1. Rasmussen BK, Jensen R, Schrook M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population: a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-57
2. Noseda R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization and modulation of pain. *Pain*. 2013;154(1):44-53.
3. Siva A. Migren. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu. 2002;30:39-50.
4. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Tarihsel giriş. In: *Klinik Uygulamada Baş Ağrısı*. 2nd ed. İstanbul:Yelkovan Yayıncılık;2002:1-7.
5. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Migren: Tanı ve Tedavi. In: *Klinik Uygulamada Baş Ağrısı*. 2nd ed. İstanbul:Yelkovan Yayıncılık;2002:69-113.
6. Kelman L. The prodrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2006;26(2):214-220.
7. Bolay H, Dalkara T. Birincil Baş ağrılarının Fizyopatolojisi. *Türkiye Klin Dahili Tıp Bilim Nöroloji Derg Baş ağrısı Özel Sayısı*. 2003;1(2):98-102.
8. Daroff BR, Fenichel GM, Jankovich J, Maziotta JC. Headaches and other craniofacial pains. In: *Neurology in Clinical Practice*. 6th ed. Elsevier Ltd; 2012:1715-1730.
9. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia*. 2004;24(2):2-7.
10. Weiller C, May A, Limmroth V et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. 1995;1(7):658-

660.

11. Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, Beresford IJ, Skingle M, Whalley ET. Serotonin and migraine. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;600:587-598.
12. Szczudlik A. The role of serotonin in the pathophysiology of migraine. *Neurol Neurochir Pol.* 1992;2:14-27.
13. Yücesan C. Migren ve Tedavisi. *Turkiye Klin J Neurol Spec Top.* 2008;1(1):10-21.
14. Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Gobet H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26:742-746.
15. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache* 2008; 48:7-15.
16. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47:614-624.
17. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia* 2010; 30:599-609.
18. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998; 38:497-506.
19. Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, Zarifoglu M, Karlı N, Saip S, Onal AE, Siva A. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain* 2012; 13:147-157.

20. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008; 48:1157-1168.
21. Evers S, Afra J, Frese A Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS, European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16:968-981.
22. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, Mathew N, Ascher S, Morein J, Hulihan JF, Biondi DM, Greenberg SJ. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia* 2009; 29:1021-1027.36. Aoki KR. Review
23. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30:793-803.
24. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30:804-814.
25. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010; 50:921-936.
26. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 2005;26:785– 793.

27. Mathew NT. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. *Headache* 2011;51(Suppl2):84–92.
28. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
29. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Adam's and Victor's Principles of Neurology. 9th ed. New York: Mc Graw Hill, 2011.
30. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan MN, Hansen PT, W.K. The Headaches. In: *The Headaches*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2006:1-7.
31. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability world-wide. *Cephalalgia* 2007;27(3):193-210.
32. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and Burden of Migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:646-657.
33. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992; 267: 64-9.
34. Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. Headache: Epidemiology and Impact. In: *Wolff's Headache and Other Head Pain*. 8th ed. New York: Oxford University Press; 2008:45-62.
35. Gladstone JP, Eross EJ, Dodick DW. Migraine in special populations. Treatment strategies for children and adolescents, pregnant women, and the elderly. *Postgrad Med*. 2004;115(4):39-44, 47-50.

36. Afridi SK, Matharu MS, Lee L et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain*. 2005;128(4):932-939.
37. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1270-1275.
38. Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ. Activation of 5-HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception. *Ann Neurol*. 2004;56(3):371-381.
39. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994;117(1):199-210.
40. Haerter K, Ayata C, Moskowitz MA. Cortical Spreading Depression: A Model for Understanding Migraine Biology and Future Drug Targets. *Headache Curr*. 2005;2(5):97-103.
41. Özdemir GY, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bermphol D, Rosenberg GA et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004;113(10):1447-1455.
42. Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide antagonists as treatments of migraine and other primary headaches. *Drugs*. 2005;65(18):2557-2567.
43. Peroutka SJ. Neurogenic inflammation and migraine: implications for the therapeutics. *Mol Interv*. 2005;5(5):304-311.
44. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater: effect of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache. *Cephalalgia*. 1988;8(2):83-91.
45. Li J, Vause C V, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide stimulation of nitric oxide synthesis and release from trigeminal ganglion glial cells. *Brain Res*. 2008;1196:22-32.

46. Eftekhari S, Salvatore CA, Johansson S, Chen TB, Zeng Z, Edvinsson L. Localization of CGRP, CGRP receptor, PACAP and glutamate in trigeminal ganglion. Relation to the blood-brain barrier. *Brain Res* 2015;1600:93-109.
47. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain* 2017;158:543-559.
48. Edvinsson L, Tajti J, Szalárdy L, Vecsei L. PACAP and its role in primary headaches. *J Headache Pain* 2018;19:21. doi: 10.1186/s10194-018-0852-4.
49. Bernstein C, Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: Perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol* 2012;8:89-99.
50. Zhang X, Levy D, Kainz V, Noseda R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol* 2011;69:855-865.
51. Sanchez del R, Reuter U, Moskowitz MA. Central and peripheral mechanisms of migraine. *FunctNeurol* 2000;15 Suppl 3:157–162.
52. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology*. 2008;70(17):1525-1533.
53. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*. 1996;384(6609):560-564.
54. Bereiter DA, Hu JD (2000) Trigeminal subnucleus caudalis: *Pain*,88: 221–22
55. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007;27(11):1293-1300.
56. Guyton A, Hall J(Çeviri: Çavuşoğlu H). *Tıbbi Fizyoloji*. Kan

Akımının Dokular Tarafından Lokal Kontrolü ve Hormonal Düzenlenme. 9 th ed. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi;1996:199-208.

57. Ferrari MD, Odink J, Tapparelli C, Van Kempen GMJ, Pennings EJM, Bruyn GW. Serotonin metabolism in migraine. *Neurology*. 1989;39(9):1239-1239.
58. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of Migraine with Oral Magnesium: Results from a Prospective, Multi-Center, Placebo-Controlled and Double-Blind Randomized Study. *Cephalalgia*. 1996;16(4):257-263.
59. Chiu HY, Yeh TH, Huang YC, Chen PY. Effects of Intravenous and Oral Magnesium on Reducing Migraine: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2016 Jan;19(1):97-112.
60. Barolin GS, Sperlich D. Migraine families. Genetic aspects of migraine. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 37:521-44,1969.
61. Catarci T, Rose FC. Migraine and heredity. *Path Biol*. 40:284-86,1992.
62. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman R. Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol*. 1997;41(2):166-172.
63. Merikangas, KR., Tierney C., Martin NG, Heath AC, Risch NJ. Genetics of migraine in the Australian Twin Registry. *New Adv headache Res*. 1994;9(3):27-28.
64. Ophoff RA, Tervvindt GM, Vergouvve MN, Van Eijle R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lomerdin JE, Mahrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, Van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the CA2+ channel gene CACNL1A4. *Celi*. 87:543-52, 1996.
65. Battistini S, Stenlrl S, Piattl M, Gelfi C, Righelti PG, Rocchi R. A

new CACNA1A gene mutation in acetazolamide responsive familial hemiplegic migraine and ataxi. *Neurology*. 13:38-43, 1999.

66. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depioux Z et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet*. 366(9483):371-377.
67. Baier WK. Genetics of migraine and migraine accompagnée: a study of eighty-one children and their families. *Neuropediatrics*. 16:84-91,1985.
68. Gelfand AA, Fullerton HJ, Goadsby PJ. Child neurology: Migraine with aura in children. *Neurology*. 2010;75(5):16-19.
69. He Y, Li Y, Nie Z. Typical aura without headache: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2015;9(1):40.
70. Srinivasa R, Kumar R. Migraine variants and beyond. *J Assoc Physicians India* 2010;58 Suppl:14-7
71. Barón J, Mulero P, Pedraza MI, Gamazo C, de la Cruz C, Ruiz M et al. HaNDL syndrome: Correlation between focal deficits topography and EEG or SPECT abnormalities in a series of 5 new cases. *Neurologia*. 2015;15:55-59.
72. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi; Başağrısı Özel Sayısı. 2018;11.
73. Wolf ME, Szabo K, Griebel M, Förster A, Gass A, Hennerici M et al. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology*. 2011;76(22):1911-1917.
74. Welch KM. Relationship of stroke and migraine. *Neurology*. 1994;44(10):33-36.
75. Jabbehdari S, Hesami O, Chavoshnejad M. Prevalence of Migraine

Headache in Epileptic Patients. *Acta Med Iran.* 2015;53(6):373-375.

76. Hershey AD. Pediatric Headache. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2015;21(4Headache):1132-1145.doi: 10.1212/CON.0000000000000197
77. MacGregor EA. Migraine Management During Menstruation and Menopause. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2015;21(4 Headache):990-1003. doi: 10.1212/CON.0000000000000196.
78. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache.* 2004;44(9):865-872.
79. Evans R, Ninan TM. Migren. In: *Baş ağrısı El Kitabı.* 2 th ed. Lippincott Williams&Wilkins;2005:28-60.
80. Yücel Y. (2008) Migren Baş Ağrısında Tanı Ve Tedavi Yaklaşımları. *Dicle Tıp Dergisi* Cilt: 35, Sayı: 4 syf: 281-286
81. Silberstein SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. *Semin Neurol.* 1995;15(2):175-182.
82. Rozen TD. Treatment of a prolonged migrainous aura with intravenous furosemide. *Neurology.* 2000;55(5):732-733.
83. Silberstein SD, Sapel JD, Freitag GF. Migraine Diagnosis and Treatment. In: *Wolff's Headache and other headpain.* 7th ed. Oxford University Press;2001:201-237.
84. Pascual J. Migraine postdrome. *Headache.* 2011;51(5):819.
85. Guidetti D, Rota E, Morelli N, Immovilli P. Migraine and Stroke: Vascular Comorbidity. *Front Neurol.* 2014;5(October):1-11.
86. Schwedt TJ, Dodick DW. Advanced neuroimaging of migraine. *Lancet Neurol.* 2009;8(6):560-568.

87. Filina T, Feja KN, Tolan RW. An adolescent with pseudomigraine, transient headache, neurological deficits, and lymphocytic pleocytosis (HaNDL Syndrome): case report and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013;52(6):496-502.
88. Kablan Ç, Kamışlı Ö, Çelik H. Gebelik Sırasında Oluşan HaNDL Sendromu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *J Neurol*. 2014;20(3):91-94.
89. Chen YC, Hsiao CT, Soong BW, Lee YC. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL). *Acta Neurol Taiwan*. 2014;23(2):64-74.
90. Armstrong AE, Gillan E, DiMario FJ. SMART syndrome (stroke-like migraine attacks after radiation therapy) in adult and pediatric patients. *J Child Neurol*. 2014;29(3):336-341.
91. Jaraba S, Puig O, Miró J et al. Refractory status epilepticus due to SMART syndrome. *Epilepsy Behav*. 2015;(49):189-92.
92. Rizzoli PB. Acute and Preventive Treatment of Migraine. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012;18:764-782.
93. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78:1346-1353.
94. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358(9294):1668-1675.
95. Loder E. Triptan therapy in migraine. *N Engl J Med* 2010;363:63-70.

96. Linde M. Migraine: A review and future directions for treatment. *Acta Neurol Scand.* 2006;114(2):71-83.
97. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee members: Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 2012;32:6-38.
98. Silberstein SD. Emerging target-based paradigms to prevent and treat migraine. *Clin. Pharmacol Ther* 2013; 93:78-85.
99. Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, Evers S, Schoenen J, Eikermann A, Latta G, Hauke W, Study Group. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine: a randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia* 2001;21:120-128.
100. Linde K, Rosnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003225.
101. Limmroth V, Michel MC. The prevention of migraine: a critical review with special emphasis on beta-adrenoceptor blockers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 237-243.
102. Ye Q, Yan LY, Xue LJ, Wang Q, Zhou ZK, Xiao H, Wan Q. Flunarizine blocks voltage-gated Na(+) and Ca(2+) currents in cultured rat cortical neurons: A possible locus of action in the prevention of migraine. *Neurosci Lett* 2011;487:394-399.
103. Mendenopoulos G, Manafi T, Logothetis I, Bostantjopoulou S. Flunarizine in the prevention of classical migraine: a placebo-controlled evaluation. *Cephalalgia* 1985; 5:31-37.
104. Rothrock JF. Clinical studies of valproate for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997; 17:81-83.
105. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and

sodium valporate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache* 2006; 46:642-648.

106. Calabresi P, Galletti F, Rossi C, Sarchielli P, Cupini LM. Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28:188-195.
107. Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. *Neurology* 1976; 26:121-127.
108. Punay NC, Couch JR. Antidepressants in the treatment of migraine headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7:51-54.
109. Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache* 1992; 32:101-104.
110. Koehler PJ, Tfelt-Hansen PC. History of methysergide in migraine. *Cephalalgia* 2008; 28:1126-1135
111. Calhoun AH. Migraine Treatment in Pregnancy and Lactation. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21:46. doi: 10.1007/s11916-017-0646-4.
112. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2014;4:1099-1142.
113. Filiz A, Tepe N, Eftekhari S, et al. CGRP receptor antagonist MK-8825 attenuates cortical spreading depression induced pain behavior. *Cephalalgia* 2017;33:33102417735845. doi: 10.1177/0333102417735845.
114. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2017;30:2123-2132

115. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med.* 2017;30;2113-2122.
116. Caputi CA and Firetto V. Therapeutic blockade of greater occipital and supraorbital nerves in migraine patients. *Headache* 1997;37:174-179.
117. Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, Navarro P, et al. Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine: A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2017;37:864-872. doi: 10.1177/0333102416655159. Epub 2016 Jun 12.
118. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, doubleblind, parallel-group, shamcontrolled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:373-380. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70054-5. Epub 2010 Mar 4.
119. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, et al. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: the EVENT study. *Neurology* 2016;87:529–538.
120. Wang SJ, Chen PK, Fuh JL. Comorbidities of migraine. *Front Neurol.* 2010;1:16.
121. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HSJ, Verschuren WMM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: The GEM population-based study. *Neurology.* 2005;64(4):614-620.
122. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee LM, Gaziona JM et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology.* 2005;64(6):1020-1026.
123. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med.* 2010;123(7):612-624.

124. Rothrock J, North J, Madden K, Lyden P, Fleck P, Dittrich H. Migraine and migrainous stroke: risk factors and prognosis. *Neurology*. 1993;43(12):2473-2476.
125. De Falco FA. Migraine with aura: which patients are most at risk of stroke? *Neurol Sci*. 2015;36(1):57-60.
126. Guidetti D, Rota E, Morelli N, Immovilli P. Migraine and Stroke:Vascular Comorbidity. *Front Neurol*. 2014;5(October):1-11.
127. Soges LJ, Cacayorin ED, Petro GR, Ramachandran TS. Migraine: evaluation by MR. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1988;9(3):425-429.
128. Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, Nicodemo M, Pierangeli G, Zanigni S, Grimaldi D, Cortelli P, Montagna P. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache* 2010;50:1464-1472.
129. Winkelman JW. Considering the causes of RLS. *Eur J Neurol* 2006;13(Suppl 3):8-14.
130. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PAM, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291:427-434.
131. Adams HP, Levine SR, Ramadan NM. *Handbook of Cerebrovascular Diseases. The relationship of stroke and migraine.* Marcel Dekker;1993:221-231.
132. İncekara AF, Kutluhan S, Yürekli VA, Demirci K, Akdağ C, Zengin E. Neurologic and Psychiatric Comorbidity in Migraine Patients. *Turkiye Klin J Med Sci*. 2013;33(1):59-66.
133. Chorażka K, Janoska M, Domitrz I. Body mass index and its impact on migraine prevalence and severity in female patients: Preliminary results.
134. Lippi G, Mattiuzzi C, Meschi T, Cervellin G, Borghi L.

Homocysteine and migraine. A narrative review. *Clin Chim Acta*. 2014;433:5-11.

135. Liu R, Geng P, Ma M, Jang M, Minghui Y, Zhao D et al. MTHFR C677T polymorphism and migraine risk: a meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2014;336(1-2):68-73.
136. Hagen K, Einarsen C, Zwart JA, Svebak S, Bovim G. The co-occurrence of headache and musculoskeletal symptoms amongst 51,050 adults in Norway. *Eur J Neurol* 2002;9:527-533.
137. Özge A, Öksüz N, Ayta S, Uluduz D, Yıldırım V, Toros F, Taşdelen B. Atopic disorders are more common in childhood migraine and correlated headache phenotype. *Pediatr Int* 2014;56:868-872.
138. Cole JA, Rothman KJ, Cabral HJ, Zhang Y, Farraye FA. Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study. *BMC Gastroenterol* 2006;6:26.
139. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache* 2008; 48:16-25.
140. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache* 2008; 48:7-15.
141. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47:614-624.
142. Burstein R, Jakubowski M. Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: A race against the development of central sensitization. *Ann Neurol* 2004; 55:27-36.
143. Welch KMA, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: Cause or the burden of illness? *Headache* 2001;41:629-637.

144. Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, Zarifoglu M, Karlı N, Saip S, Onal AE, Siva A. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain* 2012; 13:147-157.
145. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68:343-349.
146. Buse DC, Manack AN, Fanning K, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, Lipton RB. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012;52:1456-1470
147. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-2223.
148. Stovner LJ, Andree C. Impact of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2008;9:139-146.
149. Marks DA, Ehrenberg BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology* 1993;43:2476-2483.
150. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lager F, Mattle HP, Windecker S, Meier B, Seiler C. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology* 2005;65:1415-1418.
151. Stuginski-Barbosa J, Macedo HR, Bigal ME, Speciali JG. Signs of temporomandibular disorders in migraine patients: a prospective, controlled study. *Clin J Pain* 2010;26:418-421.
152. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache* 2015;55:103-122.

153. Pistoia F, Sacco S, Carolei A. Behavioral therapy for chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17:1-8.
154. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Alternative headache treatments: nutraceuticals, behavioral and physical treatments. *Headache* 2011;51:469-483.
155. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Jordan DM. Topiramate Chronic Migraine Study Group Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47:170-180.
156. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD002919.
157. Divakara Kedlaya. Botulinum Toxin, Overview. <http://emedicine.medscape.com/article/325451>, 2010
158. Meyler Z, Cooper G. History and mechanism of action. Cooper G editör. *Therapeutic Uses of Botulinum Toxin içinde*. Totowa, New Jersey:Humana Pres; 2007; s. 1-5
159. Brin MF, Dressler D, Aoki KR. Pharmacology of botulinum toxin therapy. Brin MF, Comella CL, Jankovic J editörler. *Dystonia: Etiology, Clinical Features, and Treatment içinde*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; s. 93-112.
160. Gazerani P, Au S, Dong X, Kumar U, Arendt-Nielsen L, Cairns BE. Botulinum neurotoxin type A (BoNTA) decreases the mechanical sensitivity of nociceptors and inhibits neurogenic vasodilation in a craniofacial muscle targeted for migraine prophylaxis. *Pain*. 2010;151:606–616.
161. Zhang X, Strassman AM, Novack V, Brin MF, Burstein R. Extracranial injections of botulinum neurotoxin type A inhibit intracranial meningeal nociceptors responses to stimulation of

TRPV1 and TRPA1 channels: are we getting closer to solving this puzzle? *Cephalalgia*. 2016;36:875–886.

162. Burstein R, Zhang X, Levy D, Aoki KR, Brin MF. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: therapeutic implications for migraine and other pains. *Cephalalgia*. 2014;34:853–869.
163. Bigalke H. Properties of pharmaceutical products of botulinum neuro-toxins. Jankovic J, Albanese A, Dolly JO, Hallet M, Mayer NH editörler. *Botulinum Toxin: Therapeutic Clinical Practice & Science içinde*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009; s. 389-97.
164. Foster KA, Adams EJ, Rogers DF. Understanding botulinum neurotoxin mechanism of action and structure to enhance therapeutics and improve care. Jankovic J, Albanese A, Dolly JO, Hallet M ve Mayer NH, editörler. *Botulinum Toxin: Therapeutic Clinical Practice & Science içinde*. Philadelphia Saunders Elsevier; 2009; s. 349-59.
165. Freitag, F., Diamond, S., Diamond, M. and Urban, G. (2007) Botulinum toxin type A in the treatment of chronic migraine without medication overuse. *Headache* 48: 201–209.
166. Bendtsen L., Sacco S., Ashina M., Mitsikostas D., Ahmed F., Rosich P., Marteletti P. Guideline on the use of onabotulinum toxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *The Journal of Headache and Pain* 2018;10194-018-0921-
167. Aydınlar E., Dikmen P., Kocaman A. Migren Tedavisinde Botulinum toksini. *Nöropsikiyatri* 10.4274/npa.y7198
168. Dominguez C, Vieites-Prado A, Perez-Mato M, Sobrino T et al (2018) CGRP and PTX3 as predictors of efficacy of onabotulinumtoxin type A in chronic migraine: an observational study. *Headache* 10.1111/head.13211
169. Mathew NT. The prophylactic treatment of chronic daily headache. *Headache* 2006; 46:1552-64.

170. Rahimtoola H, Buurma H, Tijssen CC, Leufkens HG, Egberts AC. Migraine prophylactic medication usage patterns in the Netherlands. *Cephalalgia* 2003; 23:293-301.
171. Headache Classification Committee The international classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24:1-160.
172. Edvardsson, B. Atenolol in the prophylaxis of chronic migraine: a 3-month open-label study. *Springerplus* 2013;2:479.
173. Negro A, Curto M, Lionetto L, Giamberardino MA, Martelletti P. Chronic migraine treatment: from onabotulinumtoxinA onwards. *Expert Rev Neurother.* 2016;16:1217–1227.
174. Silberstein, S., Mathew, N., Saper, J. and Jenkins, S. (2000) Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 40: 445–450.
175. Mathew, N., Frishberg, B., Gawel, M., Dimitrova, R., Gibson, J. and Turkel, C. (2005) Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 45:293–307.
176. Silberstein, S., Stark, S., Lucas, S., Christie, S., DeGryse, R. and Turkel, C. (2005) Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Mayo Clin Proc* 80: 1126–1137.
177. Magalhães E., Menezes, C., Cardeal, M. and Melo, A. (2010) Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 112: 463–466.
178. Cady, R., Schreiber, C., Porter, J., Blumenfeld, A. and Farmer, K. (2011) A multicenter doubleblind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache* 51: 21–32.

179. Demiryurek B., Ertem D., Tekin A., Ceylan M., Aras Y., Gungen B. Effects of onabotulinum toxinA treatment on efficacy, depression, anxiety and disability in Turkish patients with chronic migraine. Springer 2016;10072-016-2665-z.
180. Russo, M., Manzoni, G., Taga, A., Genovese, A., Veronesi, L. and Pasquarella, C. (2016) The use of onabotulinum toxin A (Botox®) in the treatment of chronic migraine at the Parma Headache Centre: a prospective observational study. *Neurol Sci* 37:1127–1131.
181. Kollwe, K., Escher, C., Wulff, D., Fathi, D., Paracka, L., Mohammadi, B. *et al.* (2016) Long-term treatment of chronic migraine with onabotulinumtoxinA: efficacy, quality of life and tolerability in a real-life setting. *J Neural Transm* 123: 533–540.