

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Nöroloji Anabilim Dalı

**KRONİK MİGREN HASTALARINDA BOTULİNUM
NÖROTOKSİN TİP A (BONT/A) UYGULAMASININ VAS, MIDAS
VE HIT-6 TESTLERİ İLE GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİNE
OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinem ZEYBEK OĞUZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Deniz SELÇUKİ

Manisa - 2014

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Nöroloji Anabilim Dalı

**KRONİK MİGREN HASTALARINDA BOTULİNUM
NÖROTOKSİN TİP A (BONT/A) UYGULAMASININ VAS, MIDAS
VE HIT-6 TESTLERİ İLE GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİNE
OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinem ZEYBEK OĞUZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Deniz SELÇUKİ

Manisa - 2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm değerli hocam Sayın Prof. Dr. Deniz Selçuki'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım deneyimlerini benimle paylaşan ve beni destekleyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Hatice Mavioğlu'na ve Sayın Prof. Dr. Hikmet Yılmaz'a,

Bu tezin planlanmasında, yürütülmesinde ve değerlendirilmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Deniz Selçuki'ye,

Tezimin yazım aşaması ve asistanlığım süresince önerilerine sürekli başvurduğum, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli, sevgili uzmanım Dr. Ayşin Kısabay'a,

Klinikte beraber çalıştığım, destek ve dostluklarını hep yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline,

Sabrı, ilgisi, sevgisi ve desteği ile hep yanımda olan eşime, kızıma, değerli aileme,

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Sinem ZEYBEK OĞUZ

KISALTMALAR

5-HT	5 HİDROKSİTRİPTAMİN
ACE	ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM
BONT/A	BOTULİNUM NÖROTOKSİN TİP A
GON	BÜYÜK OCCİPİTAL SİNİRİN
CGRP	KALSİTONİN GEN İLİŞKİLİ PEPTİT
DSÖ	DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ
EEG	ELEKTROENSEFALOGRAFİ
EM	EPİZODİK MİGREN
FHM	FAMİLYAL HEMİPLEJİK MİGREN
GABA	GAMA AMİNO BÜTİRİK ASİT
GIS	GASTROİNTESTİNAL SİSTEM
HIT-6	BAŞAĞRISI ETKİ TESTİ
ICHD	BAŞAĞRISI BOZUKLUKLARININ ULUSLARARASI SINIFLAMASI
IHS	ULUSLARARASI BAŞAĞRISI TOPLULUĞU
KM	KRONİK MİGREN
KYD	KORTİKAL YAYILAN DEPRESYON
MRG	MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
MMP	MATRİKS METALLOPROTEİNAZLARI
MTHFR	METİLEN TETRAHİDROFALAT REDÜKTAZ
MIDAS	MİGRENE BAĞLI KAYIP DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ
NKA	NÖROKİNİN A
NO	NİTRİK OKSİT
NSAİİ	NON STEROİDAL ANTİ İNFLAMATUAR İLAÇLAR

PAG	PERİAKUADUKTAL GRİ MADDE,
PREEMPT	FAZ 3 MİGREN PROFİLAKSİSİ TEDAVİSİ DEĞERLENDİRME ARAŞTIRMASI
SNRI	SELEKTİF SEROTONİN- NOREPİNEFRİN GERİ ALIM İNHİBİTORLERİ
SP	SUBSTANS P
SSRI	SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTORLERİ
SSS	SANTRAL SİNİR SİSTEM,
TNC	TRİGEMİNAL NUCLEUS CAUDALİS
VAS	VİZÜEL ANALOG AĞRI SKALASI
VIP	VAZOAKTİF İNTESTİNAL PEPTİT

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Migren Tanımı:.....	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	6
2.4. Migren Genetiği ve Fizyopatolojisi	7
2.4.1. Migren Genetiği	8
2.4.2. Migren Fizyopatolojisi	9
2.5. Migren Sınıflaması	13
2.5.1. Aurasız Migren (Yaygın Migren, Hemikraniya Simpleks).....	16
2.5.2. Auralı Migren (Klasik Migren, Oftalmik, Hemiparestetik, Hemiplejik ya da Afazik Migren)	17
2.5.2.1. Migren baş ağrılı tipik aura	17
2.5.2.2. Migren olmayan baş ağrılı tipik aura.....	18
2.5.2.3. Baş ağrısız tipik aura	19
2.5.2.4. Familial hemiplejik migren (FHM)	19
2.5.2.5. Sporadik hemiplejik migren	21
2.5.2.6. Baziler tip migren.....	21
2.5.3. Migrenin Sıklıkla Öncüsü Olan Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları	23
2.5.3.1. Tekrarlayıcı Kusma	23
2.5.3.2. Abdominal Migren	23
2.5.3.3. Çocukluk Çağının Benign Paroksizmal Vertigosu	24
2.5.4. Retinal Migren	25
2.5.5. Migren Komplikasyonları	25

2.5.5.1. Kronik Migren	25
2.5.5.2. Migren Statüsü	31
2.5.5.3. Enfarktsız Persistan Aura	32
2.5.5.4. Migrenöz Enfarkt	32
2.5.5.5. Migrenin tetiklediği epileptik nöbet.....	32
2.5.6. Olası Migren	32
2.5.6.1. Aurasız olası migren.....	32
2.5.6.2. Auralı olası migren	32
2.5.6.3. Olası kronik migren	32
2.6. Migren Klinik Fazları	33
2.7. Migrenin tetikleyicileri.....	36
2.8. Migrenin Tedavisi.....	38
III. GEREÇ VE YÖNTEM	67
IV. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	72
V. BULGULAR	73
VI. TARTIŞMA	88
VII. ÖZET	98
VIII. ABSTRACT	100
IX. KAYNAKLAR	102

TABLULAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1: Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması (International Classification of Headache Disorders-ICHD-II) 2004.....	15
Tablo 2: Kronik migren tanı ölçütleri	27
Tablo 3: Migrende potansiyel tetikleyici etkenler.....	37
Tablo 4: BoNT/A tarafından engellenen nöropeptitlerin migrendeki rolü.....	61
Tablo 5: Çalışmaya katılan hastaların cinsiyete göre dağılımı	73
Tablo 6: Uygulama yapılan hasta sayısı	74
Tablo 7: Çalışmada uygulanan testlerin toplu değerlendirilmesi	75
Tablo 8: Olguların başlangıç MIDAS değerleri.....	75
Tablo 9: 1. Uygulama sonrası MIDAS evrelendirme	76
Tablo 10: 2. Uygulama sonrası MIDAS evrelendirme	76
Tablo 11: Başlangıç ve uygulamalar sonrası VAS değerleri	77
Tablo 12: Başlangıç ve uygulamalar sonrası VAS değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılması	77
Tablo 13: Başlangıç ve uygulama sonrası MIDAS değerleri	78
Tablo 14: Başlangıç ve uygulamalar sonrası MIDAS değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılması	79
Tablo 15: Başlangıç ve uygulamalar sonrası HIT-6 değerleri	80
Tablo 16: Başlangıç ve uygulamalar sonrası HIT-6 değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılması	80
Tablo 17: Başlangıç VAS, MIDAS ve HIT-6 başlangıç değerleri arasındaki ilişki.....	82

TABLolar DİZİNİ (Devam)

Tablo	Sayfa
Tablo 18: 1. uygulama sonrası VAS, MIDAS ve HIT-6 değerleri arasındaki ilişki	82
Tablo 19: 2.uygulama sonrası VAS, MIDAS ve HIT-6 değerleri arasındaki ilişki	83
Tablo 20: Uygulama öncesi, 1. ve 2. uygulama sonrası aylık ve 3'er aylık ortalama migren başağrılı gün sayıları.	85
Tablo 21: 1. ve 2. uygulama sonrası 3 aylık dönemde aylık migren başağrılı gün sayısı ile VAS-MIDAS-HIT6 test sonuçlarının korelasyonu	87

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil

Sayfa

- Şekil 1:** Btx çinko endopeptidi olup, çinko bağlayıcı metalloendoproteaz içeren molekül ağırlığı 100.000 kD olan ağır ve molekül ağırlığı 50.000 kD olan hafif zincirden oluşmaktadır58

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik	Sayfa
Grafik 1: Başlangıç, 1.uygulama ve 2.uygulama sonrası VAS puanındaki dağılım aralığı.....	78
Grafik 2: Başlangıç, 1.uygulama ve 2.uygulama sonrası MIDAS puanındaki dağılım aralığı.....	79
Grafik 3: Başlangıç, 1.uygulama ve 2.uygulama sonrası HIT-6 puanındaki dağılım aralığı.....	81
Grafik 4: Uygulama öncesi,1.ve 2.uygulamalar sonrası aylık migren başağrılı gün sayıları değişim grafiği.....	86
Grafik 5: Uygulama öncesi,1.ve 2.uygulamalar sonrası 3 aylık dönem aylık ortalama migren başağrılı gün sayıları değişim grafiği.....	86

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, toplumda yaygın görülen ve sıklıkla özür lülüğe neden olan bir primer baş ağrısı bozukluğudur. Epizodik baş ağrısı atakları ve eşlik eden semptomlarla karakterize kronik nörolojik bir hastalıktır. Tanı ölçütleri Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu (IHS) tarafından belirlenmiştir. Özür lülük oranı yüksek hastalıklardandır.

Migren büyük ölçüde ailesel özelliği olan, periyodik, sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı baş ağrısı ile karakterize olup, çocukluk çağında, adolesan veya erişkin yaşta başlar ve genellikle yaş ilerledikçe sıklığı azalır.

Kronik migren toplumun % 1,3-2,4'ünde görülen hem iş hem de özel hayattaki performansı etkileyen bir hastalıktır.

Yıllar içerisinde Uluslararası Baş ağrısı Topluluğunun (International Headache Society-IHS) sınıflamalarında değişen ve gelişen tanımlamaları olmakla birlikte; ICHD -IIR 2006 kriterlerine göre kronik migren; ayda 15 günden daha fazla ortaya çıkan, aşırı ilaç kullanımı olmadan 3 aydan uzun süren ve başka bir bozukluğa bağlanamayan, bunların en azından 8'inin migrenöz karakterde özellikler taşıdığı veya migrene özgü tedaviye yanıtlı baş ağrısı olarak tanımlanmış ve daha önce 5 ve üzerinde migren atağı geçirmiş olması gerekliliği belirtilmiştir. İlaç aşırı kullanımının sorgulanması ve mümkünse dışlanması önemlidir.

Kronik migren tedavisinde kullanılan ilaçlar; beta-blokerler, topiramet ve valproat gibi antikonvülzan ilaçlar, amitriptilin ve selektif serotonin ve selektif serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) gibi antidepresanlar, kalsiyum kanal antagonistleri ve botulinum toksindir.

Kronik günlük baş ağrısının koruyucu tedavisinde farklı dozlarda ve değişik enjeksiyon noktalarında BoNT/A uygulanarak yapılan çalışmalarda, BoNT/A'nın kronik migren tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir. İlaç kötüye kullanım baş ağrısı hastalarının da dahil edildiği bu çalışmalarda, tüm hastalara sabit olarak boyun ve baş kaslarındaki 31 enjeksiyon noktasına, intramuskuler olarak 155 U BoNT/A uygulanmaktadır. Ek olarak hastanın hassas ağrılı bölgeleri olması halinde 3 baş ve boyun kasında 8 enjeksiyon

noktasına opsiyonel olarak 40 U ek BoNT/A enjeksiyonu daha yapılmaktadır. Böylece her hastaya minimum doz 155 U, maksimum doz 195 U BoNT/A uygulanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda kronik migren üzerine değişik testler uygulanarak olguların yaşamları üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda tüm olgulara VAS, MIDAS, HIT 6 testleri uygulanmıştır. Hastalara ilk uygulanan değerlendirme VAS (vizüel analog ağrı skalası) idi. VAS, nesnel ve ölçülebilir bir değerlendirmeye imkan tanıyan bir ölçektir. Hastaların enjeksiyon öncesi ve her enjeksiyonda migrene bağlı kayıp değerlendirme ölçeği (MIDAS) skorları belirlenmektedir. MIDAS, baş ağrısı ile ilişkili yetiyetimini ölçmek ve migrenin fonksiyonel sonuçları hakkında hasta-doktor iletişimini geliştirmek amacıyla geliştirilen, güvenilirlik ve geçerliliği gösterilmiş bir ölçektir. Baş ağrısı Etki Testi (HIT)-6; altı soruluk, baş ağrısına özel bir yaşam kalitesi ölçümüdür. Hastanın baş ağrısına bağlı olarak neler hissettiğini ve neleri yapamadığını tanımlaması ve anlatmasına yardımcı olmak üzere hazırlanmış olan bir testtir.

Hastalar takiplerinde botulinum toksin uygulaması yapılan diğer nörolojik hasta grupları gibi rutin olarak ağrı şiddeti ve günlük yaşam aktivitelerini belirleyen skalalar ile değerlendirildi. Bu skalalar; MIDAS ölçeği, Görsel Analog Skala (VAS) ve HIT 6 ölçeğidir. Bu skalalar eşliğinde; baş ağrısı şiddetinde ve migrene bağlı dizabiltede azalma olup olmadığı değerlendirilmiş olup elde edilen değerler ile BoNT/A uygulamasının günlük yaşam aktivitelerine olan olumlu etkisi görülmüştür.

Çalışmamızın sonuçları daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde BoNT/A'nın kronik migren proflaksisinde etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir. Bu nedenle migren spesifik proflaktik tedavilere yanıt vermeyen, ağrı sıklığı ve şiddeti nedeniyle günlük yaşam aktiviteleri olumsuz etkilenen kronik migren tanılı olgularda BoNT/A'nın önemli ve etkili bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren Tanımı

Migren, toplumda yaygın görülen ve sıklıkla özürllülüğe neden olan bir primer başağrısı bozukluğudur. Epizodik başağrısı atakları ve eşlik eden semptomlarla karakterize kronik nörolojik bir hastalıktır. Tanı ölçütleri Uluslararası Başağrısı Topluluğu (IHS) tarafından belirlenmiştir (1).

DSÖ'nün 2004 yılında güncellediği "Hastalığın Global Yüğü" isimli çalışma, dünyada özürllülükle geçen yılların %1.3'ünden tek başına migrenin sorumlu olduğunu göstermiş, migren en yaygın görülen hastalıklar arasında 3.sırada ve en sık özürllülük yaratan hastalıklar arasında 7.sırada bildirilmiştir (2, 3).

Migren büyük ölçüde ailesel özelliği olan, periyodik, sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı baş ağrısı ile karakterize olup, çocukluk çağında, adolesan veya erişkin yaşta başlar ve genellikle yaş ilerledikçe sıklığı azalır (4).

2.2. Tarihçe

Başağrısı en eski uygarlıklardan beri insanları rahatsız eden ve üzerinde çalıştıkları hastalıklardan biridir. Milattan önce (M.Ö.) 7000 yılına ait neolitik insan kafataslarında başağrısını tedavi etmek için trepanasyon denen bir işlemin uygulandığı ve kafatasının delindiği bilinmektedir (5).

Günümüze değin, geçen yıllar süresince başağrısının tanısı ve tedavisinde pek çok ilerleme kaydedilmiştir. Tıbbi ve güncel yayınlarda başağrısı tetikleyicileri, başağrısını rahatlatan etkenler, migren ve bileşenlerini oluşturan başağrısı, aura dönemi ve semptomları, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi eşlik eden belirtiler ve ailevi eğilim tanımlanmıştır. Ailevi eğilimle ilgili olarak da başağrısı ve özellikle de migrende genetik araştırmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir.

Başağrısına ilişkin kaynaklar M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Bir Sümer epik şiirinin yazılı olduğu ve başağrısını anlatan tablet bilinen en eski kaynaktır. M.Ö. 1200 yılına tarihlenen bir Mısır başağrısı reçetesi ve M.Ö. 2500 yılına ait olduğu bildirilen "Ebers Papirusu" migren, saplanıcı başağrısı ve nevralkjiyi tanımlamaktadır. Hipokrat da migren başağrısına öncülük

edebilecek olan ve kusmayla rahatlayan görsel aurayı M.Ö. 400 yılında tanımlamıştır.

M.S. 2. yüzyılda, Aretaeus, çoğunlukla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin izlediği bir baş ağrısı tanımlamıştır. Aretaeus bu tanımla migrenin buluşçusu olarak bilinir. Migren terimi M.S. ikinci yüzyılda Yunanca'da yarım baş ağrısı anlamına gelen "hemicrania" kelimesinden türetilmiştir. Migrenin sık görülen diğer baş ağrılarından ayrımı ise ilk olarak 1783 yılında Tisso tarafından yapılmıştır. Tisso migreni supraorbital nevralsi olarak isimlendirmiştir. İzleyen yüzyılda DuBois Reymond, Mollendorf ve Eulenburg migren için farklı vasküler teoriler ileri sürmüşlerdir. 1783 yılında Liveing "Megrim, hasta edici baş ağrısı ve ilişkili bozukluklar üzerine; sinir fırtınalarının patolojisine bir katkı" isimli yazısını kaleme almış ve bu monograf ile migrenin nöral teorisini ortaya koymuştur. Liveing bu makalesinde otonom sinir sistemindeki bozuklukları sinir fırtınaları olarak adlandırmakta ve temel sorunu buna bağlamaktadır (5).

Deyl, Spitzer ise 1900 yılında baş ağrısının etyolojisine yönelik bazı hipotezler öne sürmüştür. 1930 yılında da Johnn Graham ve Harold Wolf tarafından "vasküler teori" tanımlanmıştır (6).

Vasküler teoriye göre aura intrakraniyal arterlerde vazokonstriksiyona; baş ağrısı ise eksternal ve internal karotis arterlerinin dallarında aşırı genişlemeye bağlı olarak oluşmaktadır (7).

Yine aynı yazarlar 1938 yılında ergotamin isimli ilacın kan damarlarını daraltarak etki ettiğini göstermişler ve bunu da vasküler teoriye kanıt olarak sunmuşlardır (5).

1944 yılında Leao ve geçtiğimiz dekatta da Lauritzen ve Olesen migren için nörojenik teoriyi öne sürmüşlerdir. Nörojenik teoriye göre; aura döneminden rafe nükleusunda ve lokus seruleusta başlayan deşarjlar sorumludur. Bu deşarjlar bölgesel bir kan akımı azalmasına neden olurlar. Bölgesel kan akımı azalması nöronal depresyona sebep olur ve bu nöronal depresyonda öne doğru yayılarak "yayılan depresyon dalgasını" (spreading depression) oluşturur (8).

Migren tedavisinde ergot kullanımı uzunca bir dönem kurtarıcı olmuştur. Ergot kullanımına dair tıbbi literatürdeki ilk yayınlar 1883 yılında Almanya'da Eulenberg, 1894 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nden Thompson ve yine aynı yılda İngiltere'den Campell tarafından bildirilmiştir. Stoll ve Hoffmann ise 1943 yılında dihidroergotamini sentezlemişlerdir. Horton, Peters ve Blumenthal ise Mayo Clinic'te dihidroergotamini migren tedavisinde başarılı bir şekilde kullanmışlardır. Pot Humphrey ve ark. Tarafından sumatriptanın geliştirilmesiyle migren tedavisindeki modern yaklaşım başlamıştır (5).

Pot Humphrey ve ark. serotoninin başağrısını giderebileceği kavramına dayanarak serotonine benzeyen yapıda ancak daha az yan etkili ve daha dayanıklı bir kimyasal bileşik oluşturdular. Bu gelişme ile akut migren tedavisi çalışmaları yeni bir boyut kazandı ve bugün triptanlar olarak bildiğimiz ilaçların etki mekanizmalarının açığa çıkmasını sağladı.

Migrenin önleyici tedavisi için modern yaklaşım ise migrenin aşırı serotonine bağlı olduğu inancı ile başladı. Sicuteri, migren ve küme başağrılarında profilaktik tedavi için bir serotonin antagonisti olan metiserjidin geliştirilmesine katkıda bulundu.

Bazı anti-epileptik ilaçların migrende etkili olduğunun bulunması bu yeni çalışmaların sonuçlarındandır. Yeni tedavilerin geliştirilmesi ile birlikte, başağrısına ilişkin temel bilimler de gelişmekte, klinisyenlerin başağrısı tedavisi ve eğitimine ilgileri de artmaktadır (5).

Ayrıca migren Lewis Carroll'un Alis Harikalar Diyarında ve Aynanın İçinden adlı eserlerine de konu olmuş, yazar bu eserlerinde fonofobi ve halüsinasyonlar gibi migrenin yaygın özelliklerini tarif etmiştir (9).

Basağrısı ile ilgili bilimsel çalışmalar özellikle 19. yüzyıldan sonra çok hızlanmıştır. Son yıllarda ailevi hemiplejik migrenin geni bulunmuş, migren ve küme başağrısında sorumlu olabilecek beyin sapı merkezleri belirlenmiştir. Bütün bu gelişmelerin sonucu olarak da özellikle son 20 yılda başağrısı için tanı kriterleri geliştirilmiş ve farklı sınıflamalar yapılmıştır.

2.3. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik alışmalar başağrısı bozukluklarının toplum ve bireyler üzerindeki etkilerini tanımlamakla beraber sıklıkla prevalans veya insidansa odaklanmaktadır. Prevalans, belli bir toplum nüfusunda belli bir süre içinde bir hastalığı taşıyan kişilerin, insidans ise, belli bir toplum nüfusunda belli bir süre içinde bir hastalığa yeni yakalanmış olan kişilerin oranı olarak tanımlanmaktadır.

Migren; insanların yaşam kalitesi ve iş gücünü azaltan, genç ve orta yaşlı bireyler başta olmak üzere popülasyonun %10'unu etkileyen bir hastalıktır.

Migren prevalansı yaş, cinsiyet, ırk, genetik faktörler, çevresel faktörler, sosyokültürel seviye gibi birçok neden tarafından etkilenmektedir. Prevalans, beyaz ırkta ve sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda daha yüksektir. Beyaz ırktaki migren prevalansı erkeklerde %4-8, kadınlarda %13-18 arasındadır. Asyalılarda ise daha düşüktür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Avrupa ve Amerika'da migren prevalansının erkeklerde %6-8, kadınlarda ise %15-18 olduğunu bildirmektedir (10).

Migrenle karşılaşma olasılığı çocukluk döneminde anlamlı bir cinsiyet farkı göstermezken, puberteden sonra kadınlarda artmakta ve erişkin nüfusta kadın/erkek oranı 3/1'e ulaşmaktadır. Kadınlardaki prevalans ortalama 40 yaşına kadar artış göstermekte, sonrasında ise azalmaktadır. Adet görme ile ilişkili olarak ortaya çıkan siklik hormonal değışiklikler migren prevalans oranlarının bazı yönlerinden sorumlu olarak düşünölmektedir. Bununla beraber, sadece hormonal faktörlerin bütün bu cinsiyet farkından sorumlu olamayacağı ileri sürölmektedir; çünkü migren prevalansı, artık siklik hormonal faktörlerin rolünün çoktan bitmiş olacağı 70'li yaşlarda bile, kadınlarda belirgin olarak daha yüksektir.

Ölkemizde yapılan toplum tabanlı geniş bir epidemiyolojik araştırmaya göre; migren görölme oranı 15-55 yaşları arasında %16,4 olup kadınlarda %24,6, erkeklerde ise %8,5 olarak bulunmuştur. En yüksek prevalans 35-40 yaş arasındaki kadınlarda kaydedilmiştir. Çocuklarda ise prevalans değeri %3-6 arasında bildirilmiştir. Bölgesel olarak bakıldığında Marmara, Orta

Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde migren prevalansı %11.4-17.7 arasında değişmekteyken; Ege, Akdeniz, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da artarak %20.6-%24 gibi değerlere ulaşmaktadır (11).

Migren ataklarının 50 yaş üzerinde ilk kez başlaması %2 oranında görülmektedir (12, 13, 14).

En sık başlama yaşı 2. ve 3. dekattır. Migren prevalansı 40 yaşına kadar artış gösterip daha sonra kadınlarda daha fazla olmak üzere yaşla birlikte azalır (15).

Cinsiyet ve yaşın dışında başka faktörlerin de başağrısıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde farklı sosyal gruplar arasında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda migren tipi başağrısı için düşük gelir ve düşük eğitim düzeyinin artmış risk faktörleri olduğu kabul edilmiştir (16).

Queriaz ve arkadaşlarının Brezilya'da yaptığı epidemiyoloji çalışmasında ise migren prevalansı %22.1 olarak saptanmıştır. Bu oran Avrupa ile Kuzey Amerika'dan daha yüksektir. Yine bu çalışmada, sosyoekonomik durumu ve öğrenim düzeyi düşük olanlar ile eşinden ayrılmış olanlarda migren görülme oranı daha yüksek bulunmuştur (17).

Erkeklerde auralı migren insidansı 5 yaş civarında 6.6/1000 kişi-yılı ile tepeye ulaşırken, aurasız migren insidansı 10–11 yaşları arasında tepe yapmaktadır (10/1000 kişi-yılı). Yirmili yaşlarda ilk kez ortaya çıkması nadir görülmektedir. Kadınlarda ise auralı migren insidansı 12–13 yaşları arasında (14.1/1000 kişi-yılı), aurasız migren insidansı 14–17 yaşları arasında tepe yapmaktadır (18.9/1000 kişi-yılı) (18).

2.4. Migren Genetiği ve Fizyopatolojisi

Migren santral sinir sisteminin farklı uyaranlara verdiği bir santral yanıt olarak düşünülebilir. Migren hastalarının bu ataklar için eşik değerleri düşüktür ve bu eşik değeri genetik olarak belirlenmektedir. Genetik etki dışında dış uyaranlar, hormonlar ve ilaçlar gibi birçok faktör de bu eşik üzerinde etkilidir.

2.4.1. Migren Genetiği

Migrenin ailesel geçiş gösterebildiği hipotezi ilk kez 1870'de Tissot tarafından ortaya atılmıştır. Daha nceki familyal migren çalışmaları, açıkça mendelyan kalıtım paternini desteklememesine rağmen, son genetik epidemiyolojik ve poligenik multifaktöriyel model kullanılan ikiz çalışmaları genetik katkı hipotezini güçlendirmektedir.

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında; auralı migreni olanların birinci derece akrabalarında 4 kat, aurasız migreni olanlarda ise 1.9 kat migren grlme ihtimali bulunmaktadır. Yapılmış olan bilimsel çalışmalar; aurasız migrene, hem çevresel hem de genetik faktörlerin; auralı migrene ise daha çok genetik faktörlerin neden olduğunu ortaya koymaktadır (19).

Yapılan pek çok çalışmada migren prevalansında gözlenen değişkenliğin yarısına yakınının genetik faktörlere bağlı olabileceği ngrlmş olup bu bulgu topluma dayalı ailesel kümelenme çalışmalarında hesaplanan rakamlarla da uyumludur. Yapılan ikiz çalışmalarında da migrende hem genetik faktörlerin hem de risk faktörlerinin önemli olduğu anlaşılmıştır (20).

Ailesel hemiplejik migren ile ilgili yapılan genetik çalışmalarda iki tip familyal hemiplejik migren (FHM) tanımlanmıştır. FHM1 de kromozom 19'da CACNA1A geninde anormal mutasyon olduğu görülmüştür. Bu anormal mutasyon P/Q kalsiyum kanalları ile ilişkili olup bu tip kanallar 5 hidroksitriptamin (5-HT) salınımını bozarak kişiye migren ataklarına karşı eğilimli hale getirebilir. Bir diğer olası mekanizma da bu kanallardaki bozukluğun migren atağının kendiliğinden sonlanma mekanizmalarında bozulmaya neden olmasıdır (21).

FHM2'nin ise sodyum-potasyum ATPaz pompası ile ilişkili olan 1q21-23'te ATP1A2 geninde mutasyon sonucu meydana geldiği gösterilmiştir (22).

Yapılan daha sonraki çalışmalarda, FHM'li bazı hastalarda 2q24 kromozomunda lokalize nöronal voltaj kapılı sodyum kanal geni olan SCN1A geninde mutasyonun varlığı gösterilmiş ve bu hastalar FHM3 olarak gruplandırılmıştır. SCN1A gen mutasyonunun sodyum kanalının inaktivasyon

kinetiğini değiştirdiği ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salıverilmesini arttırarak artmış nöronal eksitasyona yol açtığı öngörölmektedir (23).

Migrenli olgularda özellikle tromboza yatkınlık yaratan gen mutasyonları olmak üzere bazı genler üzerinde incelemeler yapılmıştır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) polimorfizminin ve mutasyonlarının, migrene yatkınlığı arttırdığı yönünde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (24).

Östrojen reseptör 1 G594A polimorfizminin de migrene yatkınlık yarattığı bildirilmiştir (25).

2.4.2. Migren Fizyopatolojisi

Migren atağı, kortikal yayılan depresyon, kortikal eksitabilite, trigeminovasküler sistemin rol oynadığı nöronal ve vasküler değişikliklerle oluşur.

Migren ve diğer primer baş ağrılarını ortaya çıkaran mekanizmaları anlamak için, ağrıyı ileten trigeminal sinir ile beynin vasküler yapısı arasındaki ilişkiyi gözden geçirmek gereklidir.

Trigeminal sinir, oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki küçük damarları ve büyük intrakranial damarların proksimalini innerve eder. Bu perivasküler innervasyon sebebiyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken, trigeminal duyu liflerinin olmadığı beyin parankiminde ağrı duyusu algılanmaz (26).

Küçük çaplı bir kısım trigeminal sinir dalı, hem orta serebral arteri hem de dural damarları innerve etmektedir (27).

Ağrı duyusu trigeminal nucleus caudalis (TNC)'den çıkarak beyin sapında orta hatta çapraz yapıp trigeminal lemniskusu oluşturarak talamusun posteromediyal ventral çekirdeğinde sonlanır, daha sonra primer somatosensoryel korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden affektif ve emosyonel durumdan ise, parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve insüler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur (28).

Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal ganglion ve santral aksonları aracılığı ile 2. nöronlarını oluşturan C2'den bulbusa dek uzanan trigeminal nucleus caudalis (TNC) iletir. Yine trigeminal sinirin aktivasyonu ile ortodromik olarak ağrı duyusu, beyin sapındaki 2. sıra nöronları bulduran TNC aracılığı trigeminal gangliondan beyine iletilir, antidromik olarak CGRP (kalsitonin gen ilişkili peptit) ile SP (substans P) ve NKA (nörokinin A) gibi nöropeptidlerin perivasküler alana salınması gerçekleşir. Bu durum, kan damarlarında vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonu ile sonuçlanan "nörojenik enflamasyona" neden olmaktadır. Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açmaktadır (29).

Salınan nöropeptidler, endotelial hücreler, makrofajlar, mast hücreleri ve trombositleri aktive ederek, araziidonik asit metabolitleri, potasyum, NO, histamin ve 5-HT gibi nosiseptif ve vazoaaktif moleküllerin salınmasına yol açar. Nörojenik enflamasyon ve sözü edilen moleküller, trigeminal sinir uçlarında bulunan nosiseptörlerin daha da fazla uyarılmasına neden olan kısır döngüyü başlatır.

5-HT_{1D} reseptörleri, baş ağrısında önemli rol oynamaktadır. 5HT-1BD reseptörleri trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunmakta ve trigeminal aktivasyonu ve dolaylı olarak nöropeptid salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe etmektedir. Dihidroergotamin, ergotamin tartarat, triptanlar gibi antimigren ilaçlar, 5-HT_{1B/D} reseptörlerini uyararak nörojenik inflamasyonu baskılar ve beyin sapındaki trigeminal nükleusun aktivitesini inhibe eder. Ağrının TNC'den ön beyin bölgelerine iletilmesi sırasında, beyin sapındaki multisinaptik bağlantılar nedeniyle, superior salivator nükleus uyarılmakta, pterigopalatin ve otik ganglion aracılığı ile parasempatik aktivasyon sonucu NO ve VIP salınmakta ve bu yolla da vazodilatasyon oluşmaktadır. Üst servikal köklerden gelen duyu lifleri, TNC'deki duyu lifleri ile etkileşmektedir. Böylece nosiseptif uyarılar, boyuna veya yüz ve kafadaki trigeminal reseptif alana yansımaktadır (30).

Trigeminovasküler nosisepsiyonun düzenlenmesinde, PAG (periaqueductal gri madde), rostral ventromedial medulla, locus seruleus ve dorsal raphe gibi beyin sapı çekirdekleri, hipotalamus ve korteksi de içeren çeşitli beyin yapıları rol oynamaktadır. Günümüzde, migrende görülen vasküler değişikliklerin, nöronal olaylara ikincil geliştiği kabul edilmektedir. Fonksiyonel MRI çalışmaları, migren atakları sırasında beyin sapının özellikle dorsolateral ponsun aktive olduğunu göstermektedir. Migren atakları sırasında dorsal pons veya PAG aktivasyonuna bağlı olarak, beyinsapı disfonksiyonunun migren ağrısında jeneratör olarak rol oynadığı düşünülmektedir (31).

Migren baş ağrısı atağı, klinik görünümüne göre, dört fazdan oluşmaktadır. Baş ağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan prodrom fazı; baş ağrısının hemen öncesinde ortaya çıkan aura fazı; baş ağrısı fazı ve baş ağrısı sonrası olan postdrom fazı.

Aura fazı, migren atağının genellikle 20-40 dakika öncesinde görülen, 5 ile 60 dakika süren, görsel, duyuşsal, motor veya konuşma bozukluğu şeklinde ortaya çıkan geçici nörolojik bozukluklardır. Migren hastalarının yaklaşık %15-20'sinde gözlenmektedir. Baş ağrısı, auranın bitiminden sonraki 60 dakika içinde ortaya çıkar (veya hiç ortaya çıkmayabilir). Aura döneminde oluşan görsel semptomların sebebi, oksipital lobdan kaynaklanan ve yayılan nöronal ve glial inhibisyonudur (32).

Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile belirlenen görsel aura semptomlarının patofizyolojik mekanizması, Leao'nun KYD (kortikal yayılan depresyon) dalgalarıdır. Bu fenomen yayılan kortikal potansiyelde ani azalma, ekstrasellüler iyon ve nörotransmitterlerde geçici artış ve buna eşlik eden hiperemiye takip eden uzun süreli nöronal uyarılabilirlikte ve kan akımında azalma ile karakterize yavaş yayılan (3-6 mm/dk) bir dalganın korteks boyunca ilerlemesidir. Fonksiyonel MR çalışmaları, bu nöronal supresyona doku hiperoksijenizasyonunu ve vazodilatasyonunu işaret eden intensite artışı eşlik etmiştir (33).

Aura sırasında görsel semptomlar ile korele olarak, oksipital korteksten başlayan ve öne doğru yayılan hiperemi ve ardından oligeminin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Aura sırasında kortekste gözlenen oligemi, migren ağrısı süresince devam etmekte ve bazı aurasız migren ataklarında da gözlenebilmektedir. Auranın baş ağrısına neden olabileceği 60 yıla yakın bir süredir bilinmesine karşın, aura ve migren arasındaki sebep sonuç ilişkisi, "Laser speckle" adı verilen yeni bir görüntüleme yöntemi ile kanıtlanmıştır. Bu yöntem ile serebral korteks ve dura materdeki kan akımı aynı anda görüntülenebilmiş ve yayılan kortikal depresyonun, meningeal trigeminal sinir uçlarını aktive edebildiği gösterilmiştir (34).

Ayrıca KYD, trigeminal sinir aktivasyonu ile durada nörojenik enflamasyona neden olmaktadır ve bu durum matriks metalloproteinazları (MMP)'ni aktif hale getirir. MMP aktivasyonu; kan beyin bariyerinde geçici bir süre bozulmaya ve plazma ekstravazasyonuna neden olup, damar çevresindeki trigeminal sinir uçlarını uyarabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, KYD'nin, pia-gliyal bariyerde ve serebral kortekste matriks metalloproteinaz 9'un aktivasyonu ve kan beyin bariyerinde laminin ve diğer markırlarda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Kemirgenlerde KYD sırasında salınan HMBP1 (high-mobility group box 1) gibi nosiseptif moleküllerin de trigeminal sinir aktivasyonuna aracılık ettiği gösterilmiştir (35).

Sonuç olarak, kemirgenlerde yapılan çalışmalar KYD dalgalarının trigeminovasküler lifleri tetiklediği ve lateralize ağrıya yol açtığını göstermiştir. KYD, meningeal membranda olan çeşitli hücresel ve vasküler değişikliğe yol açarak trigeminovasküler sistemi aktive etmektedir (36).

Nörojenik enflamasyon teorisine göre; kan damarlarını innerve eden trigeminal duysal liflerden salınan nöropeptidler (CGRP, SP, NKA, VIP) dura mater ve kan damarlarında vazodilatasyon, ödem ve protein ekstravazasyonu sonucu, enflamasyon ve ağrı oluşturmaktadır (37).

Astrositlerin intersellüler sinyalde rol oynayarak hem nöronal hem de vasküler aktiviteye etki ettiği gösterilmiştir. Astrositler nöronal aktiviteyi, birçok nörotransmitter reseptör ekspresyone ederek etkiler, nöronal fonksiyonu modüle

eden glutamat, ATP gibi transmitter salınımını sağlar. Astrositler vasküler hücrelere yakın ayakları ile damarları sararlar. Astrosit sinyali vasküler tonusu direk etkiler ve eikosanoid, potasyum, ATP salınımına bağlı olarak vazokonstrüksiyon veya vazodilatasyona neden olurlar (38).

Migren başağrısı endojen (aura, stress, uykusuzluk v.b) ve ekzojen (yiyecekler, nitrogliserin) çok çeşitli faktörler ile tetiklenebilmektedir. Nitrik oksitin migren ağrısındaki rolü değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Nitrik oksit donörü olan nitrogliserinin başağrılarına yol açtığı uzun yıllardır bilinmektedir. Bunun altında yatan patofizyolojik mekanizma, duramaterde gecikmiş inflamatuvar cevap, iNOS ekspresyonunda artış ve IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin upregulasyonu ile olduğu düşünülmektedir. Nitrogliserin akut dönemde herkeste kısa süreli bir başağrısına neden olmakta ancak sadece migren hastalarında 4-6 saat sonra tipik migren atağını başlatmaktadır (39).

Migrenli hastalarda transkraniyal manyetik stimülasyon kullanılarak motor korteksi araştıran çalışmalarda, migrenlilerde artmış kortikal eksitabilite veya azalmış inhibisyon gösterilmiştir. Migren hastalarında sensoryal korteks, repetitif uyarılara aşırı reaksiyon verirken, sağlıklı kontrollerde zıt şekilde normal habitüasyon izlenmiştir. Migrenlilerde aynı zamanda, bozulmuş kortikal inhibitor cevaplar ve göze çarpan şekilde intrakortikal fasilitasyon bildirilmiştir (40).

Sonuç olarak genetik yatkınlığı olan kişilerde, iç ve dış uyaranların tetikleme ve duyuşal girdileri düzenleyen beyin sapı mekanizmalarının bozulması ile birlikte ağrının ortaya çıktığı ve migren ataklarının başladığı düşünülmektedir.

2.5. Migren Sınıflaması

Birçok migren hastasında tek tip başağrısı görülmediği için, hasta hangi başağrısı tipinin hangi belirtilerle birlikte olduğunu net söyleyemeyebilmektedir. Başağrısının aralıklı ve tekrarlayıcı olabilen seyirlerinden dolayı hastalar iyilik dönemlerinde başağrılarının özellikleriyle ilgili ayrıntıları tam olarak hatırlayamadıkları için, bu hastalara başağrılarının

olduğu dönemde ya da hemen akabinde başağrılarının özelliklerini not etmeleri istenerek çalışmalardaki tanı yöntemlerinde önemli iyileşmeler sağlanabilmektedir.

Migren başağrısı her zaman tek bir klinik formda ortaya çıkmamaktadır. Farklı özellikler ve eşlik eden farklı belirtiler nedeniyle hastalar arasında değişkenlik gösterebildiği gibi bazen aynı kişide bile zaman içinde migren belirtileri değişkenlik gösterebilmektedir (41).

Klinisyenler ve epidemiyologlar hastalık belirtilerini sınıflarken hastanın ya da hasta bir çocuksa çocuğun bakımıyla ilgili kişilerin hafızasına güvenmek zorunda kalmaktadır. Bu durum hastaların ya da yakınlarının ancak daha şiddetli, daha sık ve daha çarpıcı başağrısı ataklarını daha iyi hatırlamaya eğilimli oluşlarından dolayı çalışmalarda zorluk yaratmaktadır. Bu nedenlerden dolayı temel ve klinik bilimlere ilişkin araştırma çalışmalarında standart bir kavram bütünlüğü oluşturmak amacı ile çeşitli başağrısı sınıflamaları yapılmıştır (1).

Başağrıları için ortak dil konuşma çabası ilk kez 1955'te Vahlquist tarafından önerilen migren tanı ölçütleri ile başlamıştır (42).

1962'de "National Institute of Health" çatısı altında toplanan "Ad-Hoc" komite kısa sözlüksel tanımlama boyutunda başağrısı bozukluklarına ait bir sınıflama yayınlamıştır (43).

Bu sınıflama pek çok subjektif yoruma uygun açıklamalar içerdiği için tartışılmıştır. Bu tartışmalar ışığında 1979'da Prenskey ve Sommer tarafından önerilen migren tanı ölçütleri yayınlanmıştır (44).

1982'de kurulan uluslararası başağrısı komitesi (IHS) çatısı altında kurulan sınıflama alt komitesi tarafından 1988'de yayınlanan Başağrısı bozukluklarının uluslararası sınıflaması (ICHD-I) ise sonrasında yayınlanan eleştiriler ve önerilerle birlikte sınıflamaya ait ilk ciddi çalışma olmuştur (45). Böylece IHS çeşitli başağrısı tiplerinde bütün dünyada bir terminoloji bütünlüğü sağlanmasında ve tanı kriterlerinin oluşturulmasında önem kazanmıştır. Bu sınıflama 96 sayfadan oluşuyordu ve 165 farklı tanıyı içeriyordu. Yıllarca yararlı bir rehber olarak hekimlerin kullanımına sunulan bu

sınıflama için yapılan eleştiriler doğrultusunda 1993 yılında yeni sınıflama çalışmaları başlatılmıştır (46).

Farklı nedenlerle ancak 1999'da faaliyete geçebilen komisyon çalışmasını 2002 yılında tamamlamış ve 2004 yılında ilki gibi Cephalalgia dergisinde yayınlanmıştır (ICHD-II). (47) Bu ikinci versiyon 160 sayfadan oluşuyordu ve 259 farklı tanıyı içeriyordu. Sonrasında artan bilgi akışı ve yayınlanan öneriler yeniden gözden geçirme ihtiyacını ortaya koymuştur. 2011'de toplanan IHS çatısı altındaki yeni sınıflama komitesi, Dünya sağlık örgütü tarafından geliştirilen ICD- II takvimine paralel şekilde bir çalışma programı ile yeni sınıflama (ICHD-III) çalışmalarını başlatmıştır.

Tablo 1: Baş ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması (International Classification of Headache Disorders-ICHD-II) 2004.

1. Aurasız Migren
2. Auralı Migren 2.1. Migren baş ağrılı özgün aura 2.2. Migren baş ağrısız özgün aura 2.3. Baş ağrısız özgün aura 2.4. Familial hemiplejik migren (FHM) 2.5. Sporadik hemiplejik migren 2.6. Baziller tip migren
3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları 3.1. Döngüsel kusmalar 3.2. Abdominal migren 3.3. Çocukluk çağının iyi huylu paroksizmal vertigosu
4. Retinal migren
5. Migren komplikasyonları 5.1. Kronik migren

5.2. Status migrenozus
5.3. İnfarktsız ısrarlı aura
5.4. Migrenöz infarkt
5.5. Migrenin tetiklediği nöbet
6. Olası migren
6.1. Olası aurasız migren
6.2. Olası auralı migren
6.3. Olası kronik migren

2.5.1. Aurasız Migren (Yaygın Migren, Hemikraniya Simpleks)

Tanımı: Ataklar şeklinde ortaya çıkan, 1-2 saatte şiddetlenen, 4-72 saat süren, genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta veya ağır şiddetli, günlük bedensel hareketlerle artış gösteren, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği tekrarlayıcı bir baş ağrısı hastalığıdır. Migrenin en yaygın tipidir (% 80- % 85) (47).

Tanı Ölçütleri:

- A.** B-D ölçütlerine uyan en az 5 atak varlığı
- B.** 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş)
- C.** Baş ağrısı atakları aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalıdır:
1. Tek taraflı
 2. Zonklayıcı özellikte
 3. Orta ya da ağır şiddetli
 4. Günlük bedensel hareketlerle (yürümek, merdiven çıkmak gibi) artış ya da onlardan kaçınmaya neden olma
- D.** Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi bulunmalıdır:
1. Bulantı ve /veya kusma
 2. Fotofobi ve fonofobi

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

Ölçütler içerisinde yer alan en az beş atak geçirmiş olma zorunluluğu, beyin tümörlerinden sinüzite ve glokoma kadar pek çok organik hastalığın migreni taklit eden baş ağrılarına yol açabilmesinden kaynaklanmaktadır.

Tek taraflı ağrı, eşlik eden bulantı veya kusma, pozitif aile öyküsü, ergotamin cevabı kafa derisi hassasiyetinin değişen kombinasyonları migren tanısını koymakta kullanılır (48).

2.5.2. Auralı Migren (Klasik Migren, Oftalmik, Hemiparestezik, Hemiplejik ya da Afazik Migren)

2.5.2.1 Migren baş ağrılı tipik aura

Tanımı: Geri dönüşümlü fokal nörolojik belirtilerin, 5-20 dakikadan fazla ve 60 dakikadan az sürdüğü, tekrarlayıcı ataklarla karakterize baş ağrısı hastalığıdır. Aura belirtilerini genellikle aurasız migren tipi baş ağrısı izler.

Auralı Migren Tanı Kriterleri:

A. B-D kriterlerini dolduran en az iki atak

B. Motor güçsüzlük olmadan auranın aşağıdakilerden en az bir tanesini içermesi

1. Pozitif özellikleri (örn. yanıp sönen ışıklar, noktalar ya da çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tümüyle geri dönebilen görsel semptomlar
2. Pozitif özellikleri (örn. iğnelenme) ve/veya negatif özellikleri (uyuşma) içeren tümüyle geri dönebilen duyuşsal semptomlar
3. Tümüyle geri dönebilen disfazik özellikte konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az ikisi

1. Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duyuşsal belirtiler
2. En az bir aura semptomu 5 dakika veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakika veya üzerindeki sürede ardı ardına oluşur

3. Her bir belirti 5 dakika veya üzerinde ve 60 dakika veya altında devam eder

D. Aurasız migrenin B-D kriterlerini dolduran bas ağrısı, aura sırasında ya da auradan sonra 60 dakika içinde başlaması

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaması

Geçici iskemik atağın tersine, migren aurası yavaş yavaş ortaya çıkar ve hem pozitif (örneğin ışık parlamaları ve karıncalanmalar gibi) hem de negatif (örneğin skotom ve uyuşma gibi) belirtiler gösterir. Aura tipik ve hep aynı özellikleri gösteriyorsa, arkadan gelen baş ağrısı yukarıda tanımlanan migrenöz özellikleri göstermese de auralı migren tanısı kesin olarak konulabilir. Tipik migren aurası, küme baş ağrısı gibi diğer baş ağrısı tipleri ile birlikte de görülebilir. Auranın fokal belirti ve bulguları baş ağrısı fazının sonrasında devam edebilir

2.5.2.2. Migren olmayan baş ağrılı tipik aura

Tanımı: Tipik aura, görsel, duysal ve konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur. Baş ağrısı aurasız migren tanı ölçütlerini taşımaz.

Tanı kriterleri:

A. B-D kriterlerini dolduran en az iki atak

B. Motor güçsüzlük olmadan auranın aşağıdakilerden en az bir tanesini içermesi

1. Pozitif özellikleri (örn. yanıp sönen ışıklar, noktalar ya da çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tümüyle geri dönebilen görsel semptomlar

2. Pozitif özellikleri (örn. iğnelenme) ve/veya negatif özellikleri (uyuşma) içeren tümüyle geri dönebilen duysal semptomlar

3. Tümüyle geri dönebilen disfazik özellikte konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az ikisi

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

2. En az bir aura semptomu 5 dakika veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakika veya üzerindeki sürede ardı ardına oluşur.

3. Her bir belirti 5 dakika veya üzerinde ve 60 dakika veya altında devam eder.

D. Aurasız migrenin B-D kriterlerini doldurmeyen bas ağrısı, aura sırasında ya da auradan sonra 60 dakika içinde başlaması

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaması

2.5.2.3. Baş ağrısız tipik aura

Tanım: Burada baş ağrısı hiç gelişmez ya da tipik auradan sonra 60 dakika içinde başlamaz. 40 yaşından sonra, negatif görsel belirtiler, çok uzun veya çok kısa sürüyorsa önce diğer nedenleri araştırmak gerekir.

2.5.2.4. Familial hemiplejik migren (FHM)

Tanım: Kas gücü kaybı şeklinde aurası olan migren baş ağrısıdır. En az bir tane birinci veya ikinci derece yakınlarında motor güçsüzlük şeklinde aurası olan migren baş ağrısının bulunması bu tanıyı düşündürmelidir.

IHS sınıflandırmasında yer alan migren varyantlarından ikisi ailesel hemiplejik migren ve sporadik hemiplejik migrendir. Her ikisi de çocuklukta başlar ve sıklıkla erişkin dönemde sonlanır. Hemiplejik migrenin başlangıç yaşı tipik migrenden daha erken olabilir. Ataklar minör kafa travması ile tetiklenebilir. Hemiplejik migrenin, olguların % 4-30'unda görüldüğü düşünülmektedir (49).

Familiyal hemiplejik migrende (FHM) geçiş otozomal dominanttır ve aura geri dönebilen motor güçsüzlük şeklidir (4).

Birlikte tamamen geri dönebilen görsel, duyuşal semptomlar, disfazik semptomlardan en az biri bulunabilir. (50) Her aura semptomu 5 dakikadan uzun, 24 saatten kısa sürer. Ataklarda bilinç bozukluğu, konfüzyon, ateş, BOS'da pleositoz bulunabilir.

Familiyal hemiplejik migrenle (FHM) ilgili yapılan çalışmalarda ise iki tip FHM geni tanımlanmıştır. FHM1'de kromozom 19q'da CACNA1A geninde anormal mutasyonlar, FHM2'de ise kromozom 1q21-23'te ATP1A2 geninde mutasyon vardır. CACNA1A gen mutasyonu P/Q tip kalsiyum kanalında işlev bozukluğuna neden olmaktadır ve gelecekte bu kanala spesifik antagonistler geliştirilebilmesi olasılığı nedeniyle bu bulguların terapotik önem taşıdığı düşünülmektedir Yapılan daha sonraki çalışmalarda, FHM'li bazı hastalarda 2q24 kromozomunda lokalize nöronal voltaj kapılı sodyum kanal geni olan SCN1A geninde mutasyonun varlığı gösterilmiş ve bu hastalar FHM3 olarak gruplandırılmıştır (21, 51).

Ailesel Hemiplejik Migren Tanı Kriterleri:

A. B-C'yi karşılayan en az 2 atak

B. Aura olarak tamamen düzelen motor güçsüzlüğün ve aşağıdakilerden en az birinin olması

1. Pozitif özellikleri (örn. yanıp sönen ışıklar, noktalar ya da çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tümüyle geri dönebilen görsel semptomlar
2. Pozitif özellikleri (örn. iğnelenme) ve/veya negatif özellikleri (uyuşma) içeren tümüyle geri dönebilen duyuşsal semptomlar
3. Tümüyle geri dönebilen disfazik özellikte konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az 2'si:

1. En az bir aura belirtisinin 5 dakikadan uzun sürede gelişmesi ve/veya farklı aura belirtilerinin 5 dakikada gelişmesi
2. Her bir aura belirtisi 5 dakika ile 24 saat içinde sonlanır.
3. Aurasız migren ölçütlerini karşılayan baş ağrısının aura sırasında ya da auradan sonraki 60 dakika içinde başlaması

D. 1. veya 2. derece yakınlarda en az bir tane A-E ölçütlerine uyan birinin bulunması

E. Diğer bir hastalıkla ilişkili olmaması

2.5.2.5. Sporadik hemiplejik migren

Motor güçsüzlük içeren auralı migreni olan, ancak hiçbir birinci veya ikinci derece akrabada motor güçsüzlük içeren auranın görülmediği migren ile karakterizedir

Sporadik Hemiplejik Migren Tanı Kriterleri:

- A.** B-C' yi karşılayan en az 2 atak
- B.** Aura olarak tamamen düzelen motor güçsüzlüğün ve aşağıdakilerden en az birinin olması
 - 1. Pozitif özellikleri (örn. yanıp sönen ışıklar, noktalar ya da çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tümüyle geri dönebilen görsel semptomlar
 - 2. Pozitif özellikleri (örn. iğnelenme) ve/veya negatif özellikleri (uyuşma) içeren tümüyle geri dönebilen duyusal semptomlar
 - 3. Tümüyle geri dönebilen disfazik özellikte konuşma bozukluğu
- C.** Aşağıdakilerden en az 2'si:
 - 1. En az bir aura belirtisinin 5 dakikadan uzun sürede gelişmesi ve/veya farklı aura belirtilerinin 5 dakikada gelişmesi
 - 2. Her bir aura belirtisi 5 dakika ile 24 saat içinde sonlanır.
 - 3. Aurasız migren ölçütlerini karşılayan baş ağrısının aura sırasında ya da auradan sonraki 60 dakika içinde başlaması
- D.** 1. veya 2. derece yakınlarında A-E ölçütlerine uyan birinin bulunmaması
- E.** Diğer bir hastalıkla ilişkili olmaması

2.5.2.6. Baziler tip migren

Bickerstaff tarafından 1961'de tanımlanmış nadir görülen bir migren tipidir. Genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde başlar, ağrı oksipitalde ve şiddetlidir. Baziler migren diyebilmek için motor zaaf olmaksızın her iki oksipital hemisferden ve/veya beyin sapından kaynaklanan aura belirtilerini içeren atak olmalıdır. Auralar 10-45 dk sürer ve migrende olduğu gibidir.

Prodromal dönemde veya şiddetli oksipital baş ağrısı sırasında; ataksi, diplopi dizartri, nadiren de beyin sapı retiküler formasyonun etkilenmesine bağlı olarak şuur bozukluğu olabilir. Vertigo, bilateral tinnitus, bilateral parezi ve pareteziler görülebilir. İlk zamanlarda primer olarak kadınların etkilendiği düşünülürken, ilerleyen dönemlerdeki vaka raporlarıyla erkeklerin de aynı oranda etkilendiği ortaya konulmuştur. Sinir sisteminin maturasyonunu ile baziler migren atakları zamanla azalmakta ve yerini genelde aurasız migren ataklarına bırakmaktadır (32, 52).

Baziler tip Migren Tanı Kriterleri:

- A.** B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı
- B.** Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü belirtilerin en az iki tanesini içermeli:
1. Dizartri
 2. Vertigo
 3. Tinnitus
 4. İşitme kaybı
 5. Diplopi
 6. Her iki gözde temporal ve nazal görme alanlarını içeren görsel belirtiler
 7. Ataksi
 8. Bilinç düzeyinde bozulma
 9. Eş zamanlı iki yanlı pareteziler
- C.** Aşağıdakilerden en az bir tanesi olmalı:
1. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
 2. Her belirti 5-60 dakika sürmeli

D. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

2.5.3. Migrenin Sıklıkla Öncüsü Olan Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

Her üç sendromun da özelliği ataklar arası dönemin tamamı ile normal olduğu stereotipik olarak tekrarlayan kusma, abdominal ağrı veya vertigo ile karakterizedir. Ataklara diğer vazomotor semptomlar eşlik edebilir.

2.5.3.1. Tekrarlayıcı Kusma

Her hastada kendine has görülen; kusma ve yoğun mide bulantısının olduğu tekrarlayıcı epizodik ataklardır. Süt çocuğu çağında özellikle en sık 3-4 yaşlarında görülür. Ataklar genelde 12-72 saat kadar sürer. Tespit edilen herhangi bir gastrointestinal sistem hastalığı yoktur. Ataklar arasında belirtiler tamamen düzelebilmektedir.

Tanı Ölçütleri

A. B ve D' ye uyan en az 5 atak,

B. Tekrarlayan ataklar, yoğun bulantı ve kusma 1 saat – 5 gün devam eder,

C. Ataklardaki kusma en az saatte 4 kez olur ve 1 saat sürer,

D. Ataksız dönemde normaldir,

E. Başka bir hastalığa bağlı değildir

2.5.3.2. Abdominal Migren

Esas olarak çocuklarda görülen idiyopatik, tekrarlayıcı, epizotlar arasında normal seyreden, 1-72 saat süren, ataklar halinde ortaya çıkan epizodik karın ağrısıdır. Periumbilikal yerleşimli olan karın ağrısı tam olarak lokalize edilmeyen, künt ve orta-ağır şiddette bir ağrıdır. GİS veya renal hastalık öyküsü yoktur. Ağrıya; bulantı, kusma, solukluk ve anoreksia şeklinde vazomotor semptomlar da eşlik edebilmektedir.

Tanı Ölçütleri

- A.** B-D'yi karşılayan en az 5 atak olmalı,
- B.** 1-72 saat süren karın ağrısı,
- C.** Karın ağrısı aşağıdaki özelliklerden tümünü karşılamalı:
1. Orta hatta, göbek etrafında yerleşim,
 2. Künt vasıflı,
 3. Orta-ağır şiddetli,
- D.** Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az 2'sinin olması:
1. İştahsızlık,
 2. Bulantı,
 3. Kusma,
 4. Solukluk,
- E.** Başka bir hastalığa bağlı olmamalı

2.5.3.3. Çocukluk Çağının Benign Paroksizmal Vertigosu

Çocukluk çağının benign paroksizmal vertigosu 1-2 yaşlarında başlayan ve 12 yaşına kadar görülebilen sıklıkla 2-5 yaşlarda olan, yaşla birlikte sıklığı azalan, spontan olarak ortaya çıkan ve kaybolan, tekrarlayıcı kısa süreli epizodik baş dönmesi atakları şeklinde tanımlanır. Ataklar, genelde bir dakikadan kısa sürer. Bu sırada çocuk panik halindedir ve atak geçinceye kadar hareket etmek istemez. Atak sıklığı her gün olabileceği gibi 2-3 ayda bir de olabilir. Ataklar şiddetli ise tabloya nistagmus ve kusma da eklenebilir. Bu çocuklarda ileri yaşlarda, vertigo kliniğine migren baş ağrıları eşlik edebilir veya vertigonun şiddeti giderek azalarak zaman içerisinde tamamen ortadan kalkabilir. Bu hastaların %21'inde ilerleyen yaşlarda diğer migren tipleri ortaya çıkabilmektedir.

Tanı Ölçütleri

- A.** B-D'yi karşılayan en az 5 atak
- B.** Spontan olarak ortaya çıkan dakikalar veya saatler içinde kendiliğinden geçen çoklu ağır baş dönmesi atakları
- C.** Nörolojik muayene, odyometrik testler ve vestibüler fonksiyonlar ataklar arasında normaldir.
- D.** EEG normaldir.

2.5.4. Retinal Migren

Migren baş ağrısı ile ilişkili; atak sırasında veya sonrasında gelişen genellikle geçici skotom veya körlük gibi monooküler görme bozukluğu ile karakterize tekrarlayıcı ataklar olarak tanımlanır. Ataklar arasındaki oftalmolojik muayene tamamen normal olarak değerlendirilmektedir. (53)

Tanı Ölçütleri

- A.** B ve D'yi karşılayan en az iki atak,
- B.** Atak sırasında tamamen geri dönüşümlü olan monooküler görsel olayların (sintilasyonlar, skotomlar, körlük vb) olması (muayene veya hastanın atak sırasında mevcut durumu çizmesi ile doğrulanan),
- C.** 1.1. Aurasız migren ölçütlerini karşılayan baş ağrısının aura sırasında ya da 60 dakika içinde başlaması,
- D.** Normal oftalmolojik muayene,
- E.** Başka bir hastalığa bağlı değildir.

2.5.5. Migren Komplikasyonları

2.5.5.1. Kronik Migren

Bazı migrenlilerin ataklarının sıklığında, süresinde artma ve günlerce devam etmesi şeklinde progresyon olabilir ve bu durum kronik migren (KM) olarak adlandırılmaktadır. Kronik gerilim tipi baş ağrısı başta olmak üzere diğer kronik günlük baş ağrısı tablolarından ayrımı önem taşımaktadır.

Yıllar içerisinde Uluslararası Başağrısı Topluluğunun (International Headache Society-IHS) sınıflamalarında değişen ve gelişen tanımlamaları olmakla birlikte; ICHD -IIR 2006 kriterlerine göre kronik migren; ayda 15 günden daha fazla ortaya çıkan, aşırı ilaç kullanımı olmadan 3 aydan uzun süren ve başka bir bozukluğa bağlanamayan, bunların en azından 8'inin migrenöz karakterde özellikler taşıdığı veya migrene özgü tedaviye yanıtı başağrısı olarak tanımlanmış ve daha önce 5 ve üzerinde migren atağı geçirmiş olması gerekliliği belirtilmiştir. İlaç aşırı kullanımının sorgulanması ve mümkünse dışlanması önemlidir. (54)

Kronik migrenin açık bir sınıflandırması yapılmadan önce 'Kronik günlük baş ağrısı', 'dönüşmüş migren' ve 'kronik migren' terimleri birbirlerinin yerine kullanılmıştır. (55)

Migrene özgü tedavi olarak triptanlar, serotonin 5-HT 1B/1D reseptor agonistleri veya ergotamin türevleri kabul edilmektedir. KM'li hastaların %90'ında aurasız migren öyküsü bulunur, başağrıları aylar veya yıllar içerisinde sıklaşırken fotofobi, fonofobi ve bulantı gibi ilişkili belirtilerin hem şiddeti hem de sıklığı azalır. (56)

Önemli bir diğer nokta son sınıflamada KM'nin, migren komplikasyonları arasında ele alınmasıdır. (47)

Kronik migrene ilişkin tanı ölçütlerinin neler olması gerektiği, diğer kronik günlük başağrılarından farklı yapıda olup olmadığı veya epizodik migrenden dönüşen sık frekanslı bir migren formu mu yoksa tamamen bağımsız patofizyolojik bir tablo mu olduğu gibi konular bugün için halen tartışmalı olan noktalardır.

KM tanısına varmadan önce tüm etiyolojik nedenlerin dışlanması gereklidir.

Tanı Ölçütleri

A. Ayda 15 gün veya daha fazla ortaya çıkan, 3 aydan uzun süren migren veya gerilim tipi baş ağrısı

B. Aurasız migren kriterlerini karşılayan en az 5 atak

C. En az 3 aydır ve ayda 8 günden fazla olan, aurasız migrenin ağrı ve ilgili semptomlarından C1 ve/veya C2 kriterlerini karşılayan baş ağrısı

1- Aşağıdakilerden en az ikisi:

a- Tek taraflı lokasyon

b- Zonklayıcı nitelik

c- Orta veya şiddetli ağrı

d- Rutin fiziksel faaliyet ile ağrıda artış veya bu faaliyetlerden kaçınma

2- Aşağıdakilerden en az biri:

a- Bulantı ve/veya kusma

b-Fotofobi veya fonofobi

2- migrene dönüşmeden triptan(lar) ya da ergo ile tedavi ediliyor ve dindiriliyor.

D- Aşırı ilaç kullanımı yok ve başka nedensel bir bozukluğa bağlanamayan (54)

Tablo 2: Kronik migren tanı ölçütleri

Ayda 15 gün veya daha fazla ortaya çıkan, aşırı ilaç kullanımı olmadan 3 aydan uzun süren ve başka bir bozukluğa bağlanamayan migren baş ağrısı. Daha önceki migren atakları\geq5	
<p>Ayda \geq 8 gün, \geq 3 ay süreyle baş ağrısı aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahip:</p> <ul style="list-style-type: none">◆ Tek taraflı lokasyon◆ Zonklayıcı nitelik◆ Orta veya şiddetli ağrı yoğunluğu◆ Rutin fiziksel faaliyet ile ağrıda artış	<p>Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri oluyor:</p> <ul style="list-style-type: none">◆ Bulantı ve/veya kusma◆ Fotofobi veya fonofobi <p>ve/veya migrene dönüşmeden triptan[lar] ya da ergo ile tedavi ediliyor ve dindiriliyor.</p>

ICHD-II'de migren komplikasyonları içinde yer alan bu grup ICHD- III sınıflamasında migren komplikasyonları içinden alınarak ayrı bir başlık olarak işlenmiştir. Başağrısının aurasız migren dışında auralı migren veya olası migren şeklinde de olabileceği kriterlere eklenmiş. Ekler bölümünde alternatif kriterler belirlenmiş, kronik migren için ağrısız periyodun olduğu ve olmadığı alt tipler belirtilmiştir.

A1.3 Kronik Migren(alternatif kriterler)

A1.3.1 Kronik Migren ağrısız periyotlarla birlikte (>3 saat ve ≥ 5 gün/ay ilaç alımı olmadan)

A1.3.2 Kronik Migren devamlı ağrılı ile birlikte (>3 saat ve ≥ 5 gün/ay ilaç alımı olmadan başağrısız dönemin olmadığı)

Çalışmamıza hasta alımı 2012 yılında başladığı için ICHD -IIR 2006 kriterlerine göre kronik migren tanısı almış hastalar kabul edilmiştir. Ancak yazım aşamasında ICHD-III beta kriterleri yayınlanmıştır.

Kronik Migren Epidemiyolojisi:

Kronik migrenin dünya genelinde görülme oranı değişik çalışmalara göre değişmekle birlikte, yaklaşık %1-3 oranındadır (57)

Amerika, Avrupa ve Batı Pasifik ülkelerinde yapılan 12 popülasyon bazlı çalışmadan elde edilen verilerin analizinde kronik migrenin küresel çapta prevalansının %1.4-2.2 olduğu ve prevalansın kadınlarda erkeklere göre 2.5-6.5 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (57)

Ülkemizde yapılan toplum tabanlı geniş bir epidemiyolojik araştırmaya göre migren görülme oranı %16,4 olarak saptanmıştır. Bu migrenli kişilerin yaklaşık %10'u KM'lidir. Kronik migren en sık 20-50 yaş aralığında görülmektedir. (11)

ABD'de yapılan bir çalışmada 24,000 migren hastasından oluşan bir popülasyonda kronik migren olanlar ayda ≥ 5 gün işe veya okula gidemedikleri, işte veya okulda çok daha az verimli oldukları görülmektedir. (58)

Epizodik migrenli hastaların takibi sırasında yaklaşık %2,5-3'ünün kronikleştiği görülmüştür. Kronikleşme için risk faktörleri olarak; düşük sosyoekonomik durum, obezite, horlama, komorbid ağrı, boyun ve kafa travması, stresli olaylar, yüksek kafein alımı, analjezik ilaç aşırı kullanımı, anksiyete, depresyon, allodini varlığı saptanmıştır. (58, 59)

Amerika Birleşik Devletleri'nde migren ve KM epidemiyolojisini araştıran 'Amerikan migren prevalans ve korunma' çalışmasında yaklaşık %2 kişide KM saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada KM'lilerin yaş ortalamasının, vücut kitle indekslerinin EM (epizodik migren)'lilere göre daha fazla, eğitim düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Tüm gün çalışabilme oranı KM'lilerde %37,8 iken EM'lilerde daha yüksektir (%52,3). İki grup arasında cinsiyet açısından fark görülmemiştir. (60)

Kronik migren sosyal yaşamı, fiziksel ve mesleki performansı büyük ölçüde etkiler. KM'li hastaların yaşamı, daha düşük bir migren sıklığına sahip hastalarinkine göre daha fazla etkilenmektedir. KM'nin ağrılı gün sayısı fazlalığının yanı sıra eşlik eden hastalık yükünün de fazla olması nedeniyle EM'ye oranla kısıtlılığı çok daha yüksektir. (61, 62).

Migren kısıtlılık ölçeği (MIDAS) ile hastalar değerlendirildiğinde; KM'lilerde EM'lilere oranla ortalama skorun daha yüksek; kısıtlılığın 2 kat daha fazla (KM: %20, EM: %11,1) olduğu görülmüştür. (63)

Kronik migren Patofizyoloji ve Komplikasyonları:

Migren progresyonu klinik, fizyolojik ve anatomik düzeyde olmaktadır. Atakların frekansında artma, ağrı tipi değişikliği ve kısıtlılık gelişmesi klinik düzeydeki değişikliklerdir. Fizyolojik progresyon; merkezi sinir sistemindeki nosiseptif eşik (allodini) ve ağrı yolundaki (santral sensitizasyon) değişikliklerdir. Ayrıca kalıcı anatomik değişiklikler şeklinde de progresyon olabilmektedir. (64)

Migren atakları sırasında dorsal pons veya PAG aktivasyonuna bağlı olarak, beyinsapı disfonksiyonunun migren ağrısında jeneratör olarak rol oynadığı düşünülmektedir. PAG inen analjezik yol ve trigeminal nukleus kaudalis ile yakın ilişkilidir, endojen analjezi ve ağrı kontrolünde önemlidir.

PET ve fonksiyonel MRG çalışmaları, kronik migrenlilerde beyinsapı metabolizmasının ve fonksiyonun değiştiğini göstermektedir. Migrenin kronikleşmesi arttıkça, PAG'ın fonksiyon bozukluğunun arttığı gösterilmiştir. (31)

Bir görüntüleme çalışmasında sık baş ağrıları olanlarda periaquaduktal gri maddede (PAG) demir birikimi gösterilmiştir. Kronik migrenlilerde PAG'da demir homeostazisinde bozukluk olduğu düşünülmektedir (65).

Migrenlilerin yaklaşık %75'inde migren atakları sırasında santral sensitizasyon gelişmektedir. Santral sensitizasyon, trigeminal nöronun duyarlılaşması sonucunda oluşan kutanöz allodinidir. Toplum temelli çalışmalarda, kutanöz allodini varlığı ile migren frekansı, şiddeti ve kısıtlılığı arasında doğru ilişki gösterilmiştir. Kutanöz allodini epizodik migrenlilere göre kronik migrenlilerde daha belirgindir. Santral sensitizasyon hastalığın progresyonunda rol oynayabilir. Tekrarlayan santral sensitizasyon epizodlarının PAG düzeyinde veya çevresinde kalıcı nöronal hasar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (66, 67).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile saptanan bazı nonspesifik ak madde değişikliklerinin yaştan ve vasküler risk faktorlerinden bağımsız olarak migrenlilerde de olabileceği bilinmektedir. Auralı migrenli erkeklerde, auralı veya aurasız migrenli kadınlarda derin ak madde lezyonu saptanma olasılığının yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ak madde lezyonlarının miktarı ile atak frekansı doğru bir orantı olduğu saptanmıştır (68).

Sonuç olarak migren progresyonunun; altta yatan mekanizmaların migren ataklarını tetiklemesiyle veya atakların frekansının artmasıyla bazı fonksiyon bozukluklarına yol açarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Kronik migren tedavisinde kullanılan ilaçlar migren profilaksisinde kullanılan ilaçlar ile aynıdır. Günümüzde topiramet KM tedavisinde en sık kullanılan ilaçların başında gelmektedir. Etki mekanizması GABA-A reseptörleri, sodyum kanalları, glutamat reseptör antagonizması, karbonik anhidraz, protein kinaz inhibisyonu, serotonin aktivitesi veya olası nöroinflamatuvar faktörler olmak üzere çoklu mekanizmalar üzerindedir.

Topiramatin akut atak tedavisi almaya devam eden ilaç aşırı kullanım hastalarında detoksifikasyon yapmadan dahi aynı etkinlikte olduğu gösterilmiştir (69, 70).

A tipi botulinum toksininin (BoNT/A), epizodik migren ve gerilim tipi baş ağrısı tedavisinde etkinliği saptanmamakla birlikte kronik migrende etkinliği PREEMPT1 ve PREEMPT2 çalışmalarının toplam verileri ele alınarak değerlendirildiğinde baş ağrılı gün sayısı ve başağrısı epizodu sayısı açısından plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (71, 72).

BoNT/A primer trigeminal ve servikal periferik afferent sonlanımlarından substans P, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve glutamat salınımını inhibe ederek periferik duyarlılaşma üzerine etki gösterir. İyi tolere edilen bir tedavi seçeneğidir (73).

KM'lerde topiramatin 100-200 mg/gün kullananlarla ve BoNT/A maksimum 200 ünite uygulananların her ikisinde de aynı etkinlik görülmüş, ayrıca BoNT/A uygulanan grupta daha az yan etki gözlenmiştir (74).

2.5.5.2. Migren Statüsü

Tanım: 72 saatten uzun süren ve işten düşüren migren atağının olması. Tedavi edilsin veya edilmesin 72 saatten uzun süren yıkıcı migren atağıdır. Şiddetli ve sürekli bir başağrısına sıklıkla eşlik eden ısrarlı bulantı ve kusma ile karakterizedir. Migren statüsünü tetikleyen faktörler arasında emosyonel stres, depresyon, ilaç aşırı kullanımı, kaygı bozukluğu, diyet ve hormonal faktörler gibi pek çok faktör sayılabilmektedir.

Tanı Ölçütleri

A. Hastadaki mevcut baş ağrısı atağı 1.1 aurasız migren ölçütlerini süre haricinde karşılar.

B. Baş ağrısında aşağıdakilerden ikisinin olması:

1. 72 saatten uzun sürmesi.

2. Ağır şiddette olması.

C. Başka bir hastalığa bağlı değildir

2.5.5.3. Enfarktsız Persistan Aura

Radyolojik olarak enfarkt kanıtı olmadan 1 haftadan uzun süren görsel, duyuusal veya motor aura belirtileri olarak tanımlanmaktadır.

2.5.5.4. Migrenöz Enfarkt

Beyin görüntüleme ile gösterilmiş ilgili bölgedeki iskemik bir beyin lezyonu ile 60 dakikadan daha uzun süren aura semptomları ve kalıcı nörolojik defisit ile ilişkili auralı migren atağı olarak tanımlanmaktadır

Tanı Ölçütleri

- 1- 60 dakikanın üzerinde seyreden bir veya daha fazla aura semptomu dışında tüm ağrıları auralı migrene uyar.
- 2- Görüntülemelerde ilgili bölgede infarkt alanı tespit edilir
- 3- Başka bir hastalığa bağlı değildir

2.5.5.5. Migrenin tetiklediği epileptik nöbet

Migren aurası tarafından tetiklenen nöbetlerdir.

Tanı Ölçütleri

- 1- Auralı migren kriterlerini karşılayan migren atağı
- 2- Migren aurası sırasında veya sonraki bir saat içerisinde tetiklenen epileptik nöbetler

2.5.6. Olası Migren

Tanım:

Auralı veya aurasız migren kriterlerini doldurmak için, bir özelliği eksik olan baş ağrılı veya ağrısız ataklar olarak tanımlanır. Klinik popülasyonda, olası migren prevalansı oldukça yüksektir ve pratikte bu grup hastalar migren gibi ele alınmalı ve bu şekilde tedavi edilmelidir.

2.5.6.1. Aurasız olası migren

2.5.6.2. Auralı olası migren

2.5.6.3. Olası kronik migren

Migren tanısı başağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif olarak bildirilmesine dayanmaktadır. Fizik ve nörolojik muayene, laboratuvar inceleme sonuçları genellikle normal bulunur ve daha çok sekonder başağrısı nedenlerini dışlamada kullanılmaktadır.

Migren tanısı konurken öyküde başağrısı atağının özellikleriyle birlikte bu atakların zamansal seyri bilgi vericidir. Migren ataklarının sıklığı migrenli kişi için zamanla değişiklik göstermekle birlikte genellikle birkaç aylık zaman dilimleri içinde belirgin değişimler göstermez. Migreni olan hastanın %60 kadarında başağrısı atakları ayda bir ya da daha seyrek olurken %10 hastada ise ayda 5 veya daha fazladır. En sık görülen migren formu aurasız migren olup migren vakalarının %90'ını oluşturur. Geri kalan %10 olguda ise "auralı migren" atakları tek başına ya da aurasız migren atakları ile birlikte dir.

2.6. Migren Klinik Fazları

Bir migren atağında başlıca dört dönem vardır. Başağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan **prodrom** fazı; başağrısının hemen öncesinde yer alan **aura** fazı; **başağrısı** fazı; başağrısının **iyileşme** fazı olmak üzere.

1-Prodrom: Migren hastalarının % 20'si ila % 60'ında başağrısından önceki saatler veya günler içinde öncü fenomenler görülmektedir. Bunlar kişiden kişiye çok değişkenlik gösterebilirken, hastalar genelde duygudurum veya davranışlarında ani ortaya çıkan fiziksel, psikolojik, nörolojik veya otonomik özellikler gösterebilen çeşitli değişikliklerden yakınırırlar. Yorgunluk (%72), konsantrasyon güçlüğü (%51) ve ense sertliği (%50) en sık görülen öncü belirtilerdir. Depresif duygudurum, aşırı uyku, esneme, huzursuzluk, konuşkanlık, öfori, hiperaktivite, fotofobi, fonofobi, disfazi, iştahsızlık, yiyeceklere karşı aşırı istek, susama, sık idrara çıkma, sıvı retansiyonu, diyare, konstipasyon, üşüme hissi görülen diğer prodromal belirtilerdir (75, 76).

2- Aura: Bir migren atağının öncesinde, beraberinde veya nadiren sonrasında görülen fokal nörolojik belirtilerin (pozitif veya negatif) bir karışımı olarak tanımlanabilir. Aura döneminde kortikal veya beyin sapı disfonksiyonu ile uyumlu semptomlar ortaya çıkmaktadır.

Aura, 5-20 dakika içinde gelişir ve sıklıkla 4 dakikadan uzun, 60 dakikadan kısa sürer. Birden fazla aura semptomunun varlığında bu süre uzayabilmektedir. En sık, görsel auralar gözlemlenmektedir. Tipik aura semptomları arasında homonim görsel bozukluklar, tek taraflı uyuşma veya karıncalanmalarla şekillenen somatosensoriyal semptomlar, tek taraflı pareziler ve kelime bulma güçlüğü veya afaziye andıran konuşma bozuklukları gelmektedir. Bunların dışında baş dönmesi ve nadir olmakla birlikte işitsel veya koku hallüsinasyonları da aura semptomları arasında sayılabilir. Aura sırasında bir belirtiden diğerine geçiş görülür.

En sık rastlanılan görsel auralar; skotom, körlük, C harfi şeklinde fortifikasyon spektrumları, ışık çakmaları (fosfenler), noktalanmalar veya hareket eden basit geometrik şekiller şeklindeki auralardır. Aura semptomları genellikle sağ veya sol homonim görme yarısında beyaz veya renkli, yay şeklinde titrek ışıklar ile başlar. Kademeli olarak ışık yayı genişler ve daha belirgin hale gelip görme alanının giderek daha fazla bir kısmını kaplar ve temporal homonim hemianopsiye dönüşür. Daha karmaşık auralar arasında, migrenin en tipik aurası sayılan takiopsi veya fortifikasyon spektrumu yer almaktadır. Metamorfopsi, mikropsi, makropsi, zumlama (cisimlerin boyutlarının giderek büyümesi veya küçülmesi), mozaik görüntü (görüntünün parçalara bölünmüş gibi olması) gibi karmaşık görsel algı bozuklukları ile karakterize aura semptomları daha çok çocuklarda görülmektedir (8, 53).

En sık görülen ikinci aura şekli ise; paretezilerin eşlik ettiği, duysal korteks ve talamusda yer alan yapılardan kaynaklandığı düşünülen duysal semptomlu auradır. Pareteziler, tek başına veya görsel semptomlarla eş zamanlı olabilir ve görsel auralarda olduğu gibi önce pozitif sonra negatif belirtiler ile karakterizedir. Genelde uyuşukluk hissi ellerden başlar, yukarıya kollara, ardından yüze atlayarak dudakları ve dili etkiler, bacak nadiren etkilenmektedir. Bazı hastalarda, vücudun bir yarısında veya tüm ekstremitelerini içeren şekilde olabilir. Duysal auralar; sıklıkla görsel bir aurayı izleyerek ortaya çıkmaktadır. Sıklıkla saniyelerden, 20-30 dakikaya kadar değişen süreler içerisinde sonlanır. Disfazi, afazi daha nadir olarak agrafi ve aleksi de görülebilir.

Görsel, duyuşsal ve motor semptomlu auralara göre daha az sıklıkta görölen baş dönmesi atakları, geçici abdominal semptomlar, déjà vu, jamais vu, çoğöl kişilik durumları, karmaşık rüya, kabus veya deliryum gibi mental durum değışikliklerinin de aura semptomları olduğu kabul edilmektedir (53).

3- Başıağrısı: Tipik olarak tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddette ve fiziksel aktivite ile şiddetlenen bir ağrı şeklinde bildirilmektedir. Başıağrısı, %60 oranında tek taraflıdır fakat hastaların %40'ında ağrı başlangıçtan itibaren iki yanlı olabilir. Ağrı sıklıkla frontotemporal ve oküler bölgede yerleşir. Başlangıçta tek taraflı olan baş ağrısı yaygın ağrıya ilerleyebilir veya atak sırasında karşı tarafa yer değıştirebilir. Frontalden başlayan baş ağrısı arkaya doğru yayılabilir veya tersi olabilir. Migrenli hastalarda primer olarak yanak, kulak, burun veya boynu etkileyen ataklar olabilir. Migren başağrısı, gündüz veya gece ortaya çıkabilirse de, en sık sabaha karşı 5:00 ile öğlen 12:00 arasında başlar. Yavaş yavaş başlayıp, başlangıçtan sonraki 2–12 saat içinde maksimum şiddete ulaşarak atağa dönüşüp, sonra da yavaş yavaş azalarak geçmektedir. Tedavi edilmemiş bir migren atağının ortalama süresi 24 saattir ve alışılmış zaman aralığı erişkinlerde 4–72 saat arasında, çocuklarda ise 1–48 saat arasında değışebilmektedir. Hastaların % 85'inde ağrı zonklayıcı olarak tanımlanmakta, sıklıkla fiziksel aktivite veya başın basit hareketleri ile şiddetlenmektedir. Akut ataklar sırasında migrenliler genellikle mümkün olduğunca hareketsiz kalmak ister ve karanlık, sessiz bir odayı tercih ederler.

Fotofobi ve fonofobi sıklıkla ve ozmofobi (kokulara karşı duyarlılık) da olabilir. Migrende bulantı ve kusma ağrı başlar başlamaz görülebilir, fakat daha yaygın olarak ataktan bir saat veya daha uzun zaman sonra ortaya çıkabilir. Başıağrısı sırasında görülebilecek diğer sistemik belirtiler arasında bulanık görme, burun tıkanıklığı, iştahsızlık, açlık, tenezm, diyare, karın ağrıları, poliüri ve ardından da atak sonrasında idrar miktarında azalma, solukluk, daha seyrek olarak kızarıklık, sıcak veya soğuk hissetme ve terleme yer alabilmektedir. Kafa derisinde, yüzde ve göz altlarında lokalize ödem, ensede sertlik, ödem ve konsantrasyon bozukluğu; daha seyrek olarak bellek bozukluğu görülebilmektedir. Depresif semptomlar, yorgunluk, kaygı,

sinirlilik ve huzursuzluk ayrıca, baş dönmesi olabilir ve bu durum gerçek vertigodan çok, başta boşluk hissi ve bayılacakmış hissi şeklinde tanımlanmaktadır. Atak genellikle birkaç saat veya bir gün içinde sonlanır. Daha yaygın olarak atak bir gün içinde veya bir gecelik uykudan sonra yatıştır.

4- İyileşme: Ağrının geçmesinden sonraki evredir. İyileşme fazı, hastaların çoğunda yavaştır. İyileşme fazında duygu durum değişiklikleri, kaslarda güçsüzlük, yorgunluk, iştahsızlık, kafa derisinde hassasiyet, konsantrasyon güçlüğü sık görülmektedir. Bazı hastalarda ise ataktan sonra kendini çok iyi hissetme, yenilenmiş olma hissi veya öfori olabilir. İyileşme evresi saatler veya gün boyu sürebilir. Migren atağı sırasında baş ağrısının neden olduğu yetersizlikler hesaplanırken ağrıdan sonraki bu dönemde göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü ağrısız olan bu dönemde hasta bahsedilen belirtiler nedeniyle hala günlük işlevlerine dönemeyebilir (6).

2.7. Migrenin Tetikleyicileri

Bazı migrenli hastalar baş ağrısı ataklarının nedensiz bir şekilde başladığını ifade ederler ancak çoğunlukla hormonal değişimler gibi içsel ya da hava değişimi, bazı kokular vb. gibi bir dışsal tetikleyici ya da tetikleyiciler birlikteliği ağrıyı başlatır. Her migreni olan kişi tetikleyici bu etkenlere aynı duyarlılıkta olmayabilir. Bazılarında tek bir tetikleyici faktör ağrıyı başlatabilirken bazılarında da birkaç tanesinin birlikte olması ancak ağrıyı başlatabilir. Örneğin tek başına bilgisayar başında çok çalışmak ağrıyı başlatmazken, çalışma sonrasında alkol alımı, geç yatmak ve sabah da kahvaltıyı geciktirmek atağı başlatabilir. Migreni en sık olarak tetikleyenler stres, menstruasyon, az uyumak, fazla uyumak, öğün atlamak, yorgunluk, hava değişimleri (nem, basınç, rüzgar), alkol (özellikle şarap, bira), koku (parfüm ya da keskin kokulu kimyasallar), parlak ışık, sigara dumanı, yüksek rakım, öksürük, bazı gıdalardır. Bu tetikleyicilerin çoğu migren dışı baş ağrılarında da tetikleyici özelliğe sahiptirler. Koku, sigara dumanı, hava değişikliği ve parlak ışık diğerlerine göre daha çok migrene özgü

tetikleyicilerdir. Gıdalar içinde de peynir, alkol (özellikle kırmızı şarap), nitratlı besinler sayılabilir. Az sayıda hastaya özgü başka gıdalar da bildirilmiştir.

Hasta migren tetikleyicisini açıkça belirleyebiliyorsa, hastayı tetikleyicilerden kaçınması yönünde uyararak ve eğitmek de migrenle başa çıkmada önemlidir (77, 78).

Tablo 3: Migrende potansiyel tetikleyici etkenler

<ul style="list-style-type: none">• Hormonal✓ Menarş✓ Adet görme✓ Gebelik✓ Doğum✓ Doğum kontrol ilaçları✓ Menopoz✓ Östrojen replasman tedavisi
<ul style="list-style-type: none">• Diyetle ilişkili✓ Tiramin içeren yiyecekler✓ Nitrit içeren yiyecekler✓ Turunçgiller✓ Alkol✓ Monosodyum glutamat✓ Aspartam✓ Öğünlerin atlanması ya da geciktirilmesi✓ Çikolata
<ul style="list-style-type: none">• Psikolojik✓ Sıkıntı üzüntü gibi psikolojik etkenler✓ Depresyon, anksiyete✓ Coşku ya da beklenti
<ul style="list-style-type: none">• Fiziksel-çevresel✓ Parlak ışıklar✓ Floresan ışığı✓ İklim değişimleri✓ Basınç değişiklikleri
<ul style="list-style-type: none">• Uyku✓ Uykusuzluk ya da aşırı uyuma
<ul style="list-style-type: none">• İlaçlar✓ Nitrogliserin✓ Histamin✓ Reserpin✓ Hidralazin✓ Ranitidin✓ Östrojen
<ul style="list-style-type: none">• Diğer yaşam şekilleri✓ Kafa travması✓ Ağır hareket, egzersiz✓ Yorgunluk

2.8. Migrenin Tedavisi

Migren tedavisinde amaçlar; migren atak sıklığını, süresini ve şiddetini azaltmak, migrenden kaynaklanan kayıpları azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak, ilaç aşırı kullanımını engellemek, migrenli hastayı normal fonksiyonlarına geri döndürmek, hastanın hastalığı ve tedavisi konusunda bilgilendirip eğitmektir. Migren için verilecek tedavi migren ataklarının sıklığına, hastanın öyküsüne ve eşlik eden hastalıkların varlığına bağlı olarak planlanmalıdır.

Migren yönetiminde iki ana tedavi seçeneği bulunmaktadır:

1- İlaç tedavisi

- Akut tedavi
- Profilaktik tedavi

2- Tamamlayıcı ve alternatif tedavi

3- Cerrahi tedavi

Migrenli hastaların çoğu geleneksel farmakolojik tedavilerden fayda görseler de, diğerleri yeterince etki görmemekte veya bu tedavilerin yan etkilerini yaşamaktadırlar. Bu nedenle dünyanın pek çok yerinde tamamlayıcı ve alternatif tedavi (TAT) yöntemleri arayışı vardır. Türkiye’de TAT yöntemleri nörologlar tarafından önerilmese de, geleneksel tedavi yöntemlerinden fayda görmeyen hastalar alternatif tedavi yöntemleri aramaktadır. Akupunktur, egzersiz, akıl-vücut işbirliğini kullanan yöntemler, elementler ve bitkisel maddeler en sık kullanılanlarıdır (79, 80).

1- Tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri;

- akupunktur
- masaj
- yoga
- aerobik egzersiz

2- Kognitif terapiler;

- biofeedback
- kognitif-davranışsal terapi
- meditasyon
- gevşeme çalışmaları
- hipnoz

3- Elementler ve bitkisel terapiler;

- koenzim Q10
- riboflavin
- magnezyum
- feverfew (Krizantem) (Tanacetum parthenium)
- Lapaza çiçeği (petasin) (Petasides hybridus)
- zencefil

4- Diğer alternatif tedaviler;

- soğuk uygulama
- hiperbarik oksijen tedavisi

Cerrahi tedaviler

- 1- Büyük occipital sinirin (GON) bloke edilmesi (81, 82)
- 2- Patent foramen ovalenin (PFO) kapatılması

Farmakolojik Tedavi

Migrenin farmakolojik tedavisi, **akut atak tedavisi** ve **profilaktik tedavi** şeklinde olabilir. Akut atak tedavisi, baş ağrısı başladıktan sonra ağrıyı sonlandırmayı veya baş ağrısının ilerlemesini durdurmayı profilaktik tedavi ise, atakların sıklığını ve şiddetini azaltmayı amaçlar. Profilaktik tedavi atak sıklığı, atak şiddeti ve atağın kişinin sosyal hayatını etkileme derecesine göre seçilebilir. Hastaların çoğunda, önleyici tedavi almakta bile olsalar atakların çoğunda akut tedavi verilmesi uygundur. Tepki (rebound) baş ağrılarının

ortaya çıkmasına izin vermemek için akut tedavinin haftada iki, en fazla üç kez den sık verilmemesi gerekir.

Akut Tedavi

Migren patofizyolojisinde rol alan başta serotonin, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), glutamat ve proinflamatuvar sitokinler (interlokin 1 ve 6) olmak üzere çok sayıda norotransmitter vardır. Bu nedenle patofizyoloji ve dolayısıyla da klinik özellikler, kişiden kişiye ve aynı kişide ataklar arasında farklılık göstermektedir. Bu nedenle akut tedavinin de bireysel olarak, hatta atağa özel planlanması gereklidir.

Akut migren tedavisinin temel prensipleri, baş ağrısının erken döneminde uygun ilaç ve uygun dozda tedavi vermek, akut tedavi ilaçlarının kullanımını haftada 2 gün ya da ayda 9 günle sınırlamak, başlangıçta bulantı kusması olan ya da ağrısı şiddetli olan hastalarda antiemetik eklemek ve/veya parenteral medikasyonları tercih etmek, ilaçları seçerken hastanın yan etki profilini değerlendirmek olarak sıralanabilir. Bazı hastalar bir ilaca yanıt verirken diğerine yanıt vermeyebilir, ilacı değiştirmeden önce etkisini en az iki atakta değerlendirmek gerekir. En iyi uygulama, her bir atağın şiddetine göre hastayı 2 saat içinde tam fonksiyonel hale getirebilecek tedavinin tabakalı olarak planlanmasıdır. İdeal akut tedavi ilacı çabuk etki edip hastayı hızla normal fonksiyonuna döndüren, güvenilir, kolay uygulanabilir ve yan etkisi az olan ilaçtır.

Migren ataklarının başarılı bir şekilde tedavisi; tedaviden 2 saat sonra ağrının tamamen geçmesi, ya da orta - şiddetli ağrının hafif ağrıya dönüşmesi, 3 atağın 2'sinde tutarlı tedavi etkinliği ve başarılı bir tedaviden sonraki 24 saat içinde baş ağrısı rekurrensinin ve tekrar ilaç kullanımının olmaması olarak sıralanabilir (83, 84).

Migren atak tedavisi 'basamaklı' veya 'atağa uygun tedavi' şeklinde uygulanabilir. 'Basamaklı' tedavide, ilk tercih spesifik olmayan migren ilaçlarıdır(basit ve kombine analjezikler, NSAİİ). Spesifik olmayan migren ilaç tedavisinden hasta fayda görmez ise spesifik migren ilaçlarına (triptanlara veya ergotamin ve türevlerine) geçilir. 'Atağa uygun tedavi' de, migren

ataklarının şiddetine, süresine, sıklığına, semptomlara, eşlik eden hastalıkların varlığına daha önce kullanılan tedavilerin başarı durumuna ve hastanın tercihine göre ilaç seçimi yapılır.

Hafif ataklarda basit analjezikler(MIDAS derecesi 1 ve 2 olanlar),orta şiddetteki ataklarda kombine analjezik veya NSAİİ (MIDAS derecesi 3 olanlar),şiddetli ataklarda (MIDAS derecesi 4 olanlar) ergotamin veya triptanlar tercih edilir.

Migren akut tedavisi için kullanılan ilaç sınıfları şunlardır:

- 1- Basit ve kombine analjezikleri, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
- 2- Migrene özgü ilaçlar (Triptanlar, Ergot türevleri)
- 3- Anti-emetikler
- 4- Opioidler
- 5- Nöroleptikler
- 6- Diğerleri

Migrenin akut tedavisi, profilaksi uygulanıyor olsun veya olmasın her atak için geçerlidir. Akut atak tedavisine atağın özelliğine göre ağrının başlangıcından itibaren başlanabileceği gibi, prodrom belirtileri olan hastalarda baş ağrısından önce prodrom döneminde de başlanabilir veya migren hastalarının %5-10'unda bulunan aura döneminde de başlanabilir. Prodrom döneminde kullanılacak ilaç grubu antiemetikler olurken, aura döneminde alınacak atak ilacı ise nonsteroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlar olacaktır, triptanların aura döneminde kullanıldıklarında ardından gelecek başağrısı dönemini önleyici veya kısaltıcı etkileri yoktur (85).

1- Basit ve kombine analjezikler ve non-steroidal anti-inflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar:

Basit ve kombine analjezikler hafif-orta şiddetteki migren ataklarında ilk seçenektir. Şiddetli ataklardaki etkinlikleri sınırlıdır. İlk olarak basit analjezikler, daha sonra kombine preparatlar tercih edilir. Sıklıkla tek başlarına ya da kafein veya anti-emetik bir ilaçla kombine bir şekilde verilirler. Ancak ilaç aşırı kullanım baş ağrısı için kombine preparatların daha riskli

olduğunu unutmamak gerekir. İlaç aşırı kullanım baş ağrısını önlemek için basit analjeziklerin kullanımı ayda en fazla 15 gün, kombine analjeziklerin alımı ise en fazla 10 gün ile sınırlandırılmalıdır (86).

Basit analjezikler; parasetamol veya metamizol gibi, antiinflamatuvar olmayan basit analjeziklerin bulantısız hafif migren ataklarında etkilidirler. Akut tedavide kullanım yerleri, gebelikte parasetamolün güvenli kullanıma izin vermesi veya gastrointestinal sorunlar nedeniyle NSAİİ ilaç kullanılamaması gibi özel durumlarla sınırlıdır. Parasetamol ve metamizol için 1000 mg veya üzeri dozların bir defada ve gerekirse 2 saat sonra yinelenerek kullanılması önerilir.

Kombine analjeziklerin ülkemizde en yaygın olarak bulunan kombinasyonlar “parasetamol + kafein” olup bunu “parasetamol + propifenazon + kafein”, “parasetamol + kodein + kafein”, “propifenazon + kafein”, “metamizol + kafein”, “asetilsalisilik asit + parasetamol + kafein” kombinasyonları izler. Kombine analjezikler, migren atağının dindirilmesinde basit analjeziklere göre daha etkili olmalarına karşın sık kullanıldıklarında ilaç aşırı kullanım baş ağrısı riski yüksektir.

NSAİ ilaçlar, akut tedavide özellikle hafif ve orta şiddette migren ataklarında etkinlikleri kanıtlanmıştır. Şiddetli ataklarda ise etkinlikleri zayıftır. Akut tedavide en çok kullanılan ilaçlar bu gruptandır. Bu grup içerisinde yer alan ibuprofen 200–800 mg, asetil salisilik asit 1000 mg, naproksen 500-1000 mg, diklofenak 50-100 mg, fenazon 1000 mg, tolfenamik asitin 200 mg dozlarında kullanılması önerilmektedir. Auralı migrende veya prodrom bulguları belirgin olduğunda baş ağrı fazından önce alındıklarında etkinlikleri yüksektir ve bu özellikleri, baş ağrı fazından önce alındıklarında etkileri yok ya da düşük olan triptanlara üstünlüklerini oluşturur. 15-20 dakika öncesinde alınan bir antiemetikten sonra verilmesi etkinliklerini belirgin arttırabilir. Gastrointestinal yan etkilere sahiptirler, bu nedenle mide veya duodenal ülserli veya kanama geçirmiş hastalarda kullanımları sakıncalıdır.

2- Migrene özgü ilaçlar-Triptanlar (Selektif 5HT1B/1D agonistleri)

Triptanlar olarak adlandırılan 5-HT (serotonin) 1B/1D reseptor agonistleri sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, almotriptan, eletriptan, ve frovatriptan (piyasaya çıkış sırasına göre), migren spesifik ilaçlardır, küme baş ağrısı dışında diğer baş ağrılarında kullanılmamalıdır. Triptanların kesin etki mekanizmaları bilinmemekle birlikte, etkilerini intrakranyal damarlarda vazokonstriksiyon (5-HT 1D), periferel noronal inhibisyon (5-HT 1B) ve presinaptik dorsal kok stimülasyonu (5-HT 1D) olarak üç temel mekanizma üzerinden gösterdikleri düşünülür. Aynı zamanda inen inhibitor ağrı yollarını 5-HT 1F reseptörlerinin fonksiyonunu da etkileyebilirler. Triptanların keşfi migren akut tedavisinde yeni bir çağ açmıştır. Bugün hala migren akut tedavisinin temel ilaçlarıdır. Tüm triptanların etkinliği büyük plasebo kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış ve bugüne değin geliştirilmiş ilaçların en etkilileri olduğu göstermiştir (87). NSAİİ'a yanıt vermeyen hastaların %60'ında triptanlar etkili olmuştur (88).

Migren spesifik olmayan tedavilere yanıt vermeyen hastalarda ya da çok şiddetli ataklarda ilk seçenek olarak kullanılabilir. Triptanların 7 üyesinden almotriptan dışındaki 6 üyesi ülkemizde de mevcut olup migren akut tedavisinde kullanılmaktadır. Bu grubun ilk geliştirilen üyesi sumatriptanın subkutan formu bugün için migren tedavisinde altın standarttır, 10 dakika gibi kısa bir surede etkisi başlamaktadır. Eşdeğer dozlarda alındığında oral sumatriptan, eletriptan, zolmitriptan, almotriptan ve rizatriptan benzer etkiye sahip olmakla birlikte triptanlar arasında ufak farklılıklar vardır. Oral rizatriptan ve eletriptanda etkinin başlama süresi 30 dakika iken, oral sumatriptan, almotriptan ve zolmitriptanda bu süre 45-60 dakikadır (87).

Naratriptan ve frovatriptanın etkisinin başlaması içinse yaklaşık 4 saate gereksinim vardır. Frovatriptan ve naratriptan daha düşük etkinliğe sahip olmakla birlikte, daha az yan etkiye ve daha düşük rekürrens oranına sahip olmaları ve yarılanma ömürlerinin uzun olması nedeniyle triptan yan etkilerinden çok rahatsız olan, atak süreleri uzun, rekürrens oranları yüksek hastalarda tercih edilmesi gereken moleküllerdir. Rizatriptan ve zolmitriptanın

oral çözünen tabletleri bazı hastalarda standart tabletlerine göre etkinlik farkı olmamakla birlikte alım kolaylığı yönünden tercih edilebilir. Nazal formulasyona sahip triptanlar olan zolmitriptan ve sumatriptandan ülkemizde sadece sumatriptan nazal sprey piyasada mevcuttur. Enjektabl formlar gibi nazal formlar da, gastrointestinal sistemi baypas ederek etkili olabilen bu formülasyonlar özellikle kusması olan ya da bulantısı şiddetli olan olgularda, subkutan sumatriptan kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir. Triptanlar migren atağı suresince her zaman etkili olabilirse de erken dönemde alınırca daha etkili olduklarına ilişkin kanıtlar vardır (89, 90).

Ancak triptanların erken dönemde alınması konusunda ısrar edilmesi bazı hastalarda sık ilaç kullanımına yol açabilir. IHS ölçütleriyle triptan kullanımı ayda maksimum 9 güne sınırlandırılmıştır, epidemiyolojik çalışmalarda kronikleşme riskinin ayda 12 gün triptan kullanımıyla anlamlı hale geldiği gösterilmiştir (58).

Migrende atak tedavisinde tipik bir problem, bir ilaçla ağrısız durum ya da hafif ağrıya geçiş sağlandıktan sonra, 24 saat içinde ağrının kötüleşmesi olarak tanımlanan başağrısı rekürrensidir. Oral triptan alan hastaların yaklaşık %15-40'ında rekürrens olur. Çoğu olguda triptanın ikinci dozu etkilidir (91).

Bir triptanın ilk dozu etkili değilse, ikinci doz faydasızdır, kullanılmamalıdır. Triptanlar genel olarak iyi tolere edilir ve ciddi yan etkiler nadirdir. Tıkayıcı damar hastalıkları (koroner arter hastalığı, iskemik inme gibi) ve kontrol altında olmayan hipertansiyon varlığında, gebelik ve laktasyonda kullanımları kontrendikedir. Spesifik ciddi yan etki bildirilmemiş olmakla birlikte güvenlik açısından triptanlar aura sırasında alınmamalıdır, alınırca etkili olmadığı da gösterilmiştir. En iyi kullanım zamanı başağrısının ilk başladığı zamandır. Geç dönemde özellikle allodini gelişen hastalarda kullanıldığında etkinlik azalır (92).

Triptanlar antiemetikler ve NSAİİ ile kombine edilebilir. Triptanlara NSAİİ eklenmesi tedavi yanıtını iyileştirir, başağrısı rekürrensini azaltır. Naproksen sodyum ve sumatriptanın kombine tabletiyle bu doğrulanmıştır (93).

Kombine tabletler ülkemizde olmamakla birlikte, tek başına yeterli etkinlik sağlanamadığında, daha iyi bir yanıt istenilen migren hastalarında NSAİİ ve triptan tableti eş zamanlı kullanarak benzer sonuçlara ulaşılabilir. Bu tedaviye antiemetik bir ilacı da eklemek de uygun olabilir.

3-Ergotamin ve türevleri (ergotamin tartarat ve dihidroergotamin):

Migrene spesifik, daha selektif ve yan etkileri daha az ilaçların kullanıma girmesine rağmen, ergot preparatlarının akut migren tedavisinde kullanımı devam etmektedir. Ergotamin ve türevlerinin selektif olmayan 5HT_{1A}, alfa adrenerjik ve dopaminerjik aktiviteleri vardır. Hem 5HT_{1A} hem 5HT₂ reseptörlerini etkilemesi nedeniyle yan etkileri fazladır.

Orta ve ağır şiddetteki migren ataklarında etkinlikleri hafif veya orta derecededir. Çok kısa sürede ve çok düşük dozlarda anajezik aşırı kullanım başağrısına neden olabilirler. Ekonomik olması ve bazı hastalarda düşük rekürrens oranı ergotaminlerin bir avantajıdır. Yan etkileri; bulantı, kusma, pareteziler, anjina pectoris, ergotizmdir. Kontrendikasyonları; kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık, Raynaud's hastalığı, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, gebelik ve laktasyondur.

Ergot alkaloidlerinden ülkemizde bulunmayan dihidroergotamin intravenöz, intramusküler, subkutan ve nazal uygulama olanakları, uzun yarılanma ömrü ve ilaç aşırı kullanım başağrısı geliştirme riski düşük bir ilaç olarak migren akut tedavisinde avantajlara sahiptir. Diğer bir ergot preparatı olan ergotamin tartarat ülkemizde kafeinle kombine 'ergotamin tartarat + kafein' ve 'ergotamin tartarat + parasetamol + kafein + mekloksamin sitrat') şeklinde kombinasyonları bulunmaktadır. Ergotamin 2 mg/gün, DHE im ve ya da iv formları maksimum 3 mg/gün, intranasal formları ise 4 mg/gün olarak uygulanmaktadır.

Ucuz olması önemli bir avantaj olmakla birlikte, ergotamin tartaratın gerek sistemik vasküler yan etkileri, gerekse kısa sürede ilaç aşırı kullanım başağrısına neden olması yüzünden günümüz akut migren tedavisinde yeri olmamalı, mutlaka kullanılması gerekiyorsa da, diğer akut tedavi ilaçlarına yanıtız, atakları çok seyrek, genç hastalara sınırlandırılmalıdır (94).

4- Anti-emetik ilaçlar:

Dopamin D2 reseptor antagonistleri migrende baş ağrısı ve bununla ilişkili bulantıyı tedavi etmek için tek başına ya da diğer akut tedavi ilaçlarıyla birlikte kullanılırlar. Migren atağında bulantı ve olası kusmayı önlemek, tedavi etmek ve sonrasında kullanılan analjezik ve triptanların emilimini, biyoyararlanımını arttırmak amacıyla antiemetik kullanımı önerilir. Metoklopramid oral olarak verildiğinde hafif, intravenöz verildiğinde daha yüksek bir analjezik etkiye de sahiptir. Erişkinlerde 10-20 mg metoklopramid, erişkinlerde ve çocuklarda metoklopramidin olası ekstrapiramidal yan etkilerinden dolayı 10mg domperidon kullanılması önerilir. Özellikle bulantısı olan hastalarda akut atak tedavisine prodrom döneminde de faydalı olabildikleri ve migren atağının ilerlemesini önleyebildikleri bilinen antiemetiklerle başlanması, sonrasında migren spesifik ya da spesifik olmayan bir ilaç ile tedavinin tamamlanması uygun bir yaklaşım olarak önerilmektedir (95, 96).

5- Nöroleptikler:

Klorpromazin ve proklorperazin gibi nöroleptikler akut migren tedavisinde hem bulantı hem de ağrı üzerine etkinlikleri nedeniyle tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler. Ülkemizde klorpromazin 25 IV ve 100 mg'lık tablet formları mevcuttur. Maksimum günlük doz 300 mg dır. Yan etkileri; hipotansiyon, taşikardi, aritmiler, ekstrapiramidal belirtiler, baş dönmesi ve nazal konjesyondur. Epilepside kontrendikedir. Migren statüsünde ya da dirençli migren olguların kontrolünde bu grup ilaçlarla başarı elde edilmiştir.

6- Opioidler:

Rutin migren tedavisinde yeri yoktur. Kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. En önemli endikasyonları, iskemik kalp hastalığı ve triptanların veya ergotamin türevlerinin kullanımının kontrendike olduğu durumlardır. Spesifik ilaçlara cevap vermeyen durumlarda nadiren kullanılır. Bağımlılık oluşturma potansiyeli yüksektir. Meperidin 50-150 mg IM-IV, 10 mg yavaş infüzyon 3-4 saatte bir tekrar, morfin 5-15 mg IM/IV olarak kullanılır.

Yan etkileri: hipotansiyon, solunum depresyonu, sedasyon, bulantı-kusma, baş dönmesidir. Kafa travması, gebelik, solunum, karaciğer ve böbrek yetmezliği, MAO inhibitörü kullananlarda kontrendikedir.

Profilaktik tedavi

Migrende profilaktik tedavinin öncelikli amacı atak sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmaktır. Bunun yanı sıra profilaktik tedavi ile akut atak tedavisinden yararlanımın artırılması, fonksiyonel durumun iyileştirilmesi ve baş ağrısının yarattığı özür lülüğün azaltılması da amaçlar arasında yer alır (97).

Profilaktik tedavi ayrıca epizodik migrenin kronik migrene dönüşümünü önleyebilir ve sağlık harcamalarında azalma sağlayabilir. Migrende akut tedaviye profilaktik tedavinin eklenmesiyle hastaların polikliniklere ve acil servislere başvurusunda, BT ve MR görüntüleme sayısında azalma olduğu saptanmıştır. Profilaktik tedavi başlama endikasyonları için tam bir fikir birliği olmamasına rağmen tedavi kılavuzları bazı genel kurallar belirlemişlerdir (98, 99, 100).

Profilaktik tedavi kararı;

- Akut atak tedavisine rağmen kişinin yaşam kalitesini ve günlük yaşamını etkileyen tekrarlayan ataklar varlığında,
- Akut atak tedavisinin etkisizliğinde, akut atak tedavisine kontrendikasyon veya tolere edilemeyen yan etkilerin varlığında,
- Akut tedavide kullanılan ilaçların aşırı kullanımında,
- Ayda >2 atak, ayda 4 ya da daha çok ağrılı gün şeklinde atakları olan hastalarda kronik migren veya ilaç aşırı kullanım baş ağrısı gelişim riski nedeniyle
- Hemiplejik migren; sık, çok uzun süreli veya rahatsızlık verici auralar; kalıcı nörolojik hasara yol açma riski olan ataklar gibi özel durumların varlığında
- Hastanın tercihi dikkate alınarak verilmelidir

Profilakside kullanılacak ilaç seçimi ilaç etkinliği, ilacın yol açabileceği yan etkileri yanı sıra migrene eşlik eden komorbid hastalıklar da göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

Profilaktik tedavide bazı genel prensiplere dikkat edilmesi gereklidir.

- Kanıta dayalı etkinliği en yüksek olan ilaç ile tedaviye başlamak;
- En düşük etkin dozda tedaviye başlayıp klinik yararlanım ya da tedaviyi sınırlayıcı yan etkiler çıkana kadar doz artışları yapmak;
- Akut atak tedavisi aşırı kullanımından kaçınmak;
- Klinik yararlanımın ortaya çıkması için yeterli süre beklemek (2-3 ay);
- Tedavi uyumunu artırmak için uzun salınımlı formülasyonları tercih etmek;
- Başağrısı ataklarını takip edebilmek için başağrısı günlüğü tutturmak;
- En uzun 3 aylık aralarla tedaviyi gözden geçirmek ve başağrısı kontrol altında ise tedavinin azaltılması ya da sonlandırılması açısından değerlendirmek;
- Komorbid veya rastlantısal olarak birlikte görülen epilepsi, depresyon, anksiyete bozukluğu, hipertansiyon gibi hastalıkları göz önünde bulundurarak hem migren hem de eşlik eden hastalığı tedavi edebilecek ilaç seçimi yapmak; migren tedavisinin eşlik eden hastalıkların alevlenmesine yol açmayacağından emin olmak;
- Gebeliği sorgulamak ve gebe hastaların tedavisinin fetal anomali riski taşımadığından emin olmak şeklinde sıralanabilir (100).

Profilaktik tedavi kararı verilirken hastaya tedavi ile ilgili yeterli bilgi vermek, tedavi amaçlarını açıkça anlatmak, olası yan etkiler hakkında hastayı bilgilendirmek, hastanın tedaviden beklentilerini öğrenmek ve gerçekçi hedefler ortaya koymak tedaviye uyumu ve başarı şansını artırır.

Migren ataklarının sıklığı 3 ay içinde her ay için %50 azaltılabilmişse migrenin profilaktik tedavisi başarılı sayılır. Ancak, etkisiz gibi görünen

tedavilerden çok erken vazgeçilmemelidir; yeterli süre, etkinlik için en az 2 ay ve tedavi için en az 6 ay olarak kabul edilmektedir.

Migren profilaksisinin olası etki mekanizmaları aktive sinir sistemini stabilize ederek migren aktivasyon eşiğinin yükseltilmesi, antinosisepsiyonun artırılması, periferik ve santral duyarlılaşmanın azaltılması, nörojenik inflamasyonun bloke edilmesi, sempatik, parasempatik ve serotonerjik tonusun modüle edilmesi olarak sayılabilir (97).

Migren profilaksisinde kullanılan topiramet, valproat, amitriptilin, propranolol ve metiserjidin ortak etkinliklerinin kortikal yayılan depresyon (CSD)'yi inhibe etmek yoluyla olabileceğini ileri sürmüşlerdir (101).

Profilaktik tedavide kullanılan ilaçlar:

- 1- Beta adrenerjik blokerler
- 2- Anti-depresanlar
- 3- Anti-epileptik ilaçlar
- 4- Kalsiyum kanal blokerleri
- 5- Serotonin antagonistleri

1- Beta adrenerjik blokerler

β -adrenerjik blokerler migren profilaksisinde yaygın kullanılan bir ilaç grubunu oluştururlar. Birçok kontrollü çalışmada nonselektif β bloker propranolol ve selektif β -bloker metoprolol'un migren profilaksisinde etkinliği gösterilmiştir (102).

Atenolol, nebivolol, bisoprolol, nadolol ve timolol da etkin bulunurken intrinsek semptomimetik aktivite gösteren asebutolol, alprenolol, oksprenolol ve pindolol ise migren profilaktik tedavisinde etkinliğe sahip değildirler (103).

Propranolol, gün içinde bölünmüş dozlar şeklinde 40mg/gün olarak başlanmalı ve arttırılarak gereğinde 240 mg/güne kadar arttırılmalıdır. Metoprolol uzun etkili formu günde tek doz 50 ya da 100 mg başlanabilir. Etkili olduğu bildirilen dozlar günlük 50–200 mg'dır.

β -adrenerjik blokerlerin olası santral etkisi vijilansı artıran adrenerjik yollarla etkileşim gösteren santral β -reseptörlerin inhibisyonu, 5-HT reseptörleriyle etkileşimi ve serotonerjik sistemin çapraz-modülasyonu yoluyla olmaktadır. Propranolol induklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) bloğuyla nitrik oksit (NO) üretimini de inhibe eder. Propranolol ayrıca kainat ile indüklenen hücrel akımların inhibisyonu ve N-Metil-D-aspartat blokerleri ile sinerjik etkisi ile nöronal aktiviteyi azaltır ve membran stabilize edici etki gösterir (104).

Bronşiyal astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atriyoventriküler iletim bozuklukları, Raynaud fenomeni, periferik vasküler hastalıklar ve kontrol edilemeyen diyabet β -adrenerjik blokerler için kontrendikasyon oluşturur. β -adrenerjik blokerlerin yan etkileri yorgunluk, azalmış egzersiz toleransı, ekstremitelerde soğuma, diyare, konstipasyon, gaz gibi gastrointestinal semptomlar, ortostatik hipotansiyon, bradikardi ve impotanstır. Santral sinir sistemi kaynaklı yan etkiler arasında ise sersemlik, uyku bozuklukları ve kabuslar, depresyon, hafıza bozuklukları ve halüsinasyonlar sayılabilir (105).

2- Anti-depresanlar:

a- Trisiklik antidepresanlar:

Trisiklik antidepresanlardan amitriptilin migren profilaksisinde kanıtlanmış etkinliğe sahiptir (106).

Migren profilaksisindeki etkinliğinin antidepresan etkiden bağımsız olduğu bilinmektedir ve antimigren etki depresyon tedavisinde kullanıldığında beklenen etki süresinden daha erken ortaya çıkar. Depresyon, uyku bozuklukları, anksiyete ve diğer ağrı bozukluklarının eşlik ettiği durumlarda tercih edilebilir. Migren profilaksisinde kullanımlarında sıklıkla 25 mg/gün gibi antidepresan dozlarından daha düşük dozlar yeterli olabilir. Yeterli yanıt alınmadığında ise 100 mg/gün gibi dozlara dek çıkılmalıdır. Yaşlı hastalarda ise 10 mg/gün gibi daha düşük dozlarda başlanması önerilir (107).

Trisiklik antidepresanların yan etkileri sıktır. Ağız kuruluğu, metalik tat, epigastrik hassasiyet, konstipasyon, sersemlik, konfüzyon, taşikardi, çarpıntı,

görme bulanıklığı, üriner retansiyon antimuskarinik yan etkilerdir. Ortostatik hipotansiyon ve kilo artışı da sık görülen yan etkiler arasında yer alır. Özellikle yaşlı hastalarda artmış kardiyak iletim bozukluğu, konfüzyon ve deliryum riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Kontrendikasyonları; aşırı duyarlılık, MAO inb. ile kullanım, aritmiler, hipertansiyon, mani, idrar retansiyonu, kalp bloğudur.

b- Selektif Serotonin ve Selektif Serotonin-Noradrenalin Gerialım İnhibitorleri:

Bu grup ilaçların migren profilaksisindeki etkinlikleri trisiklik antidepresanlara göre daha zayıf olmasına rağmen yan etkilerinin daha tolere edilebilir olması nedeniyle alternatif tedavi seçeneğidirler (108).

SSRI ilaçlar tek başına migren tedavisi için ilk seçenek ilaçlar değildir. Bununla birlikte, depresyonun eşlik ettiği durumlarda, yan etki istenmediğinde SSRI grubu ilaçlar seçilebilir. Fluoksetin'in 10-40 mg /gün dozlarında migren profilaksisinde etkinliği gösterilmiştir. Serotonin geri alım inhibitörlerinde (SSRI) yan etki olarak anksiyete, uykusuzluk, sersemlik, titreme, terleme, anoreksi, bulantı, diyare, seksüel disfonksiyon görülebilir (109).

Benzer şekilde bir SNRI olan Venlafaksin de migren profilaksisinde etkili bulunmuştur (110, 111).

Venlafaksin için önerilen günlük doz 150 mg/gündür, tedavinin 37,5 mg/gün dozunda başlanarak haftalık artışlarla dozun 150 mg/gün'e artırılması önerilir. Yan etkileri bulantı, baş dönmesi, uyku halidir. Seksüel disfonksiyonlara neden olabilir.

3- Anti-epileptik ilaçlar:

Migrendeki hipereksitabilite halinin antiepileptik ilaçlar ile baskılanabileceği varsayımından yola çıkılarak antikonvulzan ilaçlar migren profilaksisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu grup içinde valproat ve topiramatin antimigren etkinliği yüksek bulunmuştur. Yüksek dozda monoterapiyi tolere edemeyen hastalarda ve migrenin epilepsi, kaygı bozukluğu, manik depresif hastalıklarla birlikte olduğu durumlarda ve betabloker kullanımının sakıncalı olduğu

durumlarda, topiramet ve sodyum valproatın daha düşük dozlarda kombinasyonunun etkin bir tedavi seçeneği olabileceği öne sürölmüştür (112).

a. Valproat

Valproik asit veya sodyum valproat, uzun etkili preparat olarak migren profilaksisinde günde tek veya bölünmüş dozlarda 500-2000 mg/gün dozlarda çok etkin bir profilaktik ilaç seçeneğidir (113).

Valproat etkisini GABA aracılı transmisyonu arttırarak, düşük eşikli T-tipi Ca^{++} kanallarını baskılayarak, voltaj bağımlı Na^{+} kanallarını bloke ederek ve plazma protein ekstravazasyonunu azaltarak gösterir (114).

Bulantı ve kusma en sık görölen yan etkilerindendir. Geç dönemlerde ellerde titreme ve saç dökölmesi ortaya çıkabilir. Nadiren sedasyona ve kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açar. Nadir görölen ciddi yan etkileri ise hepatit ve pankreatittir. Genç kadın hastalarda hiperandrojenizm, over kistleri ve kilo artışı görölebilir. Kesin kontrendikasyonları gebelik, geçirilmiş pankreatit öyküsü ve karaciğer hastalıklarıdır. Diğer kontrendikasyonlar arasında trombositopeni, pansitopeni ve kanama bozuklukları sayılabilir.

b. Topiramet:

Topiramet etkisini Ca^{++} ve Na^{+} kanal blokajı ile glutamat blokajı, karbonik anhidraz inhibisyonu ve GABA üretimi stimölasyonu ile gösterir (114).

Antimigren etkinliğini 50-200 mg/gün doz aralığında göstermektedir. Topiramet ayrıca kronik migren profilaksisi ve analjezik aşırı kullanımı başağrısında da etkili bulunmuştur (115).

Sık görölen yan etkileri arasında pareteziler yer alır ve hastaların bu yan etki açısından bilgilendirilmeleri tedaviye hasta uyumunu arttıracaktır. Diğer yan etkiler yorgunluk, iştah kaybı, bulantı, diyare, karın ağrısı ve kilo kaybıdır. Migren profilaksisinde kullanılan ilaçların çoğunun kilo artışı yan etkisi olması nedeniyle, topiramet kilolu hastalarda iyi bir seçenektir. Santral yan etkiler pareteziler, somnolans, uykusuzluk, duygudurum etkilenmesi, anksiyete,

hafıza, dil ve konsantrasyon bozuklukları şeklindedir. Böbrek taşı oluşumu normal popülasyonda saptanandan 2-4 kat daha yüksektir.

c. Lamotrijin:

Lamotrijinle yapılan çalışmalarda, ilacın migrenin atak sıklığını azaltmadığı ama 50-200 mg dozlarda migren aura sıklığını azaltabileceği gözlenmiştir. Yan etkileri döküntü, Steven-Johnson sendromu, karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir.

d. Gabapentin

Gabapentinin etkinliği bir plasebo kontrollü çalışmada 1200-1600 mg arasındaki dozlarda gösterilmiştir. Yan etkileri, vertigo, uykuya meyil, halsizlik, tremordur. Karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir (116).

4- Kalsiyum kanal antagonistleri:

Kalsiyum kanal antagonistlerinin migren profilaksisindeki etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. 5-HT salınımı, norovasküler inflamasyon ve CSD başlaması ve yayılımı üzerine inhibitör etkileri olası mekanizmalardır (117).

Antidopaminerjik özellikler de gösteren nonselektif bir kalsiyum kanal antagonisti flunarizinin migren profilaksisinde etkinliği gösterilmiştir (118).

Önerilen doz 5-10 mg/gündür. Yan etkileri arasında kilo artışı, somnolans, ağız kuruluğu, ortostatik hipotansiyon, bradikardi, tremor, depresyonun alevlenmesi ve nadir ekstrapiramidal reaksiyonlar sayılabilir.

Verapamil düşük hasta sayılı bazı çalışmalarda migren tedavisinde etkin bulunmuş olsa da kanıtlar yeterli değildir ve iyi bir seçenek değildir. Kalsiyum kanal antagonistleri, hipertansif hastalarda Raynaud's hastalığı, ailesel hemiplejik migren, baziler tip migren, anjina, astımda ya da kontrendikasyonlar veya yan etkileri nedeniyle β - bloker kullanamayan hastalarda migren profilaksisinde iyi bir seçenektir.

5- Serotonin Antagonistleri:

Metiserjid (3–6 mg/gün) ve pizotifen (1,5–3 mg/gün) 5-HT1 ve 5-HT2 reseptörlerini bloke ederek ve mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe ederek etki gösterirler (119).

Metiserjid, çok eski ve ülkemizde bulunmayan bir molekül olup yan etkileri nedeniyle dünyada da güncel tedavide artık yer almayan bir ilaçtır. Yan etkileri; kilo alımı, periferik ödem, bulantı, uzun süreli kullanımda retroperitoneal, perikardiyal pulmoner fibrozistir. Hipertansiyon ve gebelikte kontrendikedir.

Pizotifenin ise kilo artışı ve sedasyon yan etkileri olup migren profilaksisinde zayıf bir etkinliğin olduğu kabul edilir.

6- Magnezyum:

Magnezyum migren patofizyolojisinde rol oynamakta ve magnezyum tedavisiyle migren atak sıklığı ve süresinde belirgin düşüş gözlenmektedir. Magnezyumun migrendeki etki mekanizması; serebral vasküler düz kaslardaki Na-K ATP az enzimini inhibe ederek kalsiyum bağımlı vazokonstriksiyonu önlemek ve böylece migren atağının ortaya çıkmasını engellemektir. Ayrıca NMDA reseptörlerini bloke ederek glutamin ilişkili spreading depresyonu inhibe etmesiyle de migren atağını engellediği düşünülmektedir. Magnezyum özellikle gebelikte bir tedavi seçeneği olabilir. Tedavide 600 mg/gün, ikiye bölünmüş dozlarla kullanılır. Yan etkiler arasında diare ve gastrik irritasyon bulunmaktadır (120).

7- Antihipertansif İlaçlar:

Anjiyotensin konvertin enzim (ACE) inhibitörleri (lisinopril) ve anjiyotensin II tip 1 reseptör blokerleri (telmisartan, kandesartan) migren profilaksisinde etkin bulunmuştur (48, 49, 50). Güçlü bir profilaktik etkinliğe sahip değildirler. Etkinliklerinin vasoreaktivite, sempatik tonus değişikliği, oksidatif stres inhibisyonu, substans P, enkefalin, bradikinin gibi proinflatuar faktörlerin yıkımı ve endojen opiyat sistem modülasyonu yoluyla ortaya çıktığı öne sürülmektedir (121).

8- Vitamin ve Herbal Maddeler:

Riboflavin (400 mg/gün) ve koenzim Q10 (300 mg/gün) migren atak sıklığını azaltmada plasebodan üstün bulunmuşlardır. Petasites hybridus kök ekstresi (Petadolex) plasebo kontrollü bir çalışmada migren profilaksisinde 25 mg dozunda günde 2 kez olarak kullanılmış ve migren atak sıklığında anlamlı azalma saptanmıştır (122).

Başka bir çalışmada daha yüksek dozlarda (150 mg/gün) petasit kullanımında atak sıklığında azalma 100 mg/gün dozuna ve plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur (123).

Tanacetum partheniumdan elde edilen bitkisel ekstrenin (Feverfew) randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada migren atak sayısını plaseboya göre anlamlı olarak azalttığı gösterilirken bir başka çalışma sonucuna göre etkinlik aylık atak sayısı en az 4 olan migrenlilerde saptanmıştır (124).

9- Botulinum Nörotoksin Tip A:

Botulinum Nörotoksin Tip A'nın (BoNT/A), epizodik migren ve gerilim tipi baş ağrısı tedavisinde etkinliği saptanmamakla birlikte kronik migrende etkinliği PREEMPT1 ve PREEMPT2 çalışmalarının toplam verileri ele alınarak değerlendirildiğinde baş ağrılı gün sayısı ve baş ağrısı epizodu sayısı açısından plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir.

BoNT/A primer trigeminal ve servikal periferik afferent sonlanımlarından substans P, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve glutamat salınımını inhibe ederek periferik duyarlılaşma üzerine etki gösterir. İyi tolere edilen bir tedavi seçeneğidir (71, 72, 73).

Botulinum Toksin Tarihçesi:

Botulizm 18.yüzyılda tanımlanmakla birlikte anaerobik bir organizmanın ürettiği toksinin besin zehirlenmesine neden olabileceği 1897'ye kadar anlaşılammıştır. Genellikle kötü hazırlanmış ev konservelerinde üreyen Clostridium botulinum'un neden olduğu botulizm ölümcül bir hastalıktır.

1895'de Belçika'nın Ellezelles köyünde bir müzik kulübünün 35 üyesi cenaze töreni için hazırlanmış olan salamura jambon yedikten 20–36 saat sonra çoğu müzisyende nöroparalitik bir sendrom gelişmiş ve Justinus Kerner bu hastalık için Latince sosis anlamına gelen botulus kelimesinden esinlenerek botulizm terimini kullanmıştır. Aynı dönemde Rus bir hekim benzer klinik tabloyu balık zehirlenmesi olarak tanımlamıştır.

Profesör Van Ermengem etkeni yiyeceklerden ve etkilenenlerden izole etmiş ve Bacillus botulinus olarak adlandırmış; bu anaerobik bakteri daha sonra Clostridium botulinum olarak isimlendirilmiştir. Sonraki yıllarda bu toksinin tip B olduğu bildirilmiş, 1904'de ise tip A tanımlanmıştır (125).

1920'lerde Dr. Hermann Sommer tip A toksinini pürifiye etme girişimlerinde bulunmuştur. II. Dünya Savaşı yıllarında çalışmaların çoğu tip-A toksin üzerine yapılmış olmasına rağmen hatırı sayılır sayıda çalışmada tip B, C, D ve E üzerine yapılmıştır.

Savaşın sonlanmasından sonra 1946'da Dr. Carl Lamana Btx'ini ilk kez kristalize etmiş ve tip-A toksininin bazılarının hemolitik olan non-toksik proteinlere bağlı toksik ünitelerden oluştuğunu göstermiştir.

Fizyolog Dr. Vernon Brooks 1950'lerde Btx'in hiperaktif kasların aktivitesini azaltmakta kullanılabileceğini göstermiştir (126). Btx.'nin terapötik uygulamaları Edward Schantz'dan aldığı materyalle Alan Scott öncülüğünde başlamıştır (126, 127).

1973'de Dr. Scott hayvan deneylerinde Btx'nin şaşılık sağaltımında yararlı olduğunu kanıtlamış, 1977 yılından sonra gönüllü insanlarda kullanılmaya başlanarak terapötik bir ajan haline gelmiştir.

1980'li yıllarda spastisite tedavisinde kullanımı başlamıştır (128).

1989 yılında strabismus, blefarospazm ve 7. sinir bozukluklarında kullanımı için Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır. 2000 yılında servikal distonide, 2004 yılında da hiperhidrozda FDA onayı almıştır. Proteinin saflaştırılması ve tanımlanması yaklaşık 50 yıl sürmüş ve daha sonra da toksinin birkaç terapötik alanda daha uygulanma ve en yakın

tarihte de kronik migrenin koruyucu tedavisinde kullanılma stratejisi geliştirilmiştir.

Botulinum Toksini Etki Mekanizması

Botulinum nörotoksin (BoNT), gram pozitif anaerobik bir bakterium olan Clostridium Botulinum tarafından üretilir. Botulinum nörotoksini, periferik kolinerjik sinirin presinaptik terminallerinde asetil kolinin salınımını engelleyerek sinir iletimini önler. Bu engelleme toksinin asetilkolinin sinir uçları içinde bulunan keseciklerde toplanması ve buradan salınması için gerekli olan bir protein olan SNAP-25'e yapışması ile meydana gelmektedir.

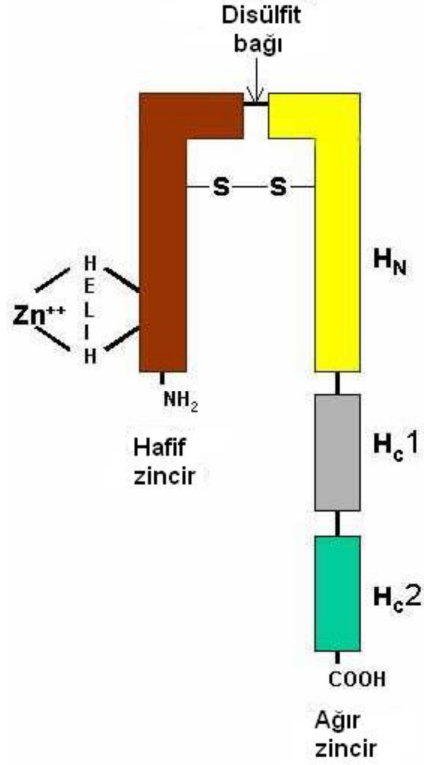
Kas sinir kavşağında nörotoksin sinir ucuna bağlanır ve reseptör aracılı endositoz ile içeri alınır. Toksine ait hafif zincir nörotransmitter kesesinin sinir membranı ile birleşmesini SNAP25 proteinini bölerek bloke eder. Asetilkolin blokajı sağlanır ve ilgili kasın kasılması engellenir.

Toksin en çok nöromuskuler kavşakta etkili olmasına rağmen, etkisi sadece motor sinir sonlanmalarına sınırlı değildir. Ayrıca otonomik sinir sisteminin pre ve post ganglionik kolinerjik sinir sonlanmalarında da nörotransmitter salınımını bloke eder. Toksin hem nöroglandular, hem de nöromuskuler kavşakta etkilidir.

Toksin 150 kD molekül ağırlığında olup, birbirine disülfid bağı ile bağlı çift zincirden oluşur. BoNT çinko endopeptidi olup, çinko bağlayıcı metalloendoproteaz içeren molekül ağırlığı 100.000 kD olan ağır ve molekül ağırlığı 50.000 kD olan hafif zincirden oluşmaktadır (129, 130).

Ağır zincirde C ve N terminalleri bulunmaktadır (Şekil 1). C terminali kolinerjik sistem terminaline afiniteden ve presinaptik reseptörlerin aracılık ettiği hücreye bağlanmadan sorumludur. N terminali ise toksinin hücre içinde yer değiştirmesini ve hafif zincirin endozomal membrana geçişini sağlar.

Hafif zincir ise intrasellüler etkili nörotoksin parçasını oluşturmaktadır. Bu parça, endozom membranı ile presinaptik membranın birleşmesinden sorumlu SNARE proteinlerine bağlanır.



Şekil 1: Btx çinko endopeptidi olup, çinko bağlayıcı metalloendoproteaz içeren molekül ağırlığı 100.000 kD olan ağır ve molekül ağırlığı 50.000 kD olan hafif zincirden oluşmaktadır.

Nörotoksin, SNARE proteinlerinin bir veya birkaçını parçalayarak kalsiyum kanalı aracılığıyla olan membran füzyonunu önler ve sinaptik aralığa asetilkolin salınımını engelleyerek kasta geri dönüşümlü paralizi yapar. Böylelikle BoNT'in nöromusküler kavşakta etkisi ortaya çıkar.

BoNT, kas sinir kavşağında presinaptik keseciklerden asetilkolin salınımını inhibe eder. Böylece doza bağımlı ve geri dönebilir özellikte olan muskuler paraliziye yol açar (131).

Uygulanmasından 2 hafta sonra etki maksimum düzeye gelir, 2-4 ay sonra gelişen aksonal filizlenme, toksine bağlı etkiyi sonlandırır (131, 132).

Botulinum Nörotoksin Tipleri:

Botulinum nörotoksin (BoNT), gram pozitif anaerobik bir bakterium olan Clostridium Botulinum tarafından üretilir. BoNT daha sonra antijenik ve

serolojik olarak farklı ama yapısal olarak benzer olan yedi nörotoksine ayrılır (Tip A, B, C [C1, C2], D, E, F ve G olarak etiketlenirler).

BoNT anaerobik bakteri Clostridium Botulinum'un egzotoksinidir ve toksinin 7 serotipinden (A-G) sadece A ve B tipi klinik pratikte kullanılmaktadır. 7 botulinum nörotoksin serotipinden en güçlüsü A tipidir (BoNT/A) ve A tipi botulinum toksinin büyük oranda saflaştırılmış, steril, vakumda kurutulmuş biçimi olan BoNT/A'un protein kompleksindeki aktif bileşenidir.

BoNT'nin A tipinin (BoNT/A) de 4 alt grubu bulunmaktadır. Bunlar onabotulinumtoxin/A (Botox. ®), abobotulinumtoxin/A (Dysport ®) ve incobotulinumtoxin/A (Xeomin. ®) ile Çin'de üretilen Prosigne. ®dir. BoNT'nin piyasada bulunan tipi B tipi (BoNT/B) ise rimabotulinumtoxin B (Myobloc. ®) ya da Neurobloc. ®)dir. Türkiye'de şu anda Botox ® ve Dysport. ® bulunmaktadır.

Son iki dekatta, klinik tıpta, Botulinum nörotoksini (BoNT/A) uygulamaları artmış olup, bu toksin;

- Blefarospazm
- Hemifasiyal spazm
- Servikal distoni ve ilişkili fokal distoniler
- Strabismus
- Şiddetli primer hiperhidroz
- Kaşlar çatık iken derin vertikal çizgiler hastanın psikolojisini önemli oranda etkiliyorsa, çizgilerin görünümünde geçici iyileşme
- 2 yaş ve üzerindeki ambulatuar pediatrik serebral palsi hastalarında spastisiteye bağlı dinamik equinus ayak deformitesi tedavisinde erişkinlerde inme sonrası gözlenen fokal spastisite tedavisinde
- Kronik migreni olan erişkinlerde baş ağrılarının profilaksisinde kullanılmaktadır.

Botulinum Nörotoksin tip A'nın Kronik Migrende Etki Mekanizması:

Başlangıçta, BoNT/A'nın sadece kas aktivitesini azaltarak ağrıyı giderdiği düşünülmüştür. Ancak, BoNT/A ile ağrının giderilmesi, çoğunlukla aşırı aktif kaslarda herhangi bir iyileşme görülmeden önce meydana gelmektedir.

Yapılan çalışmalar, BoNT/A'nın nöromuskuler aktivite üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak ağrı reseptörleri üzerinde doğrudan engelleyici etkisi olduğunu göstermiştir (133).

Toksinin nosiseptif liflerin periferik sensitizasyonu inhibe ettiği ve böylece santral sensitizasyonu azalttığı tahmin edilmektedir (134). Birçok hayvan ve insan çalışmasında BoNT/A'nın aktive olmuş duysal sinir terminallerinden salınan ve inflamatuvar ağrının önemli mediyatorlarından olan glutamat A, kalsitonin gen ilişkili peptid ve substans P'yi inhibe ettiği gösterilmiştir (135, 136, 137, 138).

Başka bir çalışmada da; BoNT-A'nın fare embriyolarının dorsal kök gangliyonundan elde edilen nöronal hücre kültürlerinde Substans P salınımı ve trigeminal gangliyonundan elde edilen nöronal hücre kültürlerinde CGRP uyarılmış salınımının azaltılması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Farelerin pençelerine subkutan BoNT-A uygulaması, ağrı uyarıcı etkisi olan ve subkutan uygulanan formalin ile oluşturulan inflamatuvar yanıtı periferik aksondan glutamat salınımını engelleyerek anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca spinal kordda dorsal kök nöronlarında azalmış aktivite olduğu bildirilmiştir. Sonuçta nöropeptid salınımının inhibisyonu ile sağlanan nosiseptörlerdeki BoNT/A'nın direkt inhibitör etkisinin, ağrı yolunun santral ve/veya periferik sensitizasyondan ve nörotransmisyonundan sorumlu olduğu söylenebilir (139).

Yaralanma ve uyaranlara yanıt olarak nöropeptid ve inflamatuvar mediyatörlerin salınması periferik duyarılılaşmaya neden olur. Periferik duyarılılaşma ise trigeminal nükleus ve spinal korda doğru uyarı artışına neden olarak SSS'de duyarılılaşmaya yol açar. BoNT-A nosiseptif uyarım veya periferik sinir hasarı sonrası ortaya çıkan nörotransmitterlerin salınımını baskılayarak periferik duyarılılaşmayı doğrudan sınırlarken, glutamat ve

Substans P gibi nörotransmitterleri baskılayarak santral duyarlılaşmayı dolaylı olarak sınırlar (134).

BoNT/A'un ayrıca c-fos'un gen ekspresyonunu azaltarak bir migren atağı sırasında görülen merkezi sensitizasyon azalmasına eşlik eden aşırı sinir ateşlemesini de aşağı çektiği düşünülmektedir.

Tablo 4: BoNT/A tarafından engellenen nöropeptitlerin migrendeki rolü

Nöropeptid	Rolü
Glutamat	Kronik migrenle ilgili olan ve beynin her yerinde bulunan başlıca nörotransmitterlerden biri.
P Maddesi	Vazodilatasyon, nörojenik enflamasyon ve migreni tetikleyen ağrı algılanmasında payı olan nöropeptid
Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP)	Migren patolojisinde rol oynayan, atak sırasında düzeyi yükselen nöropeptid

Bu nöropeptidler bradikinin, prostagladin, histamin ve serotonin gibi diğer inflamatuvar araçların salınımına neden olabilmektedir.

Trigeminal ve occipitalis sinirlerin yakınındaki bölgelere enjekte edilen BoNT/A'un beyin sapına ulaşan sinyalleri, dolayısıyla hem periferik hem de merkezi sensitizasyonu ve periferik sinirlerden nöropeptid salınımını engellediği böylece sensitizasyon döngüsünün bir migren atağına dönüşme olasılığını azaltarak baş ağrılarının sıklığında azalmaya neden olduğu düşünülmektedir.

Kronik günlük baş ağrısının koruyucu tedavisinde farklı dozlarda ve değişik enjeksiyon noktalarında BoNT/A uygulanarak yapılan çalışmalarda, BoNT/A'nın kronik migren tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir (140, 141, 142).

Kronik migren tedavisinde yapılan üç sınıf 1 çalışmanın birincisinde, Freitag ve ark. çift kör, plasebo kontrollü olarak kronik migren hastalarında sabit enjeksiyon noktalarına (glabella, frontalis, temporal, trapezius,

suboksipital) sabit dozla 100 U BoNT/A (n=21) ve plasebo (n=20) uygulamışlardır. Bu çalışmada ilaç kötüye kullanım başağrısı dışlanmıştır. Çalışmada migren ataklarının sayısı ($p<0,01$), başağrılı günlerin sayısı ($p=0,041$, 4. haftada; $p=0,046$ 16. haftada) ve başağrısı indeksi ($p=0,003$, 16.haftada) değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda BoNT/A istatistiksel olarak plaseboya üstün bulunmuştur (143).

İki çok merkezli, faz 3, 1384 kronik migren hastasının BoNT/A ve plasebo grubu ile kıyaslandığı 24 haftası çift-kör, 32 haftası açık sınıf 1 çalışma (PREEMPT 1, PREEMPT 2) 2010 yılında basılmış ve bu iki çalışma sonunda BoNT/A'nın kronik migren tedavisinde etkin, güvenli ve iyi tolere edilen profilaktik bir ajan olduğu doğrulanmıştır (71, 72).

İlaç kötüye kullanım başağrısı hastalarının da dahil edildiği bu çalışmalarda, tüm hastalara sabit olarak boyun ve baş kaslarındaki 31 enjeksiyon noktasına, intramuskuler olarak 155 U BoNT/A uygulanmıştır. Ek olarak hastanın hassas ağrılı bölgeleri olması halinde 3 baş ve boyun kasında 8 enjeksiyon noktasına opsiyonel olarak 40 U ek BoNT/A enjeksiyonu daha yapılmıştır. Böylece her hastaya minimum doz 155 U, maksimum doz 195 U BoNT/A uygulanmıştır. PREEMPT 1'de birincil olarak başağrısı ataklarının sayısı, PREEMPT 2'de başağrısı olan günlerin sayısı 24 haftalık süre sonunda değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da istatistiksel olarak başağrısı olan günlerin sıklığında plaseboya kıyasla belirgin azalma saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,01$).

PREEMPT 1&2 çalışmalarının verilerinin birlikte değerlendirildiği bir diğer araştırma 2010 yılında basılmıştır. (73).

Bu çalışmalar sonrasında BoNT/A kronik migren tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de 2010, Türkiye'de 2011 yılında onaylanmıştır. Yapılan araştırmalar kronik migren hastalarının BoNT/A'yı iyi tolere ettiğini ve yan etkileri nedeni ile hastaların tedaviyi sonlandırma yüzdesinin düşük olduğunu göstermiştir (%1,4-3,8) (73).

Diğer profilaktik ajanlarla ise yan etkiler nedeni ile tedavi sonlandırma yüzdesi %12,7 olarak bildirilmiştir (144).

Bir başka çalışmada ise bir yıl sonra hastaların (n=729) % 75'inin tedaviyi bıraktığı ya da profilaksi için kullandığı ilacı değiştirdiğini ortaya koymuştur (145).

Tüm bu bilgiler ışığında kronik migren için verilen profilaktik tedavilerin yan etkiler nedeni ile sonlandırılma sıklığı BoNT/A'yı cazip, alternatif bir tedavi haline getirmektedir.

Botulinum Nörotoksin tip A Enjeksiyonu:

Kronik migrende yapılan PREEMPT 1&2 çalışmalarında 7 spesifik baş ve boyun kasında 31 noktaya, sabit dozda 155 U BoNT/A enjeksiyonu yapılmaktadır. Ağrıyı takip ederek hekim gerekli görürse temporal, oksipital ve trapezius kaslarına ek 40 U daha BoNT/A enjeksiyonu yapıp, 39 enjeksiyon noktasına toplam 195 U BoNT/A uygular. Enjeksiyonların, intradermal alandan ziyade intramuskuler alana yapılması önerilmektedir (146).

Periosteum, göz kapağı ve yüzeysel damarlara enjeksiyondan kaçınılmalıdır. Hastanın kozmetik olarak olumsuz etkilenmemesi için alın bölümüne yapılan enjeksiyonlar bilateral ve simetrik olmalıdır.

Enjeksiyonda iki teknik kabul görmüştür: "Ağrıyı takip et" ve "sabit doz, sabit yer". Bir çok merkez bu iki tekniği kombine etmeyi tercih etmektedir. Enjeksiyon frontal, temporal ve oksipital alanlara uygulanmaktadır. Boyun kaslarında aşırı zayıflık yaratmamak koşulu ile mevcut enjeksiyon yerlerine ek olarak, palpasyonla sırt kaslarında saptanan tetik noktalara enjeksiyonun da yararlarından bahseden görüşler vardır (147).

Bir flakon içindeki 100 U BoNT/A, 2cc serum fizyolojik ile sulandırılarak 5 U/0,1 ml olacak şekilde 1ml'lik enjektörlere çekilmekte ve her enjeksiyon noktasına 0,1 ml (5U) BoNT/A uygulanmaktadır. BoNT/A hazırlanana kadar dondurularak saklanmalı ancak dilüsyon işlemi gerçekleştirildikten sonra tekrar dondurulmamalıdır. Serum fizyolojik enjekte edilirken toksinin denatüre olmasına ve etkisini kaybetmesine yol açan köpürtme ve kabarcıklanmaya yol açmayacak şekilde yavaşça enjekte edilmesine dikkat etmek gerekir. BoNT/A serum fizyolojikle dilüe olduktan sonra etkisini kaybetmeye başlar.

İdeal olan uygulama sulandırıldıktan hemen sonra veya ilk 4 saatte kullanılmasıdır.

BoNT/A yan etki ve kontrendikasyonları:

Yan Etkiler:

- grip benzeri sendrom
- kas ağrıları ve güçsüzlüğü
- başağrısı, başdönmesi
- ateş, titreme
- hipertansiyon
- diare
- abdominal ağrı

Kontrendikasyonlar:

- Daha önce var olan kas hastalıkları (Miyastenia Gravis ve Eaton-Lambert sendromu gibi nöromusküler hastalıklar, Amyotrofik Lateral Skleroz gibi motor nöron hastalıkları ve periferik motor nöropatiler)
- Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon,
- Formülasyon içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı bilinen bir hipersensitivite,
- Aminoglikozid antibiyotikler yada diğer nöromusküler geçişi etkileyen ilaçlar (kürar gibi depolarizan olmayan blokörler, kalsiyum kanal blokerleri, kinidin, magnezyum sülfat, süksinil kolin) alan hastalar,
- Gebelik ve laktasyon,
- Gerçekçi olmayan beklenti içindeki hastalar,
- Toksine karşı gerçekçi olmayan korku sahibi hastalar,
- Psikolojik bozukluğu olan ya da vücut dismorfik sendromu olan hastalardır.
- Potansiyel risk faktörleri ise; disfaji, kas zayıflığı, allerjik reaksiyonlar, grip-benzeri sendrom, enjeksiyon bölgesine travma, aritmi, miyokard enfeksiyonudur (148).

Gebelik ve Laktasyon:

BoNT/A'ta teratojenite rapor edilmemiş olmasına rağmen, fetus üzerinde olası teratojenite etkisi nedeni ile hamilelik kategorisi C'dir. Anne sütüne geçip geçmediği de tam olarak bilinmediğinden gebelik ve laktasyonda kullanılması önerilmemektedir (149).

Korrugator, proserus, frontalis ve temporal kas enjeksiyonları hasta sırt üstü yatar durumda, oksipital, servikal, paraspinal ve trapezius kaslarına ise oturur durumda iken yapılmaktadır.

Kronik Migrende Botulinum Nörotoksin tip A Enjeksiyonu Uygulama Noktaları:

Korrugator ve Proserus

Enjeksiyona glabellar bölgeden başlanır. Bu bölgedeki kaslar yüzeysel olduğu için periosta zarar vermemek için yüzeysel enjeksiyon yapmak yeterli olur. Orbitanın medial süperior köşesinden 1,5 cm (1 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 süperior köşesinin 1,5 cm üstünden, her iki korrugator kasın ortasına yapılır.

Frontalis

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. Frontal kas da yüzeysel olduğu için periosta zarar vermemek için enjeksiyonun yüzeysel olarak yapılması önerilir.

Temporalis

Her iki temporal kasa toplam 8 enjeksiyon yapılır. Önce hastaya dişlerini sıkılarak 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.

Oksipitalis

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.

Paraspinal Kas Grubu

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 superiorüne yapılır. Sağ ve sol tarafta toplam 4 enjeksiyon noktası mevcuttur.

Trapezius

Son olarak trapezius kası ağrı açısından 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.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Eylül 2012-Mayıs 2014 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniği-başağrısı polikliniğine başvuran, migren tanısı almış, uygun süre ve dozda kullanılan migren spesifik profilaktik tedavilerden (beta-blokerler, topiramet ve valproat gibi antikonvülzan ilaçlar, amitriptilin ve selektif serotonin ve selektif serotonin-norepinefrin gerilim inhibitörleri (SNRI'lar) gibi antidepresanlar, kalsiyum kanal antagonistleri) fayda görmemiş, takiplerinde, Uluslararası Başağrısı Topluluğunun ICHD -IIR 2006 kriterlerine göre kronik migren tanısı almış ve botulinum nörotoksin A uygulaması yapılmış 25 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaların dosyalarından; ilk başvuru, 1.ve 2. botulinium toksini uygulamaları sonrasında yapılan başağrısı şiddeti ve günlük yaşam aktivitelerini belirleyen VAS, MIDAS ve HIT -6 test sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu testlerin sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Tüm olgulara tedavi öncesi ilaç etki mekanizması, olası yan etkileri ve uygulanacak prosedürler açısından bilgi verilerek yazılı onam alındı.

Tüm hastaların ayrıntılı anamnezi alındıktan ve fizik muayenesi yapıldıktan sonra, mevcut beyin görüntülemesi (kraniyal manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi görüntüleme) ve kan tetkikleri (hemogram ve biyokimyasal inceleme), botulinum toksin hasta anamnez ve uygulama formu dolduruldu.

18 yaş altında olmak, gebe olmak, laktasyon döneminde olmak, nöromusküler hastalık tanısı almış olmak, Botulinum Nörotoksin tip A veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olmak, mental retarde olmak dışlama kriteri olarak kabul edildi.

Kronik migrende yapılan PREEMPT 1 ve2 çalışmalarında 7 spesifik baş ve boyun kasında 31 noktaya, sabit dozda 155 U BoNT/A enjeksiyonu yapılmaktadır. Ağrıyı takip ederek hekim gerekli görürse temporal, oksipital ve trapezius kaslarına ek 40 U daha BoNT/A enjeksiyonu yapıp, 39 enjeksiyon noktasına toplam 195 U BoNT/A uygulanması önerilmiştir. Bizim kliniğimizde de kronik migren tanılı hastalara PREEMPT çalışma protokolüne

uygun olarak botulinum toksin uygulamaktadır. Buna göre, bir flakon içindeki 100 U BoNT/A, 2 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak 5 U/0,1 ml olacak şekilde 1ml'lik enjektörlere çekilmekte ve her enjeksiyon noktasına 0,1 ml (5 U) BoNT/A uygulanmaktadır. Korrugator, proserus, frontalis ve temporal kas enjeksiyonları hasta sırt üstü yatar durumda, oksipital, servikal, paraspinal ve trapezius kaslarına ise oturur pozisyonda duruma iken yapılmaktadır.

Hastalar tedavi sonrası yan etki gelişimi ve allerjik reaksiyon açısından 30 dakika gözlendi,24 saat boyunca enjeksiyon noktalarına masaj yapmamaları tavsiye edildi ve alınlarında oluşan şişliklerin 2 saat içinde düzeleceği bilgisi verildi. Bu tedavinin etkinliğinin yaklaşık 10 günde başlayacağı ve bu süreç içinde migren atağı geçirdiği takdirde akut atak tedavisi için ilaç kullanabileceği belirtildi. Hastalara 12 hafta aralıklarla iki kez, PREEMPT protokolüne uygun olarak 155 U BoNT/A enjeksiyonu yapıldı. İlk başvuru sırasında ve her enjeksiyon sonrasında hastaların VAS, MIDAS ve HIT -6 test sonuçları belirlendi. Hastalar 12 hafta da bir kontrol ve uygulama için çağırılarak takipleri yapıldı. Hastaların başvuru sırasındaki test sonuçları, 1. ve 2 uygulama sonuçları ile karşılaştırıldı. Bu süre içinde hastalar başağrısı günlüğü ile izlendi.

Değerlendirme Araçları:

Hastalara ilk uygulanan değerlendirme VAS (vizüel analog ağrı skalası) idi. VAS, nesnel ve ölçülebilir bir değerlendirmeye imkân tanıyan bir ölçektir. Geçerlilik ve güvenilirliği yapılan bu ölçek 10 cm. uzunluğunda olup, vertikal veya horizontal hat üzerinde iki ucu farklı olarak isimlendirilmiştir (0=ağrı yok, 10= en şiddetli ağrı). Hastadan, bu hat üzerinde kendisinin hissettiği ağrı şiddetine karşılık gelen bir noktayı işaretlemesi istenir. İşaret konulan nokta ile hattın en düşük ucu (0=ağrı yok) arasındaki mesafe santimetre olarak ölçülmekte ve bulunan sayısal değer hastanın ağrı şiddetini göstermektedir. Bu skala ile tedavi öncesi ve sonrasında hastaların baş ağrılarının şiddetinde değişiklik olup olmadığı ve dolayısı ile tedaviye yanıtı değerlendirilmeye çalışıldı (150).

VAS (vizüel analog ağrı skalası) (Visuel Analog Pain Scale)

0 -----5----- 10

(Bir ucunda ağrısızlık diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrıyı yazan 10 cm'lik bir cetvel üzerinde hasta kendi ağrısını işaretler) şekil:

VAS ölçeği

Hastaların enjeksiyon öncesi ve her enjeksiyonda migrene bağlı kayıp değerlendirme ölçeği (MIDAS) skorları belirlenmiştir. MIDAS, başağrısı ile ilişkili yetiyitimini ölçmek ve migrenin fonksiyonel sonuçları hakkında hasta-doktor iletişimini geliştirmek amacıyla geliştirilen, güvenilirlik ve geçerliliği gösterilmiş bir ölçektir. Hastalara başağrılarının ciddiyetini objektif ve kantitatif olarak ifade etmeyi, doktorlara ise migrenin şiddetini ve tedaviye ihtiyacı olup olmadığını göstermeye yardımcı olmaktadır (150, 151).

Türkçeye çevrilerek geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmış olan MIDAS, son 3 ay içindeki tüm aktivite alanlarında migren özürülüğünü belirleyen ve hastalar tarafından doldurulan bir testtir (152).

MIDAS uygulanarak yapılan çalışmalarda yeti yitimi üzerine etki eden faktörler incelenmiştir (153).

Migrene bağlı yeti kaybı değerlendirme ölçeği (MIDAS) anketinde; aşağıda belirtilen kriterler sorgulandı.

MIDAS anketi:

1. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün işe veya okula gidemediniz?
2. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle işteki veya okuldaki verimliliğiniz yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir?
3. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün ev işlerini yapamadınız?
4. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle ev işlerindeki verimliliğiniz yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir?

5. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün ailenize, sosyal yaşamınıza veya boş vakitlerinizde yaptığınız faaliyetlere zaman ayıramadınız).

Kaybedilen toplam gün sayısı (SKOR)

A. Son 3 ay içinde kaç gün baş ağrınız oldu?

B. 0-10 arasında değişen bir ölçekte baş ağrılarınızın ortalama şiddeti nedir?

den oluşmaktaydı ve hastaların verdikleri cevap doğrultusunda MIDAS skorları hesaplanarak migren atağının hastada oluşturduğu iş gücü kaybı ve ağrılı günlerin sıklığı saptanarak böylelikle tedavi öncesi ve sonrası ağrı şiddeti ve sıklığı ile migrene bağlı iş gücü kaybı, durumları değerlendirildi.

Hastanın MIDAS skoruna göre; 0-5 puan (I. derece), kısıtlılık olmadığını veya çok az olduğunu, 6-10 arası puan (II. derece), ılımlı veya seyrek kısıtlılık olduğunu, 11-20 arası puan (III. derece), orta düzeyde kısıtlılık ve 21 ve üzerindeki puan (IV. Derece) ise ağır kısıtlılık olduğunu göstermektedir.

Baş Ağrısı Etki Testi (HIT)-6; altı soruluk, baş ağrısına özel bir yaşam kalitesi ölçümüdür. Hastanın başağrısına bağlı olarak neler hissettiğini ve neleri yapamadığını tanımlaması ve anlatmasına yardımcı olmak üzere hazırlanmıştır (154).

Bu form, ağrı şiddetini, iş ve boş zaman etkinlik kaybını, yorgunluk, bilişsel özellikleri sorgulamak ve başağrısının kişinin günlük aktivitelerini etkileme durumunu belirlemek amacıyla uygulanmaktadır. Başağrısına bağlı olarak ortaya çıkan sorunları geniş bir çerçevede değerlendirmektedir. Hastanın öz bildirimine dayanarak, migren ve başağrısı ile ilgili nicel bilgi elde edilmesini sağlamaktadır. Bu test, nöroloji ve genel sağlık dallarından başağrıları konusunda uzman olan uluslararası bir doktor grubu ile SF-36 sağlık değerlendirme testini hazırlayan psikometri uzmanlarının işbirliği ile hazırlanmıştır (155).

Sorular şunlardır:

1. Baş ağrınız olduğunda hangi sıklıkta ciddi bir ağrı duyarsınız?

2. Baş ağrılarınız ev işleri, iş yaşamı, okul ve sosyal etkinlikler gibi günlük olağan faaliyetleri yürütme becerinizi ne sıklıkta kısıtlar?

3. Baş ağrınız olduğunda, ne sıklıkta uzanıp dinlenme isteği duyarsınız?

4. Geçtiğimiz 4 hafta boyunca ne sıklıkla kendinizi, başağrılarınıza bağlı olarak işinizi yada gündelik faaliyetlerinizi yürütemeyecek kadar yorgun hissettiniz?

5. Geçtiğimiz 4 hafta boyunca ne sıklıkla başağrılarınız nedeniyle kendinizi bıkkın ve tedirgin hissettiniz?

6. Geçtiğimiz 4 hafta boyunca başağrılarınız işinize yada gündelik faaliyetlerinize yoğunlaşma becerinizi ne sıklıkta kısıtladı?

Her soruya, hiçbir zaman (6 puan), nadiren (8 puan), bazen (10 puan), çoğunlukla (11 puan) veya her zaman (13 puan) şeklinde puan verilir ve baş ağrısının hasta üzerindeki etkisi için toplam skor bulunur. Puan ile etkilenme düzeyi doğru orantılıdır. Skorlar en az 36 ile en çok 78 arasında değişir ve aşağıdaki şekilde derecelendirilir. (156, 157):

60 veya daha fazla puan: başağrıları hastanın yaşamını son derece fazla etkiliyor.

56-59 arası puan: baş ağrıları hastanın yaşamını önemli bir şekilde etkiliyor.

50-55 arası puan: baş ağrıları hastanın yaşamını biraz etkiliyor.

49 veya daha düşük puan: baş ağrıları hastanın yaşamını çok az etkiliyor veya etkilemiyor.

HIT-6'da görülen -2.3 birimlik bir değişimin, baş ağrısı tablosunda klinik olarak anlamlı olabilecek bir iyileşme yansıttığı gösterilmiştir (154).

HIT-6 testinin Türkiye'de henüz güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmamıştır. 2000 yılında Türkçe versiyonu yayınlanmıştır.

(<http://www.headachetest.com/HIT6translations.html> HIT-6 TM Turkey (Turkish) version, 2000).

IV. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 16.00 programında oluşturulan veri tabanına girildi ve istatistiksel analizler aynı program ile yapıldı. Sürekli değişkenlere ait; ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri sunuldu. Bu değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Gerek grafiksel araştırma gerekse normallik testleri ve örnek çapı göz önünde bulundurularak, değişkenlerin tümünde normal dağılıma uygunluk koşullarının sağlanmadığı kararı verildi. Bu değişkenlere ait karşılaştırmalarda, non-parametrik yöntemler tercih edildi. Bağımlı değişkenlerin uygulamalar arasındaki farklılıkları araştıran karşılaştırmalar ise Friedman Test yöntemi ile yapıldı. Bağımlı grupların ikili karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanıldı. Grafiksel gösterim olarak uygulamalar arası değişimin, medyan, min max değerleri ve çeyreklikler halindeki dağılımını gösteren "box-pilot" grafik yöntemi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiye non-parametrik korelasyon yöntemi ile bakıldı. Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde 1. tip hata payı $\alpha=0,05$ olarak belirlendi ve çift yönlü olarak test edildi, "p" değerinin 0.05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

V. BULGULAR

Bu çalışmada, Uluslararası Başağrısı Topluluğunun ICHD -IIR 2006 kriterlerine göre kronik migren tanısı almış ve botulinum toksin uygulaması yapılmış, yaşları 33 ile 52 arasında değişen 25 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Bu hastaların dosyalarından başağrısı şiddeti ve günlük yaşam aktivitelerini belirleyen VAS, MIDAS ve HIT -6 test sonuçları retrospektif olarak taranarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Hastalara 12 hafta aralıklarla iki kez, PREEMPT protokolüne uygun olarak 155 U BoNT/A enjeksiyonu yapıldı. İlk başvuru sırasında ve her enjeksiyon sonrasında hastaların ağrı şiddetleri, ağırlı gün sayısı ve ağrıya bağlı kısıtlılıkları VAS, MIDAS ve HIT -6 test sonuçları belirlendi. Hastaların başvuru sırasındaki test sonuçları 1. ve 2 uygulama sonuçları ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya katılan 25 hastanın 22'si (%88) kadın,3'ü (%12) erkek olup, yaş ortalaması 43±6 bulundu.

Tablo 5: Çalışmaya katılan hastaların cinsiyete göre dağılımı

		Hasta sayısı	Yüzde (%)	Geçerli Yüzde (%)	Toplam Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	3	12,0	12,0	12,0
	Kadın	22	88,0	88,0	100,0
	Total	25	100,0	100,0	

Çalışmada 25 hastanın uygulama öncesi,1.ve 2. uygulama sonrası test sonuçları değerlendirildi. 2.uygulama sonunda hasta sayısında değişiklik olmadı.

Tablo 6: Uygulama yapılan hasta sayısı

		CİNSİYET	(Başlangıç)	(1. Uygulama)	(2. Uygulama)
Hasta Sayısı	Toplam	25	25	25	25
	Eksik	0	0	0	0

Çalışmaya katılan kişilerin VAS, MIDAS ve HIT 6 değerleri başlangıç, 1.uygulama sonrası ve 2.uygulama sonrası olmak üzere 3 kez değerlendirildi. Başlangıçtaki ve 1.ile 2.uygulama sonrası VAS puan ortalamaları sırasıyla 9 ± 1 , 5 ± 1 ve 4 ± 2 olarak bulundu. Başlangıçtaki ve 1.ile 2.uygulama sonrası MIDAS puan ortalamaları sırasıyla 92 ± 41 , 36 ± 21 ve 30 ± 21 olarak bulundu. Başlangıçtaki ve 1.ile 2.uygulama sonrası HIT 6 puan ortalamaları sırasıyla 74 ± 5 , 54 ± 9 ve 50 ± 10 olarak bulundu.

Tablo 7: Çalışmada uygulanan testlerin toplu değerlendirilmesi

	Hasta sayısı	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	Dağılım Aralığı
YAŞ	25	43	6	43	33	52	19
VAS (Başlangıç)	25	9	1	9	6	10	4
VAS (1. Uygulama)	25	5	1	5	2	8	6
VAS (2. Uygulama)	25	4	2	4	1	9	8
MIDAS (Başlangıç)	25	92	41	84	35	204	169
MIDAS (1. Uygulama)	25	36	21	32	2	72	70
MIDAS (2. Uygulama)	25	30	21	24	0	72	72
HIT-6 (Başlangıç)	25	74	5	76	64	78	14
HIT-6 (1. Uygulama)	25	54	9	54	36	70	34
HIT-6 (2. Uygulama)	25	50	10	48	36	66	30

Çalışmaya alınan 25 hastanın, 25'i de MIDAS evre IV olarak değerlendirildi.

Tablo 8: Olguların başlangıç MIDAS değerleri

		Hasta sayısı	Yüzde (%)	Geçerli Yüzde (%)	Toplam Yüzde (%)
MIDAS evresi	Evre IV	25	100,0	100,0	100,0

1.uygulama sonrasında başlangıçta MIDAS evre IV 'te bulunan 25 hastanın 20'sinde (%80) değişiklik olmadı, 2'si (%8) evre III, 1'i (%4) evre II, 2'si evre I (%8) olarak değerlendirildi.

Tablo 9: 1. Uygulama sonrası MIDAS evrelendirme

		Hasta sayısı	Yüzde(%)	Geçerli Yüzde(%)	Toplam Yüzde(%)
MIDAS evresi	Evre I	2	8,0	8,0	8,0
	Evre II	1	4,0	4,0	12,0
	Evre III	2	8,0	8,0	20,0
	Evre IV	20	80,0	80,0	100,0
	Total	25	100,0	100,0	

2.uygulama sonrasında başlangıçta MIDAS evre IV 'te bulunan 25 hastanın 13'ünde (%52) değişiklik olmadı, 8'si (%32) evre III, 1'i (%4) evre II, 3'si (%12) evre I olarak değerlendirildi.

Tablo 10: 2. Uygulama sonrası MIDAS evrelendirme

		Hasta sayısı	Yüzde(%)	Geçerli Yüzde(%)	Toplam Yüzde(%)
MIDAS evresi	Evre I	3	12,0	12,0	12,0
	Evre II	1	4,0	4,0	16,0
	Evre III	8	32,0	32,0	48,0
	Evre IV	13	52,0	52,0	100,0
	Total	25	100,0	100,0	

Başlangıçtaki ve 1.ile 2.uygulama sonrası VAS puan ortalamaları sırasıyla 9 ± 1 , 5 ± 1 ve 4 ± 2 olarak bulundu. Başlangıçtaki ve 1.ile 2.uygulama sonrası VAS puanı ortanca değerleri sırasıyla 9 (6;10), 5 (2;8) ve 4 (1;9) bulundu.

Tablo 11: Başlangıç ve uygulamalar sonrası VAS değerleri

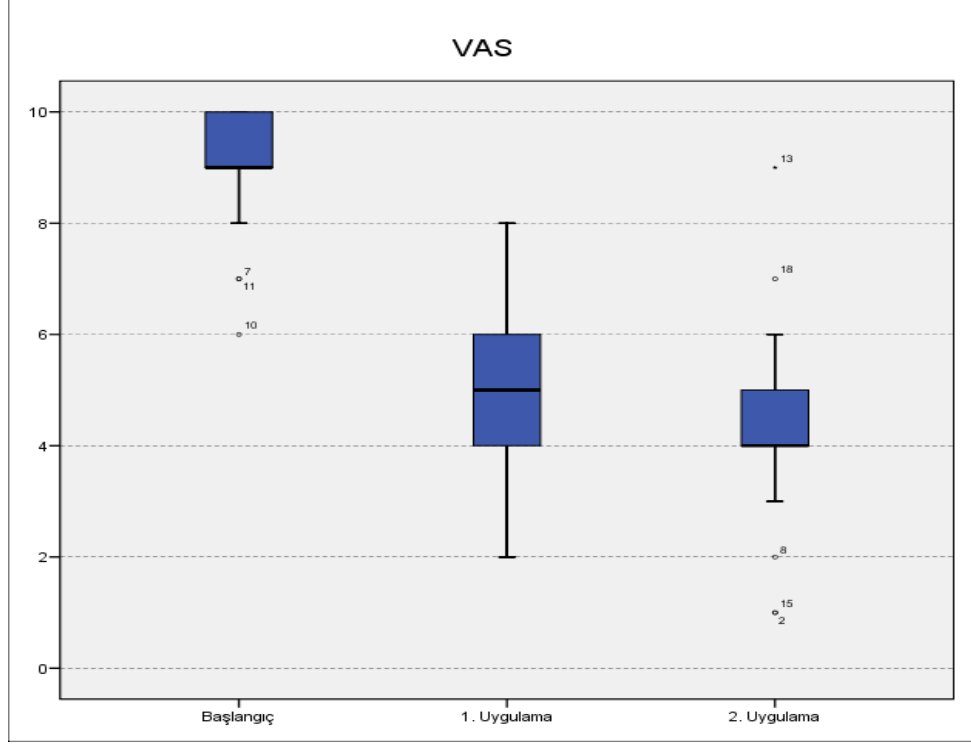
	Hasta sayısı	Ortalama	Standart Deviasyon	Ortanca	Minimum	Maksimum	Dağılım Aralığı
VAS (Başlangıç)	25	9,12	1,13	9,00	6,00	10,00	4,00
VAS (1. Uygulama)	25	5,24	1,45	5,00	2,00	8,00	6,00
VAS (2. Uygulama)	25	4,28	1,70	4,00	1,00	9,00	8,00

Başlangıç, 1.uygulama sonrası ve 2.uygulama sonrası VAS puanındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Friedman testi $p=0,000$). Farkın nereden kaynaklandığını belirlemek için yapılan ikili karşılaştırmada VAS (başlangıç-1.uygulama), VAS (başlangıç-2.uygulama) ve VAS (1.uygulama - 2.uygulama) gruplarının p değerleri sırasıyla 0,000, 0,000 ve 0,005 bulundu. Bu durumda her üç grup (başlangıç - 1.uygulama, başlangıç - 2.uygulama ve 1.uygulama - 2.uygulama) VAS puan ortalamalarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (Wilcoxon işaretli sıralar testi $P<0,005$).

Tablo 12: Başlangıç ve uygulamalar sonrası VAS değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılması

	VAS (1. Uygulama) – VAS (Başlangıç)	VAS (2. Uygulama) – VAS (Başlangıç)	VAS (2. Uygulama) – VAS (1. Uygulama)
Z	-4,309(a)	-4,403(a)	-2,779(a)
P değeri	0,000	0,000	0,005

$p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Grafik 1: Başlangıç, 1.uygulama ve 2.uygulama sonrası VAS puanındaki dağılım aralığı

Başlangıçtaki ve 1.ile 2.uygulama sonrası MIDAS puan ortalamaları sırasıyla 91 ± 41 , 35 ± 21 ve 30 ± 20 olarak bulundu. Başlangıçtaki ve 1.ile 2.uygulama sonrası MIDAS puanı ortanca değerleri sırasıyla 84 (35;204), 32 (2;72) ve 24 (0;72) bulundu.

Tablo 13: Başlangıç ve uygulama sonrası MIDAS değerleri

	Hasta sayısı	Ortalama	Standart Deviasyon	Ortanca	Minimum	Maksimum	Dağılım Aralığı
MIDAS (Başlangıç)	25	91,72	41,43	84,00	35,00	204,00	169,00
MIDAS (1. Uygulama)	25	35,64	21,00	32,00	2,00	72,00	70,00
MIDAS (2. Uygulama)	25	30,00	20,79	24,00	0,00	72,00	72,00

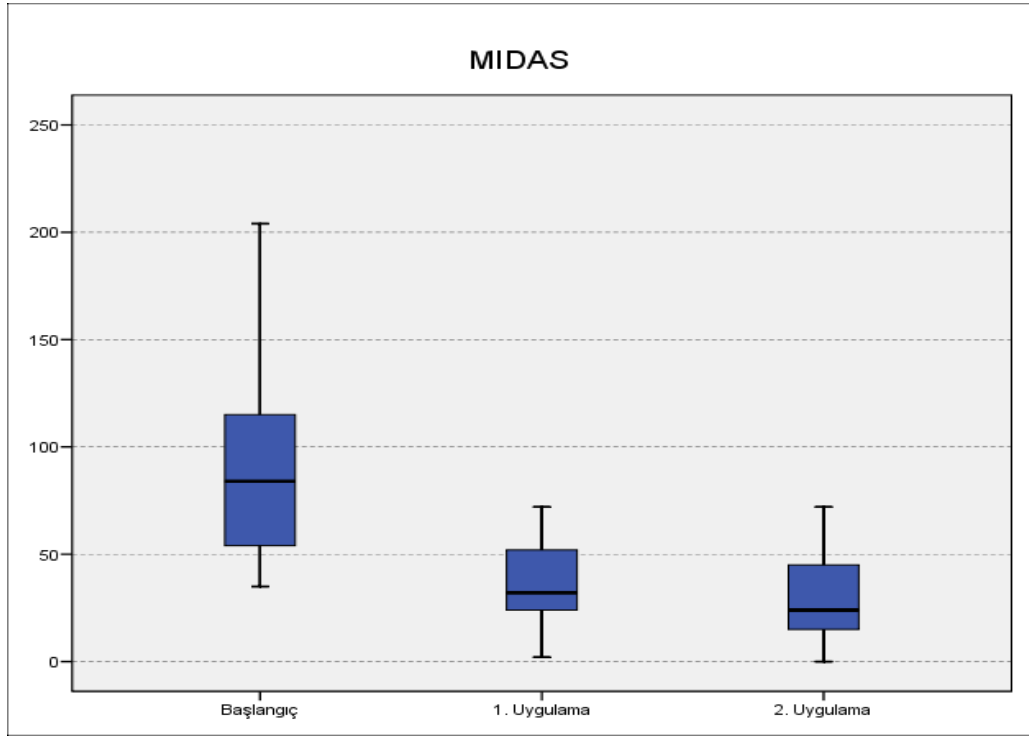
Başlangıç, 1.uygulama sonrası ve 2.uygulama sonrası MIDAS puanındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Friedman testi $p=0,000$). Farkın nereden kaynaklandığını belirlemek için yapılan ikili karşılaştırmada MIDAS (başlangıç-1.uygulama), MIDAS (başlangıç-2.uygulama) ve MIDAS (1.uygulama-2.uygulama) gruplarının p değerleri sırasıyla 0,000, 0,000 ve

0,010 bulundu. Bu durumda her üç grup (başlangıç-1.uygulama, başlangıç-2.uygulama, 1.uygulama-2.uygulama) MIDAS puan ortalamalarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (Wilcoxon işaretli sıralar testi $P < 0,05$).

Tablo 14: Başlangıç ve uygulamalar sonrası MIDAS değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılması

	MIDAS (1. Uygulama) - MIDAS (Başlangıç)	MIDAS (2. Uygulama)- MIDAS (Başlangıç)	MIDAS (2.Uygulama)- MIDAS(1.Uygulama)
Z	-4,184(a)	-4,265(a)	-2,585(a)
P değeri	0,000	0,000	0,010

$p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Grafik 2: Başlangıç, 1.uygulama ve 2.uygulama sonrası MIDAS puanındaki dağılım aralığı

Başlangıçtaki ve 1.ile 2.uygulama sonrası HIT-6 puan ortalamaları sırasıyla 73 ± 4 , 53 ± 8 ve 49 ± 9 olarak bulundu. Başlangıçtaki ve 1.ile 2.uygulama sonrası HIT-6 puanı ortanca değerleri sırasıyla 76 (64;78), 54 (36;70) ve 48 (36;66) bulundu.

Tablo 15: Başlangıç ve uygulamalar sonrası HIT-6 değerleri

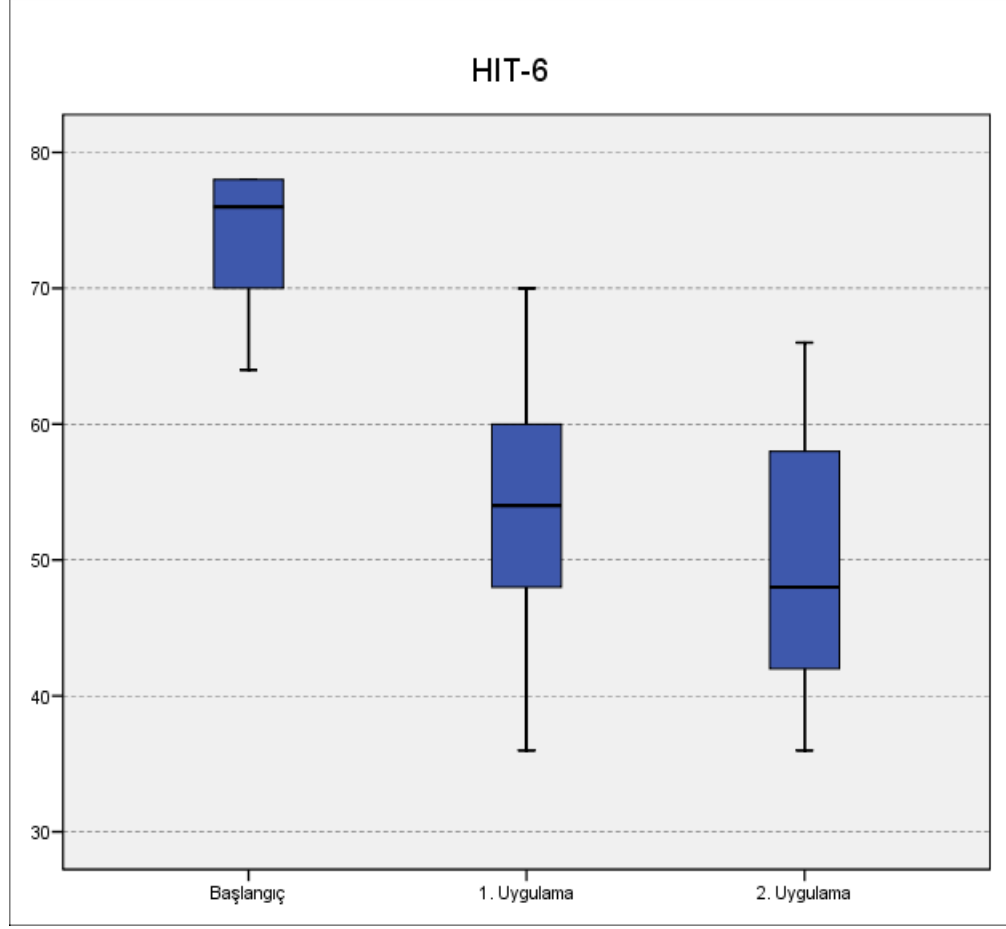
	Hasta sayısı	Ortalama	Standart Deviasyon	Ortanca	Minimum	Maksimum	Dağılım Aralığı
HIT-6 (Başlangıç)	25	73,64	4,96	76,00	64,00	78,00	14,00
HIT-6 (1. Uygulama)	25	53,56	8,63	54,00	36,00	70,00	34,00
HIT-6 (2. Uygulama)	25	49,96	9,94	48,00	36,00	66,00	30,00

Başlangıç, 1.uygulama sonrası ve 2.uygulama sonrası HIT-6 puanındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Friedman testi $p=0,000$). Farkın nereden kaynaklandığını belirlemek için yapılan ikili karşılaştırmada HIT-6(başlangıç-1.uygulama), HIT-6(başlangıç-2.uygulama) ve HIT-6 (1.uygulama-2.uygulama) gruplarının p değerleri sırasıyla 0,000, 0,000 ve 0,023 bulundu. Bu durumda her üç grup (başlangıç-1.uygulama, başlangıç-2.uygulama- ve 1.uygulama-2.uygulama) HIT-6 puan ortalamalarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (Wilcoxon işaretli sıralar testi $P<0,05$).

Tablo 16: Başlangıç ve uygulamalar sonrası HIT-6 değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılması

	HIT-6 (1. Uygulama) – HIT-6 (Başlangıç)	HIT-6 (2. Uygulama) – HIT-6 (Başlangıç)	HIT-6(2.Uygulama)- HIT-6(1.Uygulama)
Z	-4,289(a)	-4,375(a)	-2,282(a)
P değeri	0,000	0,000	0,023

$p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Grafik 3: Başlangıç, 1.uygulama ve 2.uygulama sonrası HIT-6 puanındaki dağılım aralığı

Korelasyon çalışmaları:

VAS-başlangıç, MIDAS başlangıç ve HIT6 başlangıç değerleri ile VAS-başlangıç, MIDAS başlangıç ve HIT6 başlangıç değerleri tek tek karşılaştırıldığından bu değerler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 17: Başlangıç VAS, MIDAS ve HIT-6 başlangıç değerleri arasındaki ilişki

		VAS (Başlangıç)	MIDAS (Başlangıç)	HIT-6 (Başlangıç)
VAS (Başlangıç)	r	1,000		
	p	.		
	N	25		
MIDAS (Başlangıç)	r	0,124	1,000	
	p	0,553	.	
	N	25	25	
HIT-6 (Başlangıç)	r	0,007	-0,095	1,000
	p	0,972	0,652	.
	N	25	25	25

$p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

VAS-1.uygulama ile MIDAS-1.uygulama değerleri arasında anlamlı olarak pozitif yönde korelasyon vardır($r=0,672$ $p<0.005$)

VAS-1.uygulama ile HIT-6-1.uygulama değerleri arasında anlamlı olarak pozitif yönde korelasyon vardır.($r=0,624$ $p<0.005$)

MIDAS-1.uygulama ile HIT-6-1.uygulama değerleri arasında anlamlı olarak pozitif yönde korelasyon vardır.($r=0,624$ $p<0.005$)

Tablo 18: 1. uygulama sonrası VAS, MIDAS ve HIT-6 değerleri arasındaki ilişki

		VAS (1. Uygulama)	MIDAS (1.Uygulama)	HIT-6 (1. Uygulama)
VAS (1. Uygulama)	r	1,000		
	p	.		
	N	25		
MIDAS (1. Uygulama)	r	,672(**)	1,000	
	p	0,000	.	
	N	25	25	
HIT-6 (1. Uygulama)	r	,624(**)	,620(**)	1,000
	p	0,001	0,001	.
	N	25	25	25

$p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

**0,01 düzeyinde anlamlı korelasyon kabul edilmiştir.

VAS-2.uygulama ile MIDAS-2.uygulama değerleri arasında anlamlı olarak pozitif yönde korelasyon vardır($r=0,678$ $p<0.005$)

VAS-2.uygulama ile HIT-6-2.uygulama değerleri arasında anlamlı olarak pozitif yönde korelasyon vardır.($r=0,736$ $p<0.005$)

MIDAS-2.uygulama ile HIT-6-2.uygulama değerleri arasında anlamlı olarak pozitif yönde korelasyon vardır.($r=0,750$ $p<0.005$)

Tablo 19: 2.uygulama sonrası VAS, MIDAS ve HIT-6 değerleri arasındaki ilişki

		VAS (2. Uygulama)	MIDAS (2.Uygulama)	HIT-6 (2. Uygulama)
VAS (2. Uygulama)	r	1,000		
	p	.		
	N	25		
MIDAS (2.Uygulama)	r	,678(**)	1,000	
	p	0,000	.	
	N	25	25	
HIT-6 (2. Uygulama)	r	,736(**)	,750(**)	1,000
	p	0,000	0,000	.
	N	25	25	25

$p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

**0,01 düzeyinde anlamlı korelasyon kabul edilmiştir.

Olguların uygulama öncesi 3 aylık dönemde 1.ayda aylık başağrılı gün sayıları 15 ile 30 arasında değişmekte olup; ortalaması 21 ± 5 'dir.

Olguların uygulama öncesi 3 aylık dönemde 2.ayda aylık başağrılı gün sayıları 15 ile 30 arasında değişmekte olup; ortalaması 21 ± 5 'dir.

Olguların uygulama öncesi 3 aylık dönemde 3.ayda aylık başağrılı gün sayıları 14 ile 31 arasında değişmekte olup; ortalaması 21 ± 5 'dir.

Olguların 1. uygulama sonrası 1.ayda aylık başağrılı gün sayıları 1 ile 18 arasında değişmekte olup; ortalaması 9 ± 4 'dir.

Olguların 1. uygulama sonrası 2.ayda aylık başağrılı gün sayıları 0 ile 22 arasında değişmekte olup; ortalaması 7 ± 5 'dir.

Olguların 1. uygulama sonrası 3.ayda aylık başağrılı gün sayıları 1 ile 20 arasında değişmekte olup; ortalaması 9 ± 5 'dir.

Olguların 2. uygulama sonrası 1.ayda aylık başağrılı gün sayıları 0 ile 22 arasında değişmekte olup; ortalaması 8 ± 5 'dir.

Olguların 2. uygulama sonrası 2.ayda aylık başağrılı gün sayıları 0 ile 17 arasında değişmekte olup; ortalaması 6 ± 4 'dir.

Olguların 2. uygulama sonrası 3.ayda aylık başağrılı gün sayıları 0 ile 21 arasında değişmekte olup; ortalaması 7 ± 5 'dir.

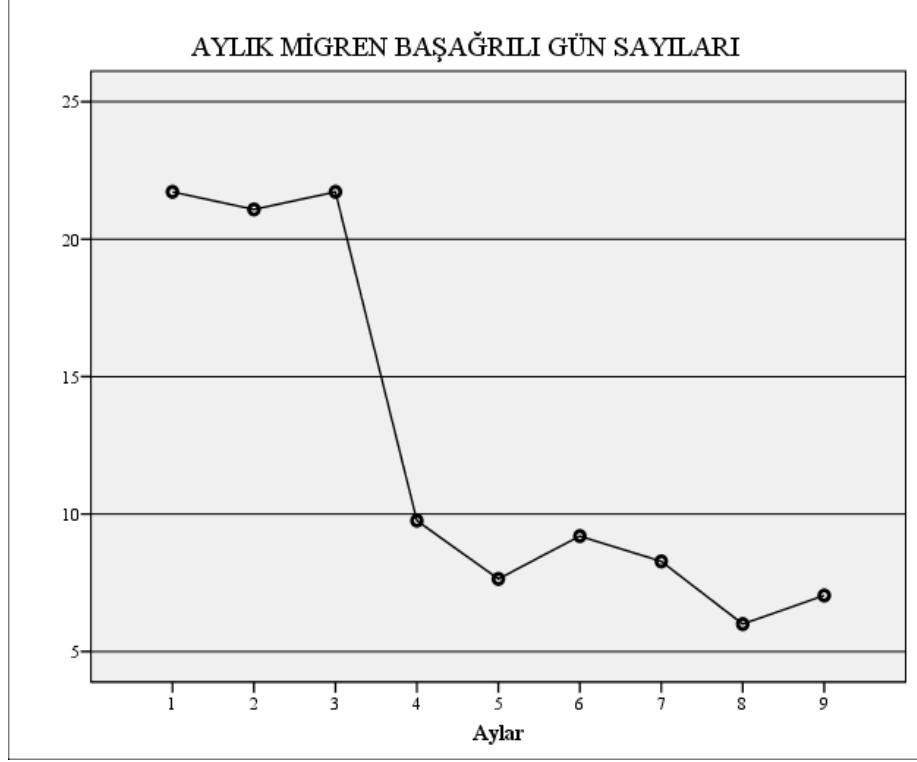
Olguların uygulama öncesi 3 aylık dönemde ortalama aylık migren başağrılı gün sayısı 21 ± 5 'dir.

Olguların 1.uygulama sonrası 3 aylık dönemde ortalama aylık migren başağrılı gün sayısı 8 ± 4 'dür.

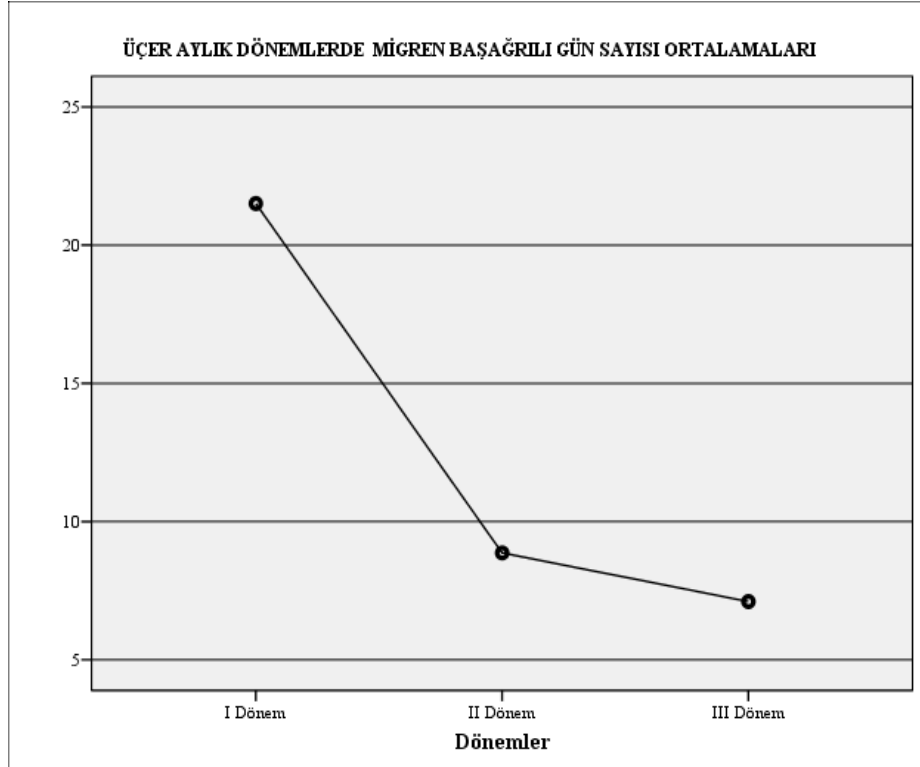
Olguların 2.uygulama sonrası 3 aylık dönemde ortalama aylık migren başağrılı gün sayısı 7 ± 4 'dür.

Tablo 20: Uygulama öncesi, 1. ve 2. uygulama sonrası aylık ve 3'er aylık ortalama migren başağrılı gün sayıları.

	Hasta sayısı	Ortalama	Standart Deviasyon	Ortanca	Minimum	Maksimum	Dağılım Aralığı
UYGULAMA ÖNCESİ 1-AY	25	21,72	5,16	20,00	15,00	30,00	15,00
UYGULAMA ÖNCESİ 2-AY	25	21,08	5,29	20,00	15,00	30,00	15,00
UYGULAMA ÖNCESİ 3-AY	25	21,72	5,32	20,00	14,00	31,00	17,00
1. UYGULAMA SONRASI 1-AY	25	9,76	4,59	10,00	1,00	18,00	17,00
1. UYGULAMA SONRASI 2-AY	25	7,64	5,02	7,00	0,00	22,00	22,00
1. UYGULAMA SONRASI 3-AY	25	9,20	5,16	8,00	1,00	20,00	19,00
2. UYGULAMA SONRASI 1-AY	25	8,28	5,33	6,00	0,00	22,00	22,00
2. UYGULAMA SONRASI 2-AY	25	6,00	4,02	5,00	0,00	17,00	17,00
2. UYGULAMA SONRASI 3-AY	25	7,04	5,06	5,00	0,00	21,00	21,00
UYGULAMA ÖNCESİ 3 AYLIK ORTALAMA AYLIK BAŞAĞRISI	25	21,51	5,00	20,00	15,00	30,00	15,00
1. UYGULAMA SONRASI 3 AYLIK ORTALAMA AYLIK BAŞAĞRISI	25	8,87	4,82	8,33	0,67	20,00	19,33
2. UYGULAMA SONRASI 3 AYLIK ORTALAMA AYLIK BAŞAĞRISI	25	7,11	4,75	5,00	0,00	20,00	20,00



Grafik 4: Uygulama öncesi,1.ve 2.uygulamalar sonrası aylık migren başağrılı gün sayıları değişim grafiği



Grafik 5: Uygulama öncesi,1.ve 2.uygulamalar sonrası 3 aylık dönem aylık ortalama migren başağrılı gün sayıları değişim grafiği

1.uygulama sonrası 3 aylık dönem aylık ortalama başağrılı gün sayısı ile
1. uygulama sonrası VAS değerleri arasında pozitif yönde korelasyon vardır.
($r=0,555$)

1.uygulama sonrası 3 aylık dönem aylık ortalama başağrılı gün sayısı ile
1. uygulama sonrası MIDAS değerleri arasında pozitif yönde korelasyon
vardır. ($r=0,961$)

1.uygulama sonrası 3 aylık dönem aylık ortalama başağrılı gün sayısı ile
1. uygulama sonrası HIT-6 değerleri arasında pozitif yönde korelasyon vardır.
($r=0,541$)

2.uygulama sonrası 3 aylık dönem aylık ortalama başağrılı gün sayısı ile
2. uygulama sonrası VAS değerleri arasında pozitif yönde korelasyon vardır.
($r=0,626$)

2.uygulama sonrası 3 aylık dönem aylık ortalama başağrılı gün sayısı ile
2. uygulama sonrası MIDAS değerleri arasında pozitif yönde korelasyon
vardır. ($r=0,947$)

2.uygulama sonrası 3 aylık dönem aylık ortalama başağrılı gün sayısı ile
2. uygulama sonrası HIT-6 değerleri arasında pozitif yönde korelasyon vardır.
($r=0,629$)

Tablo 21: 1. ve 2. uygulama sonrası 3 aylık dönemde aylık migren başağrılı gün sayısı ile
VAS-MIDAS-HIT6 test sonuçlarının korelasyonu

		VAS 1. Uygulama sonrası	VAS 2. Uygulama sonrası	MIDAS 1. Uygulama sonrası	MIDAS 2. Uygulama sonrası	HIT-6 1. Uygulama sonrası	HIT-6 2. Uygulama sonrası
1. Uygulama Sonrası 3 aylık dönem aylık ortalama basağrılı gün sayısı	r	0,555	0,319	0,961	0,571	0,541	0,377
2. Uygulama Sonrası 3 aylık dönem aylık ortalama basağrılı gün sayısı	r	0,261	0,626	0,525	0,947	0,309	0,629

VI. TARTIŞMA

Migren ataklarla seyreden, sıklıkla özürüllüğe neden olan ve toplumda sık rastlanan kronik nörolojik bir sendromdur.

Ataklar şeklinde ortaya çıkan, 1-2 saat içerisinde şiddetlenen, 4-72 saat süren, genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta veya ağır şiddetli, günlük fiziksel hareketlerle artış gösteren, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği tekrarlayıcı bir baş ağrısı hastalığıdır (1).

Bazı migren hastalarının ataklarının sıklığında, süresinde artma ve günlerce devam etmesi şeklinde progresyon görülebilmektedir. Bu durum kronik migren olarak adlandırılmaktadır. Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırmasının ikinci edisyonu (ICHD-II) ve takiben revize edilen ICHD kriterlerine göre kronik migren, baş ağrısı sıklığıyla epizodik migrenden ayrılan bir migren komplikasyonu olarak tanımlanır (158).

ICHD -IIR 2006 kriterlerine göre kronik migren; ayda 15 günden daha fazla ortaya çıkan, aşırı ilaç kullanımı olmadan 3 aydan uzun süren, ve başka bir bozukluğa bağlanamayan, bunların en azından 8'inin migrenöz karakterde özellikler taşıdığı veya migrene özgü tedaviye yanıtı baş ağrısı olarak tanımlanmış ve daha önce 5 ve üzerinde migren atağı geçirmiş olması gerekliliği belirtilmiştir.

İlaç aşırı kullanımının sorgulanması ve mümkünse dışlanması önemlidir (54).

Kronik migrenli tüm hastalarda koruyucu tedavi uygulanmalıdır, ancak yapılan çalışmalarda sadece % 3-13 hastanın profilaktik ilaç kullandığı gösterilmiştir (58).

Kronik migren tedavisinde kullanılan ilaçlar; beta-blokerler, topiramet ve valproat gibi antikonvülzan ilaçlar, amitriptilin ve selektif serotonin ve selektif serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) gibi antidepresanlar, kalsiyum kanal antagonistleri ve botulinum toksindir.

Yapılan çalışmalar, BoNT/A'nın nöromuskuler aktivite üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak ağrı reseptörleri üzerinde doğrudan engelleyici etkisi olduğunu göstermiştir (133).

Birçok hayvan ve insan çalışmasında BoNT/A'nın aktive olmuş duysal sinir terminallerinden salınan ve inflamatuvar ağrının önemli mediyatorlarından olan glutamat A, kalsitonin gen ilişkili peptid ve substans P'yi inhibe ettiği gösterilmiştir (135).

Bu nörotransmitterlerin inhibisyonu, nörojenik inflamasyon ve periferik sensitizasyonu önler, bunun sonucunda periferden santral sinir sistemine ulaşan ağrı sinyalleri azalır. Böylelikle, botulinum toksin A, migren ve diğer ağrılı durumlarda görülen santral sensitizasyonu dolaylı olarak bloke eder (73).

Kronik migren sosyal yaşamı, fiziksel ve mesleki performansı büyük ölçüde etkiler. Kronik migrenli hastaların yaşamı, daha düşük migren sıklığına sahip hastalara göre daha fazla etkilenmektedir. BoNT/A bu süreçte, uygun bir aşamada ve rasyonel beklentiler doğrultusunda kullanıldığı takdirde önemli bir katkıda bulunur. Uzun süreli ancak geri dönüşümlü etkisi, uygulama kolaylığı, uygun güvenilirlik ve yan etki profili BoNT/A'yı kronik migren farmakolojik tedavisinde uygun seçeneklerden biri haline getirmiştir (159).

Literatürde kronik migrenli hasta gruplarında botulinum nörotoksin A uygulaması ile ilgili farklı skalaların ve farklı uygulamaların yapıldığı çalışmalar bulunmaktadır.

A tipi botulinum nörotoksininin, epizodik migren ve gerilim tipi baş ağrısı tedavisinde etkinliği saptanmamakla birlikte kronik migrende etkinliği çeşitli çalışmalarla değerlendirildiğinde baş ağrılı gün sayısı ve baş ağrısı epizodu sayısı açısından plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. PREEMPT çalışmalarında elde edilen sonuçlar, botulinum nörotoksin tip A'nın akut ağrı ilaçlarını aşırı kullanan hastalar da dahil olmak üzere kronik migren hastaları için etkili bir profilaktik tedavi olduğunu ortaya koymaktadır (71, 72, 73).

PREEMPT çalışmasında; 679 ve 705 hastaya 12 haftada bir 32 hafta süreyle botulinum nörotoksin A veya plasebo uygulanmış ve botulinum nörotoksin A uygulanan grup plasebo grubuna oranla başağrılı gün sayısında azalma, ağrı şiddetinde düşme, kısıtlılık ve triptan kullanılan gün açısından orta derecede üstün bulunmuştur. Tedavi sonrası ilk çalışma vizitinden başlayarak (4. hafta) ve 24. haftayı içerecek şekilde bütün sonlanım noktalarında, toplam HIT-6 skorunda başlangıca göre meydana gelen değişiklikte botulinum nörotoksin A (BoNT/A) ve plasebo arasında istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($P < 0.001$) (72).

Freitag ve ark. çift kör, plasebo kontrollü olarak kronik migren hastalarında sabit enjeksiyon noktalarına (glabella, frontalis, temporal, trapezius, suboksipital) sabit dozla 100 IU botulinum nörotoksin tip A (n=21) ve plasebo (n=20) uygulamışlardır. Bu çalışmada ilaç kötüye kullanım başağrısı dışlanmıştır. Çalışmada migren ataklarının sayısı ve başağrılı günlerin sayısı değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda botulinum nörotoksin tip A istatistiksel olarak plaseboya üstün bulunmuştur (143).

Alvaro ve arkadaşlarının 2009- 2011 tarihleri arasında kronik migrende botulinum nörotoksin A'nın etkinliğini değerlendirdiği 35 olgulu çalışmasında, PREEMPT protokolüne uygun olarak baş ve boyun kaslarındaki toplam 21 noktaya 100 IU BoNT/A uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası atak ve migrenli gün sayıları, ağrı şiddeti, disabilitiyi gösteren MIDAS skorunu ve ilaç alım sayılarını değerlendirmişler. Takipler sırasında kişisel cevaba göre belirlenen aralıklarda yeni enjeksiyonlar yapılmıştır. Ağrı şiddetini gösteren VAS skorunda ≥ 4 azalma, aylık ağrılı gün sayısında ≥ 7 azalma ve ilaç aşırı kullanımının kesilmesi terapotik cevap olarak kabul edilmiştir. 27 olguda klinik cevap gözlenmiştir (%80). VAS ölçeğiyle gösterilen başağrısı şiddetinde azalma (VAS scale $p < 0.001$), disabilitiyeye yol açan gün sayısında azalma (3.2 vs 0.4, $p < 0.001$), aylık ağrılı gün sayısında azalma (19.8 vs 13.8, $p < 0.05$), aşırı analjezik kullanımının olduğu başağrısı atağında azalma (%69 vs %13, $p < 0.01$) ile bu etki gösterilmektedir. Ortalama etki süresi 15 hafta, ortalama takip süresi 9,8 aydır. Bu çalışma BoNT/A'nın kronik migrende etkili

bir profilaktik tedavi olduğunu göstermektedir. Bu sonuç; başağrısı şiddetinde azalma ve analjezik aşırı kullanımında azalma ile açıklanmaktadır. (160)

Ülkemizde Aydınlar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması $39,5 \pm 7,8$ ve 10'unda ilaç kötü kullanımı öyküsü olan, 28'i kadın, 2'si erkek, kronik migren tanılı 30 hastada botulinum nörotoksin tip A 'nın başağrısı üzerindeki terapötik etkisi değerlendirilmiştir. Hastalara 12 hafta aralıklarla üç kez, PREEMPT protokolüne uygun olarak 155 IU botulinum toksin A enjeksiyonu yapılmış, hastaların enjeksiyon öncesi ve her enjeksiyonda migrene bağlı kayıp değerlendirme ölçeği (MIDAS) skorları belirlenmiştir. Hastaların ilk vizitteki MIDAS değerleri ortalama $59,5 \pm 24,3$ ($n=30$) bulunmuştur. Onikinci haftadaki MIDAS skorları $23 \pm 20,6$ ($n=12$) olarak saptanmış ve enjeksiyonları tekrarlanmıştır. Yirmi dördüncü haftadaki MIDAS değerleri $20,4 \pm 20,1$ ($n=5$) olarak bulunmuştur. Hastaların 1. ve 2. MIDAS skorları arasındaki fark %61, 1. ve 3. MIDAS skorları arasındaki fark ise %65,72 olarak saptanmış. Hastaların MIDAS skorlarında ilk enjeksiyondan itibaren düzelme izlenmiş, ağrı şiddeti ve sıklığında belirgin gerileme gözlenmiş ve çalışmanın verileri PREEMPT çalışması sonuçlarına benzer şekilde botulinum nörotoksin A'nın migren profilaksisinde etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmüştür (161).

Kronik migrende botulinum toksin A'nın etkinliği, güvenliği ve tedaviye yanıt belirteçlerinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada, başağrısı kliniğinde kronik migren tanısı ile >75 IU BoNT/A enjeksiyonu yapılan 94 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş, bu hastaların başağrısı günlüklerinden başağrısı sıklığı, migrene bağlı kayıp değerlendirme ölçeği (MIDAS) skorları ve ilaçla ilgili yan etkiler kaydedilmiştir. Başlangıçtan itibaren 12 hafta boyunca başağrısı sıklığında %30 azalma tedavi yanıtı olarak tanımlanmıştır. 94 hastanın ilk değerlendirmede ortalama başağrısı sıklığı 23.9 gün/28 gün olarak kaydedilmiştir. BoNT/A enjeksiyonundan 12 hafta sonra başağrısı sıklığında ortalama azalma 6.5 gün/28 gün ($p < 0.001$) bulunmuş ve ortalama MIDAS değeri 60 'dan 30'a gerilemiştir ($p < 0.001$). En sık görülen yan etkiler lateral kaş elevasyonu (19.1%) ve boyun ağrısıdır (5.3%). Çalışma sonunda BoNT/A uygulamasından 12 hafta sonra kronik migrenli hastaların yaklaşık

%40'ında başağrısı sıklığında \geq %30 azalma gözlenmiş, tedavi ilişkili yan etkiler geçici ve kabul edilebilir bulunmuştur (162).

BoNT/A'nın kronik migren tedavisindeki etkinliği konusunda yapılmış çalışmalarda genel olarak değerlendirmeler; başağrılı gün sayısı, başağrısı epizodu sayısı, HIT 6 (Baş Ağrısı Etki Testi), sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL), VAS (visüel analog skala), MIDAS, akut başağrısı ilacı alım sayısı ile yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda farklı olarak, VAS, MIDAS ve HIT 6 ölçekleri birlikte kullanılmıştır.

Bizim çalışmamızda: Eylül 2012-Mayıs 2014 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniği-başağrısı polikliniğine başvuran, migren tanısı almış, uygun süre ve dozda kullanılan migren spesifik profilaktik tedavilerden (beta-blokerler, topiramet ve valproat gibi antikonvülzan ilaçlar, amitriptilin ve selektif serotonin ve selektif serotonin-norepinefrin gerilim inhibitörleri (SNRI'lar) gibi antidepresanlar, kalsiyum kanal antagonistleri) fayda görmemiş, takiplerde, Uluslararası Başağrısı Topluluğunun ICHD-II kriterlerine göre kronik migren tanısı almış hastaların dosyaları etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak incelendi. Kronik migren profilaktik tedavisinde endikasyonu bulunan ve nöroloji kliniği-botulinum toksin polikliniğinde rutin olarak uygulanan botulinum toksinin etkisi, uygulama şekli, yan etkileri ayrıntılı olarak anlatıldı, hastalara uygulama randevusu verilerek botulinum toksin polikliniğine çağırıldı. Hastalara botulinum toksin polikliniğinde rutin olarak kullanılan botulinum toksin uygulaması onam formu imzalatılarak uygulama yapıldı. Hastalar takiplerinde botulinum toksin uygulaması yapılan diğer nörolojik hasta grupları gibi 3 ayda bir rutin olarak ağrı şiddeti ve günlük yaşam aktivitelerini belirleyen skalalar ile değerlendirildi. Bu skalalar; MIDAS ölçeği, Görsel Analog Skala (VAS) ve HIT 6 ölçeğidir. Bu skalalar eşliğinde; başağrısı şiddetinde ve migrene bağlı dizabiltede azalma olup olmadığı araştırıldı.

Migrende ağrı şiddeti vizüel ağrı skalası ile ölçülür. Görsel analog skala (VAS) üzerinde 0 ile 10 arasındaki değerlerden birini işaretlemesi ile ölçülür; 10 en iyi durumu temsil eder. Migren başağrısının neden olduğu dizabiltede

en önemli etkenin ağrı şiddeti olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ağrının şiddeti 0-10 ölçeğine göre '5' düzeyine geldiğinde genel olarak özür lülüğün başladığı kabul edilmektedir

Bizim çalışmamızda olguların ağrı şiddetinin belirlenmesi VAS ile yapıldı. 0,3 ve 6. aylarda uygulamalar yapıldı.3.ve 6. aydaki uygulamalar kontrol olarak kabul edildi. Bu uygulamalar hem sayısal hem de istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ağrı şiddetinde belirgin azalma olduğu görüldü. Başlangıç, 1. ve 2. uygulama sonrası VAS puan ortalamaları sırasıyla $9\pm 1,5\pm 1$ ve 4 ± 2 olarak bulundu. Tedavi öncesine göre 1. ve 2. uygulama sonrası kontrol VAS puanındaki gerileme istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0,005$).

Yapılan ikili karşılaştırmada; VAS (başlangıç-1.uygulama),VAS (başlangıç-2.uygulama) ve VAS (1.uygulama-2.uygulama) gruplarının p değerleri sırasıyla 0,000-0,000- 0,005 bulundu. Bu durumda her üç grup (başlangıç-1.uygulama, başlangıç-2.uygulama, 1.uygulama-2.uygulama) VAS puan ortalamalarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($P<0,005$). Ağrı hastanın yaşam kalitesini oldukça fazla etkileyen önemli bir yakınma olup, ağrı yakınmasını gidermenin, olgularımızın günlük yaşam aktivitelerine olumlu katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

Migren için geliştirilmiş olan hastalığa özgü yaşam kalitesi ölçekleri arasında Migren Yetiyitimi Değerlendirme Ölçeği (MIDAS) yer almaktadır. Son 3 ay içindeki migren ile ilişkili dizabiliteyi belirlemektedir. Ülkemizde migrenli hastalarda yapılan çalışmalarda da MIDAS'ın hastalığın şiddetini ölçmede ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde güvenilir bir ölçek olduğu belirtilmiştir. (152, 163)

Çalışmamızda başlangıç, 1. ve 2. uygulama sonrası MIDAS puan ortalamaları sırasıyla 91 ± 41 , 35 ± 21 ve 30 ± 20 olarak bulundu. Yapılan ikili karşılaştırmada MIDAS (başlangıç - 1. uygulama), MIDAS (başlangıç - 2. uygulama) ve MIDAS (1. Uygulama - 2. uygulama) gruplarının p değerleri sırasıyla 0,000 - 0,000 - 0,010 bulundu. Bu durumda her üç grup (başlangıç-1.uygulama, başlangıç-2.uygulama, 1.uygulama-2.uygulama) MIDAS puan

ortalamalarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi ($P<0,05$).

Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, başlangıçtaki ile 1.uygulama ve 2. uygulamalar sonrası MIDAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı ($P<0,01$).

Baş ağrısı etki testi (HIT-6) kişinin baş ağrısına bağlı neler hissettiğini ve neleri yapamadığını tanımlamasına ve anlatmasına yardımcı olmak üzere hazırlanmıştır. Baş ağrısının iş, ev, okul ve sosyal ortamlarda kişinin günlük yaşamı ve fonksiyon kabiliyetini ne derece etkilediğini gösterir.

Başlangıç, 1. ve 2. uygulama sonrası HIT-6 puan ortalamaları sırasıyla 73 ± 4 , 53 ± 8 ve 49 ± 9 olarak bulundu. Yapılan ikili karşılaştırmada HIT-6 (başlangıç - 1. uygulama), HIT-6 (başlangıç - 2. uygulama) ve HIT-6 (1. Uygulama - 2. uygulama) gruplarının p değerleri sırasıyla 0,000 - 0,000 - 0,023 bulundu. Bu durumda her üç grup (başlangıç - 1. uygulama, başlangıç - 2. uygulama, 1. uygulama - 2. uygulama) HIT-6 puan ortalamalarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi ($P<0,05$). Bizim çalışmamızda PREEMPT çalışmasına benzer şekilde başlangıç, 1. uygulama ve 2. uygulamalar sonrası HIT-6 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulundu ($P<0,05$).

Baş ağrısı ile ilişkili dizabiliteyi ölçmek için kullanılan klinik ölçeklerden HIT-6 ve MIDAS'ı karşılaştırmayı amaçlayan bir çalışmada; CHORD (the Canadian Headache Outpatient Registry and Database)'dan 798 hastanın HIT-6 ve MIDAS skorları karşılaştırılmış, HIT-6 ile MIDAS toplam skoru, baş ağrısı sıklığı ve şiddeti arasındaki ilişkiyi belirlemek için korelasyon ve regresyon analizleri kullanılmış, HIT-6 ve MIDAS skorları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0,52$). Baş ağrısı şiddeti (VAS) ile HIT-6 skoru arasındaki korelasyon ($r=0,46$), VAS ile MIDAS arasındaki korelasyon ($r:0.26$) olup, HIT 6 korelasyonu MIDAS korelasyonundan daha yüksek bulunmuş. Sonuç olarak baş ağrısı ile ilişkili disabiliteyi değerlendirmede HIT-6 skoru ve MIDAS skoru genellikle benzer bulunmuş, baş ağrısı şiddetinin HIT-6 skorunu MIDAS skoruna göre daha çok etkilediği gösterilmiştir. Oysa

MIDAS' ın başağrısı frekansı ile daha çok ilişkili olduğu belirlenmiş ve bu skalaların birlikte kullanımının başağrısı ile ilişkili disabiliteyi daha doğru ve kesin olarak değerlendirebileceği belirtilmiştir (164).

MIDAS ve HIT-6 skalalarının Farsça çevirilerinin geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada; geçerlilik ve güvenilirlikleri benzer saptanmış, HIT-6 skalası hastalar tarafından MIDAS skalasına göre daha basit ve pratik bulunmuştur. Bu skalalar arasında korelasyon çalışması yapılmış, ve 2 test arasında yüksek korelasyon saptanmıştır ($r=0,94$). Migren hastalarında hastalık ciddiyetini ve tedavi stratejisini hızlı bir şekilde belirlemek için önerilmiştir (165).

Kronik başağrılı ve epizodik başağrılı hastalarda MIDAS ve HIT-6 nın Fransızca çevirisinin güvenilirlik ve korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada; bu skalalar epizodik başağrılarında ılımlı derece, kronik başağrılarda önemli derece güvenilir bulunmuş, epizodik başağrılarında MIDAS ve HIT-6 arasında zayıf korelasyon saptanırken, kronik başağrılarında bu skalalar arasında yüksek korelasyon saptanmıştır ($r:0,59$) (166).

Çalışmamızda 1. ve 2. uygulamalar sonrasında kullanılan 3 ölçek arasında korelasyon çalışması yapıldı, 1. uygulama sonrası VAS-MIDAS ($r=0,672$ $p<0.001$), VAS-HIT-6 ($r=0,624$ $p<0.001$), MIDAS-HIT-6 ($r=0,624$ $p<0.001$) değerleri arasında anlamlı olarak pozitif yönde korelasyon bulundu. 2. uygulama sonrası VAS-MIDAS ($r=0,678$ $p<0.001$), VAS-HIT-6 ($r=0,736$ $p<0.001$), MIDAS-HIT-6 ($r=0,750$ $p<0.001$) değerleri arasında anlamlı olarak pozitif yönde korelasyon bulundu.

Basağrısı günlükleri değerlendirilerek 3'er aylık dönemlerde aylık migren başağrılı gün sayıları hesaplandı. Uygulama öncesi, 1. ve 2. uygulama sonrası 3'er aylık dönemde aylık ortalama migren başağrılı gün sayıları; 21 ± 5 , 8 ± 4 ve 7 ± 5 bulundu. Uygulama öncesi aylık başağrılı gün sayısı ortalamaları, 1. uygulama ve 2. uygulama sonrası aylık başağrılı gün sayısı ortalama değerleri birbirleri ile tek tek karşılaştırıldı ve bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,000$).

Bizim çalışmamızda da daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde; tedavi öncesi ve sonrası aylık migren başağrılı gün sayıları değerlendirildiğinde anlamlı derecede azalma olduğu gözlemlendi.

Ayrıca 1. ve 2. BoNT/A uygulamaları sonrasında VAS, MIDAS ve HIT-6 test sonuçları ile 1. ve 2. uygulama sonrası aylık migren başağrılı gün sayıları tek tek karşılaştırıldığında bu değerler arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Yapılan çalışmaların çoğunda başağrısı sıklığı ile MIDAS arasında ilişki saptanmış ve ağrı sıklığının migren dizabilitesini etkileyen önemli bir etken olduğu bulunmuştur. Örneğin; İtalya'da migren hastalarının işyeri özürüllüğünün araştırıldığı bir çalışmada, migren hastalarında ağrı şiddeti ve ağrı sıklığının migren özürüllüğünü etkileyen en önemli faktörler olduğuna dikkat çekilmiştir (167).

Migrenin neden olduğu işyeri özürüllüğünü araştıran farklı çalışmalarda, özürüllüğü belirleyen en önemli etkenin ağrı şiddeti olduğu sonucuna varılmıştır (168).

Bizim çalışmamızda yapılan çalışmalara benzer şekilde atak sıklığı ile MIDAS arasında anlamlı ilişki saptanmış olup atak sıklığı arttıkça dizabilitenin de arttığı gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda;

1- Hastaların MIDAS ve HIT-6 skorlarında ilk enjeksiyondan itibaren düzelme izlenmekte olup, ağrı şiddeti ve sıklığında belirgin gerileme gözlemlendi.

2-Uygulamalar sonrası VAS, MIDAS ve HIT-6 test sonuçları ve aylık migren başağrılı gün sayıları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı.

3- Literatürde her üç değerlendirme yöntemini (VAS, MIDAS ve HIT 6) birlikte kullanan herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda üç skalayı (VAS, MIDAS ve HIT 6) birlikte kullanarak olgularımızın uygulama öncesi ve uygulama sonrası başağrılı

değerlendirildi. Bu elde edilen değerler ile BoNT/A uygulamasının günlük yaşam aktivitelerine olan olumlu etkisi görüldü.

4- Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalarda genellikle 1 uygulama yapıldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda farklı olarak 2 uygulama yapılmıştır, 1 ve 2. uygulamalar sonrasındaki sonuçlar da değerlendirilmiş ve oldukça anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde BoNT/A'nın kronik migren profilaksisinde etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir. Bu nedenle migren spesifik profilaktik tedavilere yanıt vermeyen, ağrı sıklığı ve şiddeti nedeniyle günlük yaşam aktiviteleri olumsuz etkilenen kronik migren tanılı olgularda BoNT/A'nın önemli ve etkili bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır.

VII. ÖZET

Kronik migren toplumun % 1,3-2,4'ünde görülen hem iş hem de özel hayattaki performansı etkileyen bir hastalıktır.

ICHD -IIR 2006 kriterlerine göre kronik migren; ayda 15 günden daha fazla ortaya çıkan, aşırı ilaç kullanımı olmadan 3 aydan uzun süren ve başka bir bozukluğa bağlanamayan, bunların en azından 8'inin migrenöz karakterde özellikler taşıdığı veya migrene özgü tedaviye yanıtı başağrısı olarak tanımlanmış ve daha önce 5 ve üzerinde migren atağı geçirmiş olması gerekliliği belirtilmiştir.

Bu tez çalışmasının amacı, kronik migren tanılı hastalarda Botulinum Nörotoksin tip A (BoNT/A) uygulamasının VAS, MIDAS VE HIT-6 testleri ile günlük yaşam aktivitelerine olan etkisinin değerlendirilmesidir.

Eylül 2012-Mayıs 2014 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniği başağrısı polikliniğine başvuran, migren tanısı almış, uygun süre ve dozda kullanılan migren spesifik profilaktik tedavilerden fayda görmemiş, takiplerinde, Uluslararası Başağrısı Topluluğunun ICHD -IIR 2006 kriterlerine göre kronik migren tanısı almış ve botulinum nörotoksin A uygulaması yapılmış 25 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaların dosyalarından; ilk başvuru, 1.ve 2. botulinum toksini uygulamaları sonrasında yapılan başağrısı şiddeti ve günlük yaşam aktivitelerini belirleyen VAS, MIDAS ve HIT -6 test sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara tedaviye başlamadan önce MIDAS (Migrene bağlı kayıp değerlendirme ölçeği), VAS (Vizüel analog ağrı skalası) ve HIT-6 testleri uygulandı. VAS skalası ile hastanın ağrısının şiddeti, MIDAS ölçeği ile migren atağının hastada oluşturduğu iş gücü kaybı ve ağrılı günlerin sıklığı ve HIT-6 anketi ile hastanın başağrısına bağlı olarak neler hissettiğini ve neleri yapamadığı değerlendirildi. Hastalara 12 hafta aralıklarla iki kez, PREEMPT protokolüne uygun olarak 155 U BoNT/A enjeksiyonu yapıldı. Her enjeksiyon sonrasında hastaların VAS, MIDAS ve HIT -6 test sonuçları belirlendi. Hastalar 12 hafta da bir kontrol ve uygulama için çağırılarak takipleri yapıldı. Hastaların başvuru sırasındaki test sonuçları, 1. ve 2

uygulama sonuçları ile karşılaştırıldı. Bu süre içinde hastalar başağrısı günlüğü ile izlendi.

Başvuru sırasında ve 1. ile 2.uygulamalar sonrası VAS, MIDAS, HIT-6 değerleri karşılaştırıldı ve bu karşılaştırmanın sonucunda da VAS, MIDAS ve HIT-6 değerlerinde tedavi sonrası belirgin azalma izlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($P<0,05$). Bu skalalar arasında korelasyon çalışması yapıldı ve 3 test arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Uygulama öncesi 3'er aylık dönemde aylık migren başağrılı gün sayısı ortalamaları, 1.uygulama ve 2. uygulama sonrası 3'er aylık dönem aylık migren başağrılı gün sayısı ortalama değerleri birbirleri ile tek tek karşılaştırıldı ve bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.($p=0,000$)

Çalışmamızın sonuçları daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde BoNT/A'nın kronik migren profilaksisinde etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir. Bu nedenle migren spesifik profilaktik tedavilere yanıt vermeyen, ağrı sıklığı ve şiddeti nedeniyle günlük yaşam aktiviteleri olumsuz etkilenen kronik migren tanılı olgularda BoNT/A'nın önemli ve etkili bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır.

VIII. ABSTRACT

Chronic migraine which has seen in %1.3-2.4 of the community is a disease affecting the performance of both business and private life.

According to the ICHD-II 2006 criteria chronic migraine has been defined as headache emerging more than 15 days in month, longer than 3 months without excessive use of drugs, and can not be attributed to another disorder, of which at least of 8 that carries migrainous characteristics or with migraine-specific treatment response and in the requirement of having 5 or more migraine attacks previously.

The purpose of this thesis to evaluate the impact of application of Botulinum Neurotoxin type A (BoNT / A) with VAS, MIDAS and HIT-6 tests to patients diagnosed with chronic migraine to their daily activities

25 patients who applied to the neurology clinic of Celal Bayar University School of Medicine, diagnosed with migraine, not benefit from the specific prophylactic treatment of migraine used with appropriate period and the dose, diagnosed with chronic migraine according to II 2006 criteria of International Headache Society of ICHD, and botulinum neurotoxin application has been made were retrospectively evaluated between September 2012 and May 2014. VAS, MIDAS and HIT-6 test results which determines the severity of headache and activities of daily living after the first and second botulinum toxin application from the files of these patients were evaluated retrospectively. MIDAS (Migraine-associated loss assessment scale), VAS (visual analogue pain scale) and HIT-6 tests were performed to all patients included in the study before initiating the therapy. 155 BoNT / A injection was made to the patients appropriate with the protocol of PREEMPT twice at 12-week intervals. VAS, MIDAS and HIT-6 test results of patients were determined after each injection. Patients were monitored once at 12 weeks for the control and application. Test results of patients during admission were compared with the results of first and second applications. During this period, patients were followed by headache diary.

VAS, MIDAS and HIT-6 values were compared during admission and after first and second applications, and in the result of this comparison, a significant reduction has been observed in VAS, MIDAS and HIT-6 values, and this difference was statistically significant ($P < 0.05$). Correlation study has been made between these scales and a significant correlation is revealed between these 3 tests.

The averages of monthly migraine days with headache in 3 months period prior to application and the averages of monthly migraine days with headache in 3 months period after first and second application are compared one by one with each other and a significant correlation is found between these values ($p = 0,000$).

The results of our study have shown that BoNT/A is an effective and safe treatment option for chronic migraine prophylaxis similar to the results of earlier studies. Therefore, BoNT/A should be considered as an important and effective option in the cases of a diagnosed with chronic migraine which not respond to the specific prophylactic treatment and affect the activities of daily life due to pain frequency and severity.

IX. KAYNAKLAR

- 1- *Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2 nd edition. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1) : 16-151.*
- 2- *Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T,Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia 2007; 27:193-210.*
- 3- *WHO. Atlas of headache disorders and resources in the world. Geneva:2011*
- 4- *Ropper AH, MA Samuels. Adam's and Victor's Principles of Neurology. Ninth Edition. Çeviri editörü: Murat Emre: 144-167, 2011*
- 5- *Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in clinical practice. Isis Medical Media, 1998; 1–7*
- 6- *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Nöroloji Dergisi Başağrsı Özel Sayısı Cilt:1, Sayı:2, Ağustos 2003.*
- 7- *Rowland LP: Merritt's textbook of neurology. 9th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins. 1995; 839*
- 8- *Adams and Victor, 2001:175-204*
- 9- *Silberstein SD ve ark (Eds). Atlas of Migraine and Other Headaches. Second Ed. London and New York: Taylor and Francis Group, 2005*
- 10- *Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for theEurolight project. J Headache Pain 2010; 11:289-299.*
- 11- *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-typeheadache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. J Headache Pain 2012; 13:147-157*

- 12- Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ (editors). *Headache in clinical practice. Historical Introduction. 1. Baskı*, London: Medical Media Ltd, 1998; 1-8.
- 13- Dowson A, Jagger S. *The UK migraine patient survey: quality of life and treatment. Curr Med Res Opin* 1999; 15: 241-253.
- 14- Vural O. *Baş ağrıları özel sayısı. Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2003; 2: 85-126.
- 15- Pietrobon D. *Migraine: new molecular mechanisms. Neuroscientist* 2005; 11: 373-386.
- 16- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, *The American Migraine Prevalence and Prevention Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology* 2007; 68:343-349.
- 17- Querioz LP, Barea LM, Blank N. *An epidemiological study of headache in Florianopolis, Brazil. Cephalalgia* 26:122-7, 2006
- 18- Stewart WF, Linet MS, Celentano DD et al. *Age and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. Am J Epidemiol* 1993; 34: 1111-20
- 19- Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, Palotie A, Ophoff R. *Migraine: a complex genetic disorder. Lancet Neurol* 2007; 6: 521-532
- 20- Stewart WF, Bigal ME, Kolodner K, Dowson A, Liberman JN, Lipton RB. *Familial risk of migraine: variation by proband age at onset and headache severity. Neurology. 2006 Feb 14;66(3):344-8*
- 21- Kaja S1, Van de Ven RC, Broos LA, Frants RR, Ferrari MD, Van den Maagdenberg AM, Plomp JJ. *Severe and progressive neurotransmitter release aberrations in familial hemiplegic migraine type 1 Cacna1a S218L knock-in mice. J Neurophysiol. 2010 Sep;104(3):1445-55.*
- 22- Pietrobon D. *Familial hemiplegic migraine. Neurotherapeutics* 2007; 4: 274-284.

- 23- Gardner KL. *Genetics of migraine: an update. Headache* 2006; 46:19-24
- 24- Pizza V1, Agresta A, Agresta A, Lamaida E, Lamaida N, Infante F, Capasso A. *Migraine and genetic polymorphisms: an overview. Open Neurol J.* 2012;6:65-70
- 25- Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. *The estrogen receptor 1G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups. Neurogenetics* 5(2):129-33, 2004
- 26- Strassman AM, LevyD. *Response properties of dural nociceptors in relation to headache. J Neurophysiol* 2006; 95:1298-1306.
- 27- Parsons AA, Strijbos PJ. *The Neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 73-77
- 28- Johnson K, Bolay H. *Neurogenic inflammatory mechanisms in migraine. In 'The Headaches, 3rd Edition Edited By: alesen J, Goadsby P, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, and Welch KA. Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 309-19.*
- 29- Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. *Neurobiology of migraine. Neuroscience.* 2009;161(2):327–341
- 30- Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz. *Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nature Medicine* 2002; 8: 136-14
- 31- Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. *Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. Nat Rev Neurosci.* 2011;12(10):570-84
- 32- Bolay H, Moskowitz MA. *The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache. Rev Neurol (Paris)* 2005; 161(6-7): 655-657.

- 33- Hadjikhani N et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4687-92
- 34- Dalkara T, Zervas NT, Moskowitz MA. From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurol. Sci.* 2006;27(Suppl 2):86–90
- 35- Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Kocak E, Sen ZD, Dalkara T. Spreading Depression Triggers Headache by Activating Neuronal Panx1 Channels. *Science.* 2013;339(6123):1092–1095
- 36- Zhang X, Levy D, Noseda R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of Meningeal Nociceptors by Cortical Spreading Depression: Implications for Migraine with Aura. *J. Neurosci* 2010; 30:8807-8814
- 37- Yalçınkaya D, Bolay H. Primer başağrısı mekanizmaları. *Clinic Medicine, Başağrısı özel sayısı.* 2008: 9-13
- 38- Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Libionka W, Han X, Nedergaard M. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat Neurosci* 2006; 9:260-267.
- 39- Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen I, Chiarugi A, Sanchez del Rio M, Letourneau R, Theoharides TC, Waeber C, Moskowitz MA. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain* 2001; 124:2490-2502.
- 40- Cosentino G, Fierro B, Vigneri S, Talamanca S, Palermo A, Puma A, Brighina F. Impaired glutamatergic neurotransmission in migraine with aura? Evidence by an input-output curves transcranial magnetic stimulation study. *Headache* 2011; 51:726-733
- 41- Russel MB, Iverson HK, Olesen J. Improved description of the migraine aura with a headache diary. *Cephalalgia* 1994; 14:107–117.
- 42- Vahlquist B. Migraine in children. *IntArchAllergy* 1955; 7:348-355.
- 43- Ad Hoc Committee on Classification of Headache of the National Institute of Health. Classification of headache. *JAMA* 1962; 179:717-718.

- 44- *Prensky AL, Sommer D. Diagnosis and treatment of migraine in children. Neurology 1979; 29:506-510.*
- 45- *Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia 1988; 8(suppl 7):1-96*
- 46- *ICD-10 Guide for Headaches. Guide to the Classification, Diagnosis and Assessment of Headaches in Accordance with the Tenth Revision of the International Classification of Diseases and Related Health Problems and its Application to Neurology. Cephalalgia 1997; 17(Suppl 19):1-91.*
- 47- *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24(Suppl 1):9-160*
- 48- *Raskin NH. Migraine and Headache. In Merit's Neurology. Ed: Rowland LP. Tenth Edition Lippincott Williams & Wilkins: 807-10, 2000*
- 49- *Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in Clinical Practice. Second edition. ISIS Medical Media. Oxford: 11-91, 1998*
- 50- *Evans RW, Mathew MT. Handbook of Headache. Lippincott Williams & Wilkins. Second Edition. Çeviri Editörü: Mustafa Ertas: 28-60, 1999*
- 51- *De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. Nat Genet 33(2): 192-6, 2003*
- 52- *Kozubski W. Basilar-type migraine: pathophysiology, symptoms and signs, and treatment. Neurol Neurochir Pol 2005; 34: 65-67.*
- 53- *Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (editors). Neurology in Clinical Practice, Third Edition, Vol 2. Philadelphia: Elsevier, 2004*
- 54- *Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Gobel 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

- 55- *Manack A, Turkel C, Silberstein S, MD, The Evolution of Chronic Migraine: Classification and Nomenclature, Headache: The Journal of Head and Face Pain. Volume 49, Issue 8, September 2009, pages 1206–1213*
- 56- *Silberstein SD, Lipton RB. Goadsby PJ. Headache in Clinical Practice, Second Edition. ISISs Medical. Media Oxford; 2002; 102-103*
- 57- *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.*
- 58- *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*
- 59- *Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. Headache 2008; 48:16-25.*
- 60- *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*
- 61- *Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81:428-432.*
- 62- *Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology 2008; 71:559-566.*
- 63- *Lipton RB. Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology. Headache 2011; 2:77-83.*

- 64- Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache* 2008; 48:7-15.
- 65- 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.
- 66- Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47:614-624.
- 67- Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, Lipton RB, AMPP Group. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers. *Neurology* 2008; 70:1525-1533.
- 68- Porter A, Gladstone JP, Dodick DW. Migraine and white matter hyperintensities. *Curr Pain Headache Rep* 2005; 9:289-293.
- 69- Limmroth V, Biondi D, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate in patients with episodic migraine: reducing the risk for chronic forms of headache. *Headache* 2007; 47:13-21
- 70- 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.
- 71- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30:793-803.
- 72- 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*
- 73- *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*
- 74- *Mathew N, Jaffri S. A double-blind comparison of Onabotulinumtoxin A (BOTOX) and topiramate (topamax) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. Headache 2009; 49:1466-1478*
- 75- *Stephen D Silberstein, Richard Lipton, Peter J Goadsby, Headache in clinical practice, 2002*
- 76- *Parsons AA, Strijbos PJ. The Neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. Curr Opin Pharmacol 2003; 3: 73-77*
- 77- *Haque DB, Rahman DK, Hoque DA, Hasan DA, Chowdhury DR, Khan DS, Alam DM, Habib PM, Mohammad PQ. BMC Neurol. 2012 Aug 25;12(1):82. [Epub ahead of print] Precipitating and relieving factors of migraine versus tension type headache.*
- 78- *Karli N, Zarifoglu M, Calisir N, Akgoz S. Comparison of preheadache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: do they share similar clinical pathophysiology? Cephalalgia, 2005; 25: 444-451*
- 79- *Araz N, Bulbul S. Use of complementary and alternative medicine in a pediatric population in southern Turkey. Clin Invest Med 2011; 34:21-9*
- 80 - *Üçler S, Coşkun O, Inan LE, Kanatli Y. Cold Therapy in Migraine Patients: Open-label, Non-controlled, Pilot Study. Evid Based Complement Alternat Med 2006; 3:489-493.*

- 81- Ashkenazi A, Levin M. Greater occipital nerve block for migraine and other headaches: is it useful? *Curr Pain Headache Rep* 2007a;11:231-235.
- 82- Takmaz SA, Inan N, Uçler S, Yazar MA, Inan L, Başar H. Greater occipital nerve block in migraine headache: preliminary results of 10 patients. *Agri*. 2008 Jan;20(1):47-50.
- 83 - Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlof C, Diener HC, Ferrari MD, Goadsby PJ, Guidetti V, Jones B, Lipton RB, Massiou H, Meinert C, Sandrini G, Steiner T, Winter PB, International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia* 2000; 20:765-786
- 84 - Rizzoli PB. Acute and Preventive Treatment of Migraine. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012; 18:764-782
- 85- Migraine Headache: Options for Acute Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2005;5:86–92.
- 86- 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.
- 87- 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; 358:1668-1675.
- 88- Diamond M, Hettiarachchi J, Hilliard B, Sands G, Nett R. Effectiveness of eletriptan in acute migraine: primary care for Excedrin nonresponders. *Headache* 2004; 44:209-216.)
- 89- Pascual J, Cabarrocas X. Within-patient early versus delayed treatment of migraine attacks with almotriptan: the sooner the better. *Headache* 2002;42:28-31.

- 90- Cady R, Martin V, Mauskop A, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda F. Efficacy of rizatriptan 10 mg administered early in a migraine attack. *Headache* 2006; 46:914-924
- 91- Ferrari MD. How to assess and compare drugs in the management of migraine: success rates in terms of response and recurrence. *Cephalalgia* 1999; 19(Suppl 23):2-8
- 92- Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol* 2004;11:671-677.
- 93- Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, Alexander WJ, Spruill SE, Barrett PS, Lener SE. Sumatriptan naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007; 297:1443-1454
- 94- Evers S, Gralow I, Bauer B, Suhr B, Buchheister A, Husstedt IW, Ringelstein EB. Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidmiologic study. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22:201-206.
- 95- Schulman E, Dermott K. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan nonresponsive migraineurs. *Headache* 2003; 43:729-733.
- 96 - Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, Bijur PE, Esses D, Solorzano C, Gallagher EJ. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology* 2005; 64:463-468.
- 97- Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Neurol Clin* 2009; 27:429-443
- 98- Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment 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; 78:1337-1345.*
- 99- *Silberstein SD. Emerging target-based paradigms to prevent and treat migraine. Clin Pharmacol Ther 2013; 93:78-85.*
- 100- *Bolay H, Ertas M. Advances in migraine treatment. CML-Neurology 2011;27:101-113.*
- 101- *Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. Ann Neurol 2006; 59:652-661*
- 102- *Linde K, Rosznagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD003225.*
- 103- *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*
- 104- *Ramadan NM. Prophylactic migraine therapy: mechanisms and evidence. Curr Pain Headache Rep 2004; 8:91-95.*
- 105- *Evans RW, Rizzoli P, Loder E, Bana D. Beta-blockers for migraine. Headache 2008; 48:455-460.*
- 106- *Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in Migraine Prophylaxis. Arch Neurol 1979; 36:695-699.*
- 107- *Ertas M. Migren tedavisi. İ.U. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi 2002; 30:51-54.*
- 108- *Punay NC, Couch JR. Antidepressants in the treatment of migraine headache. Curr Pain Headache Rep 2003; 7:51-54.*
- 109- *d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. Headache 1999; 39:716-719*

- 110- Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107:44-48
- 111- Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005; 45:144-152
- 112- Krymchantowski, da Cunha Jevoux, 2012:129-132
- 113- Shaygannejad, Janghorbani, Ghorbani, Ashtary, Zakizade ve Nasr, 2006:642-648
- 114- 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.
- 115- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Brandes JL, Bigal M, Saper J, Ascher S, Jordan DM, Greenberg SJ, Hulihan J, Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47:170-180.
- 116- Mathew NT, Rapaport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001; 41: 119-128
- 117- 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
- 118- Luo N, Di W, Zhang A, Wang Y, Ding M, Qi W, Zhu Y, Massing MW, Fang Y. A randomized, one-year clinical trial comparing the efficacy of topiramate, flunarizine, and a combination of flunarizine and topiramate in migraine prophylaxis. *Pain Med* 2012; 13:80-86.

- 119- Koehler PJ, Tfelt-Hansen PC. History of methysergide in migraine. *Cephalalgia* 2008; 28:1126-1135.
- 120- Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-centre, placebo-controlled and double blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16:257-263.
- 121- Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, Evers S, Straube A, Schumacher H, Davidai G. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2009; 29:921-927
- 122- Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol* 2004; 51:89-97
- 123- Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM, Wilks K, Mauskop A. *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004; 63:2240-2244.
- 124- Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO₂-extract (MIG-99) in migraine prevention--a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2005; 25:1031-1041
- 125- Jankovic J, Brin MF. Botulinum toxin: Historical perspective and potential new indications. In Nathaniel H. Mayer, David M. Simpson eds. *Spasticity: Etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin*, We move, 2002:100-109
- 126- Schantz EJ. Historical Perspective. In: Joseph Jankovic, Mark Hallett. *Therapy with Botulinum toxin*, New York: Marcel Dekker:1994
- 127- Aoki KR, Ismail M, Liu DT. Botulinum Toxin Type A: From Toxin to Therapeutic Agent. *Eur. J of Neurol* 1997, 4 (suppl 2):1-3
- 128- Naumann M, Toyka KV, Moore P. History and current applications of botulinum toxin – from poison to remedy. In Peter Moore, Marcus

Naumann, eds. *Handbook of botulinum toxin treatment*, 2nd ed. Blackwell Science Ltd. Massachusetts, 2003:3-8.

- 129- Dressler D, Saberi F.A. *Botulinum toxin: Mechanisms of action. European Neurology* 2005;53:3-9
- 130- Jankovic J. *Botulinum toxin in clinical practice. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75: 951-957
- 131- Dolly O. *Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. Headache* 2003; 43:16-24.
- 132- de Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. *Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:3200-2305.
- 133- Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. *Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. Pain* 2004; 107:125-133.
- 134- Aoki KR. *Pharmacology and immunology of botulinum neurotoxins. Int. Ophthalmol Clin* 2005; 45:25-37.
- 135- Meng J, Wang J, Lawrence G, Dolly JO. *Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential. J Cell Sci* 2007; 120:2864- 2874
- 136- Durham PL, Cady R, Cady R. *Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. Headache* 2004; 44:35-42.
- 137- Gazerani P, Pedersen NS, Staahl C, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. *Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. Pain* 2009; 141:60- 69

- 138- Gazerani P, Staahl C, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. The effects of Botulinum Toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain* 2006; 122:315-325.
- 139- Colhado OC, Boeing M, Ortega LB. Botulinum toxin in pain treatment. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009;59(3):366-81
- 140- Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000; 40:445-450.
- 141- Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C: Botox CDH Study Group. Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Headache* 2005; 45:293-307.
- 142- Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM, Christie SN, Degryse RE, Turkel CC: BoNTA-039 Study Group. Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1126-1137
- 143- Freitag FG, Diamond S, Diamond M, Urban G. Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of choronic migraine without medication overuse. *Headache* 2008; 48:201-209.
- 144- Mathew NT. The prophylactic treatment of chronic daily headache. *Headache* 2006; 46:1552-64.
- 145- Rahimtoola H, Buurma H, Tijssen CC, Leufkens HG, Egberts AC. Migraine prophylactic medication usage patterns in the Netherlands. *Cephalalgia* 2003; 23:293-301.
- 146- Mauskop A. Botulinum neurotoxin in the treatment of headache disorders. *Handb. Clin Neurol* 2010; 97:217-232.
- 147- Gerwin R. Treatment of chronic migraine headache with onabotulinumtoxinA. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15:336-338.

- 148- Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995;45(9):1743-6
- 149- Pena MA, Alam M, Yoo SS. Complications with the use of botulinum toxin type A for cosmetic applications and hyperhidrosis. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26(1):29-33
- 150- Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, Sawyer J. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999;53 (5):988 doi: 10.1212/WNL.53.5.988.)
- 151- Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, Sawyer J, Lee C, Liberman JN. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain* 2000;88:41-52.
- 152- Ertaş M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, Inan L, Idiman F, Sarica Y, Selçuki D, Sirin H, Oğuzhanoğlu A, Irkeç C, Ozmenoğlu M, Ozbenli T, Oztürk M, Saip S, Neyal M, Zarifoğlu M; Turkish MIDAS group. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache*. 2004;44(8):786-93
- 153- Mayda Domaç F, Boylu E, Adıgüzel T, Özden T. Migrenli olgularda dizabilitenin MIDAS ölçeği ile değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Dergisi* 2012;14(1):10-3.
- 154- Coeytaux, RR; Kaufman, JS; Chao, R; Mann, JD; Devellis, RF. Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2006;59:374-380.
- 155- Bjorner JB, Kosinski M, Ware JE., Jr Using item response theory to calibrate the Headache Impact Test (HIT™) to the metric of traditional headache scales. *Qual Life Res* 2003;12: 981-1002

- 156- Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res* 2003; 12: 963–974.
- 157- M Yang, R Rendas-Baum, SF Varon, M Kosinski. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. Feb 2011; 31(3): 357–367.
- 158- Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006;26:742-746.
- 159- Aurora SK, Dodick DW, Diener H-C, DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB, Silberstein SD. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand* 2014; 129: 61–70
- 160- Álvaro-González LC, Fernández-García JM, Aranzábal-Alustiza I, Castillo-Calvo B, Iriando-Etxenagusia I, Rodríguez-Antigüedad A; Botulinum toxin A in chronic refractory migraine: premarketing experience. *Rev Neurol*. 2012 Oct 1;55(7):385-91
- 161- Aydınlar ve ark. Migren Tedavisinde Botulinum Toksini, Nöropsikiyatri Arşivi 2013;50 Özel Sayı 1:36-40
- 162- Kuan-Hsiang Lin, Shih-Pin Chen, Jong-Ling Fuh, Yen-Feng Wang, Shuu-Jiun Wang, Efficacy, safety, and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: A retrospective study, *Journal of the Chinese Medical Association* 77 (2014) 10-15
- 163- Gedikoğlu U, Coşkun O, İnan LE, Üçler S, Tunç T, Emre U. Validity and reliability of Turkish translation of Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire in patients with migraine. *Cephalalgia*. 2005;25(6):452-6
- 164- HIT-6 and MIDAS as measures of headache disability in a headache referral population. Sauro KM, Rose MS, Becker WJ, Christie SN, Giammarco R, Mackie GF, Eloff AG, Gawel MJ. *Headache*. 2010 Mar;50(3):383-95

- 165- *Comparison of validity and reliability of the Migraine disability assessment (MIDAS) versus headache impact test (HIT) in an Iranian population.* Ghorbani A, Chitsaz A. *Iran J Neurol.* 2011; 10(3-4): 39–42
- 166- *MIDAS and HIT-6 French translation: reliability and correlation between tests.* Magnoux E, Freeman MA, Zlotnik G. *Cephalalgia* January 2008 28 26-34
- 167- *D'Amico D, Genco S, Perini F. Workplace disability in migraine: an Italian experience.* *Neurol Sci* 2004;25:251-252
- 168- *Vadikolias K, Heliopoulos I, Tripsianis G, Achtopoulos A, Artemis N, Piperidou H, Milonas I. Headache-related work disability in young men.* *J Headache Pain.* 2002;3:87-92