



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

EPİZODİK MİGRENİN PROGRESYONUNDA VE KRONİKLEŞMESİNDE
RİSK FAKTÖRLERİ: 1 YILLIK PROSPEKTİF KLİNİK GÖRÜŞMEYE
DAYALI ÇALIŞMA

Dr. MERAL SEFEROĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2010



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

EPİZODİK MİGRENİN PROGRESYONUNDA VE KRONİKLEŞMESİNDE
RİSK FAKTÖRLERİ: 1 YILLIK PROSPEKTİF KLİNİK GÖRÜŞMEYE
DAYALI ÇALIŞMA

Dr. Meral SEFEROĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Necdet KARLI

BURSA-2010

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
1. Tarihçe.....	6
2. Başağrısı sınıflama ve tanısı	7
3. Migren Genetiği ve Patofizyolojisi.....	9
3.1. Migren genetiği.....	10
3.2. Migren Patofizyolojisi.....	10
4. Kronik Günlük Başağrısı ve Kronik Migren	21
4.1. İlaç Aşırı Kullanımına Bağlı Başağrısı Patofizyolojisi.....	23
4.2. Migrenin Kronikleşmesindeki Patofizyolojik süreç.....	24
4.3. Anatomik progresyon.....	26
4.3. Migren progresyonu için potansiyel mekanizmalar.....	27
Gereç ve Yöntem.....	29
Bulgular	31
Tartışma ve Sonuç.....	42
Kaynaklar.....	51
Ekler.....	59
Ek-1 Migren tanı kriterleri.....	59
Ek-2 Başağrısı sorgulama formu.....	67
Ek-3 Başağrısı günlüğü.....	70
Teşekkür.....	71
Özgeçmiş.....	72

ÖZET

Geçmişte tekrarlayıcı bir hastalık olarak kabul edilen migrenin günümüzde ataklarla seyreden kronik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Migrenin progresyonu kronik günlük baş ağrısı (KGB) ile sonuçlanabilir. Migrenin progresyonunu engellemek veya KGB'na dönüşen olguların etkin tedavisini sağlamak, epizodik migrenden (EM) KGB'a dönüşüme neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi ile mümkündür. Çalışmamızda hastaların baş ağrısı ve sosyodemografik özelliklerinin, migrenin progresyonu ve kronikleşmesi üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

Eylül 2008 ile Eylül 2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Baş ağrısı Polikliniğine başvurup ICHD 2004 sınıflamasına göre epizodik migren tanısı konulan ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalayamayı kabul eden 180 hasta çalışmaya alındı. Olgular çalışmanın başında ve daha sonra da 1, 3, 6, 9 ve 12. aylardaki yüz yüze klinik görüşmelerle prospektif olarak takip edildi. Hastalara baş ağrısı günlüklerini doldurarak tarihleri belirlenmiş kontrollere gelmeleri söylendi. Her bir hasta için, demografik faktörler (cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, eğitim düzeyi, medeni durum, çalışma durumu), sosyal özellikler (kafein/çay kullanımı, sigara, alkol kullanımı, beslenme şekli, düzenli egzersiz durumu), eşlik eden hastalıklar ve baş ağrısı özelliklerini içeren toplam 120 değişken incelendi.

Çalışmaya toplam 180 (%9'u erkek, %91'i kadın) hasta alındı. Bir yıllık takibin sonunda hastalar Grup 1(epizodik migren hastaları) ve Grup 2(kronik günlük baş ağrısı geliştiren hastalar) olarak iki gruba ayrıldı. Toplam 32 (%17,7) hastada 1 yıllık takip süresince KGB gelişti ve bunların %2,2'sini kronik migrenli hastalar oluşturuyordu. Literatürle uyumlu olarak düşük eğitim seviyesi, başlangıçtaki ağrılı gün sayısının yüksek olması, aşırı analjezik kullanımı, allodini, eşlik eden psikiyatrik hastalık, artmış vücut kitle indeksinin Grup 2'de Grup 1'den fazla olduğu tespit edildi. İlgili çekici olarak sigara kullananlarda kronik migren gelişimi daha az bulundu. Migren kronikleşmesi

ve progresyonu için bilinen risk faktörlerinin dışında ≥ 4 bardak/gün çay tüketimi ve baharatlı beslenme de risk faktörleri olarak bulundu.

Baş ağrısı çalışmalarında yüz yüze klinik görüşme ve yüz yüze takip yöntemi altın standart yöntemlerdir. Bu nedenle çalışmamız baş ağrısı literatürüne değerli ve güvenilir bilgiler sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Migren, kronik günlük baş ağrısı, aşırı ilaç kullanımı baş ağrısı, kronik migren, risk faktörleri.

SUMMARY

Predictors for Progression and Chronification of Episodic Migraine: A One Year Prospective Face to Face Follow-up Study

Migraine, which was seen as a purely episodic disorder in the past has been accepted as a chronic disorder with episodic manifestations. Progression of migraine may result in chronic daily headache (CDH) (≥ 15 days/month). Prevention of its progression or effective treatment of CDH patients is possible with determination of risk factors causing transformation of episodic migraine into CDH. In this study, we aimed to evaluate the effects of sociodemographical and headache characteristics of patients on the progression and chronification of migraine.

One hundred eighty consecutive patients, admitted to the Uludag University Medical Faculty Neurology Department Headache Outpatient Clinic between September 2008 and September 2009 and diagnosed as episodic migraine (< 15 days/month) according to ICHD 2004 criteria and agreed to sign the written consent form were enrolled in the study. The patients were evaluated at baseline and then prospectively during face-to-face follow-up visits at month 1, 3, 6, 9, and 12. Patients were asked to fill out headache diaries on daily basis and come for the scheduled follow-up visits. We analyzed 120 parameters including the effects of demographical factors (sex, age, body mass index, educational level, marital status, employment), social features (caffeine/tea use, smoking, alcohol consumption, diet, regular exercise), comorbid medical illnesses and headache characteristics for each patient.

A total of 80 (91% female, 9% male) migraine patients were enrolled in the study. At the end of the follow-up period, patients were classified into Group 1 (EM patients), Group 2 (patients with CDH). Thirty-two (%17,7) patients developed chronic daily headache (≥ 15 days/month) (CDH). Four of 32 (%2,2) these CDH patients had chronic migraine headache. In line with

the literature, low educational level, high number of headache days at baseline, medication overuse, allodynia, comorbid psychiatric disease, increased body mass index were significantly more in Group 2 than Group 1. Interestingly, smoking was less in Group 2 patients than Group 1. Other than known risk factors for chronification and progression hot and spicy diet, consumption of ≥ 4 cups of tea/day were also determined as risk factors.

Face to face evaluation and follow-up is gold standard in headache studies. There for this study provided a valuable and reliable approach to the headache knowledge.

Key words: Migraine, chronic daily headache, medication overuse headache, chronic migraine, risk factors.

GİRİŞ

Migren, sık görülen, epizodik ataklarla seyreden, nörolojik, otonomik, gastrointestinal semptomların çeşitli kombinasyonlarının bir arada görülebildiği primer baş ağrısı bozukluğudur. Migren erişkin popülasyonun %10'dan fazlasını etkilemektedir (1). Migrenin yaşam boyu prevalansı kadınlarda %15-25, erkeklerde ise % 6-9 olarak bildirilmektedir(2, 3). Türkiye'de 1998'de Zarifoğlu ve ark. (4), 2008'de Ertaş ve ark. (5) tarafından yapılan baş ağrısı epidemiyolojisi çalışmasında migren prevalansı %16, olarak bulunurken Karlı ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada ise çocuklarda migren prevalansı %14,5 olarak bulunmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre migren dünyada ağır iş görmezliğe yol açan ilk 20 hastalık arasında yer almaktadır (7). Genel popülasyonda KGB'nin prevalansı ortalama %3-4'tür. Ergen veya çocukluk çağındaki prevalans daha düşük olup; ortalama %1-2 kadardır. Yaşlılardaki prevalansı, genel yetişkin popülasyonda görülene benzerdir (8, 9).

Yapılan çalışmalar ile epizodik bir hastalık olduğu düşünülen migrenin epizodik belirtilerle giden kronik bir sendrom olduğu düşüncesi giderek yerleşmiştir. Bazı migren hastalarının atakları klinik olarak progresyon gösteren bir hastalık gibi giderek sıklaşır neredeyse günlük hale gelir (10). Bu durum kronik migren (KM) olarak isimlendirilir. Kronik migren ICHD 2004 sınıflamasında migren komplikasyonları alt başlığı içinde yer almaktadır (11) ve kronik günlük baş ağrılarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Popülasyon bazlı çalışmalarda KM prevalansının %2,4'e kadar yükseldiği ve %30-80 oranında ilaç aşırı kullanımının bu tabloya eşlik ettiği bildirilmektedir (10, 12-14). Kronik migren tedavisi zor ve uzun bir süreç olup insanların yaşam kalitesini, iş ve sosyal yaşantısını etkileyen bu nedenle de toplumsal yükü oldukça fazla olan bir hastalıktır.

Kronik günlük baş ağrısı terimi ayda 15 gün ve üzerinde olan, en az 3 aydır devam eden herhangi tipte baş ağrıları için kullanılmaktadır. KGB, primer (altta yatan bir bozukluğa atfedilemeyen) ya da sekonder (altta yatan

bir bozukluğa atfedilen) olabilir. Primer KGB, 4 saatten kısa süreli (kronik küme başağrısı, kronik paroksizmal hemikraniya ve hipnik başağrısı gibi) ve daha uzun süreli başağrısı tiplerine ayrılmıştır. Uzun süreli tipler, kronik gerilim tipi ve kronik migrenöz başağrısı ve daha az oranda hemikrania continua ve yeni günlük süreğen başağrısını içerir. Toplumdaki çoğu KGB hastası, kronik migren (%60) veya kronik gerilim tipi(%30) başağrısına sahiptir (15). KM tanısı koyarken “ilaç aşırı kullanım başağrısı” (İAKB) tanısını dışlamak gerekmektedir. Ayda 15 gün ve üzerinde başağrısı olan olgular eğer ilaç aşırı kullanımı da eşlik ediyorsa hem “muhtemel İAKB” hem de “muhtemel KM” tanılarını alır. Ayırıcı tanı yapmak için olgular aşırı kullanımı olan ilaç kesildikten sonra 2 ay süreyle izlenir. Başağrısı “günlük” özelliğini kaybeder ve düzelme gösterir ise tanı İAKB, herhangi bir değişiklik olmaması durumunda ise tanı KM olacaktır (15).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda epizodik başağrıların ve migrenin KGB'a progresyonunda etkili görülen risk faktörleri bildirilmiştir. Bu risk faktörlerini değiştirilebilir ve değiştirilemeyen faktörler olarak iki grupta ele alınmaktadır (15-19). Risk faktörleri tablo-1'de verilmiştir.

Tablo-1: Migren kronikleşmesinde risk faktörleri.

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri:	Değiştirilebilir Risk Faktörleri:
Yaş	Atak sıklığı
Kadın cinsiyet	Ağrılı gün sayısı
Medeni durum	Analjezik aşırı kullanımı
Eğitim seviyesi	Stresli yaşam olayları
Sosyoekonomik düzey	Obezite
Genetik	Horlama
	Uyku problemleri
	Komorbid ağrı durumları
	Baş-boyun travması
	Sigara içme
	Kafein tüketimi

Kronik günlük başağrısı kadınları erkeklerden 2 kat daha fazla etkiler. KGB'nın prevalansı, menapoz sonrasında bile kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Çocukluk çağı veya ergenlerde KGB hakkında cinsiyet bazındaki veriler az olmasına rağmen ergen kızlarda daha yüksek prevalansa sahip olduğu öne sürülmektedir (15). KGB'nın prevalansı sosyoekonomik düzey ile ters orantılıdır. Daha düşük sosyoekonomik düzeyin, KGB prevalansı veya insidansı için sadece bir risk faktörü olmadığı ayrıca daha kötü prognozla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (9, 14, 20-22). ABD'de yapılan prospektif bir çalışmada, hali hazırda evli olan olguların, temelde KGB açısından, daha düşük riske sahip olduğu ve takipte daha iyi prognoz gösterdikleri görülmüştür (9).

Yapılan bir çalışmada migren başağrılı hastalar bir yıl boyunca izlenerek, KM geliştiren ve geliştirmeyen olguların başlangıçtaki özellikleri karşılaştırılmıştır. Progresyon için en önemli risk faktörlerinden biri başlangıçtaki atak sıklığı ve ağrılı gün sayısı olarak bulunmuştur. Ayda en az üç atak geçirenlerin riskli grupta olduğu gözlemlenmiş ve atak sıklığındaki artışla orantılı olarak riskin artış gösterdiği sonucuna varılmıştır (9). Bu durumda tekrarlayan ağrı ataklarının mı yoksa biyolojik değişikliklerin mi santral sensitizasyona, serbest radikallerin oluşumuna ve beyin, beyin sapındaki değişikliklere neden olarak migrenin progresyonuna neden olduğu henüz açık değildir (23).

Obezite ve primer başağrısı sıklığı arasındaki ilişki ile ilgili yapılmış birçok popülasyon bazlı çalışma bulunmaktadır (9, 24-27). Scher ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada obez olgular için normal kilolu olgular ile karşılaştırıldığında KGB'nın 1 yıllık insidansında riskin beş kat arttığı gösterilmiştir. Yapılmış olan iki büyük epidemiyolojik çalışmada; normal kilodaki migren hastalarının %4,4'nün ayda 10-14 gün sıklığında başağrısı atakları var iken aşırı kilolu grupta bunun %5,8'e, obez grupta %13,6'ya ve aşırı obez grupta %20,7'ye yükseldiği görülmüştür (24). Obezite KGB ile komorbid olarak bulunmaktadır ve KGTBA'na göre KM için daha güçlü bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (25).

Horlama başağrısı progresyonu ilişkisi vaka kontrol ve popülasyon çalışmaları ile incelenmiştir. KGB olan hastalarda kontrol hastalarına kıyasla daha fazla (günlük) horlama görülmüştür. Bu ilişkinin, başağrısı tipi ve ileri yaş, obezite, erkek cinsiyet gibi, uyku apnesi ve horlama ile ilişkili olduğu bilinen faktörlerden bağımsız olduğu düşünülmektedir (28). Popülasyon bazlı bir çalışmada, genel uyku problemleri aynı zamanda KGB ile ilişkili bulunmuştur (29).

KGB'nin diğer ağrı sendromları ile eş zamanlı oluştuğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (30). Örneğin bir Norveç çalışmasında KGB'li olguların, KGB olmayan olgulardan 4 kat daha fazla kas iskelet sistemi semptomlarına sahip oldukları gösterilmiştir (31). Yine başka bir çalışmada 40 yaş üstü KGB'li olan fertler, aralıklı kontrollerde epizodik başağrılı kontrollere göre daha fazla artrit tanısı rapor edilmiştir (9).

Amerika'da yapılan popülasyon bazlı bir çalışmada erkek olguların %20'sinde KGB başlangıcından 1 yıl öncesinde veya aynı yıl bir baş boyun yaralanması raporlanmış ise de bu konudaki veriler halen yetersizdir (32).

Çoğu çalışma KGB öncesi ve sonrası olarak yaşam olaylarını ayırt etmemesine ve toplum tabanlı çalışma verileri az olmasına rağmen, yaşam olayları ve psikiyatrik komorbidite kronik başağrısının bir presipitanı olarak kabul edilmektedir (15, 33-36). Migren ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki net bir şekilde gösterilmiştir. Ancak, migren progresyonu ile olan ilişkisini gösterebilecek çalışmalar az sayıdadır (37). 50 yaş altı olgularda, majör ve minör yaşam olaylarının her ikisinin de, sık başağrısı vakalarında kontrollerden çok daha yaygın bulunduğu gösterilmiştir (37). Sonuç olarak boşanma, ayrılık, taşınma, iş değişikliği, çocuklar ile ilişkili problemler gibi yakın zamanda yaşanmış stresli yaşam olayları KGB için bağımsız risk faktörüdür (37).

Yapılan çalışmalarda kafein kullanımı KGB gelişimi öncesi için orta derecede bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bir risk faktörü olarak KGB öncesi kafein alımı sekonder analizlerde, kronik sürekli başağrısına karşılık kronik epizodik baş ağrılı 40 yaş altı kadınlarda daha kesin bir risk faktörü

olarak gösterilmiştir (38). Sigara içiciliğinin de ayda 15 gün ve üzeri başağrısı yaşayanlarda risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (29).

İlaç aşırı kullanımının başağrısı progresyonundaki etkisi ve önemi halen tartışma konusudur. İlaç aşırı kullanımının migren için kötü prognostik bir risk faktörü olduğu; migreni ya da başağrısı olmayan birinde ise başağrısı oluşturmayacağı düşünülmektedir (12, 39-41). Kronik migrenli hastaların çoğunda İAKB varken toplumun da üçte birinde İAKB görülmektedir. İlaç aşırı kullanımı KGB'nin sebebi midir yoksa sonucu mudur tartışılmaktadır. İlaç aşırı kullanımı kullanılan ilaç miktarına göre tanımlanan kriterleri karşılandığında, genel popülasyonda, KGB hastalara olan oranı, yaklaşık olarak %30'dur (42). Başağrısı yakınması olmaksızın başka rahatsızlıkları için örneğin romatizmal yakınmaları için NSAİ kullananlarda KGB gelişmediği görülürken tam tersine migren öyküsü olanlarda analjezik kullanımının KGB için güçlü bir risk faktörü olduğu gözlemlenmiştir (43). Amerikan migren prevalans ve önleme çalışmasının bir parçası olarak asetaminofen ile karşılaştırıldığında diğer çalışmalarda da olduğu gibi opiat kullanıcılarının KGB geliştirmekte iki kat daha riskli olduğu görülmüştür (9, 12, 44).

Çalışmalar migrenin progresyonuna neden olan özellikle de değiştirilebilir risk faktörleri üzerine yoğunlaşmıştır. Hasta değerlendirilirken risk faktörleri açısından demografik özellikler, obezite, depresyon gibi eşlik eden hastalıklar, stresli yaşam olayları, kafa travması, muhtemel biyolojik belirteçler ve genetik özellikler dikkate alınmalıdır. İlerleyen dönemlerde yeni verilere göre progresyonu engellemek için yüksek risk faktörlerine yönelik agresif tedaviler planlanabilir.

Migrenin progresyonu klinik, fonksiyonel ve anatomik olarak gerçekleşmektedir (45). Çalışmamızda migrenin klinik progresyonunda etkili faktörler üzerine yoğunlaşmış ve yüz yüze klinik görüşme yöntemi kullanılarak daha önceki çalışmalarda risk faktörü olarak araştırılan değişkenlerin yanı sıra araştırılmayan sosyodemografik özelliklerin ve başağrısının karakteristik özelliklerinin, ayrıca Türk toplumuna özgü sosyolojik, kültürel, diyet ve yaşamsal özelliklerin epizodik migrenin progresyonuna ve kronikleşmesine olan etkisini göstermeyi amaçladık.

1. Migren Tarihçesi

Başağrısı en eski uygarlıklardan beri insanları rahatsız eden ve üzerinde çalıştıkları hastalıklardan olagelmıştır. İlk kaynaklar M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Yazılı kaynaklara göre Hipokrat MÖ 400 yılında migren başağrısı öncesinde vizüel aural semptomları tanımlamış ve bu hastaların kusma sonrası rahatladıklarını belirtmiştir. Kapadokya'da yaşayan Aretaeus (M.S. 2.y.y.) sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir başağrısı tanımlamıştır. Bu klasik tanım ile Aretaeus migrenin kâşifi olarak kabul edilmektedir (46). Milattan sonra yaklaşık 200 yılında Galen tarafından Yunanca hemicrania kelimesinden türetilmiştir. 1778'de Fothergill migrenin tipik görsel aurasını tanımlarken ilk kez 'fortifikasyon spektrumları' terimini kullanmıştır. Fortifikasyon teriminin kullanılmasının nedeni, görsel auranın burçlardan oluşan bir kale ile çevrili bir kasabayı andırmasıdır (47). 1814'te başağrısının eşlik etmediği görsel aura atakları tanımlanmış ve bunlar 'muscae volitantes' olarak adlandırılmıştır (46). 1900 yılında Deyl menstrual migren de dahil olmak üzere migrenin hipofizde zaman zaman ortaya çıkan şişme ve buna bağlı trigeminal sinir kompresyonundan kaynaklandığını öne sürmüştür (48). 1925 yılında ağır ve dirençli migreni olan bir olgu ergotamin tartaratin ciltaltı enjeksiyonuyla başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. 1938'de ergotamin ilacının kan damarlarını daraltarak etkili olduğu gösterilmiş ve bu migrenin damarsal teorisine bir kanıt olarak kullanılmıştır (49, 50). Dihidroergotamin (DHE) 1943 yılında sentezlenmiş ve migren tedavisinde kullanılmıştır. Migren tedavisinde modern yaklaşım sumatriptanın geliştirilmesi ile başlamıştır (50). Günümüze değin, geçen binyıllar süresince başağrısının tanısı ve tedavisinde pek çok ilerleme kaydedilmiştir. Uzun bir aradan sonra migrenin önleyici tedavisinde yeni ilaçlar denenmekte ve geliştirilmektedir. Bazı anti-epileptik ilaçların migrende etkili olduğunun bulunması bu yeni çalışmaların sonuçlarındandır. Başağrısı 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 (51, 52).

2. Başağrısı Sınıflama ve Tanısı

Birincil başağrıların tanımlanması çalışmalarını zaman içinde bazı güçlükleri de ortaya çıkarmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarını güçleştiren en önemli etkenlerden birisi tanıya ilişkin tek bir standart ölçütün olmamasıdır. Birincil başağrıların prevalans ve insidanslarıyla ilişkili yapılan farklı çalışmalarda farklı sonuçların ortaya çıkması da bu nedenle ilişkilendirilmektedir (54).

Başağrısının aralıklı ve tekrarlayıcı olabilen seyirinden dolayı hastalar iyilik dönemlerinde başağrıların özellikleriyle ilgili ayrıntıları tam olarak hatırlayamayabilmektedirler. Bu hastalardan başağrıların olduğu dönemde ya da hemen sonrasında başağrıların özelliklerini not etmeleri istenerek yani günlük tutmaları sağlanarak çalışmalarda tanı yöntemlerinde önemli iyileşmeler yapılabilmektedir (55, 56).

Birincil başağrıların ayırımında sınırların çok keskin olmayışı da önemli bir zorluktur. Örneğin migren başağrısı ve gerilim tipi başağrısı ayrı hastalıklar olarak sınıflanmaktadır, ancak her iki tip ağrının birlikte bir sürekliliği de söz konusu olabilmektedir. Bu durum bu iki ağrının ayırımını bazen güçleştirebilmektedir. 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 (56). Diğer önemli bir nokta, klinisyenlerin ve epidemiyologların hastalık belirtilerini sınıflarken hastanın ya da hasta bir çocuksa çocuğun bakımıyla ilgili kişilerin hafızasına güvenmek zorunda kalıyor olmalarıdır. Bu durum hastaların ya da yakınlarının ancak daha şiddetli, daha sık ve daha çarpıcı başağrısı ataklarını daha iyi hatırlamaya eğilimli oluşlarından dolayı çalışmalarda zorluk yaratabilmektedir. Bütün bu nedenlerden dolayı temel ve klinik bilimlere ilişkin araştırma çalışmalarında standart bir kavram bütünlüğü oluşturmak amacıyla

çeşitli başağrısı sınıflamaları yapılmıştır (51-58). İlk başağrısı sınıflaması Ad-Hoc Committee tarafından 1962 yılında yapılmıştır (58). Bu sınıflamanın yetersizliği nedeniyle Olesen'in başkanlığında oluşturulan "Uluslararası Başağrısı Derneği" (ICHD) 1988 yılında tüm başağrılarını içeren sınıflamayı ve tanı ölçütlerini yayınlamıştır (59). ICHD 1988 sınıflamasının özellikle yeni tanımlanan bazı başağrılarını içermemesi ve yetersiz kalması nedeniyle 2004 yılında bu sınıflamanın ikinci revizyonu yapılmıştır (International Classification of Headache Disorder II(ICHDII)). Bu sınıflamaya göre birincil başağruları ve migren sınıflaması sırası ile tablo-2 ve 3'te sunulmuşlardır.

Tablo-2: ICHD-II'e göre birincil başağruları.

1. Migren
2. Gerilim tipi başağrısı
3. Küme başağrısı ve diğer trigeminal otonomik sefaljiler
4. Diğer birincil başağruları

Tablo-3: ICHD-II'ye göre migren sınıflaması.

1.1. Aurasız migren
1.2. Auralı migren
1.2.1. Migren başağrılı özgün aura
1.2.2. Non-migren başağrılı özgün aura
1.2.3. Başağrısız özgün aura
1.2.4. Familial hemiplejik migren
1.2.5. Sporadik hemiplejik migren
1.2.6. Baziler migren
1.3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağıının periyodik sendromları
1.3.1. Siklik kusma atakları
1.3.2. Abdominal migren
1.3.3. Çocukluk çağı benign paroksizmal vertigosu
1.4. Retinal migren
1.5. Migren komplikasyonları
1.5.1. Kronik migren
1.5.2. Migren statusu
1.5.3. İskemi olmaksızın dirençli aura
1.5.4. Migrenöz infaktlar
1.5.5. Migrenin uyardığı epileptik nöbetler
1.6. Olası migren
1.6.1. Olası aurasız migren
1.6.2. Olası auralı migren
1.6.3. Olası kronik migren

Migren tanı kriterleri Ek-1'de yer almaktadır.

3. Migren Genetiği ve Patofizyolojisi

Migren santral sinir sisteminin değişik uyaranlara verdiği bir santral yanıt olarak düşünülebilir. Hastaların bu ataklar için düşük bir eşiği vardır. Bu eşik genetik olarak belirlenmektedir. Ayrıca birçok faktör bu eşik üzerinde etkilidir. Örneğin dış uyaranlar, hormonlar, ilaçlar gibi. Bu başlık altında, bu süreç içerisinde önemli rol oynayan migren genetiğinden ve atak sırasında ortaya çıkan patofizyolojik değişikliklerden söz edilecektir.

3.1. Migren Genetiği

Uzun yıllardır pek çok çalışma ile migrenin ailesel geçiş özellikleri, ikizler arasında migren birlikteliği ve migrenin belli kromozom bölgelerine bağlantı gösterip göstermediği incelenmiştir. Kontrollü alışmalar migrenli bireylerin(probandler) akrabaları arasında ailesel migren riskinin artmış olduğunu göstermektedir. Eski çalışmalarda rölatif risk 1.5 ila 19.3 arasında bildirilmiştir (60). Yakın tarihli topluma dayalı migren aile çalışmasında; Russell ve Olesen (61) ICHD (1988) kriterlerini kullanmışlar ve auralı migrenli bireylerin birinci dereceden akrabalarında auralı migren riskinin dört kat, aurasız migreni bulunan bireylerin birinci dereceden akrabalarında ise aurasız migren bulunma riskinin 1.9 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ailesel migren çalışmaları da migrenin ailesel kümelenmesini kuvvetle desteklemektedir. Ne yazık ki regregasyon analizi tek bir kalıtım şekli için yeterli kanıt sağlamamaktadır (60-62). Tutarsız sonuçlar migrenin genetik çeşitliliğini bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bazı aileler bariz otozomal dominant geçiş gösterirken, bazıları inkomplet penetranslı otozomal resesif geçiş göstermektedir. Bunun yanında klinik temelli ikiz çalışmaları tutarlı bir biçimde monozigot ikizlerde migren birlikteliğinin dizigot ikizlere oranla daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur; bu da genetik faktörlerin etyolojik rolünü desteklemektedir (63, 64). Çalışmaların çoğunda migren prevalansında gözlenen değişkenliğin yaklaşık yarısının genetik faktörlerin pozitif etkisine bağlanabileceği düşünülmüştür; bu bulgu topluma dayalı ailesel kümelenme çalışmalarından hesaplanan rakamlarla da benzerlik göstermektedir. İviz alışmaları migrende hem genetik faktörlerin hem de risk faktörlerinin önemini desteklemektedir (65).

3.2. Migren Patofizyolojisi

Migren patofizyolojisi uzun yıllar süren çalışmalar sonrasında ve son dönemlerde eklenen genetik çalışma verileriyle büyük oranda anlaşılmaya başlanmıştır. Harold Wolf'un 1952'de öne sürmüş olduğu 'vasküler teori'nin yerini günümüzde 'nörovasküler teori' almıştır. Vasküler teoride, migrende grlen aura fazının kranyal damarlardaki vazokonstriksiyona, başağrısı fazının ise vazodilatasyona ikincil geliştiği ne sürülmekteydi (66). Entegre

nörovasküler teori ise, vasküler değişikliklerin nöronal olaylara bağlı oluştuğunu, migrendeki temel anormalliğin kortikal hipereksitabilite şeklindeki nöronal eksitabilite değişikliği olduğunu öne sürmektedir (67).

Migren temel olarak prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom olmak üzere dört fazdan oluşur. Prodrom fazı; depresyon, hiperaktivite, öfori, huzursuzluk, fotofobi, disfazi, yorgunluk gibi belirtileri içerir. İyi sorgulandığında bu semptomların birçok hastada, migren baş ağrısı öncüsü olduğu saptanabilir. Aura fazı baş ağrısından hemen önce, baş ağrısı ile birlikte bazen de baş ağrısı olmaksızın görülebilen, fokal nörolojik belirtilerle karakterizedir. Genellikle 5-20 dakika kadar sürer ve 60 dakikadan kısa sürede sonlanır. Bunu, baş ağrısı fazı izler ve son olarak rezolüsyon ve postdrom dönemi ile atak sonlanır. Hastalarda migren atağı sırasında bu fazların hepsi bir arada görülmeyebilir ve tanı için gerekli de değildir (68).

3.2.1. Kortikal Yayılan Depresyon

Kortikal yayılan depresyon (KYD) beyin korteksinin irritatif, zararlı uyarılara cevap olarak oluşturduğu bir fenomendir. Nöronal ve glial hücre popülasyonunu ilgilendiren

santral sinir sistemine özgü bir olaydır. Tekrarlayıcı uyarılar verilerek KYD başlatılabilir, in-vivo ve in-vitro deneysel modeller oluşturulabilir. İskemi ve travma gibi nörolojik olaylarda da rol oynadığı düşünülmektedir. KYD, ilk olarak tavşan korteksinde, kısa tetanik ve faradik uyarılarla oluşturulmuştur. Bunun dışında mekanik ya da kimyasal olarak da oluşturulabilmektedir (69). Önceki çalışmalarda kortikal yayılan depresyon dalgası EEG ile kaydedilirken, günümüzde 'doğru akım ölçüm' aletleri yaygın bir şekilde ve güvenilir olarak kullanılmaktadır. İnsanlarda, kortikal yayılan depresyon dalgasının oluşumu ile ilgili olarak farklı varsayımlar öne sürülmüştür. Van Harreveld, 1953'de kortikal yayılan depresyon dalgasının, serebral damarlardaki vazokonstriksiyona sekonder iskemi ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (70). Grafstein (71) ise, 1956'da, interstisyel alanda birikmiş potasyumun ve bu iyonların diffüzyonunun nöronal depolarizasyon dalgasından sorumlu olabileceğini belirtmiştir. Serebral kortekse potasyum klorür damlatılmasıyla oluşturulan KYD modelleri bu görüşü

desteklemektedir. Son olarak Van Harreveld (72), 12 yıl sonra, KYD'nun, potasyum ve glutamatin sorumlu olduğu iki farklı mekanizma ile oluşabileceğini öne sürmüştür.

Kortikal yayılan depresyon dalgası temel olarak, hücre içi ve dışı iyon/ nörotransmitter dengesi ile ilişkilidir. Deneysel modellerde, kortekste iyon değişiklikleri ile KYD dalgasının daha kolay veya kendiliğinden oluşabildiği gösterilmiştir. Glial hücre popülasyonunun alt tipi olan astrositler, iyonik denge, ekstrasellüler nörotransmitter düzeyleri ve enerji metabolizmasında yer alan laktat, glutamin, alanin gibi substratların nöronlara temin edilmesinde rol alırlar, dolayısıyla KYD oluşumu ve yayılımında önemli oldukları düşünülmektedir (69). Ekstrasellüler potasyum konsantrasyonları, yayılan depresyon sırasında '50mM'luk' değerlere ulaşır, bu artış bir ekstraselül periyodu oluşturur, hemen arkasından depolarizasyon, sonrasında da elektriksel olarak sessiz bir periyod oluşur. Potasyumun hücre dışına akışından sonra 'NaCl' ve su hücre içine girer. Kalsiyum, potasyumla birlikte, ancak daha yavaş olarak hücre içine geçer. Diğer iyonlar da kompartmanlar arasında yer değiştirerek ekstra-intrasellüler iyon dengesini sağlamaya çalışır ve yayılan depresyon dalgası bilinmeyen bir mekanizma ile sonlanır, nöronal aktivite normale döner. Kortikal yayılan depresyon dalgasının kortekste kan akımı değişikliklerine yol açtığı gösterilmiştir. Bu, önce kısa süreli bir hiperperfüzyon, sonrasında ise uzun süren bir hipoperfüzyon şeklinde olmaktadır. Sıçan modellerinde, yayılan depresyon esnasında kortikal kan akımının %30 kadar azalabildiği, ancak bunun iskemik hasar yapacak düzeylere ulaşmadığı gösterilmiştir. İlginç olarak tekrarlayıcı KYD'nun iskemiye tolerans oluşturarak beyni iskemik hasarlardan koruyabileceği öne sürülmüştür. KYD sırasında, meningeal arterlerde de kan akımı değişiklikleri olduğu gösterilmiştir. Hayvan modellerinde, beş dakikalık latansın ardından, meningeal kan akımının 20 dakika boyunca yavaş bir şekilde arttığı, bir saat sonra bazal değerine döndüğü görülmüştür (69).

Kortikal yayılan depresyonun MMP'ler aracılığıyla kan-beyin bariyerinin permeabilitesini değiştirdiği düşünülmektedir. MMP-9 aktivasyonu KBB geçirgenliğinin artmasına, immün sistem hücrelerinin nöral dokuya

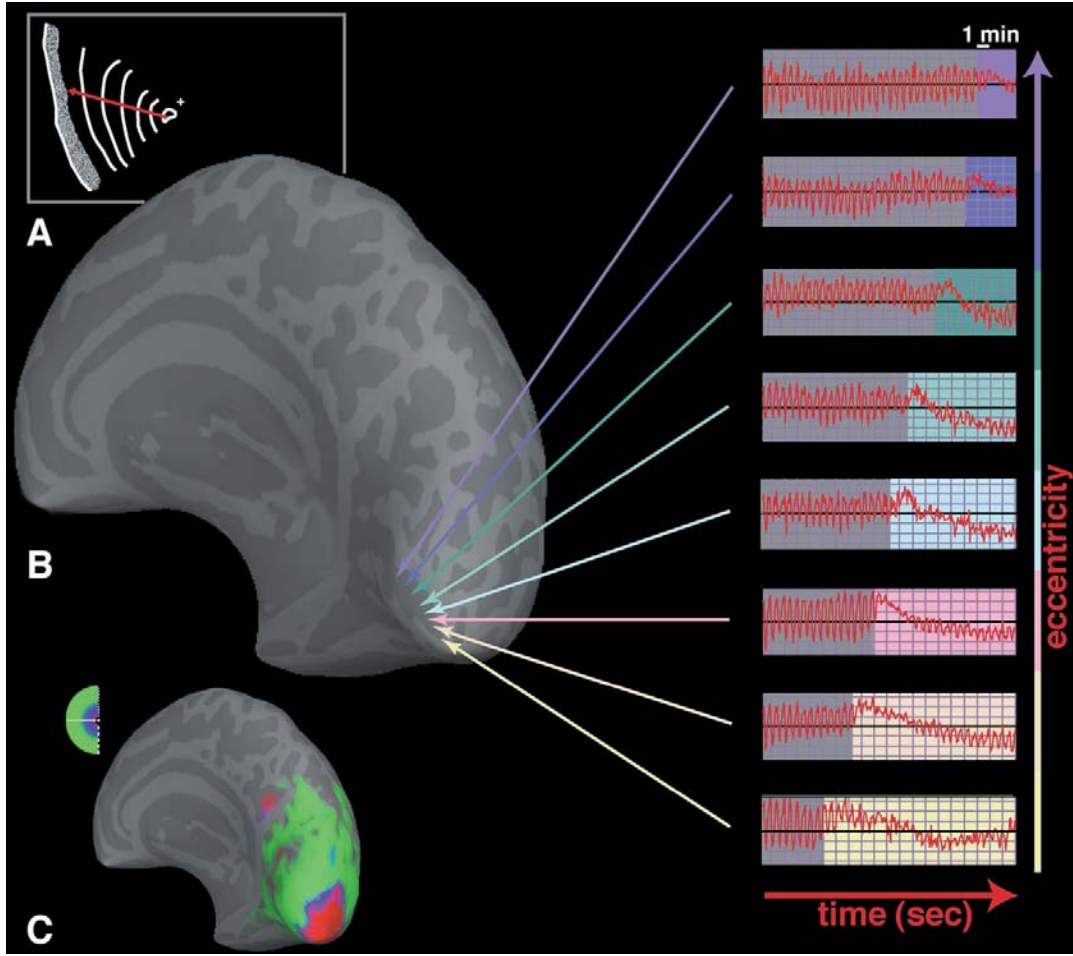
invazyonuna ve sinir sisteminde doğrudan selüler hasara neden olur (45, 70-74). Hayvan modellerinde KYD; MMP'ları hızlıca aktive ve upregüle eder (muhtemel vasküler yapıdaki ekspresyonları ile). MMP-9 aktivasyonu KYD'nin 15-30. dakikalarında gerçekleşir. KYD süresince; serbest O₂ radikalleri, NO ve proteazlar (MMP aktivasyonuna dahil olan faktörler) dramatik olarak artar. KYD ile MMP aktivasyonu sonucu vasküler permeabilite artmakta ve beyin stabil seyrederken perfüzyon değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. Auralı migrenin strok, BCL için risk faktörü oluşu bu patofizyolojik süreçle açıklanmaktadır (70-75). Ayrıca migrenin anatomik progresyonunu altında yatan patofizyolojik mekanizma olarak kabul edilebilir.

Kortikal yayılan depresyon dalgasının migren aurasının altında yatan temel mekanizma olduğu günümüzde yaygın bir şekilde kabul edilmektedir. FHM'de saptanan gen mutasyonlarının, hayvan modellerine uygulanması, ekstrasellüler alanda artmış potasyum ve glutamat düzeylerinin KYD'nu kolaylaştırdığını göstermiştir. Migren profilaksisinde kullanılan amitriptilin, B-bloker ve antiepileptik ilaçların, uzun dönem kulanımlarının KYD'nu baskıladığı da bugünkü bilgilerimiz arasındadır (73). Bundan başka, yayılan depresyonun trigeminovasküler sistem aktivasyonu yolu ile migren baş ağrısının da altında yatan mekanizma olabileceği ileri sürülmektedir. Trigeminoasküler sistem aktivasyonu periferik sinir sonlamalarında CGRP, substans-P, nörokinin A gibi vazoaaktif peptidlerin salınmasına, bu da steril nörojenik inflamasyon oluşumuna yol açar. Santral nosiseptif bilgiler ortodromik olarak, trigeminovasküler liflerle trigeminal sinirin kaudal çekirdeğine taşınır ve burada santral nosiseptif işaretleyici olan c-fos ekspresyonuna yol açar. Deneysel çalışmalarda KYD'nun c-fos ekspresyonuna ve meningeal steril inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir (74). Bir başka çalışma ise KYD'nun siklooksijenaz 2, proinflamatuvar sitokinler (TNF-alfa, IL-b), nöronal nitrik oksit sentetaz (nNOS) ve oksidatif strese rol alan birçok genin ekspresyonunu düzenlediğini göstermiştir (69). Bu veriler, KYD'nun sadece migren aurasında değil, aynı zamanda migren baş ağrısının da altında yatan temel mekanizma olduğu düşüncesini güçlendirmektedir.

3.2.2. Aura Patofizyolojisi

Günümüzde, migren aurasının altında yatan mekanizmanın kortikal yayılan depresyon olduğu kabul edilmektedir. Kortikal yayılan depresyon kavramı ilk kez 1944 yılında Leao (76) tarafından tanımlanmıştır. Leao (76), tavşan serebral korteksinde zararlı uyarılarla ortaya çıkan 2-3mm/dk hızla yayılan kısa bir nöronal depolarizasyon dalgası ve arkasından gelen yavaşlamış elektriksel aktivite olduğunu göstermiştir. SPECT kullanılarak yapılan bir çalışmada, karotis anjiyografi ile atakları tetiklenen auralı migren hastalarında, oksipital polden başlayıp öne doğru yayılan oligemi dalgası gösterilmiştir (68). Yayılan oligeminin herhangi bir vasküler alana uymaması ve yayılma hızının, 1941'de Lashley (77) tarafından kendi migren atağında ortaya çıkan fortifikasyon spektrumunun gelişme hızı (2-3mm/dk) ile ve Leao'nun tanımladığı kortikal yayılan depresyon hızı ile benzer olması, bu olayların birbiri ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. 1999'da yapılan bir çalışmada, görsel stimülasyonla migren atakları uyarılan hastalarda, fMRG-(BOLD) tekniği kullanılarak beyin kan akımı değişiklikleri incelenmiştir. Altı kontrol hastasının hiçbirinde başağrısı oluşmamış ve BOLD sinyal değişikliği görülmemiştir. Altı auralı ve iki aurasız migren hastasında, ataklar görsel stimülasyonla tetiklenmiş ve oksipital kortekste 3-6mm/dk hızla yayılan BOLD sinyal değişiklikleri gösterilmiştir (76). Hadjiakhani ve ark. (78) spontan auralı migren atağı olan bir hastada aynı teknikle, benzer kan akımı değişikliklerini göstermiştir (Şekil-1).

Şekil-1: KYD ve kan akımı değişiklikleri (78).



Woods ve ark. (79) ise bir kadın olguda, spontan migren atağının başlangıcından itibaren, PET (Pozitron Emisyon Tomografi) kullanarak, yayılan oligemiyi göstermiştir. Bu olguda kan akımı değişiklikleri iki taraflı ve oksipital bölgede başlamış ve öne doğru yayılım göstermiştir. Ancak aura olmaksızın, geçici görme bulanıklığı dışında oligemi ile ilişkili herhangi bir nörolojik defisit ortaya çıkmamış olması bu fenomenin sessiz de olabileceğini ortaya koymuştur. Bir başka çalışmada 19 auralı migren hastasının, 28 migren atağı perfüzyon ağırlıklı görüntüleme kullanarak değerlendirilmiş, görsel defektin karşı tarafındaki oksipital bölgede görece azalmış kan akımı olduğu görülmüştür, ancak beynin diğer alanlarında kan akımı değişikliği saptanmamıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde de değişiklik gözlenmemiştir (80). Bu durum migrende iskemik olayların olmadığına işaret etmektedir. Oksipital korteksin magnetoensefalografi ve transkranyal

magnetik stümülasyonu ile yapılan elektrofizyolojik çalışmalar, saptanan iktal ve interiktal nöronal hipereksitabilitenin migrenli hastalardaki kortikal olayların başlamasında etkili olduğunu düşündürmektedir (81, 82). Havyan modellerinde glutamat ve aspartat gibi eksitatör nörotransmitterlerin yayılan depresyona yol açtığı gösterilmiştir (69). Migrenli hastalarda platelet ve BOS'ta artmış glutamat düzeylerinin saptanması, ve genetik çalışma sonuçlarından elde edilen veriler, glutamat salınmasında ve taşınmasındaki bir bozukluğun, nöronal hipereksitabiliteye yol açarak kortikal depresyon oluşumu ve yayılmasında çok önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (67).

3.2.3. Başağrısı Patofizyolojisi

Trigeminal sinir, oftalmik dalı aracılığıyla pia, araknoid ve duramaterdeki damarları, intrakranyal damarların proksimalini yoğun bir biçimde innerve etmektedir. Trigeminal aksonların ve ağrı duyusunu algılayan reseptörlerin damar çevresindeki yerleşimi nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı olduğu halde, trigeminal innervasyondan yoksun olan beyin parankimi ağrı duyusuna hassas değildir. Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmı aksonal dallanma nedeniyle hem pia-araknoid (orta serebral arter) hem de dural damarları (orta meningeal arter) innerve etmektedir. Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal gangliona ulaştırır. Trigeminal ganglionlara ulaşan ağrı duyusu da trigeminal sinirin santral aksonları aracılığıyla, sinirin ikinci nöronlarının bulunduğu ve bulbustan C2 seviyesine kadar uzanan trigeminal nukleus kaudalise (TNC) iletilir. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak, içerdiği nöropeptitlerin (CGRP, substans P, nörokinin A) perivasküler alana salınmasıyla vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstravazasyonuna, yani nörojenik inflamasyona neden olur (83). Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve beyin sapındaki trigeminal nükleusta c-fos ekspresyonuna yol açarak daha fazla ağrıya yol açmaktadır. Günümüzde migren modellerinde nörojenik inflamasyonun varlığı gösterilmiştir. Etkili bir tedavi edici ilaç olan triptanlarla nörojenik inflamasyon bloke edilebilmektedir (83).

Ataklar arasında CGRP düzeylerinin yüksek bulunması da periferik trigeminal aktivasyonun bir göstergesidir.

Ağrının TNC'den ön beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki çoklu sinaptik bağlantıları nedeniyle superior salivator nükleus uyarılmakta, ganglion pterigopalatinum ve ganglion otikum aracılığı ile parasempatik aktivasyonla NO (nitrik oksit) ve VIP (vazoaktif intestinal peptid) salınmakta ve bu yolla da vazodilatasyona neden olmaktadır. Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hattı çaprazlayıp trigeminal lemniskus içinde talamusa ulaşır. Buradan da kortekse, birincil duyu merkezine (3,1,2 Brodman alanı) 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.

Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu PET ve fMRG çalışmalarıyla gösterilmiş, bu bulgulara dayanarak beyin sapının migren ağrısının jeneratörü olabileceği de öne sürülmüştür (84, 85). Trigemiovasküler nosiseptif uyarının modülasyonunda, lokus seruleus ve dorsal rafe çekirdekleri gibi aminojik beyin sapı çekirdeklerinin önemli rol oynadığı görüntüleme çalışmalarıyla ortaya çıkarılmıştır. Bu yapılar serebral kan akımını düzenleyebilmekte ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmektedir. Yine bu yapıların trigeminovasküler sistemi dolaylı veya doğrudan etkilemesiyle de ağrının ortaya çıkabileceği bir ihtimal olarak görülmektedir (86). Ancak başka bazı ağrılı durumlarda da aynı beyin sapı bölgelerinde aktivasyonun gözlenmesi söz konusu bölgelerin migrene ne kadar özgül olduğunun sorgulanmasına neden olmaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile saptanan beyin sapı aktivasyonu ağrının modülasyonu ile daha ilişkili gibi görünmektedir.

Migren ağrısının üretiminden temelde iki mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir; bunlardan birincisi, meningeal damarlardaki nörojenik inflamasyon, ikincisi ise periferik ve santral trigeminal afferentlerin duyarlılaşmasıdır (83).

3.2.4. Migren ve Kortikal Eksitabilite

Migrenli bireylerde kortikal eksitabilite değişiklikleri olduğu farklı elektrofizyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. EEG, kortikal eksitabilite değişikliklerinin gösterilmesinde ilk kullanılan tekniklerden biridir. Primer başağrılarında tanısal değeri gösterilemeyen EEG'de genel olarak araştırmacılar, dört parametre kullanmışlardır. Bunlar zemin ritmi, fotik veya H yanıtı, spektral analizle haritalama tekniği ve magnetoensefalografidir (87). Migrenli ocuk ve yetişkinlerde atak sırasında, zemin ritmi yavaşlaması bildirilmişse de bu genel bir kabul görmemiştir (88, 89). Bir çalışmada, atakları diyetle tetiklenmiş migrenlilerin %32'sinde bir veya iki gün süren EEG anormallikleri saptanmıştır (90). Başka bir çalışmada nitrogliserin ile atakları tetiklenen migrenli hastalarda, sumatriptan verilmesi ile düzelen ritm bozuklukları saptanmıştır (91). Bir başka çalışmada ise non-spesifik EEG değişikliklerinin flunarizin ile baskılandığı gösterilmiştir (67). Kantitatif-topografik EEG tekniği ile yapılan beyin haritalaması çalışmalarında vizüel aurası olan ocuk ve yetişkinlerde unilateral alfa aktivitesinde baskılanma olduğu gösterilmiştir. Asimetrik alfa değişiklikleri özellikle atağın olduğu üç günlük dönemde daha belirgin olmuştur (92). Magnetoensefalografi alışmaları, migrenlilerde büyük amplitüdü dalgaları ve doğru akım kaymalarını ortaya çıkarmak için kullanılır. Bu elektromagnetik fenomenin benzeri kortikal yayılan depresyonun deneysel modellerinde de gösterilmiştir. Bir çalışmada atakları görsel stimülasyonla tetiklenmiş beş auralı migren hastasında, altı kontrol hastasında ortaya çıkmayan magnetoensefalografik doğru akım kaymaları saptanmıştır (82). Bu teknik ayrıca, valproik asitin nöronal eksitabilite üzerine etkisini değerlendirmek için de kullanılmıştır. Benzer şekilde, görsel stimülasyonla auralı migren atakları uyarılan ve oksipital bölgede nöronal hipereksitabilite olduğu gösterilen hastalarda 30 günlük valproik asit tedavisinden sonra hipereksitabilitenin baskılandığı, ayrıca bununla uyumlu olarak migren ataklarında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu alışma, magnetoensefalografi ile migrenli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası nöronal eksitabilite durumunun non-invazif olarak değerlendirilebileceği sonucunu doğurmuştur (93).

Çeşitli paradigmlar kullanılarak yapılan VEP çalışmalarında, migrenli hastalarda anormal yanıtların varlığını göstermiştir. Özellikle amplitüd artışı bildirilen anormallikler arasındadır. Bir çalışmada B-bloker ile P100 amplitüdünde düşme olduğunu gösterilmiştir (94). Duysal auralı migrenli hastalarda yapılan SEP çalışmasında atak sırasında, yanıt amplitüdülerinde düşme olduğu görülmüştür. Başka bir çalışma benzer bulguların interiktal dönemde de olduğunu göstermiştir. Ancak diğer çalışmalarda kontroller ve migrenli bireyler arasında bir fark bulunamamıştır (95). Büyük bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada, perikranial kaslarda EMG yapılmış, migrenli ve gerilim başağrılı hastalarda temporal kaslarda aktivite artışı saptanmıştır (96). Yine başka bir çalışma ile migrenli hastalarda da atak sırasında temporal ve sternokleidomastoid kaslarda artmış aktivite gösterilmiştir (97). Migrenlilerde nöromusküler hipereksitabilite, iskemik egzersiz testi ile gösterilmiş ve pozitif EMG testi düşük magnezyum düzeyleri ile korele bulunmuştur (98). Migren ve hipereksitabilite ile ilgili çalışmalarda kullanılan diğer bir non-invaziv teknik transkraniyal magnetik stimülasyondur. Migrenlilerde hem motor korteks, hem de oksipital korteksle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Motor korteksle ilgili çalışmaların birinde, auralı migrenli hastalar, aurasız migrenli hastalar ve kontroller ile karşılaştırılmış, auralı migrenli hastalarda aura ile uyumlu tarafta motor eşiğin yüksek olduğu gösterilmiştir. Eşik farklılığı ile atak sayısı arasında bir ilişki bulunmamıştır (99). Diğer bir çalışmada ise, menstrüel migrenli hastalar ve kontroller kıyaslanmış ve migrenlilerde ilk çalışmaya benzer şekilde motor eşiğin yüksek olduğu bulunmuştur (95). Başka bir çalışmada iktal ve interiktal fazlar arasında fark gösterilememiştir (100). Aynı çalışmacılar FHM'li hastaları incelemişler ve auranın olduğu tarafta motor eşiğin daha yüksek olduğunu, ayrıca motor uyarılmış potansiyel amplitüdüde düşük, santral motor iletim zamanının uzamış olduğunu göstermişlerdir (101). Bu teknik aynı zamanda migrende kullanılan ilaçların kortikal eksitabilite üzerindeki etkisini değerlendirmek için de kullanılmaktadır. Yüksek yoğunlukta stimülasyon ile yapılan farklı çalışmalarda, kortikal sessiz periyod (CSP) migrenli ve kontroller arasında benzer bulunmuştur. Bir çalışmada, kronik migren, aurasız migren ve kontrol

gruplarında, latans, amplitüd, eşik değerler ve CSP süresi değerlendirilmiş ve kronik migrenlilerde CSP'un kontrollere ve aurasız migrenlilere kıyasla daha uzun olduğu saptanmıştır. Diğer parametrelerde gruplar arası farklılık saptanmamıştır (102). Düşük yoğunluklu stimulus ile yapılan bir çalışmada auralı migrenlilerle, kontroller karşılaştırıldığında daha kısa CSP olduğu gösterilmiştir (103). CSP, aslında motor yolların santral inhibisyonunun ölçümüdür. Auralı migren hastalarında saptanan kısa CSP, santral inhibisyonun yetersiz olduğunu ve bu bireylerdeki kortikal eksitabilite artışının dolaylı kanıtı olabilir. Migrende oksipital korteks eksitabilitesini değerlendiren çalışmalarda, oksipital kortekse TMS uygulanması ile fosfenlerin oluşumu arasındaki bağlantı incelenmiş, bir çalışmada auralı migrende, fosfen oluşumu için daha düşük eşik değerler olduğu bildirilmiştir (104). Bu çalışmayı takiben benzer teknikle yapılan diğer iki çalışmada, oksipital kortekste hipereksitabiliteyi destekleyen bulgular doğrulanmıştır (105, 106). Young ve ark.'nın (92) yaptığı çalışmada aynı olgularda fosfen eşiklerinin tekrarlayan ölçümleri yapılmış, atak süresi ve menstrüel periyod üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir. Batelli ve ark. (107) yaptıkları çalışmada, hareket algısında önemli bir görme alan olan V5'i değerlendirmişler, hem auralı hem de aurasız migren hastalarında, fosfen hareketinin indüksiyonu için kontrollere göre, anlamlı olarak düşük magnetik alan kuvveti gerektiğini göstermişlerdir. Vizüel korteksin hipereksitabilitesi aynı zamanda repetitif TMS (rTMS) kullanılarak da gösterilmiştir. Bir çalışmada, 1Hz-rTMS kullanılarak, 15 dakika ara ile fosfen oluşum eşikleri ölçülmüş, normal kontrollerde tekrarlayan uyarımla, fosfen eşikleri artmış, tersine migrenli hastalarda eşik değerleri azalmış olarak bulunmuştur (108). TMS ile yapılan birçok çalışma subjektif verilere dayandığı için yorumlanması zordur. Oksipital korteks eksitabilitesinin değerlendirilmesi için daha objektif tekniklere ihtiyaç vardır. Bowyer ve ark. (109), 148 kanallı MEG kullanarak yaptıkları çalışmada, görsel olarak atakları tetiklenmiş auralı migren hastalarında, ilk beş dakika içinde yapılan ölçümlerde kontrollerde görülmeyen doğru akım kaymaları olduğunu saptamışlardır. Bu teknikle migren profilaktik tedavisinde kullanılan valproik asit ve topiramatin doğru

akım kaymalarındaki değişikliklere etkisi de değerlendirilmiş ve bu ilaçların kortikal eksitabiliteyi baskıladıkları gösterilmiştir. Sonuç olarak migrenli olgularda genetik yatkınlıkla birlikte kortikal ekstabilitate eşiğindeki düşüklük KYD'nın kolay ortaya çıkmasının ve başağrısına olan yatkınlığın altında yatan temel mekanizma olabilir.

4. Kronik Günlük Başağrısı ve Kronik Migren

Epizodik bir hastalık olduğu düşünülen migrenin yapılan çalışmalar ile epizodik belirtilerle giden kronik bir hastalık olduğu düşüncesi giderek yerleşmiştir. Kronik migren, ilaç aşırısı kullanımı olmaksızın 3 aydan uzun süreli, ayda 15 gün veya daha fazla ortaya çıkan başağrısı olarak tanımlanmakta ve ICHD 2004 sınıflamasında migren komplikasyonları alt başlığı içinde yer alan tanı kriterleri Tablo-4'te sunulmuştur (11, 53).

Tablo-4: ICHD 2004 kronik migren tanı kriterleri.

A. 3 aydan uzun süredir ayda 15 veya daha fazla gün 1.1. Aurasız migren C ve D ltlerini karşılayan başağrısı
B. Başka bir bozukluğa bağlanamaz

2005'te KM tanı kriterleri gözden geçirilmiş, gerekli düzenlemeler yapılarak daha kolay kullanılabileceği düşünülen tanı kriterleri oluşturulmuştur ve bundan sonraki çalışmalarda kullanılmak üzere yayınlanmıştır (42). Revize edilmiş tanı kriterleri tablo-5'te yer almaktadır.

Tablo-5: ICHD 2004 revize edilmiş kronik migren tanı kriterleri.

<p>A- En az 3 ay süren ayda 15 günden fazla olan baş ağrısı (gerilim tipi ve/veya migren özelliğinde olabilir),</p> <p>B- Aurasız migren tanı kriterlerini karşılayan en az 5 atak</p> <p>C- Aşağıdaki kriterleri karşılayan ayda ≥ 8 gün olacak şekilde en az 3 ay baş ağrısı,</p> <p>1- Aşağıdakilerden en az ikisi(a,d)</p> <p>a-Tek taraflı</p> <p>b-Pulsatil karakterde</p> <p>c-Orta veya şiddetli yoğunlukta</p> <p>d-Rutin fiziksel aktiviteleri (yürüme, merdiven çıkma) yapmaktan kaçınmasına neden olacak kadar şiddetli ve ağrı esnasında aşağıdakilerden en az biri (a,b)</p> <p>a- Bulantı ve/veya kusma</p> <p>b- Fotofobi ve fonofobi</p> <p>2-Ergotamin veya triptan tedavisine olumlu yanıt</p> <p>D-İlaç aşırı kullanımı olmayacak, başka bir hastalığa bağlı olmayacak</p>
--

Kronik migren tanısı koyarken “ilaç aşırı kullanım baş ağrısı” (İAKB)’ndan ayırıcı tanıyı yapmak gerekir. Kronisite kazanmış ve aşırı ilaç kullanımı olan hasta hem “muhtemel İAKB hem de “muhtemel KM “tanılarını alır. Ayırıcı tanı için 2 aylık süre ile ilaç kesimi sonrası baş ağrısı “günlük “ özelliğini kaybetmiş ise tanı İAKB, ağrıda değişme olmamışsa tanı KM olacaktır. ICHD-II’de İAKB için revize edilmiş tanı kriterleri de tablo-6’da sunulmuştur(42).

Tablo-6: İlaç aşırı kullanımı başağrısı tanı kriterleri.

A. Ayda ≥ 15 gün ve üzerinde süren başağrısı
B. Bir ya da daha fazla akut/semptomatik tedavi ilacının aşağıda belirtilen şekilde 3 aydan uzun süredir düzenli kullanılması
1. Ergotaminler, triptanlar, opioidler veya kombine analjeziklerin ayda ≥ 10 gün, 3 aydan uzun süredir düzenli kullanılması
2. Basit analjeziklerin veya ergotaminlerle, triptanlarla, opioidlerle kombinasyonunun, tek bir grubun aşırı kullanımı olmaksızın ayda ≥ 15 gün, 3 aydan uzun süredir düzenli kullanımı
C. Başağrısının ilaç aşırı kullanımı ile ortaya çıkması ya da kötüleşmesi

4.1. İlaç Aşırı Kullanımına Bağlı Başağrısı Patofizyolojisi

Migrenin semptomatik tedavisinde kullanılan bütün ilaçlar aşırı kullanımları durumunda epizodik seyreden başağrısının sıklaşmasına ve aşırı kullanımın devam etmesi durumunda başağrısının kronikleşmesine neden olabilir. Bazıları ilaca bağlı KGB'nin bir tür tepki etkisine bağlı olduğuna ve ilacın etkin dozunun kesilmesinin bir sonraki başağrısında tetikleyici olabileceğine, bunun da sonuçta daha fazla ilaç tüketimine yol açabileceğine inanır. Bu durum daha fazla ilaç kullanımı ve KGB'na yol açan bir kısır döngü oluşturur. Sürekli olarak yüksek ve dalgalanmalar gösteren ergo türevleri, analjezikler veya opioidler duyarlı kişilerde beyinsapındaki ağrı modülasyon sistemindeki on-hücrelerinin aktivitesini arttırarak, N-metil-D-aspartat reseptörleri yoluyla santral sensitizasyonu arttırarak veya anti-nosiseptif değişiklikleri baskılayarak, ağrı kontrol yollarındaki ayarların yeniden düzenlenmesine yol açabilir. On-hücrelerinin aktivitesinin artması, merkezi ağrı baskılayıcı sistemin etkisinin azalması ve periferik nosiseptörlerin aktivasyonu birlikte hareket ederek KGB'na yol açıyor olabilir. Migren başağrısını ortaya çıkaran ve İAKB neden olan patofizyolojik mekanizmalar birbirleriyle bazı noktalarda örtüşmektedir. Her ikisinde de cGRP ve arka boynuz nöronların eksitabilitesinde artış olmaktadır. Özel MRG teknikleriyle İAKB gelişen hastaların PAG'de yüksek demir depolanmalarını olduğu

gösterilmiştir. Bilindiği üzere PAG güçlü bir ağrı baskılayıcı merkezdir. Aynı zamanda PAG opioid çekilmesindeki davranışsal yanıtların da oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Migrenli hastalarda sık analjezik kullanımının İAKB ile sonlanması PAG'in fonksiyonunda bozulma ile açıklanabilir.

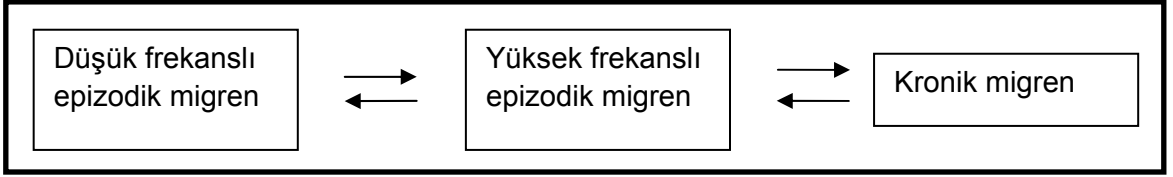
İAKB'da patofizyolojik süreç özetlenecek olursa: 1. Ağrı yollarının tekrarlayan aktivasyonu sonucu gelişen santral sensitizasyon 2. İlaç kullanımının beyin ağrıyı baskılama kapasitesi üzerine olan direk etkisi 3. Tekrarlayan ilaç kullanımının serotonin reseptörlerindeki değişiklikler ile kandaki serotonin düzeyinin düşmesi 4. Beyinde hücre düzeyindeki adaptasyon ve 5. PAG'deki değişiklikler (110).

4.2. Migrenin Kronikleşmesindeki Patofizyolojik Süreç

Migrende klinik, fizyolojik ve anatomik olmak üzere üç şekilde progresyon olduğu düşünülmektedir (19, 45, 111). Klinik progresyon atak sıklığının giderek artması olarak tanımlanmakta olup migren hastalarının bir yıl içinde yaklaşık %3 oranında kronikleştiği bildirilmektedir (9, 111, 112, 113). Fizyolojik progresyon yani migrenin beyinde meydana getirdiği değişikliklerin sonucu olarak ortaya çıkan nosiseptif eşikteki değişiklikler (allodini) ve ağrı yollarındaki değişiklikler (santral sensitizasyon) göreceli olarak daha az tartışılmaktadır (111, 114). Yine üzerinde çok az durulan diğer bir durum ise anatomik progresyon denilen strok, beyaz cevher lezyonları ve diğer kalıcı hasarlardır(113).

Migrenin progresyonu klinik gözlem, epidemiyolojik, MR ve fonksiyonel MR çalışmalarıyla desteklenmiştir. Scher ve ark. (9) tarafından yapılan epidemiyoloji çalışmasında bir yıllık takipte; seyrek epizodik baş ağrısı yakınması olan hastaların %6'sının KGBA geliştirdiği ve %6'sının sık epizodik baş ağrısına dönüştüğü gösterilmiştir. Bu gözlemler migren için bir geçiş modeli olduğunu düşündürmüştür (16-18) (Şekil-2).

Şekil-2: Migren progresyonu ve kronikleşmesinde geçiş modeli.



Genetik faktörler, çevresel, demografik risk faktörleriyle etkileşim içindedir. Yukarıdaki modele göre düşük frekanstan, yüksek frekansa ve KM'ne geçişte etkili faktörler en aza indirilmeye çalışılırken tam tersine KM'den düşük frekansa geçişteki faktörler mümkün olduğunca güçlendirilmelidir (16-18).

Klinik pratikte migren progresyonu büyük sıklıkla analjezik aşırı kullanımıyla ilişkilendirilmektedir (12, 115); fakat toplumda olguların yarısından çoğunda diğer risk faktörleriyle de ilişkili bulunmuştur (9). Kronik migrenin fenotipinin yaş ve hastalığın süresiyle değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir (45). Bigal ve ark. (116) tarafından 402 hasta ile yapılan bir çalışmada ayda ≥ 15 gün migren başağrılı gün sayısının 30 yaş altındaki olgularda %71 iken, 60 yaş üstünde %22 ye kadar gerilediği gözlenmiştir. Transformasyon migren süresiyle de ilişkilidir. Migrenin aylar ve yıllar içindeki progresyonu ile bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi eşlik eden bulgular hafifler ve sıklığı azalır. Transformasyonun sonucunda başağrısı günlük forma dönüşür. Arada migren ataklarının eşlik ettiği kronik gerilim tipi başağrısına (GTBA) benzemeye başlar.

Fizyolojik progresyonu destekleyen çalışmalar incelendiğinde; bir görüntüleme çalışmasında periakvaduktal gri maddede (PAG) demir birikimi olduğu gösterilmiştir (23). PAG analjeziyi sağlayan inen yollarla bağlantılı olup, ağrıyı kontrol eden önemli bir merkezdir ve endojen analjeziyi sağladığı bilinmektedir. Trigeminal nukleus kaudalisle (TNC) bağlantı içindedir. PAG'deki demir dengesinin migren ve KGB grubunda seçici, sürekli, ısrarlı ve progresif bir şekilde etkilendiği düşünülmektedir. Tekrarlayan migren ataklarının PAG'de demir birikimine neden olabileceği düşünülmektedir. Bu sonuçlar PAG'ın migren ataklarını modüle ettiğini (özellikle disfonksiyonuyla trigeminovasküler sistemin kontrolünün bozulması)

göstermektedir. Tekrarlayan migren atakları PAG'da fonksiyonel hasar oluşturmakta ve bunun sonucu olarak da demir birikimi olmaktadır. Demir birikiminin bu hasarın göstergesi olabileceği düşünülmektedir (23). Yine PAG'daki hasarın santral sensitizasyon sonucu da görülebileceği öne sürülmektedir. Santral sensitizasyon klinikte ve hasta pratiğinde kütanöz allodini olarak algılanmaktadır. Kütanöz allodini de fonksiyonel progresyonun bir belirteci midir sorusunu akla getirmektedir. Yapılan çalışmalarda kütanöz allodini migren sıklığı, şiddeti ve dizabilite ile ilişkili bulunmuştur (45). Kütanöz allodini KM'lilerde epizodik migrenlilere göre, KM ve epizodik migrende KGTBA'na göre daha sık görülmektedir. Bu da migrenin biyolojisini göstermektedir (117). Santral sensitizasyon hastalığın progresyonunda tek başına da rol oynayabilir. Tekrarlayan ataklarda gelişen santral sensitizasyon PAG'de veya yakınındaki yerlerde nöron hasarıyla ilişkilidir. Nöronal hasar ağrı modülasyonunun bozulmasına, tedaviye dirence ve sonucunda da hastalık progresyonuna yatkınlığa neden olmaktadır. Santral sensitizasyon aynı zamanda progresyonun fonksiyonel bir belirteci olup KM'lilerde daha sık görülmektedir (45).

4.3. Anatomik Progresyon

4.3.1. Beyindeki Progresyon Belirteçleri

Beyaz cevher lezyonlarının (BCL) migrenlilerde daha sık (%4-40) görüldüğü bilinmektedir. Bir meta-analizde yaş ve vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak BCL'nin migrenlilerde daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Yeni yapılmış bir çalışmada 30-60 yaş arası yetişkinlerde auralı migrenli erkek hastalar ve hem aurasız hem de auralı migrenli kadın hastalarda kontrollere göre derin BCL'nin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (113). Hastalığın progresyonunu gösterir şekilde BCL'nin sayısı atak sıklığı ile artmaktadır. Bu çalışma atak sıklığı ile BCL arasında doğru orantılı bir doz yanıt ilişkisi olduğunu göstermiştir. Bu lezyonların natürleri (iskemik, metabolik), süreklilikleri, kalıcı olup olmadıkları hakkında henüz yeterli bilginiz yoktur.

Auralı migren ve strok ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Hollanda'dan yapılan toplum tabanlı bir çalışmada auralı migrenin, posterior

fossa ve beyin sapındaki subklinik iskemik lezyonlar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (113). Aynı grubun yaptığı 2. bir çalışmada inferior tentoryal iskemisi olan grupta superior tentoryal BCL'nin da olduğu gösterilmiştir. Bu grup BCL'nin ve posterior fossa strokunun hemodinamik değişikliklerden kaynaklandığını öngörmüştür (118).

BCL'nin auralı migren ile açık bir şekilde ortaya konmuş olan ilişkisi, lezyon sayısının atak sıklığı ile olan doğru orantılı artışı, anatomik değişikliğe neden olan mekanizmanın aurayı ortaya çıkaran mekanizma (KYD) ile aynı olabileceğini düşündürmektedir.

4.3.2. Beyin Dışındaki Progresyon Belirteçleri

Yapılan iki büyük toplum çalışmasında migrenin yalnızca strok için değil kardiyovasküler (KVS) hastalıklar için de risk faktörü olduğu gösterildi. Eğer migren KVS olaylarına yatkınlık oluşturuyor ise bu olaylar anatomik progresyonun belirteçleri olabilir. 28000 kadının 10 yıl boyunca takibinin yapıldığı bir çalışmada auralı migrenli hastalarda angina, nonfatal iskemik strok, MI riskinin artmış olduğu aynı zamanda KVS hastalıklara bağlı ölümün de artmış olduğu gösterilmiştir. Kurth ve ark. (119) yaptığı çalışmada >45 yaş erkeklerde migrenin kardiyak hastalık için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak auralı migrenin; BCL'leri, iskemik strok ve iskemik kalp hastalığı için risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

4.4. Migren Progresyonu için Potansiyel Mekanizmalar

Kronik günlük baş ağrısında ağrının asıl kaynağı bilinmemekle beraber, altta yatan primer baş ağrısı tipine bağlı olduğu düşünülmektedir. Primer baş ağrısından KGB'na dönüşümün birçok mekanizma üzerinden olabileceği düşünülmektedir. Bu mekanizmalar aşağıdaki süreçler üzerinden etkin olabilirler (120);

- 1) Meninkslerdeki periferel nosiseptif afferentlerin anormal eksitasyonu
- 2) Trigeminal nukleus kaudalisteki nöronlarda uyarılabilirliğin artışı
- 3) Periakuduktal gri madde gibi yüksek seviyelerde kontrol edilen ağrı modülasyonunda bozulma

4) Medulladaki “on hücreleri”nin aktivasyonu ile spontan santral ağrı jenerasyonu 5) Anormal serotonin modülasyonu

6) Santral sensitizasyon

Değişik fizyolojik, genetik, çevresel faktörlerin yukarıda sayılan süreçler üzerine olan etkileri sonucunda migren progresyonunun ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Biz çalışmamızda migren baş ağrısının KGB'na dönüşümünde etkisi olabilecek epidemiyolojik, klinik, kişisel ve çevresel risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 21Ekim 2008 tarihinde etik kurul onayı ve 2008-17/25 karar numarası ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başağrısı Polikliniğinde Kasım 2008-2009 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. U.Ü.T.F. Nöroloji A.B.D başağrısı polikliniğine başvuran ve/veya takipte olan ICHD-II (11) sınıflaması ölçütlerine göre migren tanısı konulan ve çalışmayı kabul edip bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan 180 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalarda, ICHD-II sınıflamasındaki migren tanı ölçütlerini karşılaması, ek nörolojik hastalığın veya ciddi sistemik hastalığın bulunmaması göz önünde bulunduruldu.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. ICHD-II (2004) sınıflamasına göre aurasız migren tanı ölçütlerini karşılama(Ek-1 tanı kriterleri)
2. 18-65 yaşında olma
3. Çalışmaya katılmayı ve sürdürmeyi kabul ederek onam formunu imzalamak

Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. ICHD-II (2004) sınıflamasına göre aurasız migren kriterlerini karşılamamak
- 2.18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olma
3. Eşlik eden ciddi sistemik hastalığın olması
4. Çalışmaya uyum gösteremeyecek sosyokültürel düzey
5. Onam formunu imzalamamak

Hastalar ile 0-1-3-6-9-12. aylarda görüşme yapıldı. İlk klinik görüşmede yapılandırılmış sorgu formu kullanıldı. Sorgu formunda olguların demografik verileri, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, eşlik eden hastalıkları, kullandıkları tedaviler, yaşam özellikleri, beslenme alışkanlıkları, başağrısı özellikleri değerlendirildi ve ayrıca kiloları ölçüldü, vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Eşlik eden hastalıklar; doktor tarafından tanısı konmuş ve halen tedavisi devam etmekte olan hastalıklar olarak tanımlandı. Eşlik eden

psikiyatrik hastalığın belirlenmesinde ise bir psikiyatrist tarafından tanısı konmuş psikiyatrik tanılar kabul edildi, bir kısım hastanın ise takip sürecinde psikiyatri konsültasyonu ile tanıları kondu. Başağrısı öykü süresi, ağrı tipi, lokalizasyonu, ağrı şiddeti, eşlik eden belirtiler, aura belirtileri, ağrı süresi, aydaki ortalama ağrılı gün sayısı, eşlik eden otonomik belirtiler, allodini ve başağrısı tetikleyicileri sırasıyla sorgulandı. Allodini tüm hastalara “ Migren atağınız süresince yüzünüzde, saçlı derinizde ya da vücudunuzun herhangi bir yerinde dokunmakla, saçınızı taramakla, tıraş olmakla, yıkamakla ağrı ya da hassasiyet, hoş olmayan bir duyum hissediyor musunuz?” sorusu yöneltilerek değerlendirildi.

Rutin hemogram ve biyokimya tetkikleri istendi, tedaviye ihtiyacı olanlara başağrısı tipine ve olgunun durumuna göre en uygun tedavi başlanarak bir ay sonra tedavi etkinliğini değerlendirmek üzere kontrole çağrıldı. İlk görüşmede tedavisinde değişiklik planlanmayan gruba 3 ay süresince doldurmak üzere başağrısı günlüğü verildi. Başağrısı günlüğünde başağrısının şiddeti, süresi, eşlik eden belirtiler, kullandığı atak tedavisi ilacı ve kadın hastalar için adet dönemi sorgulandı. 3. ayda başağrısı günlükleri görülerek gerekli olan hastalara uygun tedavi değişikliği yapıldı. 6. ve 9. aylarda hastaların aynı şekilde günlükleri değerlendirildi. 12. aydaki klinik görüşmede yapılandırılmış sorgu formu ile hastalar değerlendirilerek rutin hemogram ve biyokimya tetkikleri yeniden istendi ve kiloları ölçülerek VKİ'leri hesaplandı. Takipler sırasında başağrısı kronikleşen olgular gerekli tedavi değişiklikleri yapılarak çalışmadan çıkarıldı.

Kronik günlük başağrısı tanısı için son 3 aylık takiplerde ayda en az 15 gün ve üzerinde başağrılı günün olması koşulu kabul edildi. ICHD-2 revizyonundaki KM ve İAKB tanı kriterleri kullanıldı.

Verileri istatistiksel analizi SPSS13.0 istatistik paket programında yapıldı. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Uludağ üniversitesi tıp fakültesi nöroloji anabilimdalı başağrısı polikliniğine başvuran ve takip edilmekte olan ICHD-2'ye göre migren tanısı alan 164 (%91) kadın, 16(%9) erkek toplam 180 hasta çalışmaya alındı ve 1 yıl boyunca prospektif olarak takip edildi. Takip süresince çalışmadan ayrılan olgu olmadı. Olguların yaş ortalaması $39,6 \pm 10.4$ idi. Cinsiyetlere göre yaş ortalaması tablo-10'da verildi. Bir yıllık takip sonucunda son vizitte hastalar 2 gruba ayrıldı;

Grup 1: Kronik günlük başağrısı gelişmeyen olgular,

Grup 2: Kronik günlük başağrısı gelişen olgular.

Olguların 1 yıllık takibi süresince toplam 32 (%17,7) KGB gelişti ve bunların 4 (%2,2)'ü ilaç aşırı kullanımı eşlik etmeyen KM olguları idi. Grupların cinsiyetlere ve yaşlara göre dağılımı tablo-11 de verildi. Gruplar arasında cinsiyete ve yaşa göre kronikleşme açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo-7: Cinsiyete göre yaş ortalamaları.

Cinsiyet	n(%)	Yaş(std)
Erkek	16(9)	40.2(± 9.4)
Kadın	164(91)	39.5(± 10.5)
Toplam	180(100)	39.6 (± 10.4)

Tablo-8: Grupların cinsiyete ve yaşa göre dağılım tablosu.

	Grup 1 (%) n=148	Grup 2(%) n=32	Toplam(%) n=180
Cinsiyet			
Erkek	14(10)	2(6)	16(9)
Kadın	134(90)	30(94)	164(91)
Yaş dağılımı			
18-34	40(27)	10(31)	50(29)
35-41	48(32)	10(31)	58(31)
42-51	42(28)	6(19)	48(27)
51-65	18(13)	6(19)	24(13)

Her iki gruptaki olgular doğum yerlerine, halen yaşamakta oldukları yerlere ve en uzun süre konakladıkları yerlere göre istatistiksel açıdan değerlendirildi, anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların büyük çoğunluğu(%98) Marmara bölgesinde yaşamakta idi. Olguların doğum yerlerine, yaşadıkları yerlere ve en uzun süre konakladıkları yerlere göre dağılımı sırasıyla tablo12-13-14'te verilmiştir.

Tablo-9: Doğum yerine göre dağılım tablosu.

Bölgeler	Grup 1(%)	Grup 2(%)	Toplam (%)
Yurtdışı	10 (7)	0	10(6)
Marmara	84 (57)	16(50)	100(56)
Ege	4 (3)	0	4(2)
Akdeniz	4 (2)	0	4(2)
Karadeniz	15 (10)	3(9)	18(10)
İç anadolu	13 (9)	3(9)	16(9)
Güneydoğu anadolu	5 (3)	1(3)	6(3)
Doğuanadolu	13(9)	9 (28)	22(12,2)
Toplam	148(100)	32(100)	180(100)

Tablo-10: Yaşadıkları yere göre dağılım tablosu.

Yaşadığı yer	Grup 1(%)	Grup 2(%)	Toplam(%)
Marmara	145 (98)	32(100)	177(98)
Ege	1(1)	0	1(1)
İç anadolu	2(1)	0	2(1)
Toplam	148(100)	32(100)	180(100)

Tablo-11: En uzun süre konakladıkları yere göre dağılım tablosu.

Konakladığı yer	Grup 1(%)	Grup 2(%)	Toplam (%)
Marmara	121 (82)	29(91)	150(83)
Ege	3 (2)	1(3)	4(2)
Akdeniz	2 (1)	0	2(1)
Karadeniz	7 (4)	0	7(4)
İç anadolu	10 (7)	1(3)	11(6)
Güneydoğu anadolu	1(1)	0	1(1)
Doğuanadolu	4 (3)	1(3)	5(3)
Toplam	148(100)	32(100)	180(100)

Hastalar eğitim düzeylerine göre eğitimsiz, okur-yazar, ilköğretim, lise ve üstü olmak üzere dört grupta değerlendirildi. Kronik grupta eğitim düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Grupların eğitim düzeylerine göre dağılımları tablo15'te görülmektedir.

Tablo-12: Eğitim düzeylerine göre dağılım tablosu.

	Grup 1(%) n=148	Grup 2(%) n=32
Eğitimsiz	2(1,4)	1(3,1)
Okur-yazar	0	3(9,4)*
İlk öğretim	68(45,9)	18(56,3)
Lise ve üstü	78(52,7)	10(31,3)**

*p=0,005 **p=0,027

Olgular medeni durumlarına göre bekar, evli ve dul-boşanmış olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Grup 1 ve Grup 2 arasında medeni durum açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Grupların medeni durumlarına göre karşılaştırılması tablo-16'da verildi.

Tablo-13: Medeni durum tablosu

Medeni durumu	Grup 1(%)	Grup 2(%)	Toplam
Bekar	17(12)	2(6)	19(11)
Evli	123(83)	27(84)	150(83)
Dul-boşanmış	8(5)	3(10)	11(6)
Toplam	148(100)	32(100)	180(100)

Olgular mesleklerine göre 9 ayrı grupta incelendi. Büyük çoğunluğu kadın(%91) olan olguların %56,7'si ev hanımı idi. Kadın olgular çalışan grup ve çalışmayan grup olarak ikiye ayrıldığında kronikleşme açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplar arasında gelir düzeyine göre incelendiğinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Olguların meslek grubu ve gelir düzeyi dağılımları Tablo-17 ve 18'de verildi.

Tablo-14: Meslek grupları tablosu.

Meslek	Grup 1(%)	Grup 2(%)	Toplam
Öğretmen	9(6)	0	9(5)
Memur	16(11)	6(19)	22(12)
İşçi	11(7)	1(3)	12(7)
Ev hanımı	73(48)	20(63)	93(52)
Çiftçi	1(1)	0	1(1)
Serbest meslek	7(5)	1(3)	8(4)
Nitelikli çalışan	12(8)	1(3)	13(7)
Emekli	14(10)	3(9)	17(9)
Öğrenci	5(3,4)	0	5(3)
Toplam	148(100)	32(100)	180(100)

Tablo-15: Gelir düzeyine göre dağılım tablosu.

Gelir düzeyi	Grup 1(%)	Grup 2(%)	Toplam
<600	9(6)	1(3)	10(6)
601-1000	61(41)	17(53)	78(43)
1001-3000	66(45)	12(38)	78(43)
3001-10000	12(8)	2(6)	14(8)
Toplam	148(100)	32(100)	180(100)

Her iki grup arasında eşlik eden hastalıklar açısından yalnızca psikiyatrik komorbiditenin kronik grupta anlamlı olarak($p<0,001$) yüksek oranda bulunduğunu bunun da %63'nun depresyon tanısı($p<0,05$) almış olduğunu saptadık. Eşlik eden hastalıklar tablo19'da, psikiyatrik hastalıklar tablo-20'de verildi.

Tablo-16: Eşlik eden hastalıklar.

Hastalık	Grup 1(%) n=148	Grup 2(%) n=32	p değeri
Hipertansiyon	11(7,4)	4(12,5)	0,311
DİAKBetes mellitus	3(2)	0	1
Guatr	19(12,8)	4(12,5)	1
Baş-boyun travması	18(12,2)	6(18,8)	0,388
Koroner arter hastalığı	5(3,4)	1(3,1)	1
Artrit	13(8,8)	1(3,1)	0,47
Romatolojik hastalık	16(10,8)	3(9,4)	1
Alerji	38(25,7)	7(21,9)	0,653
Huzursuz bacak sendromu	26(17,6)	8(25)	0,33
OSAS	7(4,8)	0	0,206
İnsomni	21(14,2)	6(18,8)	0,512
Horlama	53(35,8)	10(31,3)	0,624

Tablo-17: Eşlik eden psikiyatrik hastalık.

Psikiyatrik hastalık	Grup 1(%)	Grup 2(%)	Toplam
Yok	85(57)	10(31)	95(53)
Anksiyete	12(8)	2(6)	14(8)
Depresyon	51(35)	20(63)	71(39)
Toplam	148(100)	32(100)	180(100)

Yaşam alışkanlıkları ve beslenme özellikleri: Sigara, alkol, kahve, çay tüketimi, spor yapmak, ibadet etmek, acılı baharatlı, et ağırlıklı, sebze ağırlıklı beslenme, zeytinyağı, sıvı yağ, katı yağ kullanımı sorgulandı. Yapılan değerlendirme sonucu kronik grupta günde 4 bardak ve üzerinde çay tüketiminin, acı ve baharattan zengin beslenmenin epizodik gruba göre daha fazla olduğu görülürken ters olarak sigara kullanımının epizodik grupta daha fazla olduğu tespit edildi. Alışkanlıklar, beslenme ve yaşam özellikleri tablo-21'de verildi.

Tablo-18: Alışkanlıklar, beslenme, yaşam özellikleri.

Alışkanlıklar	Grup 1(%), n=148	Grup 2(%), n=32
Alkol	8(5,4)	1(3,1)
Kahve	85(57,4)	16(50)
Çay (≥4 bardak)	60(40)	22(69)*
Sigara	38(26)	3(9)*
Spor	17(11,6)	9(28,1)
Yaşam özellikleri		
Düzenli ibadet	92(62,2)	19(59,4)
Oruç	115(77,7)	26(81,3)
Beslenme özellikleri		
Et ağırlıklı	75(50,7)	15(46,9)
Sebze ağırlıklı	131(88,5)	29(90,6)
Acılı-baharatlı	47(32)	17(53)*
Zeytinyağı	88(59,9)	17(53,1)
Diğer sıvı yağ	110(74,3)	23(71,9)
Katı yağ	20(13,5)	5(15,6)

*p≤0,05

Olguların ilk ve son vizitleri sırasındaki kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri hesaplandı. VKİ ≤24: normal, 25-30:aşırı kilolu ve >30: obez olmak üzere 3 grupta incelendi. Her iki grubun tanı sırasındaki VKİ'leri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yokken takip süreci sonundaki VKİ'leri açısından kronik grupta aşırı kilolu ve obez olguların anlamlı olarak çoğunlukta olduğu görüldü (p≤0,05). Kronik grup için ilk VKİ ile son VKİ değerleri karşılaştırıldığında (p=0,019) anlamlı bir artış olduğu saptandı. Grupların VKİ'lerine göre karşılaştırılması tablo-22'de verildi.

Tablo-19: Vücut kitle indeksi ve kronikleşme.

Vki	Grup 1(n:148)	Grup 2(n:32)	p değeri
<25	83(%56,1)	9(28,1)	0,009
25-30	41(%27,7)	12(%37,5)	0,010
>30	24(%16,2)	11(%34,4)	0,002

Başlangıçtaki ilaç kullanımı basit ve kombine analjezik, ergo, triptan ve opioid olarak sorgulandı. Opioid kullanımına hiç rastlanmadı. Ergo kullanımının kronik grupta anlamlı oranda ($p=0,026$) yüksek olduğu görüldü. Başlangıçtaki semptomatik tedavi kullanımı tablo-23'te verildi.

Tablo-20: Başlangıçtaki semptomatik tedavi kullanımı.

İlaç tipi	Grup 1(%) n=148	Grup 2(%) n=32	p değeri
Basit analjezik	62(41,9)	17(53,1)	0,246
Myorelaksan	5(3,1)	1(3,1)	0,937
Kombine analjezik	33(22,3)	12(37,5)	0,072
Ergo	1(0,7)	2(6,3)	0,026
Triptan	33(22,3)	10(31,3)	0,281

Baş ağrısı özellikleri açısından; öykü süresi, tarafı, ağrı karakteri, lokalizasyonu, fiziksel aktivite ile ilişkisi, eşlik eden belirtiler, otonom belirtiler, allodini, tetikleyici faktörlerin hepsi analiz edildi. Yalnızca allodini Grup2'de Grup 1'den anlamlı olarak daha sıklıkla saptandı. Baş ağrısı tarafı; baş ağrısının tek taraflı, çift taraflı ya da çift taraflı ama tek tarafta daha fazla olmasına göre 3 gruba ayrılarak sınıflama yapıldı. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Olguların baş ağrısı öyküsünün süresi değerlendirildiğinde KGB gelişen olguların hepsinin en az >4 yıl baş ağrısı öyküsü olduğu görüldü. Yine kronik baş ağrısı grubunda olguların %71,8'de ilk görüşmede sorgulanan son 3 aydır aydaki ortalama ağrılı gün sayısının >4 gün olduğu bulundu. Baş ağrısı özellikleri tablo-24 ve 25'te verildi.

Tablo-21: Başağrısı özellikleri-1.

Ağrı karakteri	Grup 1(%) n=148	Grup 2(%) n=32	p değeri
Zonklama	137(92,6)	32(100)	0,111
Sıkıştırıcı	8(5,4)	4(12,5)	0,145
Ağırlık hissi	9(6,1)	0	0,152
Batıcı-oyucu	9(6,1)	3(9,4)	0,498
Saplanıcı	4(2,7)	0	0,347
Şimşekvari	0	0	-
Başağrısı tarafı			
Tek taraflı	100(67,6)	22(68,8)	0,992
Çift taraflı	24(16,2)	5(15,6)	0,992
Çift taraflı, tek tarafta fazla	24(16,2)	5(15,6)	0,905
Lokalizasyon			
Temporal	69(46,7)	17(53,1)	0,504
Servikal	60(40,5)	17(53,1)	0,192
Orbital	80(54,1)	23(71,9)	0,065
Frontal	81(54,7)	13(40,6)	0,148
Tepe	40(27)	14(43,8)	0,061
Yüz	21(14,2)	7(21,9)	0,277
Eşlik eden belirtiler			
Fiziksel aktivite ile artış	137(92,6)	32	0,111
Bulantı	134(90,5)	30(93,8)	0,563
Kusma	78(52,7)	21(65,6)	0,183
Fotofobi	134(90,5)	28(87,5)	0,603
Fonofobi	142(95,9)	31(96,9)	0,805
Aura	28(18,9)	4(12,5)	0,389
Otonom belirti	64(43,2)	14(43,8)	0,958
Allodini	73(49,3)	22(68,8)	0,046
Tetikleyici faktörler			
Işık	39(26,4)	11(34,4)	0,358
Açlık	101(68,2)	26(81,3)	0,143
Yorgunluk	87(58,8)	20(62,5)	0,698
Uyku düzeninde değişiklik	111(75,5)	27(84,4)	0,280
Adet ile tetiklenme	81(60,4)	19(63,3)	0,770
Gürültü	69(46,6)	13(40,6)	0,537
Sigara	28(18,9)	7(21,9)	0,702
Stres	116(78,4)	29(90,6)	0,112
Alkol	3(2)	1(3,1)	0,702
Koku	38(25,7)	7(21,9)	0,653
Lodos	83(56,1)	16(50)	0,531

Tablo-22: Başağrısı özellikleri-2.

	Grup 1(n:148)	Grup 2(n:32)	p değeri
başağrısı süresi >4 yıl	128(%86,5)	32(%100)	0,026
başlangıçtaki başağrılı gün sayısı ≤4 gün/ay	89 (%60,1)	9 (%28,2)	0,001
başlangıçtaki başağrılı gün sayısı 5-14 gün/ay	59(%39,9)	23(%71,8)	0,001
profilaktik tedavi	99(%66,9)	27(%84,4)	0,050

Her iki grup profilaktik tedavi kullanımı açısından değerlendirildiğinde; kronik grupta profilaktik tedavi kullanımının sınırdan anlamlı olarak($p=0,05$) daha yüksek olduğu tespit edildi. Olguların kullandıkları tedaviler tek tek karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Profilaktik tedavi kullanımı tablo-26'da verildi.

Tablo-23: Profilaktik tedavi tablosu.

	Grup 1(%) n=148	Grup 2(%) n=32	p değeri
Proflaksi	99(66,9)	27(84,4)	0,05
Beta bloker	36(24,3)	6(18,8)	0,499
Valproik asit	21(14,2)	7(21,9)	0,277
Topiramet	16(10,9)	4(12,5)	0,793
Trisiklik antidepresan	20(13,5)	6(18,8)	0,445
SSRI	22(14,9)	9(28,1)	0,072
SNRI	20(13,5)	7(21,9)	0,230

Her iki grupta takip süresi sonunda gelişen ilaç aşırı kullanımı olup olmadığına bakıldığında ergo aşırı kullanımına hiç rastlanmadı, analjezik aşırı kullanımı %78,1, triptan aşırı kullanımı %9,4 ile kronik grupta anlamlı oranda fazla idi. Epizodik grupta triptan aşırı kullanımına rastlanmadı. İlaç aşırı kullanımı tablo-27'de verildi.

Tablo-24: Takip süresi sonunda gelişen ilaç aşırı kullanımı.

	Grup 1(n:148)	Grup 2(n:32)	p değeri
Analjezik aşırı kullanımı	7(%4,7)	25(%78,1)	<0,0001
Triptan aşırı kullanımı	0	3(%9,4)	<0,0001

Kronik başağrısı gelişmeyen 1.grupta ağırlı gün sayısına göre hastalar aydaki ortalama ağırlı gün sayısı 0-4 gün olan ve ≥ 5 gün olan iki gruba ayrıldı. Ağırlı gün sayısı arttıkça değişen özellikler incelendiğinde analjezik aşırı kullanımı ve VKİ açısından anlamlı farklılıklar saptandı. Ağırlı gün sayısına göre belirlenen risk faktörleri tablo28’de verildi.

Tablo-25: Grup 1’de aylık ortalama ağırlı gün sayısına göre risk faktörleri.

ağırlı gün sayısı	İlaç aşırı kullanımı yok	İlaç aşır kullanımı var	VKİ<25	VKİ 25-30	VKİ>30
AGS 1 (n=112)	112(%100)	0(%0)	70(%62,5)	25(%22,3)	17(%15,2)
AGS 2 (n=36)	29(%80,6)	7(%19,4)	13(%36,1)	16(%44,4)	7(%19,4)

AGS: ağırlı gün sayısı AGS 1: 0-4 gün AGS 2: ≥ 5 gün

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada migren başağrısı olup bir yıllık takip sonucunda KGB geliştiren olgularda eğitim seviyesinin düşük, başlangıçtaki ağrılı gün sayılarının yüksek olduğu, aşırı analjezik kullanımının, allodini, eşlik eden psikiyatrik hastalık, artmış vücut kitle indeksinin ayrıca günde ≥ 4 bardak çay tüketimi ve baharatlı beslenmenin epizodik grupla karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edildi. İlgili çekici olarak sigara kullananların sayısı epizodik grupta daha fazla idi. Kronik günlük başağrısı ve bunun büyük bir bölümünü oluşturan kronik migren yapılan toplum tabanlı çalışmalarda düşük prevalansa sahip olmasına rağmen özür lülüğe yol açmaları nedeniyle erken tanı ve tedavileri önemli bir sorundur. Migrenin kronikleşmesindeki süreç henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Günümüze değin yapılan çalışmalar ile bu sürece neden olan ya da hızlandıran birçok faktör tanımlanmıştır. Bu faktörlerin araştırılmasındaki temel amaç migrenin kronikleşmesini engellemek ve/veya KGB'nı etkin bir şekilde tedavi etmektir.

Çalışmamızda hastalar bir yıl süre ile aynı hekim tarafından yüz yüze klinik görüşmeler ve başağrısı günlükleri ile takip edildi. Literatürde bu konuyla ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında prospektif olarak yapılan çalışmaların az sayıda olduğu ve hiç birinin yüz yüze klinik görüşme metoduyla yapılmadığı görülmektedir. Bir yıllık takip süresi sonunda hastaların %17,7'sinde KGB gelişti. 3. basamak başağrısı merkezinde yapılan bu çalışmadaki KGB oranı toplum tabanlı çalışmalar ile karşılaştırıldığında (12, 13) yüksek bir oran gibi görünmektedir. Bir yıllık takip süresi sonunda analjezik aşırı kullanımı olmaksızın gelişen KM oranı %2,2 ile hem Türkiye'de yapılmış olan son başağrısı epidemiyolojisi çalışması hem de literatürdeki diğer veriler ile uyumlu bulundu (4, 14)

Olguların %91'i kadın idi, kadın ve erkek olgular arasında kronikleşme açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Wiendels ve ark. (29) tarafından yapılan nüfus tabanlı bir çalışmada sık başağrılı grupta kadın ve erkek olgular arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürdeki çoğu

çalışmada kadın cinsiyet kronikleşme için risk faktörü olarak gösterilmiş olsa da aynı çalışmada kadın cinsiyetin başağrısı için bir risk faktörü olduğu ancak kronikleşme için aynı şeyin söylenemeyeceği savunulmuştur. Çalışmamızda literatürde değiştirilemeyen risk faktörü olarak gösterilen yaş, düşük gelir düzeyi gibi özellikler ile ilgili anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak literatür ile uyumlu olarak KGB gelişen grupta yüksek eğitim seviyesi (>8yıl) olanların sayısı epizodik migren grubuna göre anlamlı oranda ($p<0,027$) düşük idi (21, 29). Atasoy ve ark. (121) tarafından yapılan çalışmada öncesinde migren başağrısı olduğu düşünülüp ilaç aşırı kullanımı gelişen 46 hasta, 61 migren hastası ile yaş, cinsiyet, eğitim süresi, yıllık gelir düzeyi ve psikiyatrik komorbidite açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmamızdakine benzer şekilde iki grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmazken, eğitim seviyesi İAKB olanlarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yine gelir düzeyinin düşüklüğü ile ilaç aşırı kullanımı ve eğitim seviyesindeki düşüklük ilişkili bulunmuştur.

Olgular eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiğinde KGB gelişen grupta psikiyatrik komorbiditenin %69 ($p<0,001$) oranında bulunduğu ve bunun da %63'nun ($p\leq 0,05$) depresyon, %6'sının anksiyete bozukluğu tanısı aldığı görüldü. Literatürdeki çalışmalarda anlamlı çıkan uyku bozuklukları, horlama, baş boyun travması açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak uyku bozuklukları sorgulaması tanı konmuş hastalar göz önüne alınarak yapıldı. Ülkemizde bu yönden tanı alan olguların oranı düşüktür. Horlama sorgulaması da kişinin kendisine sorularak yapıldığı için sonuç bu şekilde çıkmış olabilir. Juang ve ark. (122) tarafından yapılan çalışmada 261 KGB tanısı alan hastanın başağrısı alt tiplerine göre psikiyatrik komorbiditelerine bakılmıştır. Transforme migren tanısı alan 152 (%58) hastanın %78'inde psikiyatrik komorbiditenin eşlik ettiği bunların; %57'sinin major depresyon, %11'nin distimi, %30'nun panik bozukluk, %8'nin yaygınlaşmış anksiyete bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Kronik gerilim tipi başağrısıyla karşılaştırıldığında anksiyete bozukluklarının KM'de daha sık olduğu gösterilmiştir. Literatüre göre KGB'ında psikiyatrik komorbiditenin özellikle de major depresyon ve anksiyete bozukluklarının yüksek oranda

görüldüğü söylenebilir (36, 122). Tersten baktığımızda kronik başağrıların, ciddi dizabilite ve yüksek somatik semptomların majör depresyon ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (123). Psikiyatrik komorbiditenin varlığı tanı ve tedaviyi güçleştirmektedir. Aynı zamanda tanısı atlanmış psikiyatrik komorbidite beraberinde tedaviye direnci getirmektedir.

Migren ve kronikleşme üzerine yapılan çalışmalarda obezite üzerinde durulan önemli konulardan biridir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak KGB gelişen grupta aşırı kilolu olanların grubun %37,5'ini, obezlerin ise %34,4'nu oluşturduğu ve epizodik başağrısı grubuna göre anlamlı ($p \leq 0,05$) olarak daha kilolu oldukları görüldü. Kronikleşen olgularda bir yıllık takipleri süresince anlamlı oranda kilo artışı olduğu gösterildi. Daha önce yapılan çalışmalarda obez olgularda primer başağrıların daha sık görüldüğü ve VKI'yi ≥ 30 olanlarda KGB gelişme riskinin normal kilolulara göre yüksek olduğu gösterilmiştir(9, 24-27). Bigal ve ark. (25) tarafından yapılan çalışmada normal kilolularda %0,9 olan KM sıklığının aşırı kilolularda %1,2, obezlerde %1,6 ve morbid obezlerde %2,5'a kadar yükseldiği görülmüştür. Yapılan çalışmalar epizodik migreni olan hastalarda obezitenin başağrısı sıklığını ve şiddetini arttırdığı yönündedir (12). Kronikleşme için bir risk faktörü olan atak sıklığı ve obezite arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir. Obez hastaların sık atak geçirmeleri sık santral sensitizasyona ve bu da tedaviye yanıtın azalmasına, atak tekrarlama riskinin artmasına neden olmaktadır. Obezitenin migren ile komorbiditesi gösterilemezken KM ile olan ilişkisi bu mekanizmayla açıklanabilir. Migren patofizyolojisinde önemli bir postsinaptik mediatör olan CGRP'in obezlerde artış gösterdiği aynı zamanda obezitenin de kendi başına proinflamatur ve protrombotik bir süreç olduğu bilinmektedir (24). Çalışmamızda epizodik migren tanısıyla takip edilen olguların ağrılı gün sayısı arttıkça VKI'de de bir artış olduğunun gösterilmesi ve bu verilerin telefon, email aracılığıyla değil yüz yüze klinik görüşme ile elde edilmesi obezite, KGB, KM, atak sıklığında artış ilişkisini açık bir şekilde ortaya koymaktadır.

Olgular sigara, alkol, kahve, çay tüketimi ve beslenme alışkanlıkları yönünden değerlendirilmiştir. Kafein, çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada,

kesilme başağrısına neden olan tek madde olarak gösterildiği için, KGB 'nin gelişimini agreve edici bir faktör olarak diyet ve ilaçla kafein alımının rolü özellikle ilgi çekmektedir (15, 38). Çalışmamızda kahve ve çay tüketimi ayrı ayrı sorgulandı ve günde 4 bardak ve üzerinde çay tüketiminin kronikleşme için bir risk faktörü olduğu görüldü. Türkiye'deki kültürel özellikler nedeniyle çay tüketiminin daha ön planda olması, kahve tüketiminin daha geri planda ve az miktarda olması nedeniyle kahve kullanımı ile ilgili anlamlı bir veri elde edilmediği düşünöldü. Olgular düzenli sigara kullanma alışkanlığı açısından sorgulandığında epizodik grupta sigara kullanma alışkanlığı %26 iken kronik grupta %9 olarak bulundu ($p \leq 0,05$). Yapılmış olan çalışmalarda sigaranın migren atağını tetiklediğini gösteren verilerin yanında kronikleşme ile ilgili az sayıda ve çelişkili veriler bulunmaktadır. Popölasyon tabanlı bir çalışmada sigara KGB ile ilişkili bulunurken ilaç aşırı kullanımı olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (29). İlaç aşırı kullanımı başağrısı gelişen olguların 5 yıl boyunca izlendiği bir başka çalışmada ise sigara kullananların başağrısı şiddeti ve ilaç aşırı kullanımının nüksü açısından daha iyi sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (124)

Çalışmamızda olguların doğum yerleri, en uzun süre konakladıkları yerler ve yaşadıkları yerlerden bağımsız olarak acılı ve baharatlı beslenme alışkanlığının KGB grubunda anlamlı (%53, $p \leq 0,05$) oranda fazla olduğu görüldü. Literatürde acılı ve baharatlı beslenme ile KGB ilişkisine yönelik herhangi araştırma bulunamamasına rağmen acı kırmızı biberin içindeki etken madde olan kapsaisin periferel duyuşal nöronlar üzerinde ekspresse edilen vanilloid reseptör-1 (TRPV1) üzerinden etki ederek ağrı oluşturduğu bilinmektedir. Acılı ve baharatlı beslenen hastalarımızda ağrı yollarının sürekli uyarımı santral sensitizasyonu aktif halde tutarak progresyona neden olmuş olabilir. Yapılan çalışmalar TRPV1'i hedef alarak acı, ısı, asit gibi bir takım uyaranların ortaya çıkardığı ağrıyı gidermek üzere oluşturulmuş hayvan modellerinde başarılı bulunmuştur. TRPV1 antagonistlerinin elde edilmesiyle nöropatik ağrı, migren ve kronik ağrı durumlarının tedavisinin daha etkin bir şekilde sağlanacağı düşünölmektedir (125).

Olgular başağrısı özellikleri, kullandıkları semptomatik ve profilaktik tedaviler açısından karşılaştırıldığında literatür ile uyumlu olarak başağrısı süresi, allodini, başlangıçtaki ağrılı gün sayısı, ilaç aşırı kullanımı, aşırı kullanım olmaksızın ergo preparatı kullanımı kronikleşme açısından risk faktörü olarak saptanmıştır. Kronik başağrısı gelişen 32 olgunun hepsinde başağrısı süresi 4 yılın üzerindeydi ($p=0,026$). Migren ve kronikleşmesi üzerine yapılan çalışmalara bakıldığında hemen hepsinde başlangıçtaki atak sıklığı ve ağrılı gün sayısının kronikleşme için en önemli risk faktörlerinden biri olduğu görülmektedir. Bir yıl süre ile epizodik başağrısı olan olguların takip süresi sonunda başlangıçtaki atak sıklığı ayda 3 ve üzerinde olan grubun daha yüksek oranda KGB geliştirdiği gösterilmiştir(9, 19). Çalışmamızda KGB gelişen grupta başlangıçtaki ağrılı gün sayısı 5-14 gün/ay olanların oranı %71,8 ($p=0,001$) idi. Ağrılı gün sayısının fazlalılığı ile ilişkili olarak profilaktik tedavi kullanımı da %84,4 ($p=0,05$) yüksek olarak hesaplandı. Olguların bir yıllık takip süresi sonunda ilaç aşırı kullanımları incelendiğinde epizodik grupta 7 (%4,7), kronik grupta 25 (%78,1) analjezik aşırı kullanımı olduğu, epizodik grupta triptan aşırı kullanımına rastlanmazken kronik grupta 3 (%9,4) kişide triptan aşırı kullanımı geliştiği görüldü. Kronik grupta ilaç aşırı kullanımı olmaksızın KM tanı kriterlerini karşılayan 4 kişi (%2,2) bulunmaktaydı. İlaç aşırı kullanımı ve kronik başağrısı gelişimi arasındaki ilişki halen tartışılmaktadır. Hangisinin tetikleyici olduğu konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır fakat ilaç aşırı kullanımının KM gelişmeden önce ortaya çıktığı açıktır. Amerika'da yürütülen Amerika Migren Prevalans ve Önleme çalışmasında bir yıllık süreçte %2,7 oranında KM geliştiği, opioid ve butalbital içeren kombine analjezik aşırı kullanımı olanların parasetamol kullananlara göre iki kat daha fazla kronik başağrısı geliştirdiği, triptan ve antiinflamatuvarların ise sık başağrısı olmayan olgularda buna neden olmadığı gösterilmiş ve sık başağrısı olan olgularda kullanılacak bütün semptomatik tedaviler açısından dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir (126). Türkiye'de opioidlere kolay ulaşılamaması ve kontrollü satılması nedeniyle hastalarımızın hiçbirinde opioid kullanımına rastlanmadı. Yayınlanma aşamasında olan yeni bir çalışmada ise opioid

kullanımının KGB için risk faktörü olduğu fakat aspirin kullanımının ise koruyucu olduğu gösterilmiştir (127). Başka bir derlemede nonsteroid antiinflamatuvarların (NSAI) başlangıçtaki ağrılı gün sayısı ayda 10 günden az olanlarda koruyucu olduğu fakat aydaki ağrılı gün sayısı 10-14 gün olanlarda ise kronikleşme için risk faktörü olduğu, triptan kullanımının özellikle kadın cinsiyet için ayda 10 gün üzerinde başağrısı olanlarda progresyona neden olduğu savunulmaktadır (128). NSAI'lar, antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı migrene bağlı gelişen inflamasyona olan direk etkisine bağlı, santral sensitizasyona karşı koruyucu veya başlayan santral sensitizasyonu tersine çevirici etkisiyle progresyonu engelliyor olabilir. Sık atak geçirenlerde ise sık gelişen santral sensitizasyon olması hatta ataklar arasındaki dönemde de bunun devam etmesi nedeniyle NSAI'lar koruyucu etkisini gösteremediği düşünülmektedir (126). İlaç aşırı kullanımının tek başına değil hastanın genetik, cinsiyet, psikiyatrik komorbidite, allodini, obezite ve diğer ağrı bozuklukları ile nasıl etkileştiği bilinmemekte, kompleks bir mekanizma ile bu progresyona neden olduğu düşünülmektedir. Buradaki en önemli ve kritik noktalardan biri de başlangıçtaki ağrılı gün sayısıdır, yüksek sıklıkta ağrılı gün sayısı olanların progresyon için ilaç aşırı kullanımından bağımsız olarak risk taşıdığı düşünülmektedir. Çalışmamızda epizodik başağrısı grubunda görülen analjezik aşırı kullanımının yalnızca aydaki ağrılı gün sayısı ≥ 5 gün olanlarda geliştiği görüldü. Bir yıllık prospektif takip sürecinde bu olguların analjezik aşırı kullanımı geliştiği halde progresyona uğramaması literatürdeki bulguları desteklemektedir. Hastalar doktora geldiklerinde kendilerini en çok rahatsız eden migren ataklarından söz eder çoğu zaman günlük hale gelmiş olan başağrılarını ve beraberindeki ilaç aşırı kullanımlarını sorulmadığı sürece önemsemez ve söylemezler. İlaç aşırı kullanımı sorgulanmadığında çoğunlukla atlanan bir durum olup verilen proflaktik tedaviye yanıt alınmamasına neden olmaktadır. İAKB tanısı konulduktan sonra tedavinin yönü değişeceğinden hastalar çok iyi sorgulanmalıdır. Olguların başlangıçta kullandıkları semptomatik tedaviler incelendiğinde kronik grupta 2 (%6,3) olgunun semptomatik tedavi olarak ergotamin preparatları kullandıkları öğrenildi. Epizodik grup ile karşılaştırıldığında kronik grupta ergo kullanımının

anlamli ($p < 0,05$) olarak yuiksek olduğu, ergotamin kullanımının aşırı kullanım olmaksızın risk faktörü olabileceği düşünöldü. Literatürde ergo preparatları ile ilgili ilk bilgiler ergo kullanımı bırakıldığında ortaya çıkan geri çekilme başağrılılarıyla ilişkilidir (39). Ergo preparatlarının sık kullanımıyla ortaya çıkan “ergo döngüsü”nde vazokonstriksiyonu vazodilatasyon takip etmekte ve yeni bir ergo dozuna gereksinim ortaya çıkmaktadır. Bu döngü ergo preparatı bıraktırılmasına rağmen tedavilere dirençli KGB’na neden olmaktadır (129). Ergo kullanan ve başağrısı kronikleşen iki olgumuzda da ergo tedavisi değiştirilmesine rağmen başlamış olan ergo döngüsünün KGB ile sonlandığı düşünölebilir.

Fizyolojik progresyonun göstergesi olan santral sensitizasyon ve bunun klinik yansıması olarak görölen kütanöz allodini migrenli hastaların çoğunda atak sırasında görölmekte ve progresyonun bir belirteci olarak kabul edilmektedir (45, 114). Çalışmamızda kütanöz allodini KGB gelişen grupta anlamli olarak daha fazla idi. Yapılan çalışmalarda kütanöz allodini KM’lilerde epizodik migrenlilere göre, KM ve epizodik migrende KGTBA’na göre daha sık görölmektedir (117). Başağrısı süresi, artmış atak sıklığı ve özörlölük kütanöz allodini ile ilişkilili bulunmuştur (45). Burada uzun bir süreçte tekrarlayan atakların kütanöz allodini gelişmesine neden mi olduğu yoksa başından itibaren KA’nin kötü prognostik bir belirteç mi olduğu tartışması sürmektedir. Literatürde kütanöz allodininin migren ile komorbidite gösteren psikiyatrik hastalıklar ve kronik ağrı sendromlarıyla ilişkisine bakılmış, aynı zamanda hastaların demografik özellikleri, migren özellikleri, sigara alışkanlığı sorgulanmıştır. KA’ni kadın cinsiyet, VKİ, sigara içme, aura varlığı, kronik başağrılıları, başağrısına bağlı ciddi dizabilite, başağrısı süresi, başlangıç yaşı ile ilişkilili bulunmuştur. Migren ağrısının genç yaşta başlamasıyla olan ilişkilili de genetik ve çevresel faktörlerin de işin içine girdiğinden söz edilmiştir. Kütanöz allodini olanlarda irritabl barsak sendromu, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu gibi ağrılı durumların, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik hastalıkların daha fazla olduğu görölmüştür. Çalışmamızda hasta sayısı az olduğundan bu veriler tek tek analiz edilememiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda literatürde kronikleşme için risk faktörü olduğu düşünülen düşük eğitim seviyesi, yüksek VKİ, eşlik eden psikiyatrik hastalık, allodini, başağrısı süresi, başlangıçtaki ağrılı gün sayısı, analjezik ve triptan aşırı kullanımı risk faktörü olarak bulunmuştur. Bunlara ek olarak daha önce yapılmış olan çalışmalarda kafein tüketimi başlığı altında sorgulanan çay tüketimi çalışmamızda ayrı olarak sorgulanmış ve risk faktörü olduğu görülmüştür. Literatüre bakıldığında herhangi bir bilgi bulamadığımız acılı ve baharatlı beslenme yine risk faktörü olarak bulunmuştur. Sigara kullanımı ise kronikleşen grupta daha az oranda bulunmuş olup kronikleşme için koruyucu gibi gözükmemektedir.

Sonuç olarak çalışmamızın bir başağrısı merkezinde, başağrısı konusunda deneyimli bir ekip tarafınca yürütülmesi, aynı ekip tarafından hastaların yüz yüze klinik görüşmelerle takip edilmesi, başağrısı ile ilgili bilgilerin hem başağrısı günlükleriyle yapılması hem de klinik görüşmelerde hastalar tarafından doğrulanması açısından oldukça güçlü bir çalışmadır. Böylece hastaların yalnız hatırladıkları başağrıları değil hafif ya da şiddetli yaşadıkları bütün başağrıları, kullandıkları semptomatik tedavi bilgileri en doğru şekilde elde edilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalar telefon veya elektronik posta yolu ile alınan bilgiler doğrultusunda yürütüldüğünden çalışmamızdan elde edilen bu bilgiler daha objektif ve güvenilirdir. Prospektif klinik görüşmeye dayalı yapılmış olan bu çalışmada başlangıçtan itibaren 180 hastanın bir yıl süre ile çalışmaya devamnın sağlanması da çalışmanın gücünü arttırmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda risk faktörlerini teker teker ele alınarak incelenmiştir, çalışmamızda aynı hasta grubunda bütün değişkenler sorgulanmaya çalışılmış ve buna yönelik takipleri yapılmıştır.

Çalışmamız başağrısı merkezinde yürütüldüğünden elde edilen veriler popülasyonu yansıtmayabilir. Bir yıllık süreçte KGB gelişme oranının % 17,7 gibi yüksek bir oranda bulunması da bununla açıklanabilir. Hasta sayısı prospektif bir çalışma için iyi olmasına rağmen verilerin çoklu değişkenler açısından analizi için yeterli değildi. Kadın hastaların sayısının fazla olması da çalışmanın kısıtlılıklarından biri olabilir. Daha çok sayıda hasta ile yapılacak prospektif çalışmalar ile daha sağlıklı bilgiler elde edilebilir

ve migren hastalarının bu bilgiler doğrultusunda yaşantılarında, alışkanlıklarında yapacakları değişiklikler ile progresyon engellenebilir.

KAYNAKLAR

1. Pietrobon D. Migraine: new molecular mechanisms. *Neuroscientist* 2005; 11: 373-86.
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. Linde M. Migraine: a review and future directions for treatment. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 71-83.
4. Zarifoğlu M, Siva A, Hayran O, et al. An Epidemiological Study of Headache in Turkey: A nationwide survey. *Neurology* 1998; 50:A225
5. Ertaş M, Baykan B, Orhan EK ve ark. Prevalance of migraine in Turkey: a nationwide home based study. *J Neurol Sci* 2009; 148.
6. Karli N, Akiş N, Zarifoğlu M ve ark. Headache prevalence in adolescents aged 12 to 17: a student-based epidemiological study in Bursa. *Headache* 2006; 46: 649-55.
7. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain* 2005; 6: 429-40.
8. Vargas BB, Dodick DW. The face of chronic migraine: epidemiology, demographics, and treatment strategies. *Neurol Clin* 2009; 27: 467-79.
9. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106: 81-9.
10. Mathew NT, Transformed migraine. *Cephalalgia* 1993;13: 78-83.
11. Oğuzhanoğlu A. Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması. Denizli: Tđrk Nđroloji Derneği Yayınları; 2005. 35-6.
12. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, Diener HC, Limmroth V. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004; 62: 788-90.
13. Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 39: 190-6.
14. Lu SR, Fuh JL, Chen WT, Juang KD, Wang SJ. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia* 2001; 21: 980-6.
15. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache*. 2008; 48: 16-25.
16. Bigal ME, Lipton RB. The prognosis of migraine. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 301-8.
17. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable Risk Factors for Migraine Progression. *Headache* 2006;46:1334-43
18. Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 269-76.
19. Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology* 2008;71:848-55.

20. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Chronic daily headache in Chinese elderly: Prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology* 2000; 54: 314-9.
21. Hagen K, Vatten L, Stovner LJ, Zwart JA, Krokstad S, Bovim G. Low socio-economic status is associated with increased risk of frequent headache: a prospective study of 22718 adults in Norway. *Cephalalgia* 2002;22: 672-9.
22. Wiendels NJ, van Haestregt A, Neven AK, et al. Chronic frequent headache in the general population: comorbidity and quality of life. *Cephalalgia* 2006; 26: 1443-50.
23. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001; 41: 629-37
24. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study. *Neurology* 2006; 66: 545-50.
25. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology* 2006; 67: 252-7
26. Bigal ME, Gironde M, Tepper SJ, Feleppa M, Rapoport AM, Sheftell FD, Lipton RB. Headache prevention outcome and body mass index. *Cephalalgia* 2006; 26: 445-50.
27. Bigal ME, Tsang A, Loder E, Serrano D, Reed ML, Lipton RB. Body mass index and episodic headaches: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1964-70.
28. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology* 2003;60:1366–8.
29. Wiendels NJ, Knuistingh Neven A, Rosendaal FR, Spinhoven P, Zitman FG, Assendelft WJ, Ferrari MD. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. *Cephalalgia* 2006;26: 1434-42.
30. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. The comorbidity of headache with other pain syndromes. *Headache* 2006; 46:1416-23.
31. Hagen K, Einarsen C, Zwart JA, Svebak S, Bovim G. The co-occurrence of headache and musculoskeletal symptoms amongst 51 050 adults in Norway. *Eur J Neurol* 2002; 9(5): 527-33.
32. Couch JR, Lipton RB, Stewart WF, Scher AI. Head or neck injury increases the risk of chronic daily headache: a population-based study. *Neurology* 2007;69: 1169-77.
33. de Leeuw R, Schmidt JE, Carlson CR. Traumatic Stressors and Post-Traumatic Stress Disorder Symptoms in Headache Patients. *Headache* 2005; 45: 1365-74.
34. Barton-Donovan LK, Blanchard EB. Psychosocial aspects of chronic daily headache. *Headache* 2005;6: 30-9
35. Reynolds DJ, Hovanitz CA. Life event stress and headache frequency revisited. *Headache* 2000;40:111-18.
36. Tietjen GE, Brandes JL, Digre KB, et al. History of childhood maltreatment is associated with comorbid depression in women with migraine. *Neurology* 2007; 69: 959-68.

37. Stewart WF, Scher AI, Lipton RB. The Frequent Headache Epidemiology study (FrHE): Stressful life events and risk of chronic daily headache. *Neurology* 2001; 56: A138-A139
38. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: A population based study. *Neurology* 2004; 63: 2022-27.
39. Tepper SJ. Debate: analgesic overuse is a cause, not consequence, of chronic daily headache. Analgesic overuse is a cause of chronic daily headache. *Headache* 2002; 42: 543-7
40. Dodick DW. Debate: analgesic overuse is a cause, not consequence, of chronic daily headache. Analgesic overuse is not a cause of chronic daily headache. *Headache* 2002; 42: 547-54.
41. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology* 2006;66: 1894-8.
42. Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26: 742-46.
43. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache* 2003; 43:179-90
44. Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, Loder E, Reed M, Lipton RB. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache* 2007; 47: 355-63.
45. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and Mechanisms of Migraine Chronification. *Headache* 2008; 48: 7-15
46. Critchley M. Migraine: from Cappadocia to Queen Square. In: Smith R (ed). *Background to migraine*. London: Heineman; 1967.
47. Gowers WR. *A Manual of Diseases of the Nervous System*, London: Philadelphia; 1888.
48. Bille B. Migraine in school children. *Acta Paediatr Scand* 1962; 51: 1-151.
49. Graham JR, Wolff HG. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: 737-63.
50. Edmeads J, Gallagher RM. *The treatment of headache: a historical perspective therapy for headache*. New York: Marcel Dekker Inc; 1990. 1-8.
51. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8: 1-96.
52. Winner P, Martinez W, Mante L, Bello L. Classification of pediatric migraine: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 1995;35:407-410.
53. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders*. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24: 16-151.
54. Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis: IHS criteria. *Neurology* 1994; 44: 6-10.
55. Johansen CB, Linet MS, Stewart WF. Relationship of headache to phase of the menstrual cycle among young women: A daily diary study. *Neurology* 1995; 45: 1076-82.
56. Russel MB, Iverson HK, Olesen J. Improved description of the migraine aura with a headache diary. *Cephalalgia* 1994; 14: 107-17.

57. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad Hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 1095-101.
58. Ad Hoc Committee on Classification of headache of NINDS. *JAMA* 1962; 179: 127-28.
59. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8: 1-96.
60. Russell MB. Genetics of migraine without aura, migraine with aura, migrainous disorder, head trauma migraine without aura and tension type headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 778-80.
61. Russell MB, Olesen J. Increased familial Risk and evidence of genetic factor in migraine. *Br Med J* 1995; 311: 541-4.
62. Ferrari MD, Russell MB. Genetics of migraine. Is migraine a genetically determined channelopathy? In: Olesen J, Tfelt-Hansen P and Welch KMA (eds). *The Headaches*. 2nd edition. New York: Raven Press; 241-50.
63. Merikangas KR, Tierney C, Martin NG et al. Genetics of migraine in the Australian Twin Registry. In: Rose CF, ed. *New Advances in Headache Research*, 4. London: Smith-Gordon; 1994. 27-8.
64. Ulrich VM, Gervil KO, Kyvik C, et al. Evidence of genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999; 45: 241-6.
65. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB et al. Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol* 1997; 41: 166-72.
66. Wolf HG. *Headache and other head pain*. 2nd edition. London: Oxford University Press; 1963. 221-28.
67. Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia* 2007; 27: 1442-53.
68. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Klinik Uygulamada baş ağrısı*. Ertas M, Akman Demir G (çeviri editörleri) İstanbul: Yelkovan Yayıncılık; 2004. 69.
69. Smith J, Bradley D, James M, Huang C. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev* 2006; 81: 457-81.
70. Van Harreveld A. Cerebral asphyxiation and cortical spreading depression. *Am J Physiol* 1953; 173: 171-5.
71. Grafstein B. Mechanism of spreading depression. *J Neurophysiol* 1956;19: 154-71.
72. Van Harreveld A. Two mechanism for spreading depression in the chicken retina. *J Neurobiology* 1978; 9: 419-31.
73. Pietrobon D. Familial hemiplegic Migraine. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 274-84.
74. Moskoowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein like immunoreactivity within TNC via trigeminovasküler mechanism. *J Neurosci* 1993; 13: 1167-77.
75. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest* 2004;113:1447-55.

76. Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;8:379-90.
77. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psych*, 1941;46:331-9.
78. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O. Mechanism of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl acad Sci USA* 2001; 98: 4687-92.
79. Woods RB, Docobani M, Maziotta J.C. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994; 331: 1689-92.
80. Sanchez Del Rio M, Bakker D. Perfusion weighted imaging during migraine spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia* 1999;19:701-7.
81. Barkley GL, Tepley N, Moran JE, et al. Magnetoencephalographic studies in migraine. *Headache* 1990; 30: 428-34.
82. Bowyer SM, Aurora SK, Moran JE, et al. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 2001; 50: 582-7.
83. Edvinssona L, Uddman R. Neurobiology in primary headaches *Brain Res Rev* 2005; 48: 438-56.
84. Weiller C, May A, Limmroth V. Brainstem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658-60.
85. Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL. Brainstem and cortical dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and PET studies. *Headache* 2007;47:996-1003.
86. Bolay M, Reuter U, Dunn A, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model, *Nat Med* 2002; 8: 136-42.
87. Kramer U, Nevo Y, Harel S. Electroencephalography in the evaluation of headache patients: a review. *Isr J Med Sci* 1997; 33: 816-20.
88. Sand T. EEG in migraine: a review of the literature. *Func Neurol* 1991; 6: 7-22.
89. Lai C, Carenini L, Degioz C. Computerized EEG analysis in migraine patients. *Ital J Neurol Sci* 1995; 16: 249-54.
90. Lai CW, Dean P, Ziegler DK, Hassanein RS. Clinical and electrophysiological responses to dietary challenge in migraineurs. *Headache* 1989; 29: 180-86.
91. Thomaidis T, Tagaris G, Karageorgiou C. EEG and topographic frequency analysis in migraine attack before and after sumatriptan infusion. *Headache* 1996; 36: 111-14.
92. Young WB, Oshinsky ML, Shechter AL, Gebeline-Myers C, et al. Consecutiv transcranial magnetic stimulation: phosphene thresholds in migraineurs and controls. *Headache* 2004; 44: 131-5.
93. Bowyer S, Mason K, Moran JE. Cortical Hyperexcitability in migraine Patients Before and After Sodium Valproate Treatment. *J Clin Neurophysiol* 2005; 22: 11-8.
94. Diener HC, Scholz E, Dichgans J, Gerber WD, et al. Central effects of drugs used inmigraine prophylaxis evaluated by visual evoked potentials. *Ann Neurol* 1989; 25:125-30.

95. Bettucci D, Cantello R, Gianelli M, Naldi P, Mutani R. Menstrual migraine without aura: cortical excitability to magnetic stimulation. *Headache* 1992;32:345–7.
96. Jensen R, Frederiksen A, Olessen J. Quantitative surface EMG of pericranial muscles in headache. A population study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 93: 335–44.
97. Clifford T, Lauritzen M, Bakke M, Olesen J, et al. Electromyography of pericranial muscles during treatment of spontaneous common migraine attacks. *Pain* 1982; 14: 137–47.
98. Pritchard DW. EMG cranial muscle levels in headache sufferers before and during headache. *Headache* 1989; 29: 103–8.
99. Maertens de Noordhout AL, Pepin JL, Schoenen J, et al. Percutaneous magnetic stimulation of the motor cortex in migraine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85: 110–15.
100. Van der Kamp W, Maassenvandenbrink A, Ferrari MD, van Dijk JG. Interictal cortical hyperexcitability in migraine patients demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1996; 139: 106–10.
101. Van der Kamp W, Maassenvandenbrink A, Ferrari MD, vanDijk JG. Interictal cortical excitability to magnetic stimulation in familial hemiplegic migraine. *Neurology* 1997; 48: 1462–4.
102. Ozturk V, Cakmur R, İdiman F et al. Comparison of cortical excitability in chronic migraine and migraine without aura. *J Neurol* 2002; 1: 1452-59.
103. Aurora SK, Al-Sayed F, Norris L, Welch KMA. Cortical stimulation silent period is shortened in migraine with aura. *Cephalalgia* 1998; 18: 397-40.
104. Aurora SK, Ahmad BK, Welch KMA, Ramadan NM, et al. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology* 1998; 50: 1111–4.
105. Aggugia M, Zibetti M, Febbraro A, Mutani R. Transcranial magnetic stimulation in migraine with aura: further evidence of occipital cortex hyperexcitability *Cephalalgia* 1999; 19: 465-9.
106. Aurora SK, Cao Y, Bowyer SM, Welch KMA. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine; evidence from TMS, fMRI and MEG studies (Wolff Award 1999). *Headache* 1999; 39: 469–76.
107. Battelli L, Black KR, Wray SH, Aurora SK, Ba Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness. *Headache* 2005; 45: 546-52.
108. Brighina F, Piazza A, Daniele O, Fierro B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2002; 145-51.
109. Bowyer SM, Aurora SK, Moran JE, Tepley N, et al. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 2001; 50: 582-7.
110. Cupini LM, Calabresi P. Medication-overuse headache: pathophysiological insights. *J Headache Pain* 2005; 6: 199-202.
111. Boardman HF, Thomas E, Millson DS, Croft PR. The natural history of headache: predictors of onset and recovery. *Cephalalgia* 2006; 26: 1080–8.
112. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343–9.

113. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine as a Risk Factor for Subclinical Brain Lesions. *JAMA* 2004; 291: 427-34.
114. Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL, et al. Allodynia in migraine: association with comorbid pain conditions. *Headache* 2009;49: 1333-44.
115. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre—Clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia* 2004;24:483-90.
116. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Chronic migraine is an earlier stage of transformed migraine in adults. *Neurology* 2005; 65: 1556-61.
117. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, Lipton RB; AMPP Group. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology* 2008; 70: 1525-33.
118. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005;128: 2068-77.
119. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296: 283-91.
120. Welch KM, Goadsby PJ. Chronic daily headache: Nosology and pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 287-95.
121. Atasoy HT, Unal AE, Atasoy N, Emre U, Sumer M. Low income and education levels may cause medication overuse and chronicity in migraine patients. *Headache* 2005; 45: 25-31.
122. Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Su TP. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache* 2000; 40: 818-23.
123. Lipton RB. Tracing transformation Chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology* 2009; 72: 3-7.
124. Tribl GG, Schnider P, Wöber C, et al. Are there predictive factors for long-term outcome after withdrawal in drug-induced chronic daily headache? *Cephalalgia* 2001; 21: 691-6.
125. Gunthorpe MJ, Hannan SL, Smart D, et al. Characterization of SB-705498, a potent and selective vanilloid receptor-1 (VR1/TRPV1) antagonist that inhibits the capsaicin-, acid-, and heat-mediated activation of the receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321: 1183-92.
126. 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: 1157–68.
127. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF, Bigal M. Patterns of medication use by chronic and episodic headache sufferers in the general population: results from the frequent headache epidemiology study. *Cephalalgia* 2009; 333-1024.
128. Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology* 2008;71:1821-8.

129. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward. *Cephalalgia* 2008;28:877-86.

EKLER

Ek-1: Migren tanı kriterleri

1.1. Aurasız Migren (Yaygın Migren, Hemikraniya Simpleks)

Tanımı: Ataklar şeklinde ortaya çıkan, 4-72 saat süren, genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta veya şiddetli, günlük bedensel hareketlerle artış gösteren, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği tekrarlayıcı bir başağrısı hastalığıdır. *(aşağıda “ * ” ile işaretlenen noktalar çocukluk çağı migren tanısının erişkinlerden farklı olan yanlarını göstermektedir.)* .

Tanı Ölçütleri:

A. B-D ölçütlerine uyan en az 5 atak varlığı

B. 4-72 saat süren başağrısı atakları (tedavi edilmiş olsun ya da olmasın)

*(*erken çocukluk döneminde 1-72 saat süren başağrısı atakları, 15 yaş üstü çocuklarda süre için erişkindeki gibi 4-72 saat geçerli)*

C. Başağrısı atakları aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalıdır:

1. Tek taraflı

(tek taraflı veya iki taraflı frontotemporal yerleşim)*

2. Zonklayıcı özellikte

3. Orta ya da ağır şiddetli

4. Günlük bedensel hareketlerle şiddetlenme (yürümek, merdiven çıkmak gibi)

D. Başağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi bulunmalıdır: *(* bu durum, çocuğun ifadesi şart olmaksızın, davranışlarından da anlaşılabilir)*

1. Bulantı ve /veya kusma

2. Fotofobi ve fonofobi

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

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

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.

Tanı Ölçütleri

A. B ölçütlerini dolduran en az 2 atak olmalı

B. Aşağıda belirtilen 4 özellikten en az 3 tanesi olmalı:

1. Bir ya da daha fazla sayıda, tümüyle geri dönüşümlü olan ve fokal serebral kortikal ve/veya beyin sapı fonksiyon bozukluğuna işaret eden aura belirtilerinin olması
2. Dört dakikadan daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi veya daha fazla sayıda birbiri ardı sıra gelişen belirtiler
3. Aura belirtileri 60 dakikadan uzun sürmemeli
4. Baş ağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli (baş ağrısı aura olmadan önce veya aura ile birlikte başlamış olabilir)

C. Organik hastalık işareti olmamalı

1.2.1. Özgün Auralı Migren

Tanımı: Özgün aura, görsel, duysal ve konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur.

Tanı Ölçütleri

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

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

1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler
2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (toplu iğne ve iğne) veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler
3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:

1. Homonim görsel belirtiler veya tek yanlı duysal belirtiler

2. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri

3. Her belirti 5-60 dakika sürmeli

D. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm

B-D ölçütlerini taşıyan başağrısı

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

1.2.2. Özgün Auralı, Migren Dışı Başağrısı

Tanımı: Özgün aura, görsel, duysal ve konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur. Başağrısı aurasız migren tanı ölçütlerini taşımaz.

Tanı Ölçütleri

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

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

1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler

2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (toplu iğne ve iğne) veya negatif özellikleri(uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler

3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:

1. Homonim görsel belirtiler veya tek yanlı duysal belirtiler

2. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi, 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri

3. Her belirti 5-60 dakika sürmeli

D. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm

B-D ölçütlerini taşımayan başağrısı

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

1.2.3. Başağrısız Özgün Aura

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

1.2.4. Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)

Tanım: Kas gücü kaybı şeklinde aurası olan migren başağrısıdır. En az bir tane birinci veya ikinci derece yakınlarında motor güçsüzlük şeklinde aurası olan migren başağrısının bulunması bu tanıyı düşündürmelidir. AHM'de ataklarda bilinç bozukluğu, konfüzyon, ateş, BOS'da pleositoz bulunabilir. Hafif bir kafa travmasıyla etiklenebilir, % 50'sinde süregelen ilerleyici serebellar ataksi migren ataklarından bağımsız olarak görülebilir.

Tanı Ölçütleri

A. B-C' yi karşılayan en az 2 atak

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

1. Tamamen geri dönüşümlü görsel bulgular
2. Tamamen geri dönüşümlü duysal belirtiler
3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik 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 başağrısının 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

Not: AHM sıklıkla baziler tipte belirti verir

1.2.5. Sporadik Hemiplejik Migren

Tanım: Hastada kas gücü kaybı ile birlikte olan auralı migren atağı görülürken; birinci derece ya da ikinci derece akrabalarında kas gücü kaybıyla giden auralı migren hikayesi bulunmamalıdır.

1.2.6. Baziler-Tip Migren (Baziler Arter Migreni, Baziler Migren)

Tanımı: Baziler migren diyebilmek için, motor zaaf olmaksızın her iki oksipital hemisferden ve/veya beyin sapından kaynaklanan aura belirtilerini içeren migren atağı olmalıdır.

Tanı Ölçütleri

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 başağrısı

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

1.3. Öncül veya Migren ile Birlikte Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik

Sendromları

1.3.1. Tekrarlayıcı Kusmalar

Tanım: 1988 sınıflamasında yoktu. Tekrarlayan bulantı ve kusma atakları vardır. Bu ataklar birbirinin aynısıdır. Atak sırasında halsizlik ve solukluk vardır. Çocuk ataklar arasında normaldir. Tespit edilebilen herhangi bir gastrointestinal sistem hastalığı yoktur.

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.

1.3.2 Abdominal Migren

Tanım: İdiyopatik tekrarlayan bir bozukluktur.1-72 saat süren karın ağrısı vardır. Ağrı orta-ağır şiddettedir ve vazomotor belirtilerle, bulantı ve kusma ile ilişkilidir. GIS veya renal hastalık öyküsü yoktur.

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.

1.3.2. Çocukluk Döneminin İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi

Tanım: Kısa süreli baş dönmesi atakları olur. Uyarıcı belirtiler yoktur. Kendiliğinden geçer. Bazı ataklarda başağrısı ile birlikte ilişkili olarak nistagmus veya kusma görülebilir

Tanı Ölçütleri

A. B-D' yi karşılayan en az 5 atak

B. 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.

1.4. Retinal Migren

Tanım: Tekrarlayan ataklar şeklinde monooküler görsel bozukluk(skotom, körlük) ve eşlik eden migren başağrısı vardır.

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. 1.1Aurasız migren ölçütlerini karşılayan başağrısının aura sırasında ya da 60 dakika içinde başlaması

D. Normal oftalmolojik muayene

E. Başka bir hastalığa bağlı olmaması.

1.5. Migren Komplikasyonları

1.5.1. Kronik Migren

Tanım: İlaç aşırı kullanımının bulunmadığı, ayda 15 ya da daha fazla gün olan, toplam 3 aydan fazla olan migren başağrısı.

Tanı Ölçütleri

Son 3 ay için ayda 15 gün veya daha fazla süre için 1.1 aurasız migren ölçütlerinden C ve D' nin karşılanması, başka bir hastalığa bağlı olmaması.

1.5.2.Migren Statusu

Tanım: 72 saatten uzun süren ve özürülük oluşturan migren atağının olması.

Tanı Ölçütleri

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

B. Başağrısında aşağıdakilerden ikisinin olması:

1. 72 saatten uzun sürmesi.
2. Ağır şiddette olması.

C. Başka bir hastalığa bağlı değildir.

1.5.3. İskemi Olmaksızın Dirençli Aura

Tanım: 1 haftadan uzun süren aura belirtileri vardır.

1.5.4. Migrene Bağlı İnfarkt

Tanım: Bir ya da daha fazla migren aurası iskemik beyin lezyonu ile ilişkilidir. Görüntülemeye ilgili bölgede infarkt alanı tespit edilir. 60 dakikanın üzerinde seyreden auralı tek atak dışında tüm ağrıları auralı migrene uyar.

1.5.5. Migrene Bağlı Epileptik Nöbet

Tanım: Migren aurası tarafından tetiklenen nöbetir. Burada migren aurası sırasında ya da sonraki 1 saat içinde nöbet vardır.

1.6. Olası Migren (Migrenöz Bozukluk)

Tanım: Başağrısı ve/veya atağı migren tanı ölçütlerinden biri dışında diğerlerini karşılıyorsa olası migren adı verilir.

1.6.1. Olası Aurasız Migren

Tanı Ölçütleri:

A. 1.1. Aurasız migren için A-D tanı ölçütlerinden biri dışında tümünü karşılayan ataklar

B. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı

1.6.2. Olası Auralı Migren

Tanı Ölçütleri:

A. 1.2. Auralı migren veya onun herhangi bir alt formu için A-D tanı ölçütlerinden biri

dışında tümünü karşılayan ataklar

B. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı.

EK-2: Başağrısı sorgulama formu

Ad-Soyadı :
DT :
Doğduğu yer:

PN:
İlk ziyaret tarihi:
Tlf :

Yaşadığı yer:

En uzun süre konakladığı yer:

Eğitim düzeyi:

Medeni durumu: bekar evli dul boşanmış

Çocuk sayısı:

Kiminle yaşadığı:

Meslek: öğretmen memur işçi ev hanımı çiftçi
Serbest meslek nitelikli çalışan (doktor,mühendis, avukat)

Gelir düzeyi: A)asgari ücret B)500-1000 TL C)1001-3000 TL D)3001-10000 TL
E)>10000TL

Özgeçmiş:

Psikiyatrik hastalık: Anksiyete Depresyon Diğer

HT:

DM:

Baş, boyun travması:

Kroner arter hastalığı:

Artrit:

Tanı almış romatolojik hastalık:

Allerjik hastalık:

Horlama: hiç nadiren bazen sıklıkla her zaman

Uyku bozukluğu:

RLS:

OSAS:

gündüz aşırı uykululuk tanıklı apne horlama

İnsomni:

Stres:(sağlık problemi, evlilik, iş problemleri, yas, kayıp, çocuklar ile ilgili problem)

Alışkanlıklar: sigara adet/gün yıldır

Alkol

Çay : 0-300ml 301-500ml 501-1000ml >1000ml

Kahve tüketimi: 0-300ml 301-500ml 501-1000ml >1000ml

Çikolata , sıcak çikolata, kola tüketimi

Düzenli spor yada yürüyüş yapar mısınız?

Düzenli ibadet eder misiniz? Namaz oruç
Beslenme alışkanlığı: acı-baharatlı et ağırlıklı sebze ağırlıklı
Yemeklerde kullanılan yağ: zeytin yağı diğer sıvı yağ tereyağ-katı

İlaç kullanımı: adet gün son 3 aydır
Basit analjezik Kombine analjezik Ergo
Triptan Opioid: Diğer:
OKS Hormon replasmanı

Kilo: VKİ: normal(<25) Boy: aşırı kilolu(25-<30) obez(>30)

Başağrısı öyküsü:

Başlangıç tarihi: <1 yıl 1-3 yıl 3-5 yıl 5-10 yıl >10 yıl

1-Başağrısı Tek taraflı İki taraflı

İki taraflı ama tek tarafta daha fazla

2-Başağrısının tipi Zonklayıcı Sıkıştırıcı Ağırılık hissi Batıcı-

Saplanıcı Şimşek çakar tarzda

3-Ağrı başınızın neresinde Temporal Servikal
Orbital Frontal
Yüz Tepe

4-Ağrının şiddeti VAS(0-10)

5-Fiziksel aktivite ile artıyor mu? Var Yok
(ör. Yürüme, merdiven çıkma, koşma)

6-Bulantı	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>
7-Kusma	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>
8-Işıktan rahatsızlık	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>
9- Sesten rahatsızlık	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>

9-Ağrı öncesi veya sırasında 5 dkdan uzun süreli aura?

Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>
-----	--------------------------	-----	--------------------------

Tipi (belirtiniz):

10-Ağrının süresi	4-72 saat	<input type="checkbox"/>	3 günden fazla	<input type="checkbox"/>
-------------------	-----------	--------------------------	----------------	--------------------------

11- Ayda kaç gün başağrınız oluyor ?

1 kezden az	<input type="checkbox"/>	1-3 gün	<input type="checkbox"/>	4-9 gün	<input type="checkbox"/>	10-14	<input type="checkbox"/>
-------------	--------------------------	---------	--------------------------	---------	--------------------------	-------	--------------------------

11-Aynı taraf gözde kızarma-yaşarma	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>
-------------------------------------	-----	--------------------------	-----	--------------------------

12-Aynı taraf burunda tıkanma-akıntı	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>
--------------------------------------	-----	--------------------------	-----	--------------------------

13-Aynı taraf göz kapağında şişme	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>
-----------------------------------	-----	--------------------------	-----	--------------------------

14-Aynı taraf alın-yüzde terleme	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>
----------------------------------	-----	--------------------------	-----	--------------------------

15-Aynı tarafta miyozis-pitozis	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>
---------------------------------	-----	--------------------------	-----	--------------------------

16-Huzursuzluk-ajitasyon hissi	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>
--------------------------------	-----	--------------------------	-----	--------------------------

17-Allodini (kol, yüz, saç, sıcak-soğuk su ile yıkama, tarakla tarama,traş olma sırasında ağrı)	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>
---	-----	--------------------------	-----	--------------------------

18- Başağrısını tetikleyen faktörler:

1-Işık	2-Açlık	3-Yorgunluk	4-Uykusuzluk
5-Adet sinirlenme	6- Gürültü	7-Sigara – sigara dumanı	9-Stres-
10-Alkol	11-Uyku paterni değişiklikleri	12-Koku	15- Lodos

EK-3: Başağrısı günlüğü

(1) GÜN	(2) AĞRININ ŞİDDETİ	(3) AĞRININ SÜRESİ	(5) ADET (KADIN HASTALARDA)	(6) EŞLİK EDEN BELİRTİLER	İlaç aldıysa adı ve adedi
1)				BULANTI ☐ KUSMA ☐ IŞIKTAN RAHATSIZLIK ☐ SESTEN RAHATSIZLIK ☐	
2)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
3)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
4)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
5)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
6)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
7)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
8)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
9)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
10)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
11)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
12)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
13)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
14)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
15)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
16)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
17)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
18)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
19)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
20)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
21)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
22)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
23)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
24)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
25)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
26)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
27)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
28)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
29)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
30)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	
31)				B ☐ K ☐ IŞIK ☐ SES ☐	

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. İbrahim Bora, Prof. Dr. Mehmet Zarifoğlu, Prof. Dr. Ö. Faruk Turan, Prof. Dr. Mustafa Bakar, Doç.Dr. H. Necdet Karlı'ya teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında çok önemli desteğini gördüğüm tez danışmanım Doç.Dr. H. Necdet Karlı ve yazım aşamasındaki katkılarından ötürü Uzm. Dr. Özlem Taşkapılıoğlu'na, tez hastalarımın çalışmaya alınma aşamasında ve takibinde emeği olan Dr.Çiğdem Şen, Dr.Murat Albas'a, tezimin düzeltmeleri için değerli zamanını ayıran Doç. Dr. Zehra Minbay'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm sağlık personeline, ayrıca teşekkür ederim.

Sevgili anne ve babam, Gülperi ve Halit Boz'a, sevgili eşim Bülent Seferoğlu'na ve canım oğlum Bahrimert Seferoğlu'na sonsuz teşekkürler.

Meral Seferoğlu

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Bitlis'te doğdum. İlk öğrenimimi Kazımpaşa İlköğretim okulu (1984-89), orta ve lise öğrenimimi Bitlis Anadolu Lisesi'nde (1989-96) okul birincisi olarak tamamladım. 2002 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2002-2003 yılları arasında Bitlis Merkez 1 Nolu Sağlık Ocağında, 2003-2004'de Bitlis Merkez 2 Nolu Sağlık Ocağı'nda görev yaptım. 2004 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım ve halen eğitimime devam etmekteyim.