T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL İLİ ANADOLU KUZEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Hülya TİRELİ

MİGREN PROFİLAKSİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN İŞGÜCÜ KAYBININ ÖNLENMESİNDEKİ ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif YILMAZ

Tez Danışmanı: Uzm.Dr.Yılmaz Çetinkaya

2017 - İSTANBUL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR....3
TABLO - GRAFİK DİZİNİ....4
KISALTMALAR....5
GİRİŞ VE AMAÇ....6
GENEL BİLGİLER....8
A-EPİDEMİYOLOJİ....9
B-MİGRENİN TETİKLEYİCİLERİ....11
C-DİĞER MİGREN TİPLERİ....11
Baziler tip migren....11
Konfüzyonel migren....12
Oftalmoplejik migren....12
Hemiplejik migren....12
D-MİGREN BAŞ AĞRISININ PATOGENEZİ:....12
E-MİGRENİN TEDAVİSİ....15
Akut Tedavi....15
Akut tedavide kullanılan ilaçlar....17
2013 ULUSLARARASI BAŞ AĞRISI SINIFLAMASI....20
YAŞAM KALİTESİ....22
MATERYAL VE METOD....28
BULGULAR....31
TARTIŞMA VE SONUÇ....41
ÖZET....45
KAYNAKLAR....46

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda destek gördüğüm, bu süreçte sabır ve hoşgörüyü ellerinden bırakmayan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, değerli hocalarım Doç. Dr. Hülya Tireli ve Prof. Dr. Cemile Handan Mısırlı'ya,

Rotasyonlarda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Dahiliye klinik şefi Doç. Dr. Refik Demirtunç'a, Psikiyatri klinik şefi Uzm. Dr. Mecit Çalışkan'a, Radyoloji klinik şefi Prof. Dr. Masum Şimşek'e, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları klinik şefi Doç. Dr. Yasemin Tütüncü'ye, Çocuk Nörolojisi rotasyonumda tanıma fırsatını yakaladığım İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bölümünden Prof. Dr. Veysi Demirbilek'e,

Gerek tezim gerek eğitimim ile ilgili en ufak bir sorunda yanımda olan, sabrını ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, değerli uzmanımız Dr.Yılmaz Çetinkaya'ya ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım, eğitimimde büyük emekleri olan tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşireleri ve personellerine,

Bugünlere gelmem için ellerinden geleni yapan ve yanımda olan aileme ve neşe kaynağım olan oğlum Arif'e teşekkür ederim.

Dr. Elif YILMAZ

2017 - İstanbul

TABLO - GRAFİK DİZİNİ

Tablo 1: Midas Ölçeği (Migraine Disability Assesment Scale -Migren Özürlülük Değerlendirilmesi

Tablo 2: Çalışmaya Alınan Olguların Yaş Ortalamaları

Tablo 3: Çalışmaya Alınan Olguların Migren Yaşları Ve Tedavi Öncesi Ve Sonrası MİDAS Skorları

Tablo 4: Migren yaşı ile Migren Tipi Arasındaki İlişki

Tablo 5: MİDAS Skoru ile Migren Tipi Arasındaki İlişki

Tablo 6: MİDAS Skoru ile Migren Tipi Arasındaki İlişki

Tablo 7: Olguların Tedavi Öncesi Ve Sonrası MİDAS Dizabiliteleri

Tablo 8: Olguların Tedavi Öncesi Ve Sonrası MİDAS Farklarının Kullanılan İlaç İle İlişkisi

Tablo-9: Tedavi Öncesi Ve Sonrası MİDAS Farkının Migren Tipiyle Karşılaştırılması

Tablo-10: Hastaların Yaşları ile MİDAS Farkları Arasındaki İlişki

Tablo-11: Hastaların Migren Yaşları (Grup 1 ve 2) ile MİDAS Farklarının İlaçlarla İlişkisi

Grafik 1: Olguların Migren Tipi

Grafik 2: Olgulara Başlanan Migren Profilaksi İlaçlarının Dağılım ve Yüzdeleri

Grafik 3: Olgulara Başlanan İlaç Grupları

Grafik 4: Tedavi Öncesi ve Sonrası MİDAS Skorlarının Ortalamaları

Grafik 5: Migren Tipine Göre Tedavi Öncesi Ve Sonrası MİDAS Skor Ortalamaları

Grafik 6: Tedavi Öncesi Ve Sonrası MİDAS Ortalamalarının İlaçlara Göre Karşılaştırılması

Grafik 7: İlaç Tedavisine Göre MİDAS Farklarının Karşılaştırılması

KISALTMALAR

5-HT: 5-Hidroksi triptamin

fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

IHS: International Headache Society (Uluslararası Baş Ağrısı Derneği)

MİDAS: Migren Dizabilite Değerlendirme Ölçeği

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NSAİ: NonSteroidal Anti enflamatuar İlaç

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

SSRI: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

SYK: Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi

TAD: Trisiklik Anti Depresan

TNC: Trigeminal Nucleus Caudalis

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı vücudun herhangi bir yerinden algılanan, öznel, rahatsız edici, hoş olmayan bir algıdır. Baş ağrısı ise yaşam boyu en sık karşılaşılan yakınmalardan birisidir. Baş ağrıları migren, gerilim tipi baş ağrısı, küme baş ağrılarını içeren primer baş ağrıları ve intrakranial ve ekstrakranial patolojilere bağlı ortaya çıkan sekonder baş ağrıları olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

Baş ağrısı birçok nedenle karşımıza çıkabilen bu nedenle de ayırıcı tanısının çok iyi yapılması gereken önemli bir semptomdur. Baş ağrısı ile başvuran hastada anamnez en önemli basamağı oluşturmakta ise de fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri de primer ve sekonder baş ağrıları arasında ayırıcı tanıda önemli yer tutmaktadır.

Baş ağrılarının önemli bir bölümü migren ve gerilim tipi baş ağrısı özelliğinde olan kronik ağrılardır.Primer baş ağrıları içerisinde yer alan migrenin prevalansı kadınlar için %20-25, erkekler için %8-10 olarak bildirilmektedir.[1]Ülkemizde gerçekleştirilen çok merkezli bir baş ağrısı epidemiyolojisi çalışmasında, 15–55 yaş grubunda migren prevalansı %16.4 olarak bulunmuş olup bu oran kadınlar için %21.8 iken, erkekler için %10.9 bulunmuştur. [2]

Migren belirli bir dış uyaran veya santral sinir sistemindeki siklik değişikliklerin neden olduğu bir nörovasküler reaksiyondur. Bugün hala birçok araştırmaya rağmen patogenezi tek bir teori ile açıklanamayan genetik ve çevresel komponentlerin etklili olduğu primer bir baş ağrısıdır.

Migren, ataklarla seyreden ve ataklar arasında semptom göstermeyen tekrarlayıcı bir bozukluktur. Baş ağrısı ve eşlik eden belirtiler, migrenli kişinin yaşamını her zamanki gibi sürdürmesini engeller ve belirgin bir aktivite kısıtlanmasına yol açar. Migren atakları tedavi edilmez ya da yapılan tedavi etkili olmazsa 4-72 saat sürebilir.

Migren ağrıları, genellikle tek taraflı yerleşim gösteren, zonklayıcı özellikte olan, kişinin günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede ve hareket etme ile artan ağrılardır. Ağrı sırasında bulantı ve zaman zaman kusmaya rastlanır. Hastalar ışık ve ses gibi çevreden gelen uyarılardan rahatsız olur.

Migren tanısında dikkatli bir öykü alınması çok önemlidir. Fizik muayene temel olarak normaldir ve bugün için doğrulayıcı hiçbir tanı testi veya tetkiki yoktur. Migren Auralı ve aurasız migren olmak üzere iki alt tipe ayrılır.

Aura, baş ağrısı döneminden önce ortaya çıkan ya da ona eşlik eden, genellikle bir saatten kısa süren, görsel, duyusal veya motor bozuklukların eşlik ettiği bir dönemdir. Migrenli hastaların % 10-30'unda auralı migren bulunmaktadır.

Migren sıklığı çocuklukta ve ileri yaşlarda cinsiyet farkı gözetmezken, puberteden sonra kızlarda erkeklerdekinin iki katına çıkar ve kadınların doğurgan olduğu yaşlar boyunca görülme sıklığı erkeklerden yüksektir.

Migren baş ağrısı ve atak sıklıkları günlük aktiviteleri ve yaşam kalitesini etkilemekte, önemli fonksiyon kayıplarına yol açabilmektedir. Ayrıca aile içi ve sosyal aktivitelerde azalmaya neden olabilmektedir. Tedavide kullanılan ilaçlar ile atak sıklıkları azaltılabilirken ilaçların yan etkileri de yaşam kalitelerini olumsuz etkileyebilmektedir.

Bu çalışmada; migren tanısı almış hastalarda profilaktik tedavide kullanılan ilaçların etkinliğini ve iş gücü kaybını en fazla azaltan ilaç grubunu tespit etmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Migren, vasküler baş ağrıları içinde en sık olanı ve en fazla işgücü kaybına yol açanıdır. Çocukluk yaşlarından itibaren başlayabilen bir hastalık olup elli yaşın üzerinde başlaması ise enderdir.

Migren tanısı öyküye dayanarak konulmakta, fizik-nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri çoğunlukla normal izlenmektedir. Muayene ve gereğinde yapılan incelemeler, esasen baş ağrısına neden olabilecek başka bir hastalığı dışlamak için yapılır.

Migren, baş ağrısı atakları ile seyreden bir hastalıktır, bununla birlikte nadir olarak, başlangıcından beri her gün ağrılı olgular da olabilmektedir. Migrenli hastaların dörtte birinde ise ataklar halinde gelen baş ağrısı, aşırı ilaç kullanımı, diğer arttırıcı faktörler veya eşlik eden diğer durumlar nedeniyle zaman içinde sıklaşıp günlük veya gün aşırı gelen baş ağrısı karakterine dönebilmektedir.

Migren tanısı konarken, öyküde tipik baş ağrısı atağının özellikleri yanısıra bu atakların zamansal seyri bilgi vericidir. Migren ataklarının sıklığı migrenli kişi için zaman içinde değişiklik göstermekle birlikte aylarla ifade edilebilecek daha kısa zaman dilimleri içinde genellikle belirgin değişimler göstermez. Migrenlilerin % 60 kadarında baş ağrısı atakları ayda bir ya da daha seyrek olurken, % 10 olguda ise ataklar ayda beş veya daha fazladır.

En sık rastlanan migren formu "Aurasız Migren" olup migrenlilerin % 90 kadarında yalnızca bu tür migren bulunmaktadır. Geri kalan olgularda ise "auralı migren" atakları tek başına veya aurasız migren atakları ile birliktedir.

1- EPİDEMİYOLOJİ

Gelişmiş ülkelerde yapılan migren prevelans çalışmaları bu tür baş ağrısının erişkin kadınlarda % 12-24, erkeklerde ise % 5-12 oranlarında görüldüğünü göstermektedir. Ülkemizde 15-55 yaş grubunda migren prevelansı % 16.4 olarak bulunmuş olup, bu oran kadınlar için % 21.8, erkekler için % 10.9olarak belirlenmiştir.Bu değerler göreceli olarak yüksek izlenimi vermekle birlikte yakın zamanda batıda yapılmış çalışmalar ile uyumludur.

Migren prevelansı ırklara göre değişim gösterebilir. Örneğin beyaz Amerikalılarda migren prevelansı % 20.4, Afrika kökenli Amerikalılarda % 16.2, ve asya kökenli Amerikalılarda % 9.2 olarak bulunmuştur. [3]

Migrenle karşılaşma sıklığı çocukluk döneminde anlamlı bir cinsiyet farkı göstermezken, puberteden sonra kadınlarda artmakta ve erişkin nüfusta kadın-erkek oranı 2/1'e ulaşmaktadır.

Toplumumuzda migrenin en çok görüldüğü yaş grubu 30-39 olarak bulunmuştur. Bu batı toplumlarında da aynıdır. Bu yaş aralığında kadın erkek oranı 3-4 katına çıkar. [4]

Aile bireylerinin birinde migren olması, o ailenin diğer fertlerinde migrenle karşılaşma olasılığını, ailesinde migreni olmayanlara göre 2-4 kez daha arttırmaktadır.

Amerikan migren çalışmasında migren atak sıklığı ayda birden az olanların oranı % 36, 1-3 arası olanlar % 38, daha sık olanların oranı ise % 26 olarak bulunmuştur. [3]

Tipik migren atağı, çoğunlukla yalnızca baş ağrısı ile sınırlı değildir. Atakta "Prodrom evresi", "aura evresi", "baş ağrısı evresi" ve "postdrom evresi" olmak üzere dört evreden oluşur.

1)Prodrom evresi:

Baş ağrısından saatler, hatta bazen günler önce başlayabilen, semptomlarından hipotalamusun sorumlu olduğu düşünülen bu evre migrenlilerin yarısından fazlasında bildirilmektedir. Başlangıç anı, hasta tarafından migren aurası kadar net farkedilemeyen bu dönemde iştah değişikliği (acıkma, susama), duygu durum değişikliği (depresyon, öfori, huzursuzluk), kognitif bozukluk belirtileri ortaya çıkabilir. Bu dönemde baş ağrısı başlamamış olduğu için hastalar bu değişiklikleri baş ağrısıyla yanlış ilişkilendirebilirler. [5]

2)Aura evresi:

Migrenlilerin % 25-30 kadarında, auralı migren atakları bulunmaktadır. Baş ağrısından sıklıkla önce olan bu evre hasta tarafından prodrom evresine göre çok daha net olarak ifade edilir. Dört dakikadan uzun ve altmış dakikadan daha kısa süren bu evreyi takiben hemen veya en çok altmış dakika içinde baş ağrısı başlar. Ender olarak baş ağrısıyla birlikte de başlayabilir ve yine seyrek olarak aura evresi altmış dakikadan uzun sürebilir. Aurayı bazen baş ağrısı takip etmeyebilir. Aura bulguları çoğunlukla görsel bulgulardır. Görsel aura bulguları; yarı alanı görememe (hemianopi), yarı alanda (bazen tüm görme alanında) parlak ışıklar veya karanlık noktalar görme, zigzag çizgiler görme şeklindedir. Nadir olarak aura bulguları duysal (hemihipoestezi veya parestezi), motor (hemiparezi veya pleji), afazi, oftalmopleji, beyin sapı disfonksiyonu (baziler semptomlar: çift görme, bulantı, kusma, baş dönmesi, motor ve duysal kusurlar, dizartri gibi bulguların tümü veya birkaçı) şeklinde olabilir ve bunlara vizüel bulgular eşlik edebilir veya etmeyebilir.[5-7]

3)Baş ağrısı evresi:

Baş ağrısının karakteri, süresi, şiddeti, eşlik eden bulgular kişiden kişiye veya ataktan atağa değişebilir. Bununla birlikte genel karakter olarak ağrı çoğunlukla başlangıçta tek yanlı olup ilerleyen saatlerde diğer yana da yayılabilir ya da aynı tarafta devam eder (% 30 olguda başlangıçtan itibaren iki yanlı). Ağrı zonklayıcı karakterde olup şakak ve göze yayılım gösterir, çoğu kez ensede de ağrı hissedilir. Migren ağrısının şiddeti daha çok orta veya ileri derecede olup, hafif şiddette ağrılar daha seyrek görülür. Migren ağrısı tipik olarak fiziksel aktiviteyle (yürümek, merdiven çıkmak gibi) artış gösterir. Ağrı sırasında genellikle ışığa (fotofobi) ve sese (fonofobi) duyarlılık vardır, hasta loş ve sessiz bir ortam arayışı içinde olur. Sıklıkla kokuya da artmış duyarlılık (osmofobi) bulunur. Ağrı başladıktan genellikle bir süre sonra bulantı hissi ve bazen kusma olur.

Ağrı genellikle dört saatten daha uzun ve yetmiş iki saatten daha kısa sürelidir (atak ilacı kullanılmadığında). Nadir olarak 4 saatten daha kısa ya da 72 saatten daha uzun atakları olan migrenliler de olabilmektedir. Uyku çoğunlukla ağrıyı dindiricidir.[7, 8]

4)Postdrom evresi:

Ağrıyı takip eden dönemdir. Ağrının bitişiyle birlikte çoğu kez atak sonlanmaz. Postdrom evrede hasta yorgunluk, bitkinlik, tedirginlik hisseder. Bazen de aşırı iyilik hissi de oluşabilir. Bu evre saatler veya gün boyu sürebilir. Migren atağı sırasında baş ağrısının neden olduğu yetersizlikler hesaplanırken ağrıdan sonraki bu dönem de göz önünde bulundurulmalıdır, çünkü baş ağrısının olmadığı bu evrede hasta postdrom belirtileri nedeniyle hala normal günlük fonksiyonlarına dönemeyebilir.[9]

2- MİGRENİN TETİKLEYİCİLERİ

Migrenli kişiler bazen nedensiz olarak baş ağrısı ataklarının ortaya çıktığını ifade ederler. Bununla birlikte atağı davet eden çoklukla iç (hormonal değişimler gibi) veya dış (koku, hava değişimi gibi) bir veya birkaç tetikleyici neden bulunur. Her migrenli, tetikleyicilere aynı derecede duyarlı olmayabilir. Bazı migrenlilerde tek bir tetikleyici ile migren atağı başlayabilirken bazılarında birkaçının birlikte bulunmasıyla ancak atak oluşabilir. Migreni en sık olarak tetikleyenler stres, menstrüasyon, az veya fazla uyku, öğün atlamak, yorgunluk, hava değişikliği (basınç, nem, rüzgar), alkol (özellikle şarap, bira), koku (parfüm veya keskin kokulu kimyasal maddeler), parlak ışık, sigara dumanı, yüksek rakım, öksürük, bazı gıdalardır. Bununla birlikte bu tetikleyicilerin çoğu migren dışı baş ağrılarında da benzer tetikleyici özelliğe sahip olup, migrene özgü tetikleyiciler olarak "koku", "sigara dumanı", "hava değişikliği" ve "parlak ışık" sayılabilir. Gıdalar migrenlilerin küçük bir kısmında tetikleyicidirler ve bunlar içinde peynir, alkol (özellikle kırmızı şarap), nitratlı besinler sayılabilir. Az sayıda hastaya özgü başka gıdalar da bildirilmiştir.[6, 9]

3- DİĞER MİGREN TİPLERİ

1.1.1 Baziler tip migren

Baziler migren terimi, vasküler bir etyolojiyi ima ettiği için yanlış yönlendirici olabilir; aslında ilgili mekanizmaların vasküler değil nöral mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. Baziler tip migren her cinsten ve her yaş grubundan hastaları etkileyebilir; ancak migrenin bir özelliği olan kadınlarda baskınlık burada da söz konusudur. Tek özelliği klinik olarak beyin sapına lokalize edilen aurasıdır. Baziler tip migrende tipik hemianopik aura bazen her iki görme alanını kapsayarak geçici körlüğe yol açabilir. Bu görsel auranın ardından sıklıkla ataksi, vertigo, kulak çınlaması, çift görme, bulantı-kusma, nistagmus, iki yanlı paresteziler veya uyanıklık kusuru ya da mental durum değişikliği görülebilir. Her aura semptomu genellikle beş dakika ya da üzerinde sürer ve altmış dakikadan kısadır. [10]

1.1.2 Konfüzyonel migren

Konfüzyonel migren, tipik bir aura, baş ağrısı ve konfüzyonla karakterizedir. Konfüzyon baş ağrısından önce olabilir veya baş ağrısını izleyebilir. Burada asıl olay başlıca uyanıklığı ve bilinç durumunu kontrol eden merkezlere ait bir auradır. Konfüzyon başlıca dikkatsizlik, dikkatin kolay dağılabilmesi ve konuşma ile diğer motor aktivitelerin sürdürülmesinde zorluk şeklinde karşımıza çıkabilir.[11]

1.1.3 Oftalmoplejik migren

Oküler kraniyal sinir parezisi (sıklıkla okülomotor sinir) ve pupil dilatasyonu ile tek taraflı migrenöz göz ağrısıyla karakterize en az iki atak olması gerekmektedir. Nadiren dördüncü ve altıncı kraniyal sinirler de etkilenir. Oftalmoplejinin süresi saatlerden aylara değişebilir. Oftalmoplejik migren muhtemelen bir migren varyantı değildir de, idyopatik bir inflamatuar nevrittir.[12]

1.1.4 Hemiplejik migren

Hemiplejik migrenin başlangıç yaşı tipik migrenden daha erken olabilir. Ataklar sıklıkla minör kafa travması ile tetiklenebilir. Hemipleji auranın bir parçası olabilir ve bir saatten kısa sürebilir veya günlerce, haftalarca devam edebilir. Baş ağrısı hemipareziden önce olabilir veya hiç bulunmayabilir. Hemiparezinin başlangıcı ani olabilir ve inmeye benzeyebilir. Hemiplejik migren prevalansı tam olarak bilinmemektedir.

Ailesel hemiplejik migren otozomal dominant geçişlidir. Sorumlu genin, ailelerin üçte birinde 19. kromozom, bir kısmında birinci kromozom üzerinde lokalize olduğu gösterilmiştir; diğerlerinde bağlantı bulunamamıştır.

Sporadik hemiplejik migrende, migren atakları aile öyküsü olmadan, genellikle tek tarafta, motor güçsüzlük ile giden aura ile olur. Temel bulgu tamamen geri dönüşlü motor güçsüzlüktür, bazen görsel, duyusal ya da disfazik aura ile de birlikte olabilir.[13]

4- MİGREN BAŞAĞRISININ PATOGENEZİ:

Migren baş ağrısı, genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlerle tetiklenen nöronal vasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar zinciri sırasında trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu migren baş ağrısının esasını teşkil eder. Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında, migren

patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşılmış nörovasküler teori benimsenmiştir.[14, 15] Vasküler teori kranyal damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıktığını öne sürerken, nörovasküler teoriye göre migren baş ağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişiklikler görülmektedir. Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmakta,bu ise daha fazla trigeminal sinir aktivasyonu ve ağrıya yol açmaktadır.[16, 17]

Migren baş ağrısının patogenezini anlamak için başın ağrı duyusunu taşıyan trigeminal siniri ve vasküler innervasyonu iyi bilmek gerekmektedir. Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki damarları, intrakraniyal damarların proksimalini yoğun bir biçimde inerve etmektedir.

Trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken trigeminal inervasyondan yoksun beyin parenkiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır.[18] Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmı aksonal dallanma nedeniyle hem pia-araknoid (orta serebral arter) hem de dural damarları (orta meningeal arter) inerve etmektedir.[19, 20]Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal ganglion ve santral aksonları aracılığı ile 2. nöronlarını oluşturan C2'den bulbusa dek uzanan trigeminal nucleus caudalise (TNC) iletir. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak içerdiği nöropeptitlerin [Kalsitonin Gen İlişkili Peptid(CGRP) substance P, Nörokinin A] perivasküler alana salınması ile vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstravazasyonuna yani nörojenik inflamasyona neden olur. Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açmaktadır.[21]

Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hatta çapraz yapıp trigeminal lemniskusu oluşturarak talamusun posteromediyalventral çekirdeğinde sonlanır, daha sonra primer somatosensoriyel korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden afektif ve emosyonel durumdan ise parabrakial nukleus, talamusun intralaminar nukleusu, amigdala ve insuler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur.[22]

Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu PET ve fonksiyonel MRI çalışmalarıyla gösterilmiş, buna dayanarak beyin sapının migren jeneratörü olabileceği de öne sürülmüştür.[23]

Migrenlilerin 1/5'inde ağrıdan 20-40 dakika önce ortaya çıkan görsel semptomlara bir oksipital lobdan kaynaklanan, yayılan nöronal ve glial eksitasyon

neden olmaktadır. Son zamanlarda fMRI ve PET çalışmaları ile görsel aura semptomlarının altında yatan patofizyolojik mekanizmanın Leao'nun yayılan kortikal depresyon dalgaları olduğu gösterilmiştir.[24] Bu fenomen yayılan kortikal potansiyelde ani azalma, ekstrasellüler iyon ve nörotransmitterlerde geçici artış ve buna eşlik eden hiperemiyi takip eden uzun süreli nöronal uyarılabilirlikte ve kan akımında azalma ile karakterize yavaş yayılan (3 mm/dk) bir dalganın korteks boyunca ilerlemesidir. Migren ağrısı sırasında da oksipital korteksten başlayarak öne doğru yayılan hiperemi ve ardından oligemi dalgasının görsel semptomlarla korele olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Daha ötesi kortekstеki oligemi migren ağrısı sırasında da sürmekte bazı aurasız migren ağrılarında da gözlenebilmektedir. Auranın baş ağrısına neden olabileceği 60 yıla yakın bir süredir öne sürülmesine karşın aura ve migren arasındaki sebep sonuç ilişkisi 2002 yılında gösterilmiştir.[25]Laser spectle adı verilen yeni bir görüntüleme yöntemi kullanılarak serebral korteks ve dura materdeki kan akımı aynı anda görüntülenebilmiş ve intrinsik beyin aktivitesinin, yayılan kortikal depresyonun meningeal trigeminal sinir uçlarını aktive edebildiği gösterilmiştir. Yayılan kortikal depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken ağrıya hassas dura materde 45 dk süren kan akımı artışı, vazodilatasyon gözlenmiş, bu cevabın trigeminal sinirin oftalmik dalı aracılığı ile ortaya çıktığı ve beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdeklerin de aktive olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yayılan kortikal depresyonun trigeminal sinir aktivasyonuna yol açarak duradan nörojenik inflamasyona neden olduğu da gösterilmiştir.[25]

Migren baş ağrısı endojen (aura, stress, uykusuzluk v.b) ve ekzojen (yiyecekler, nitrogliserin) çok çeşitli faktörler ile tetiklenebilmektedir. Nitrik oksitin migren ağrısındaki rolü değişik çalışmalarda gösterilmiştir.[26] Nitrik oksit donörü olan nitrogliserinin baş ağrılarına yol açtığı uzun yıllardır bilinmektedir. Nitrogliserin akut dönemde herkeste kısa süreli bir baş ağrısına neden olmakta ancak sadece migren hastalarında 4-6 saat sonra tipik migren atağını başlatmaktadır.

Migren patofizyolojisine açıklık getiren bir diğer gelişme de serotonin reseptörlerinin alt tiplerinin ve dağılımlarının keşfi ile birlikte vazokonstrüktör özellikleri nedeniyle kullanılan ergot alkaloidlerinin 5HT-1BD reseptör agonisti olduğunun anlaşılmasıdır. Daha sonra bu reseptörlerin spesifik agonisti olan triptanlar etkin migren ilaçları olarak geliştirilmiştir. 5HT-1BD reseptörleri trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunmakta ve trigeminal aktivasyonu ve dolaylı olarak nöropeptid salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe etmektedir.[27]Ergotamin, dihidroergotamin ve sumatriptan 5-HT1A reseptörü agonisti olup akut migren tedavisinde etkilidir.

Migrenli hastalarda transkraniyal manyetik stimülasyonla yapılan çalışmalarda beyinin uyarılma eşiğinin daha düşük olduğu ve antiepileptik ilaçlardan sodyum valproat ile bunun normale çevrildiği gösterilmiştir. Bu değişiklikler özellikle auralı migrenlilerde daha belirgin saptanmıştır.

Migren genetik olarak multifaktöryal bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Auralı migrenin en ağır formunu oluşturan otozomal dominant geçişli ailevi hemiplejik migren hastaları gibi homojen alt grupların genetik incelemesi hastalığın patogenezine ait çok önemli keşiflerin yapılmasını sağlamıştır. Yaklaşık ailelerin yarısında 19. kromozomdaki nöronal P/Q tipi kalsiyum kanallarının alfa-1a alt ünitesini kodlayan CACNA1A genindeki missense mutasyondur. Son zamanlarda 2. FHM gen (FHM2) mutasyonu 1. kromozomda (1q23) Na,K-ATPaz geninde saptanmıştır. Diğer kanal patolojilerinin de migren patofizyolojisinde yer alması olasıdır. Aurasız migrende daha farklı genlerin etkilenebileceği düşünülmektedir.

5- MİGRENİN TEDAVİSİ

Migren tedavisinde amaçlar; migren atak sıklığını, süresini ve şiddetini azaltmak, migrenden kaynaklanan kayıpları azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak, ilaç aşırı kullanımını engellemek, migrenli hastayı normal fonksiyonlarına geri döndürmek, hastanın hastalığı ve tedavisi konusunda bilgilendirip eğitmektir.

Bu amaçlara ulaşmak için değişik yaklaşımlar bulunmaktadır. Atakların gelmesini engellemek amacıyla "profilaksi" ve başlayan bir atağı dindirmek için "akut atak tedavisi" şeklinde farmakolojik tedaviler uygulanabileceği gibi, farmakolojik tedavi olsun veya olmasın, hastayı tetikleyicilerden kaçınması yönünde uyarmak ve eğitmek de migrenle başa çıkmada önemlidir.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Migren ataklarının ilaçla tedavisi "profilaksi" (engelleyici tedavi) ve/ veya "akut tedavi" (abortif tedavi) olarak farklı tedavi algoritmalarını içerir. Akut tedavi, başlamış olan bir baş ağrısı atağını azaltmak veya sonlandırmak için yapılan tedavidir. Bazı hastalar sadece akut tedavi alarak migrenleriyle baş edebilirler. Profilaksi ise atakları sık olan migrenli hastalarda başvurulan, atak tedavisine ek bir tedavi yoludur.[28]

Akut Tedavi

Migrenin akut tedavisi, profilaksi uygulanıyor olsun veya olmasın her atak için geçerlidir.

Akut tedavide amaçlar:

Akut tedavide amaçlanan iyiliği her yönüyle sağlayan ilaç henüz yoktur. Varolan ilaçlardan ise kimi ilaçlar bazı yönlerden kimisi ise diğer yönlerden birbirine üstünlük taşırlar. Bununla birlikte, akut tedavide hasta özelinde hangi amacın öncelikli olduğu, ilaç seçimini etkiler. Bu amaçlar:

1-Hızlı etkinlik: Kullanılan ilaç hangi gruptan olursa olsun, migrenin doğasından ötürü, atak ne kadar erken iyileştirilmeye çalışılırsa başarı şansı o denli yüksek olur. Tüm oral preparatların, gastrointestinal yoldan emilimi için zamana ihtiyacı vardır. Emilimi iyileştiren bir uygulama, atak dindirici ilaçtan 15-20 dakika önce antiemetik alımıdır. Daha hızlı etki başlangıcı istenen durumlarda ağız dışı yollar öne çıkar. İntranazal preparatlarla, oral preparatlara göre ortalama 15 dakika kadar daha erken etki sağlanabilir. Subkutan sumatriptan ile etkinlik, uygulamanın ilk 5-10 dakikası içinde beklenebilir.[28]

2-Tutarlı etkinlik: Migren hastasının migren atağında iyi gelen bir ilacın her atakta benzer iyiliği göstermesi olarak tanımlanabilir. Triptanlar ile yüksek tutarlılık bildirilmiştir. NSAİ ilaçlarla da hafif ve orta şiddette ağrılarda tutarlılık, şiddetli ataklara göre daha yüksektir.[28]

3-Uzun süreli iyilik: Migren atağının kendiliğinden sonlanması halinde, ilaç aşırı kullanımı gibi komplike durumlar dışında, 24 saat içinde yinelemesi alışılmış değildir. Akut tedavi ilaçlarının etkinliğini ölçmede uygulanan bir ölçek olarak uzun süreli iyilik, ilaç alımından sonra 2-4 saat içinde iyilik oluştuğunda bu iyiliğin yeniden artış veya yeni bir atak olmaksızın en az 24 saat sürmesidir. Yarı ömrü uzun ilaçlar (basit veya kombine analjezikler, NSAI ilaçlar gibi) ile bu amaca ulaşılmaktadır. Triptanların ise yarı ömürleri kendi aralarında farklar gösterir. Tüm triptanlarla, 24 saat içinde ağrının yineleme riski, diğer gruplara göre yüksektir.[28]

4-Hastayı yeniden fonksiyonel kılma: Hastanın migren atağı nedeniyle eğer varsa fonksiyon kaybını giderme, hastanın fonksiyonlarına göre edinilecek bir amaçtır. Fonksiyon kaybı nedeniyle kişisel ve toplumsal maliyeti yüksek olan kişilerde veya migrene bağlı olarak ağır fonksiyon kaybı olanlarda akut tedavi olarak, en hızlı etki gösteren etkin bir ilaç grubunu seçmek mantıklıdır.[28]

5-Tekrar ilaç alımını en aza indirme: Her bir atak için alınan ilaç sayısı arttıkça ilaç kötüye kullanım riski ve ilaç yan etki riski artacaktır. Bu amaca yönelik yaklaşımlar şunlar olabilir; akut tedavi ilacının etkinliğini arttırmak için önce antiemetik alınması, mümkün olan en erken dönemde atağı dindirici ilaç kullanılması, veya etkili bir abortif ilaç kullanılması.[28]

6-Kendi başına tedaviye yöneltme: Hastanın, migren atağının dindirilmesi için hastaneye veya bir sağlık kurumuna başvurmasına gerek duyurmamak için, hastanın ağrısı ne kadar şiddetli olursa olsun kendisinin planlayıp kullanabileceği bir tedavi şeklini hasta ile birlikte belirlemek gerekir.[28]

7-Az ya da hiç yan etki: Basit analjezik ilaçlar yan etki yönünden en masum, fakat etkinlik olarak da en düşük etkinlikte ilaçlardır. NSAİ ilaçlar daha etkin olmakla birlikte gastrointestinal yan etki riskleri yüksektirler, riskli hastalarda kullanımları tercih edilmemelidir. Bu olgularda NSAİ ilaç seçilecekse COX2 selektif inhibitörleri, gastrointestinal yan etki riskleri daha düşük olduklarından seçenek olabilir. Ergotaminin kronik kullanımda yan etkileri yaşamı tehdit edicidir. Triptanların komplike migrenliler, koroner arter hastalıklılar ve kontrolsüz hipertansiyonlular dışında kullanımının kısıtlandığı hasta grubu olmamakla birlikte, olguların %20-25'inde görülen yan etkiler bazen hasta tarafından tolere edilemez.[28]

Akut tedavide kullanılan ilaçlar

Migren atağını dindirmek için kullanılan ilaçlar "spesifik ilaçlar" (triptanlar, ergot alkaloidleri) ve "nonspesifik ilaçlar" (antiemetikler, NSAİ ilaçlar, basit ve kombine analjezikler, opioidler) olarak gruplanabilir.[29]

Basit Analjezikler: Parasetamol veya metamizol gibi, antiinflamatuvar olmayan basit analjezikler bulantısız hafif migren ataklarında etkilidirler.

Kombine analjezikler:Ülkemizde en yaygın olarak bulunan kombinasyonlar parasetamol ve kafeindir. Kombine analjezikler, migren atağının dindirilmesinde basit analjeziklere göre daha etkili olmalarına karşın sık kullanıldıklarında bağımlılık riskleri yüksektir.

Non-steroid-antiiflamatuvar (NSAİ) ilaçlar: NSAİ ilaçlar, akut tedavide özellikle hafif ve orta şiddette migren ataklarında etkinlikleri kanıtlanmıştır. Akut tedavide en çok kullanılan ilaçlar bu gruptandır.[29]

Ergot alkaloidleri: Ergotamin migren için spesifik ilaç olmakla birlikte özellikle tedavi için agonist etkinin gerektiği 5-HT1reseptörü için selektif değildir, hem 5-HT1 hem de 5-HT2 reseptörüyle etkileşime girer ve bu da yan etkileri için nedeni oluşturur. Gerek periferik damar daraltıcı etkisi, gerek kolayca kötüye kullanımın gelişebilmesi, özellikle sık ataklarda kullanımını sakıncalı hale getirir.

Triptanlar: Migren spesifik ilaçların en son keşfedilen molekül grubu olan triptanlar 5-HT1 reseptörüne selektif agonistik etkiye sahip olduklarından ergotaminin periferik damar daraltıcı yan etkisinden arınmışlardır. Aynı zamanda, çok düşük emilim oranlarına sahip ergotamine kıyasla çok yüksek emilim oranlarına

sahiptirler. Triptanlar, NSAI ilaçlar gibi atağın yalnızca erken evresinde değil tüm evresinde etkilidirler fakat erken evrede etkinlikleri daha yüksektir. Triptanlar, yüksek emilim oranlarına sahip olmaları nedeniyle, antiemetik ardından alınmayı gerektirmez. Tümünde "göğüste sıkışma hissi"; "sersemlik", "fenalık hissi" gibi yan etkiler, değişik oranlarda görülürler. Tüm triptanlar, koroner iskemililerde, kontrol edilemeyen hipertansiyonlu hastalarda ve komplike migrenli olgularda (hemiplejik migren, baziler migren, oftalmoplejik migren gibi) kullanılmamalıdır.

Profilakside kullanılan ilaçlar

Migren profilaksisi genel kural olarak sık migren atağı geçirenlere uygulanmakla birlikte, atak tedavisine rağmen günlük aktiviteleri engelleyen ataklar, 2-3 gün süren ve fonksiyon kaybına yol açan ataklarda da profilaksi uygulanabilir. Farmakolojik tedavide kullanılan ilaç grupları başlıca beta blokerler, antikonvülzanlar, antidepresanlar, kalsiyum kanal blokerleri ve daha seyrek kullanılan diğer grup ilaçlardır. Profilakside çok etkili bir ilaç bulunmamaktadır. Bu ilaçların etki mekanizmaları 5HT2 reseptör antagonizmi (beta blokerler), antitrombosit etkiler (aspirin), vazodilatasyonun ve vazokonstriksiyonun engellenmesi, serotonerjik iletimin kuvvetlendirilmesi, lökotrien antagonizması, prostaglandin ve monoamin aracılıklı etkilerdir. Profilaksi ilaçları seçilirken birlikteki diğer durumlar (depresyon, obezite gibi) dikkate alınmalıdır. Hipertansiyonun olduğu durumlarda öncelikli ilaç olarak beta bloker, koroner iskemisi olduğunda kalsiyum kanal blokeri, stresin yoğun olarak bulunduğu durumlarda beta bloker, depresyon eşlik ettiğinde trisiklik antidepresan veya SSRI, uykusuzluk eşlik ettiğinde trisiklik antidepresan, epilepsi ile birlikteyse valproat seçilebilir.[30]

Beta blokerler: Profilakside en çok kullanılan ilaç grubudur. Bu grupta propranolol, ilk kullanıma girmiş olanıdır. Atak sıklığında % 50 veya daha fazla azalma, olguların % 60-80'inde görülür. Propranolol ve timolol profilakside en etkili olanlarıdır. Propranolol, nonselektif beta bloker olup 4-6 saat yarı ömürlüdür. Profilakside etkili dozları günlük 40-200 mg'dir. Beta blokerlerin profilaktik etkisi haftalar sonra başlar.[30]

Antidepresanlar: Etkinliği kanıtlanmış olanlar yalnızca trisiklik antidepresanlar ve bu grup içinde de amitriptilin'dir. Bununla birlikte sedasyon etkisinin fazla oluşu nedeniyle çalışanlarda kullanımı zor olabilir. Etkili dozları 25-200 mg olmakla birlikte yaşlılarda başlangıç dozu olarak 10 mg tercih edilmektedir. Etki günler içinde gözlenebilir. Günlük 75 mg doza çıkmadan, etkili olmadığına karar verilmemelidir. Venlafaksin, günlük 150 mg dozda hem serotonin hem norepinefrin geri alım inhibitörü olarak çalıştığı için amitriptiline mekanizma olarak SSRI'lardan daha yakındır. Uzun etkili formunun başlangıç dozu 75 mg olarak günlük 150-300 mg dozları profilakside etkilidir. SSRI ilaçlar tek başına migren tedavisi için ilk seçenek ilaçlar değildir. Bununla birlikte, depresyonun eşlik ettiği durumlarda, yan etki istenmediğinde SSRI grubu ilaçlar seçilebilir. [30]

Kalsiyum kanal blokerleri: Verapamil ve flunarizin en çok kullanılanlarıdır. Verapamil uzun etkili formları günlük 240-720 mg kullanılır. Flunarizin ise günlük 10 mg tek doz kullanılır. Flunarizin, iştah açıcı yan etkisi ve hareket bozukluğu ortaya çıkarma riski nedeniyle ilk seçenek değildir. [30]

Antikonvülzanlar: Antiepileptik ilaçlar içinde valproat ve topiramat en etkin profilaksi ilaçlarıdır. Valproat uzun etkili formu günlük tek doz 1000 mg kullanılmalıdır. Kullanımını en çok kısıtlayan yan etkileri belirgin iştah artışı ve saç dökülmesine neden olmasıdır. Ayrıca, karaciğer hastalığı olanlarda verilmemelidir. Topiramat, migren profilaksisinde valproat kadar etkili bir diğer antikonvülzandır. Topiramat'ın migren profilaksisi için önerilen günlük dozları 100-200 mg'dır. Kilo kaybına neden olması , ayrıca el ve ayaklarda uyuşmalar, kullanan hemen herkeste görülen yan etkiler olup genellikle tolere edilebilir düzeyde kalırlar. Böbrek taşı öyküsü olanlarda kullanımı, taş oluşum riskini artıracağı için kontrendikedir. [30]

2013 ULUSLARARASI BAŞ AĞRISI SINIFLAMASI

Primer Baş Ağrıları

1. Migren
    a. Aurasız migren
    b. Auralı migren
    c. Çocukluk çağı periyodik sendromları
    d. Retinal migren
    e. Migren komplikasyonları

2. Gerilim baş ağrısı
    a. Epizodik gerilim baş ağrısı
    b. Kronik gerilim baş ağrısı

3. Küme baş ağrısı ve diğer trigeminalotonomik baş ağrıları
    a. Epizodik küme baş ağrısı
    b. Kronik küme baş ağrısı
    c. Epizodik paroksismal hemikranya
    d. Kronik paroksismal hemikranya
    e. Konjunktival kanlanma ve yaşarmalı kısa süreli tek yanlı nevraljiform baş ağrısı atakları

4. Diğer primer baş ağrıları

SekonderBaş Ağrıları

1) Baş ve/veya boyun travmasına bağlanan baş ağrısı
2) Kraniyal ya da servikal damarsal bozukluklara bağlanan baş ağrısı
3) Damarsal olmayan kafa içi bozukluklara bağlanan baş ağrısı
4) Bir maddeye ya da bunun bırakılmasına bağlanan baş ağrısı
    a. İlaç aşırı kullanımı baş ağrısı
    b. Diğer madde kullanımına bağlı baş ağrıları
5) Enfeksiyona bağlanan baş ağrısı
6) Homeostaz bozukluğuna bağlanan baş ağrısı
7) Kranyal yapıların bozukluklarına (gözler, kulaklar, sinüsler, dişler) bağlanan baş ağrıları

Diğer baş ağrıları

1. Trigeminal nevralji
2. Glossofaringeal nevralji
3. Oksipital nevralji
4. Yüz ağrısı

YAŞAM KALİTESİ

YAŞAM KALİTESİ KAVRAMI

Yaşam kalitesi (YK) kavramının içinde, çeşitli halk katmanlarının mutluluğu ve "iyi olma"larından, çevresel kalite ve ekolojik yapılara dek uzanan değişkenleri bulmak olanaklıdır. Bu geniş kavram zenginliğini barındıran yaşam kalitesi araştırmaları, üç yönden yararlı olmaktadır.Birincisi; bireysel kalitelerin teknik veri sistemleri ve süreçleriyle saptanabilmesinin verdiği kolaylık, ikincisi; sosyal çevrenin bireye olan etkilerinin anlaşılması ve bu etkilerin toplum planlamacıları tarafından uygulamaya aktarılması olanağı, üçüncüsü; bireyin yaşantısını anlamasına ve doyum bulma süreçlerini tanımasına katkısı. Anılan yarar ve kolaylıkları sunan bu kavramın araştırılmasında araştırıcıların; gelişimsel bir sırayla önce genel ekonomik indeksleri ve sosyolojik temelli açıklamaları, sonra da, mutluluğu bireyin görmesine ya da öznel algılarıyla denemesine dayanan psikolojik perspektifli yaklaşımları kullandıklarını görmekteyiz. Yaşam kalitesi araştırmalarının temel özellikleri; genel olmaları ve istatistiki indekslere göre iyi olmayı açıklamalarıdır [31]. Kavramın çok yönlü doğasından dolayı, tanımlama yapma olanağı güçtür. "Sosyal çevrenin bireyde yansıyan tepkisi" olarak tanımlayan E.L. Thorndike (1939), toplumdaki yaşam kalitesini tanımlamaya çalışan ilk toplum bilimciler arasındadır. 30.000 veya daha fazla nüfuslu 310 Amerikan kentinin yaşam kalitesi indekslerini karşılaştırmıştır [31-34].

Yaşam Kalitesi dört ana alanda (boyutta) ortaya çıkar [35]:

1. Kişisel içsel alan (değerler, inançlar, arzular, kişisel hedefler, sorunlarla başa çıkma vb.)
2. Kişisel sosyal alan (aile yapısı, gelir-iş durumu, toplumun tanıdığı olanaklar vb)
3. Dışsal Doğal Çevre Alanı (hava, su kalitesi vb)
4. Dışsal Toplumsal Çevre Alanı (kültürel, sosyal ve dini kurumlar, toplumsal olanaklar,okul,sağlık hizmetleri, güvenlik, ulaşım, alışveriş vb.)

SAĞLIKTA YAŞAM KALİTESİ

Sağlığın, 1946'da Dünya Sağlık Örgütü tarafından ortaya atılmış ve genel olarak sağlık camiasında benimsenmiş olan tanımı:"Sağlık, yalnızca hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam iyilik halidir." Yazarlar, sağlığın fiziksel ve ruhsal yönlerinin tıp ve sağlık bilimleri tarafından iyi kötü bilindiğini, ancak "tam iyilik hali"ni bilinen ölçeklerle tanımlamanın mümkün olmadığını, özellikle "sosyal yönden tam iyilik hali" kavramının açıklanamayacağını savunuyorlardı. Sonuçta bu tanımın yetersiz kaldığı iddia edilmeye başlandı [36-38]. Yani sağlıkçılar, henüz uğraştıkları alanı yeterince tanımlayamamış olduklarını fark ettiler. İşte bütün bu gereksinimler, insanoğlunun hayatın niteliği (keyfiyet, kalite, "quality"} üzerinde yeniden düşünmesine yol açtı; şöyle sorular ortaya atıldı [37]:

• Hastanın beklentileri, umutları sağlıkçıların görüşünden daha önemli değil mi?

• Yaşam yılları birbirine eşit değilse bunları birbiriyle nasıl karşılaştıralım?

• Yaşamın hangi özellikleri onu değerli kılıyor?

• Bir tedavinin yaşamı uzatması kadar bu sürenin hangi koşullarda yaşandığı da önemli değil mi?

Sonuçta gerek sağlıkçılar, gerekse sosyal bilimciler yaşamın niteliği, yani Türkiye'de alışıldık adıyla yaşam kalitesi ("quality of life ", "QoL ") kavramı üzerinde düşünmeye başladılar. Ancak kendi çalışmalarının diğer alanlarda benzer konudaki uygulama ve kavramlaştırmalardan farklı olduğunun görülebilmesi için de sağlıkta yaşam kalitesi, SYK ("health-relatedquality of life", "HRQoL ") terimini ortaya attılar [37]. Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi (SYK) bütüncül olarak yaşam kalitesinin bir alt bileşenidir. Bu yüzden bu iki kavram birbirleriyle yakından ilişkili kavramlardır.Genel kabul gören sınıflamaya göre SYK, YK boyutlarının doğrudan bireyin sağlığı ile ilgili kısımlarını içerir [35]. Sağlık hizmetlerinin geleneksel modellerinde amaç, hastalığın tedavisi ve acı çekmenin sonlandırılması iken günümüzde bu amaç sağlığın sürdürülmesi ve arttırılmasına yardımcı olacak yaşam biçiminin, bireysel felsefenin yaratılmasına dönüşmüştür. Bu durum bireysel bütünlüğün sağlanması ve yaşam kalitesini yükseltmekle ilgili tüm gelişmeleri kapsamaktadır [33].

Tıbbın giderek ilerlediği günümüzde, sadece hastalıkların ortadan kaldırılması değil, kişilerin yaşam kalitelerin arttırılmaları da hedeflenmektedir. Bu nedenle de iyilik hali ve yaşam kalitesini ölçülebilmesi konusunda giderek artan çaba gösterilmektedir [36].

Sağlık profesyonelleri yaşam kalitesi ölçümlerini sıkça kullanmaktadır, özellikle disabiliteye neden olan, kronik veya yaşamı tehdit eden hastalıklarda

hastanın yaşam kalitesine bakmak tedavinin etkinliğini belirlemede (tedavinin fiziksel, psikolojik ve sosyal iyilik haline etkileri) gereklidir. Yaşam kalitesi ölçümlerinin sağlık alanındaki hızlı gelişmesini anlamak için yaşam kalitesinin tedavinin etkilerinin hastaların bedenlerine değil yaşam şekillerine etki ettiği bilinmelidir [39].

Tıp bilimlerinde, bireylerin yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi çalışmaları üç amaca yönelik olarak yapılmaktadır. Bunlar:

- Sınırlı medikal kaynakların dağılımı
- Klinik karar vermenin kolaylaştırılması
- Bağımsız karar vermesi yönünde hastalara yardım edilmesidir [34].

MİGRENİN YAŞAM KALİTESİNE ETKİLERİ

Migren ataklarının sıklığı, süresi ve şiddeti hastadan sorularak veya tercihen günlük baş ağrısı kayıtları ile çok yaygın kullanılan ölçeklerden elde edilebilir. Migren ataklarının sıklığı ve şiddetini ölçen ölçekler yanında son yıllarda yaşamın kalitesi ve fonksiyonlarına olumsuz etkilerini ölçen birçok ölçek geliştirilmiştir[40]. Yaşam kalitesi ölçümleri migren ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde artan bir öneme sahiptir (38). Hastalığın hastalara getirdiği yükün etkilerinin belirlenmesinde, klinik sınıflama ve uygulamalardaki sonuçların ölçümünde, belirlenen tedavinin sonuçlarının en iyi şekilde ortaya konulmasında, hastalığın çeşitli kategorilerine özel yüklerin belirlenmesinde kullanılabilmesinden dolayı baş ağrısında yaşam kalitesi ölçümleri özel bir yer tutar[38].

Migrenin yaşam kalitesine ve işlev görebilme yetisine olumsuz etkileri vardır [41-43]. Baş ağrısının olumsuz sonuçları arasında okul/iş devamsızlıkları ve boş zaman aktivitelerinin engellenmesi bulunur [42, 44]. Yıllık işgünü kaybını değerlendiren bir çalışmaya göre, düzenli bir işte çalışan migren hastalarının %43'ü ve gerilim tipi baş ağrısından yakınan hastaların %12'si baş ağrısı nedeniyle en az bir gün işe gidemediklerini belirtmişlerdir; ortalama yıllık işgünü kaybının ise 1-7 gün olduğu bulunmuştur [45].Yıllık toplam işgünü kaybı 1000 kişide 270 gündür [45]. Bir başka geniş çaplı bir araştırmada migrenin maliyeti konusu araştırılmıştır. Maliyete, yalnız muayene için harcanan zaman ve ilaçlar değil aynı zamanda çalışılamayan günler ve baş ağrısına rağmen çalışmaya devam eden kişilerin üretkenliğindeki düşme de katılmıştır. Migrenli kadınların %51'i ve migrenli erkeklerin %38'inin bir yılda(hiç

çalışmama ve üretkenliğin düşmesi birlikte hesaplandığında) en az altı işgünü kaybı olmuştur. Diğer bir geniş çaplı araştırmada ise baş ağrısının neden olduğu iş kaybı ortalama 8.1 gün, iş performansındaki azalma % 41 olarak bulunmuştur. Bu araştırmanın sonuçlarına göre migren baş ağrısı çeken bireyler diğer baş ağrılarına sahip bireylere oranla daha fazla iş günü ve iş performansında azalma olduğu belirlenmiştir [44].

Migrenin iş, sosyal ve aile yaşamı üzerinde yalnızca atak sırasında işlev kısıtlanması nedeniyle değil, atak geçirme korkusu nedeniyle de önemli bir etkisi vardır [46].

Dizabilite: WHO'nun tanımına göre "bir insan için normal olduğu düşünülen bir aralık içinde ya da normal düşünülen bir biçimdeki aktivitenin gerçekleştirilmesi için eksik ya da sınırlı yetenek(bir bozukluktan kaynaklanan)"tir [47]. Dünya çapında yapılan araştırmalarda, migrenin hastalarda önemli derecede dizabiliteye neden olduğu ortaya konulmuştur[47-50]. Migren ilişkili dizabilitenin sonuçları hastaların yaşam biçimlerinde görülmektedir ve bunlar arasında iş, ücret alınmayan iş ile aile ve boş vakit aktiviteleri bulunmaktadır [47, 48]. Migren hastalarının ataklar sırasındaki yaşam kalitesi özellikle ağrı ile ve sosyal yaşamdaki yerine bakıldığında genel sağlıklı topluma oranla daha kötü olmaktadır. Yaşam kalitesi ayrıca migrenin şiddetinin artmasıyla da azalmaktadır [47, 48]. Fakat yaşam kalitesi migren baş ağrısının şiddetinden daha çok kronikleşmesinden etkilenmektedir. Yaşam kalitesindeki azalma genel sağlık, canlılık ve mental sağlık alanlarında daha belirgindir[38].

MİGREN VE İŞ GÜCÜ KAYBI

Günlük aktiviteyi etkileyen orta şiddette veya şiddetli ağrı olması migrenin tanı kriterlerinden birisidir ve yaklaşık olarak hastaların %70'inde gözlenir. Baş ağrısının ortaya çıktığı durumlarda bazı hastalar işlerini bırakarak evlerine gitmek zorunda kaldıklarını, bazıları ise işlerinin başından ayrılmadıklarını ancak verimliliklerinin düştüğünü belirtmektedir.

İnsanların normal aktivite ve yaşamlarını tamamen veya kısmen etkileyen bu durum Dünya Sağlık Örgütü tarafından dizabilite (özürlülük) olarak değerlendirilmiştir[51]. Baş ağrısı ile ilişkili dizabilitenin şiddeti tedavi planlanmasında önemli bir faktördür. Tedavinin planlanması ve tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi amacıyla yaşam kalitesi ve baş ağrısına bağlı dizabilite durumunu ölçmek için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir [52].

Özürlülüğü ölçmek için geliştirilmiş birçok araç olmasına rağmen, en yaygın kullanılan ölçeklerden birisi Migraine Disability AssesmentScale -Migren Özürlülük Değerlendirilmesi (MİDAS) Türkçeye çevrilerek, geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmış olan, son 3 ay içindeki tüm aktivite alanlarında migren özürlülüğünü belirleyen ve hastalar tarafından doldurulan,hastalığın şiddetini ölçmede ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde güvenilir olan bir ölçektir [52, 53]. MIDAS ölçeği hastalara baş ağrılarının ciddiyetinin objektif ve kantitatif olarak ifade etmeyi, doktorlara ise migrenin şiddetini ve tedaviye ihtiyacın olup olmadığını göstermeye yardımcı olmaktadır.[54]

Tablo-1'de MİDAS ölçek soruları ve çıkan sonuca göre migren derecelendirilmesi gösterilmiştir.

MİDAS(MİGRAİNE DİSABİLİTY ASSESMENT SCALE -MİGREN ÖZÜRLÜLÜK DEĞERLENDİRİLMESİ)

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

MIDAS Derecesi	Tanımı	MIDAS Puanı
I	Hiç kayıp yok ya da çokaz	0-5
II	Hafif kayıp	6-10
III	Orta derecede kayıp	11-20
IV	Ciddi kayıp	21 ve üstü

MATERYAL VE METOD

Araştırmanın adı: Retrospektif Olarak Migren Proflaksisinde Kullanılmış Olan İlaçların İşgücü Kaybının Önlenmesindeki Etkinliği

Hipotezler:

H0: Migrenli profilaksisinde kullanılan ilaçlar, işgücü kaybını önlemedeki etkinlikleri açısından birbirinden farklı değildir.

H1: Migrenli profilaksisinde kullanılan ilaçlar, işgücü kaybını önlemedeki etkinlikleri açısından birbirinden farklıdır.

Araştırmanın tipi: Tek merkezli retrospektif çalışma

Araştırmanın yeri: İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Baş Ağrısı Polikliniği

Araştırmanın başlama ve bitiş tarihi: 22.06.2017-22.07.2017

Örneklem büyüklüğü: İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Baş Ağrısı Polikliniğine başvuran 18-50 yaş arasında migren tanı kriterlerine uyan ve sistemik herhangi bir hastalığı olmayan 83 kadın hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların özellikleri:

a) Dahil olma kriterleri:

- On sekiz ve elli yaş arası migren baş ağrısı tanısı alan,
- Profilaktik tedavi gerektiren, başlangıçta Migren Dizabilite Değerlendirme Ölçeği (MİDAS) yapılmış olan,
- Migren profilaksi tedavisi almayan,
- Psikiyatrik bir hastalığı olmayan,
- En az ilkokul mezunu olan,
- En az altı ay düzenli tedavi gören ve sonrasında kontrol MİDAS yapılmış olan ve
- Takiplerine düzenli gelen hastalar çalışmaya dahil edildi.

b) Dahil olmama kriterleri:

- Depresyon tanısı alan,
- Anti depresan ilaç kullanan,
- Migren ile birlikte farklı tipte baş ağrısı yakınması olan,
- Migren için profilaktik tedavi altında olan,
- Düzenli olarak Baş Ağrısı polikliniğine gelmeyen,
- MİDAS ölçeğini değerlendirebilecek mental kapasitesi olmayan ve okuma yazma bilmeyen,
- Verilen tedaviyi düzenli kullanmadığını ifade eden olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Yöntem:

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Baş Ağrısı Polikliniğindeki uzman hekimlerce değerlendirilen18-50 yaş arasında migren tanı kriterlerine uyan ve sistemik herhangi bir hastalığı olmayan 83 kadın hasta alındı.Dahil edilme koşullarını taşıyan anamnez, özgeçmiş ve soy geçmiş bilgileri alınan ayrıntılı sistemik ve nörolojik muayeneleri yapılan hastaların bilgileri, hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden araştırmacı hekim tarafından incelendi.Olgulara International Headache Society (IHS) tarafından 2013'te belirlenmiş olan kriterlere göre migren tanısı konmuş ve tipleri belirlenmiştir.Profilaktik tedavi gerektiren, başlangıçta Migren Dizabilite Değerlendirme Ölçeği (MİDAS) yapılmış olan, en az 6 ay düzenli tedavi gören ve sonrasında kontrol MİDAS yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Düzenli olarak Baş Ağrısı polikliniğine gelmeyen, MİDAS ölçeğini değerlendirebilecek mental kapasitesi olmayan, verilen tedaviyi düzenli kullanmadığını ifade eden olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Laboratuvar değerlendirmesi:

Hastalara ait istenen tetkikler çalışmamızda değerlendirmeye alınmadı.

İstatistiksel analiz:

Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum) kullanılmıştır.

Verilerin analizi için sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov ile araştırıldı.Normal dağılıma uymayan ikiden fazla gruba ait sürekli değişkenlerin karşılaştırması Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır.

Bağımlı ve normal dağılıma uygun olmayan iki sürekli değişken arasındaki ilişki için Wilcoxon Signed Rank testi ile incelenmiştir.İstatistiksel anlamlılık değeri (p) <0.05 sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Araştırmanın etik yönü: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu onayı alındı.

(Karar No: HNEAH-KAEK KK-2017-74 Tarih:24.07.2017).

BULGULAR

Bu bölümde hastaların sosyo-demografik ve hastalıkları ile ilgili özelliklerine ilişkin veriler bulunmaktadır.

Çalışmaya alınan 83 hastanın yaşları 18 ile 50 arasında değişmekte olup ortalama yaş 34 ± 11,7'dir.

	N	Ort.	Medyan	St.Sapma	Min.	Maks.
Yaş	83	34,0	35	11,7	18	50

Tablo-2: Çalışmaya alınan olguların yaş ortalamaları

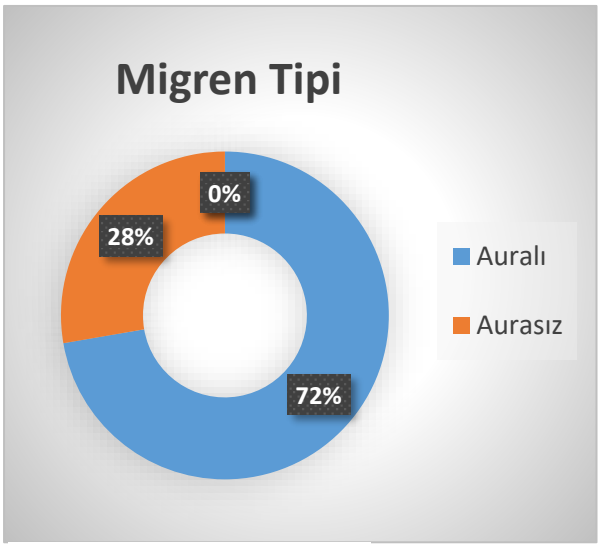
Çalışmaya alınan 83 hastanın 55'i kırk yaş ve altı iken 28'i kırk yaş üstüdür.

Çalışmaya alınan 83 hastanın migren yaşları ortalama 7,9 ± 6,8'dir.

	N	Ort.	Medyan	St.Sapma	Min.	Maks.
Midas TÖ	83	51,4	48	22,9	10	92
Midas TS	83	12,6	10	12,9	0	60
Migren Yaşı	83	7,9	5	6,8	1	30

Tablo-3: Çalışmaya alınan olguların migren yaşları ve tedavi öncesi ve sonrası MİDAS skorları

Hastaların tedavi başlanmadan önceki MİDAS skorları ortalaması 48± 22,9 iken tedavi sonrası MİDAS skorları ortalaması 10± 12,9 olarak bulunmuştur.



Grafik-1'de görüldüğü üzere hastalar migren tipine göre ayrıldığında %28'ininauralı, %72'nin ise aurasız migrene sahip oldukları bulunmuştur.

Grafik-1: Olguların Migren Tipi

Migren tipi ile hastalık süresi arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p=0,72) (Tablo-4)

	Migren Tipi	N	Kruskal Wallis
Migren Yaşı	Aurasız	60	p=0,728
	Auralı	23	
	Total	83	

Tablo-4: Migren yaşı ile migren tipi arasındaki ilişki

Migren tipi ile tedavi öncesi MİDAS skoru arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p=1,0)(Tablo-5)

	Migren Tipi	N	Kruskal Wallis
MİDAS Skoru (Tedavi Öncesi)	Aurasız	60	p=1,0
	Auralı	23	
	Total	83	

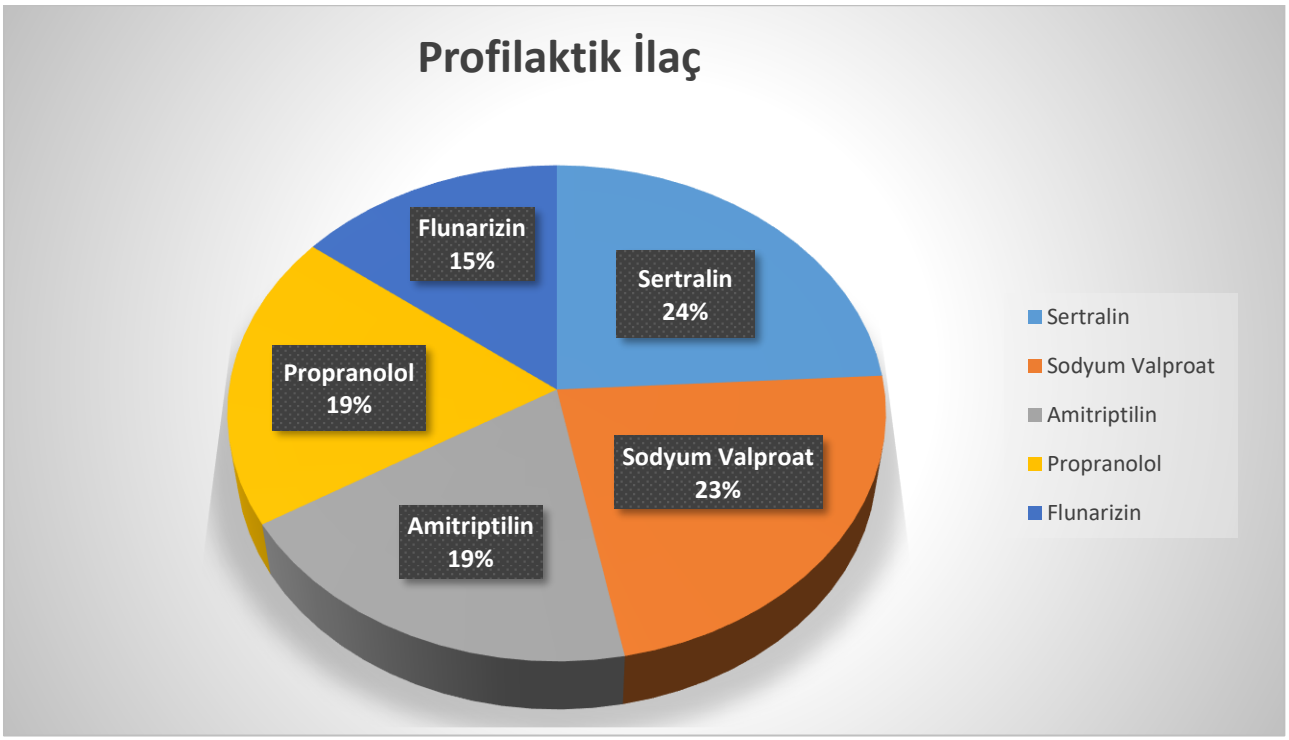
Tablo-5: MİDAS Skoru ile Migren Tipi arasındaki ilişki

MİDAS ile yaş arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p=1,0) (Tablo-6)

	Migren Tipi	N	Kruskal Wallis
Hastaların Yaşı	Aurasız	60	p=1,0
	Auralı	23	
	Total	83	

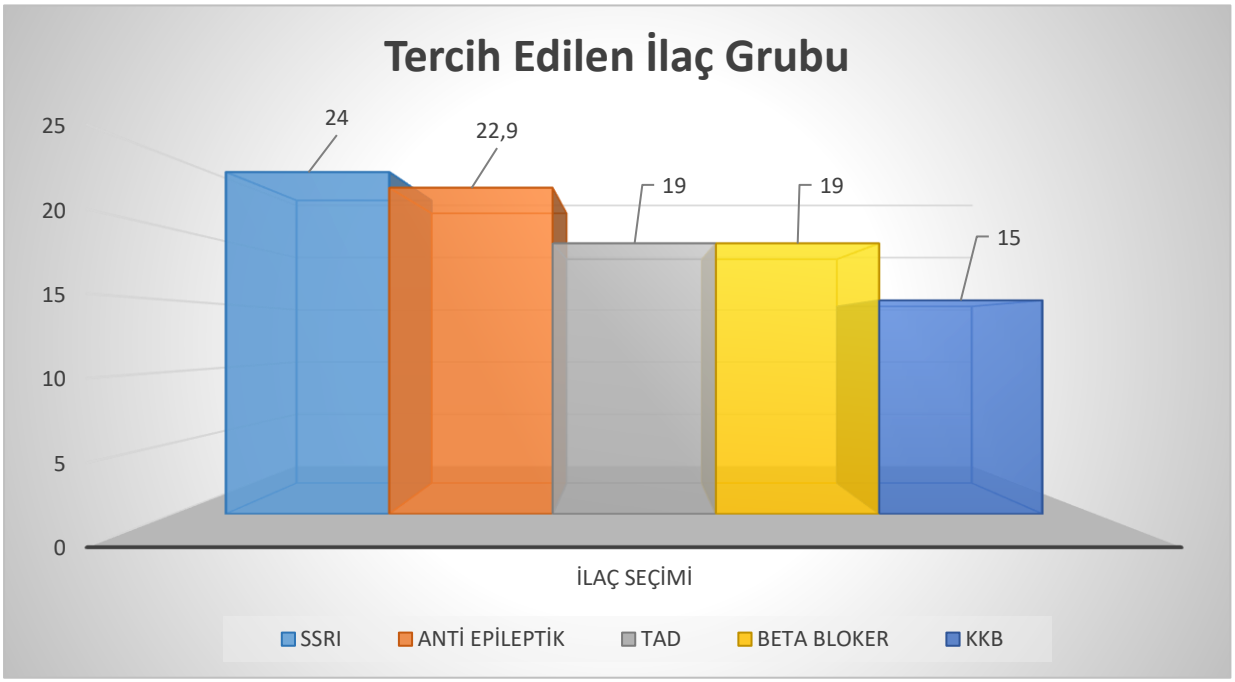
Tablo-6: MİDAS Skoru ile Migren Tipi arasındaki ilişki

Hastayı değerlendiren hekimce olgulara başlanan profilaktik tedavi incelendiğinde %24'üne sertralin (SSRI) , %23'üne sodyum valproat (Anti-epileptik) , %19'una propranolol (Beta Bloker) , %19'una amitriptilin(TAD) ve %15'ine de flunarizin (KKB) başlandığı Grafik-2'de aşağıda gösterilmiştir.



Grafik-2: Olgulara Başlanan Migren Profilaksi İlaçlarının Dağılım ve Yüzdeleri

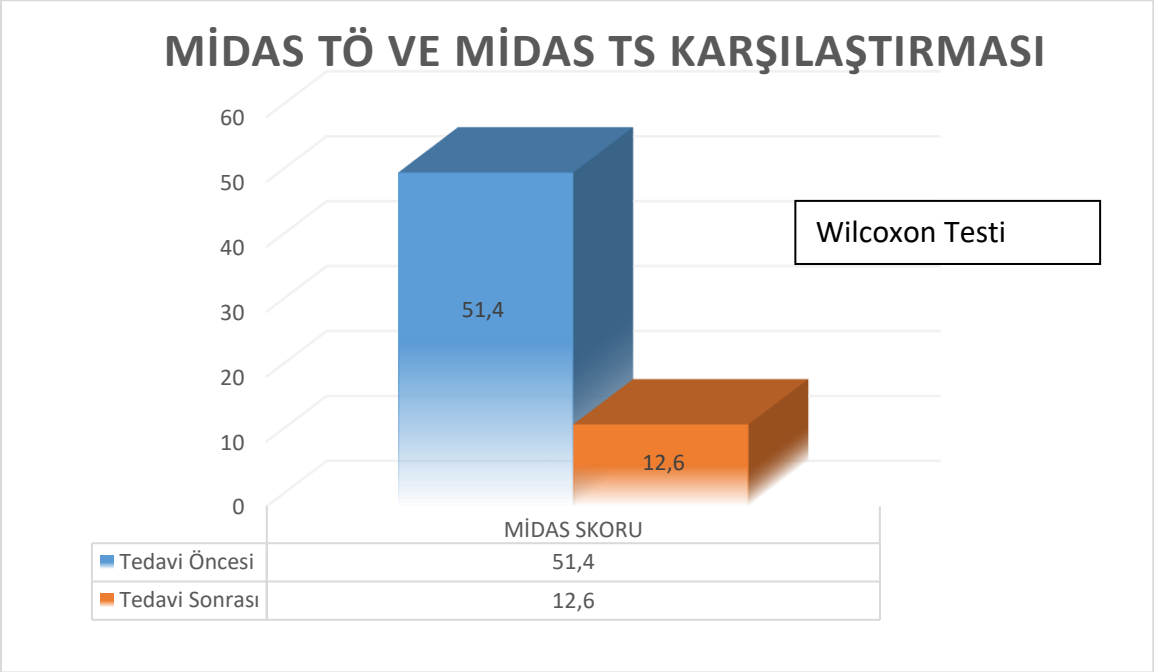
Olgulara profilaksi amacıyla başlanan tedaviler ilaç kategorisine göre değerlendirilecek olursa, ilgili hekimlerce en çok tercih edilen grubun %24 ile SSRI grubu, en az tercih edilenin ise %15 ile KKB olduğu görülmektedir. İlaç grubunu gösteren Grafik-3 aşağıda yer almaktadır.



Grafik-3: Olgulara Başlanan İlaç Grupları

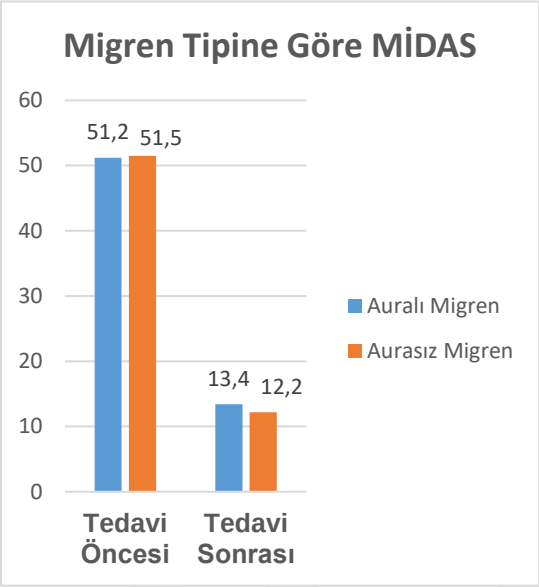
Tedavi Öncesi MİDAS Dizabilitesi		Tedavi Sonrası MİDAS Dizabilitesi	
MIDAS I	% 0	MIDAS I	% 31,3
MIDAS II	% 1,2	MIDAS II	% 32,5
MIDAS III	% 12	MIDAS III	% 26,5
MIDAS IV	% 86,7	MIDAS IV	% 9,6

Tablo-7: Olguların Tedavi Öncesi Ve Sonrası MİDAS Dizabiliteleri



Grafik-4: Tedavi Öncesi ve Sonrası MİDAS Skorlarının Ortalamaları

Tedavi öncesi MİDAS ortalaması 51,4±22,9 ve tedavi sonrası MİDAS ortalaması 12,6±12,9 bulunmuştur. Verilerin normal dağılımına bakıldığında Shapiro Wilk $p<0,05$ olduğundan normal dağılıma uygun olmadığı söylenebilir. MİDAS TÖ ve MİDAS TS arasındaki ilişki Wilcoxon testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. (Wilcoxon $p<0,05$ olduğundan).



Grafik-5: Migren Tipine Göre Tedavi Öncesi Ve Sonrası MİDAS Skor Ortalamaları

Tedavi öncesi MİDAS skorları migren tipine göre karşılaştırıldığında auralı migren tanısı alanların MİDAS skorları ortalaması 51,2 ± 21,1 iken aurasız migren tanısı alanlarınki ise 51,5± 23,6'dır.

Tedavi sonrası MİDAS skorları migren tipine göre karşılaştırıldığında auralı migren tanısı alanların MİDAS skorları ortalaması 13,4 ± 13,1 iken aurasız migren tanısı alanlarınki ise 12,2± 12,8'dir.

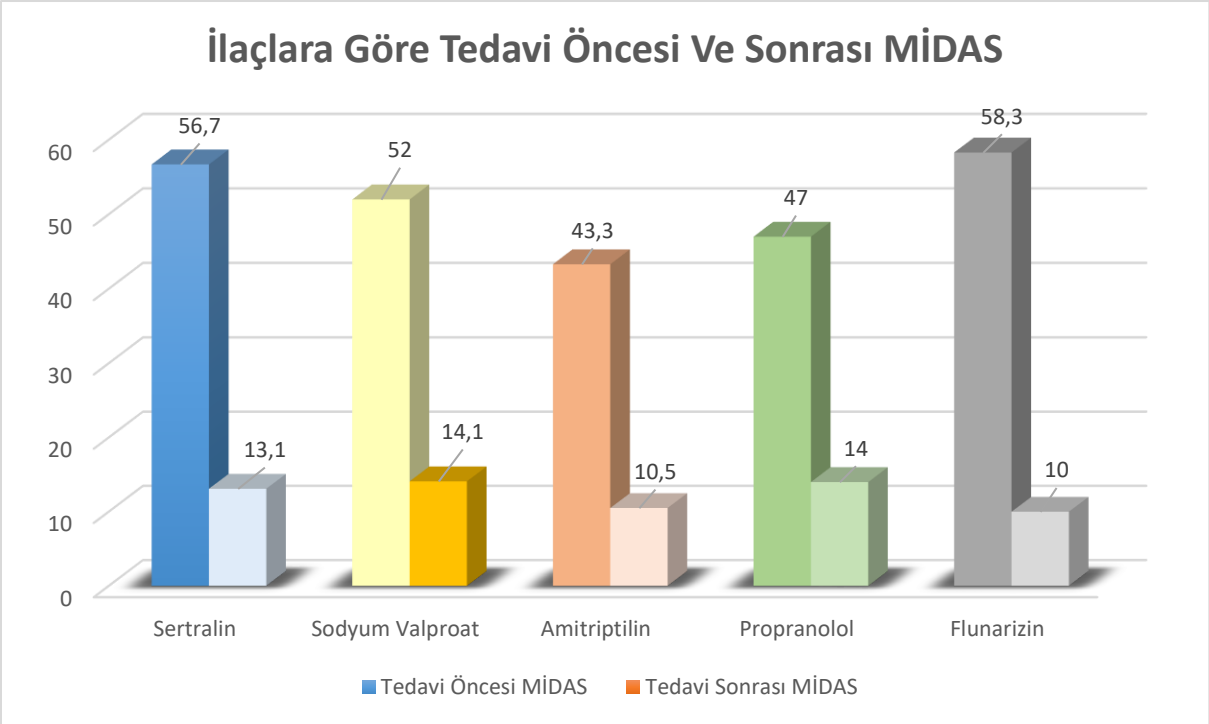
Sertralin kullanan hastaların tedavi öncesi MİDAS skoru 56,7 ± 22,7 iken tedavi sonrası 13,1 ± 13,1'dir.

Sodyum Valproat kullanan hastaların tedavi öncesi MİDAS skoru 52 ± 23,7 iken tedavi sonrası 14,1 ± 16,9'dur.

Amitriptilin kullanan hastaların tedavi öncesi MİDAS skoru 43,3 ± 24,2 iken tedavi sonrası 10,5 ± 14,5'dir.

Propranolol kullanan hastaların tedavi öncesi MİDAS skoru 47 ± 20,7 iken tedavi sonrası 14 ± 9,3'tür.

Flunarizin kullanan hastaların tedavi öncesi MİDAS skoru 58,3 ± 21,6 iken tedavi sonrası 10 ± 6,1'dir.

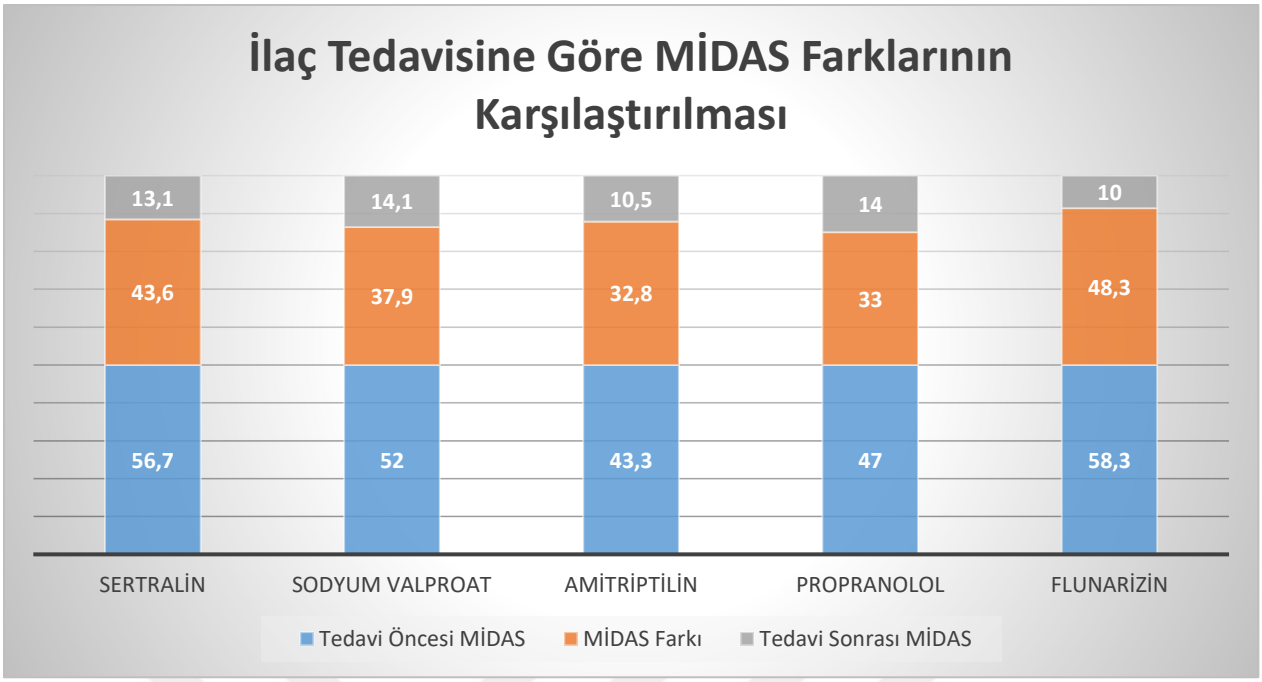


Grafik-6: Tedavi Öncesi Ve Sonrası MİDAS Ortalamalarının İlaçlara Göre Karşılaştırılması

Tedavi öncesi ve sonrası MİDAS değişimin kullanılan ilaca göre dağılımı açısından yapılan Kruskal Wallisde p=0,266 (p>0,05) olduğundan ilaç seçiminin MİDAS değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. (Tablo-8)

	Tedavi	N	Ort.	Medyan	St.Sapma	Min.	Maks.	p
Tedavi Öncesi Ve Sonrası Midas Farkı	**Amitriptilin**	16	32,8	28	22	0	76	0,266
	Propranolol	16	33	33	20,9	4	74	
	S. Valproat	19	37,8	40	21,6	0	78	
	Sertralin	20	43,6	40	20,1	4	74	
	Flunarizin	12	48,3	44	21,8	18	80	

Tablo-8: Olguların Tedavi Öncesi Ve Sonrası MİDAS Farklarının Kullanılan İlaç İle İlişkisi



Grafik-7: İlaç Tedavisine Göre MİDAS Farklarının Karşılaştırılması

Test Statistics[a,b]

migren tipi		TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI MİDAS SKORU FARKI
AURASIZ	Chi-Square	9,210
	df	4
	Asymp. Sig.	,056
AURALI	Chi-Square	2,314
	df	4
	Asymp. Sig.	,678

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: PROFİLAKSİDE KULLANILAN İLAÇ

Migren tipine göre MİDAS farklarının ilaçlarla dağılımı ile değerlendirildiğinde Auralı migrenlilerde Kruskal Wallis p=0,67 (p>0,05), Aurasız migrenlilerde ise Kruskal Wallis p=0,266 (p>0,05) olduğundan istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (Tablo-9)

Tablo-9: Tedavi Öncesi Ve Sonrası MİDAS Farkının Migren Tipiyle Karşılaştırılması

Hastaların yaşı ile MİDAS farkları arasında korelasyon uygulandığında (p=0,025) hastaların yaşı ile MİDAS farkları arasında pozitif ve düşük düzeyde bir ilişkinin olduğu söylenebilir. (Tablo-10)

			YAŞ	TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI MİDAS SKORU FARKI
Spearman'srho	YAŞ	Correlation Coefficient	1,000	-,246*
		Sig. (2-tailed)	.	,025
		N	83	83
	TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI MİDAS SKORU FARKI	Correlation Coefficient	-,246*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,025	.
		N	83	83

Tablo-10: Hastaların Yaşları ile MİDAS Farkları Arasındakiİlişki

Migren yaşına göre hastalar beş yıl ve altı “1.Grup”, altı yıl ve üstü “2.Grup” olarak ayrıldı. Grup 1 ve 2‘nin MİDAS farklarının ilaçlarla dağılımı değerlendirildiğinde Grup 1’de Kruskal Wallis p=0,6 (p>0,05), Grup 2’de ise Kruskal Wallis p=0,21 (p>0,05) olduğundan istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Migren Yaşı		**Kullanılan İlaç**	**Olgu Sayısı**	**Kruskal-Wallis**
Beş yıl ve altı	MİDAS Farkı	Amitriptilin	7	p=0,603
		Propranolol	9	
		Sertralin	11	
		Flunarizin	4	
		Sodyum Valproat	12	
		Toplam	**43**	
Altı yıl ve üstü	MİDAS Farkı	Amitriptilin	9	p=0,213
		Propranolol	7	
		Sertralin	9	
		Flunarizin	8	
		Sodyum Valproat	7	
		Toplam	**40**	

Tablo-11: Hastaların Migren Yaşları (Grup 1 ve 2) ile MİDAS Farklarının İlaçlarlaİlişkisi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Migren, primer baş ağrıları içinde en sık olanı ve en fazla iş gücü kaybına neden olanıdır. Çocukluk yaşlarından itibaren başlayıp, ömür boyu devam edebilir.

Epizodik seyretmesi ve mortaliteye yol açmaması nedeniyle halk sağlığı açısından migrenin önemi gözden kaçabilmektedir.Bunun yanı sıra migren sıklıkla sosyal aktiviteleri ve kişinin çalışma hayatını engellemekte, önemli oranda da ağrı kesici ilaç tüketimine yol açmaktadır.[55] Türkiye çalışmasında, migrene bağlı iş gücü kaybının yılda 5.4gün olduğu bulunmuştur.[2] Bu konuda yapılmış olan çalışmalar atak esnasında migren hastalarının dörtteüçünde fonksiyon kaybı olduğunu, yarıdan fazlasında da yatak istirahati gerektirecek derecede özürlülük geliştiğini göstermektedir.[55]

Ekonomik, sosyal ve kişisel açılardan önemli kayıplara yol açması nedeniyle migren özürlülüğü konusundaki araştırmalar hızla artmaktadır.Toplumumuzda migren epidemiyolojisi ve sosyodemografik özelliklere yönelik birçok çalışma yapılmıştır.[56]Baş ağrısı sıklığı ile özürlülük arasındaki ilişkiyi araştıran yazarlar çelişkili sonuçlar bulmuştur; bazı yazarlar baş ağrısı sıklığının özürlülüğü etkilediğini, bazıları ise etkilemediğini bildirmektedir.[57]

Migren, ataklarla seyreder. Aşırı ilaç kullanımı, diğer arttırıcı faktörler veya eşlik eden diğer durumlar nedeniyle ataklar sıklaşabilir, günlük veya gün aşırı olmaya başlayabilir. Migren, atak sıklığı arttıkça veya atak süresi uzadıkça kişinin yaşam kalitesini, iş başarısını etkilemeye başlar. Bu nedenle migreni objektif ve kantitatif olarak değerlendirebilmek için Uluslararası Baş Ağrısı Derneği tarafından MİDAS ölçeği oluşturulmuştur.

MİDAS ölçeği klinik pratikte sıkça kullanılmakta, hastalara baş ağrılarının ciddiyetini objektif olarak ifade etmeyi, doktorlara ise migrenin şiddetini ve tedaviye ihtiyacın olup olmadığını göstermeye yardımcı olmaktadır.[54]

Çalışmaların çoğunda baş ağrısı sıklığı ile MİDAS arasında ilişki saptanmış ve ağrı sıklığının migren dizabilitesini etkileyen önemli bir etken olduğu bulunmuştur [25, 26]. Ülkemizde yapılan iki çalışmadan birinde ağrı sıklığı ile MİDAS arasında ilişki saptanmazken diğer çalışmada ağrı sıklığı ile MİDAS skorları arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır [27, 28].

Migren hastalığının kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmekte ise de Steward ve ark'nın çalışmalarında MIDAS ile cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır [58]. Biz sadece kadın hastaları çalışmaya aldığımız için cinsiyet ve MİDAS değerlendirmesi yapılamamıştır.

Yoldaş ve ark'nın yüz üç Migren hastasıyla yaptıkları çalışmalarında migren süresi ile MİDAS skorları arasında bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir. [59] Bizim çalışmamızda hastaları migren sürelerine göre "beş yıl ve altı", "altı yıl ve üzeri" olarak iki gruba ayırdığımızda yukarıda adı geçen çalışmaya benzer şekilde MİDAS skorları ile istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (p=0,603 ve p=0,21)

Füsun ve ark.'nın 2010 yılında yaptıkları çalışmalarında aurasız migren ile hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmışken, bizim çalışmamızda migren tipi ile hastalık süresi arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. [52]Çalışmamızda migren tipi ile MİDAS skorları arasında,Füsun ve ark.'nın çalışmalarına benzer şekilde istatiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır.[52]

Füsun ve ark.'nın çalışmalarında hastaların yaşı ile MİDAS arasında anlamlı bir ilişki saptanmış, benzer şekilde bizim çalışmamızda da hasta ile MİDAS farkları arasında istatiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki olduğu izlenmiştir. [18]

Migren baş ağrısı sıklıkla sosyal aktiviteleri ve çalışmayı engelleyerek dizabiliteye yol açmakta ve halk sağlığı açısından önem taşımaktadır [55]. Dizabilite kişiler arasında değişiklik göstermekte olup aynı kişide bile ataktan atağa farklılıklar olabilmektedir. Dizabilitenin ileri düzeyde olması işgücü kaybına, üretimin azalmasına ve tedavi giderlerinin artmasına neden olmaktadır.[54] İnme veya multipl skleroz gibi diğer nörolojik hastalıklarda görülen uzun süreli dizabilitenin aksine, migren ileilişkili dizabilite başarılı bir tedavi ile düzelebilmektedir.[60]

Ancak ülkemizde bir yıllık tahmin edilen kesin ve olası migren prevalansı %28,8 olarak bulunmuş ve migrenlilerin yarısından çoğunda aylık atak sayısının4 ve 4'ün üzerinde olmasına rağmen (ortalama aylık atak sıklığı5,9±6,0) yalnızca %4,9'unun profilaktik tedavi aldığı bildirilmiştir. [61]Migrende profilaktik tedavinin primer amacı atakların sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmaktır. Bunun yanı sıra profilaktik tedavi ile akut atak tedavisinden yararlanımın arttırılması, fonksiyonel durumun iyileştirilmesi ve baş ağrısının meydana getirdiği özürlülüğün azaltılması da amaçlar arasında yer almaktadır.Silberstein ve ark'nın yaptıkları çalışmalarında migrende akut tedaviye profilaktik tedavinin eklenmesiyle hastaların polikliniklere ve acil

servislere başvurusunda, BT ve MR görüntüleme sayısında azalma olduğu saptanmıştır. [62] Çeşitli kılavuzlarda migren profilaksisine başlama endikasyonları konusundan tam bir fikir birliği olmasa da genel bazı kuralların olduğu görülmektedir. [63, 64] Bunlar;

- Akut atak tedavisine rağmen kişinin yaşam kalitesini ve günlük yaşamını etkileyen tekrarlayan ataklar varlığı,
- Akut tedavide kullanılan ilaçların aşırı kullanımının söz konusu olması,
- Akut atak tedavisinin etkisiz olmaya başladığı veya akut tedavilerin tolere edilemeyen yan etkilerinin görülmesi,
- Haftada birden fazla atak geçirilmesi
- Sık, uzun süreli veya rahatsızlık verici auraların olması ve
- Hastanın tercihi olarak sayılabilir.

Migrenin profilaktik tedavisinde sıkça kullanılan ilaçlar arasındaβ-adrenerjik blokerler, antidepresanlar, kalsiyum kanal antagonistleri, serotonin antagonistleri ve antikonvülzan ilaçlar yer almaktadır. Profilakside kullanılacak ilaç seçimi ilacın etkinliği ve yol açabileceği yan etkilerinin yanı sıra migrene eşlik eden komorbid hastalıkları da göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. İlaç seçimi konusunda hekimin göz önünde bulundurması gereken prensiplere;

- Kanıta dayalı etkinliği en yüksek olan ilaç ile tedaviye başlamak;
- Etkin olan en düşük dozda tedaviye başlayıp klinik fayda ya da tedaviyi sınırlayıcı yan etkiler çıkana kadar doz artışları yapmak;
- Klinik faydanın ortaya çıkması için 2-3 ay kadar yeterli süre tanımak;
- Tedavi uyumunu artırmak için uzun salınımlı farmakolojik ajanları tercih etmek;
- Gebeliği sorgulamak ve gebe hastaların tedavisinin kar-zarar hesabı göz önüne alınarakfetal anomali riski taşımadığından emin olmak örnek olarak verilebilir.

Migren profilaksi ilaçlarından β-blokerler (özellikle propranolol) migren profilaksisinde yaygın kullanılan bir ilaç grubunu oluştururlar.Depresif semptomlara sahip olgularda dikkatli olunmalı, bronşiyal astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı,konjestif kalp yetmezliği, atriyoventriküler iletim bozuklukları olan olgularda başka bir grup tercih edilmelidir.[65]

Trisiklik antidepresanlardan amitriptilin migren profilaksisinde kanıtlanmış etkinliğe sahiptir. [66, 67]Migren profilaksisindeki etkinliğinin antidepresan etkiden bağımsız olduğu bilinmektedir ve antimigren etki depresyon tedavisinde kullanıldığında beklenen etki süresinden daha erken ortaya çıkar.Ancak bu grubun yan etkileri sıktır. Bunlara ağız kuruluğu,metalik tat, epigastrik hassasiyet, konstipasyon, sersemlik,konfüzyon, taşikardi, çarpıntı, görme bulanıklığı, üriner retansiyon örnek verilebilir.

Selektif Serotonin ve Selektif Serotonin-Noradrenalin Geri alım İnhibitörleri de migren profilaksisindeki etkinliklerinin trisiklik antidepresanlara göre daha zayıf olmasına rağmen yan etkilerinin daha tolere edilebilir olması nedeniyle alternatif tedavi seçeneğidirler. [68]

Kalsiyum kanal antagonistlerinin migren profilaksisindeki etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte nonselektif bir kalsiyum kanal antagonisti flunarizinin migren profilaksisinde etkinliği gösterilmiştir. [69]

Migrendeki hipereksitabilite durumunun antiepileptik ilaçlar ilebaskılanabileceği düşüncesinden yola çıkılarak antikonvülzan ilaçlar migren profilaksisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu grup içinde valproat ve topiramatın antimigren etkinliği yüksek bulunmuştur.[70]Bulantı ve kusma en sık görülen yan etkilerinden olup nadir görülen ciddiyan etkileri ise hepatit ve pankreatittir.

Çalışmamızda primer olarak migren profilaksisinde kullanılan farklı gruptan ilaçların hastaların MİDAS skorlarında birbirlerine üstünlüğü olup olmadığını karşılaştırmayı amaçladık ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptamadık.

Migren baş ağrısı ekonomik, sosyal ve kişisel açılardan önemli kayıplara yol açmakta, halk sağlığı açısından önem arz etmektedir. Atak sıklığı ve şiddetinin migren dizabilitesini etkileyen en önemli faktörler olduğu düşünüldüğünde, etkili ve hastaya uygun atak ve profilaktik tedavinin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır.En az yan etkiyle uzun süreli-güvenli etkinlik oluşturacak profilaktik ilaç seçimi, hastanın diğer klinik özellikleri de göz önüne alınarak yapılmalıdır. Ülke ekonomisini, iş gücünü etkileyen bu kadar sık görülen bir hastalık olan migrenin profilaksisi birinci basamakta başlanmalı yanıt alınamadığında ve/veya ayırıcı tanı açısından şüphe duyulduğunda ikinci basamağa muhakkak yönlendirilmelidir.

ÖZET

Migren,primer baş ağrıları içinde en sık olanı ve en fazla iş gücü kaybına neden olanıdır. Çocukluk yaşlarından itibaren başlayıp, ellili yaşlara kadar devam edebilir. Migren, ataklarla seyreder. Aşırı ilaç kullanımı, diğer arttırıcı faktörler veya eşlik eden diğer durumlar nedeniyle sıklaşır, günlük veya gün aşırı olmaya başlayabilir. Migren atak sıklığı arttıkça veya atak süresi uzadıkça kişinin yaşam kalitesini, iş başarısını etkilemeye başlar. Hastalar profilaktik tedaviye ihtiyaç duymaya başlar. Profilaktik tedavi ile akut atak tedavilerini en aza indirmek, özürlülük yaratan durumun ortadan kalkması ile yaşam kalitesini yükseltmek, analjeziklerden kaynaklanan yan etkileri azaltmak amaçlanır. Profilaktik tedavi için seçilen ilaçta en önemli etken ilacın etkinliği iken ilacın yan etkileri de göz önünde bulundurulması gereken bir diğer faktördür. Olası yan etki durumunda ilacın dozu değiştirilir, aynı gruptan ya da başka gruptan bir ilaca geçilebilir. Profilaktik tedavide beta-blokerler, anti-depresanlar, anti-epileptik ilaçlar gibi farklı gruptan ilaçlar kullanılabilmektedir. Çalışmamızda migren profilaksisinde kullanılan farklı gruptan ilaçların hastaların MİDAS skorlarında birbirlerine üstünlüğü olup olmadığını karşılaştırmayı amaçladık ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptamadık.

KAYNAKLAR

1. İliçin G, B.K., Süleymanlar G, Ünal S., *İÇ HASTALIKLARI*, ed. G. İLİÇİN. 2012, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
2. Hayran, O., M. Zarifoğlu, and A. Siva, *Başağrısı epidemiyolojisi.* Ağrı, 2000: p. 181-183.
3. Lipton, R.B., et al., *Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II.* Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2001. **41**(7): p. 646-657.
4. Özge, A., et al., *The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin.* Cephalalgia, 2003. **23**(2): p. 138-145.
5. Silberstein, S.D. and W.B. Young. *Migraine aura and prodrome*. in *Seminars in neurology*. 1995. © 1995 by Thieme Medical Publishers, Inc.
6. Jensen, K., et al., *Classic Migraine. A Prospective Recording of Symptoms.* Cephalalgia, 1985. **5**(3_suppl): p. 326-327.
7. Blau, J., *Classical migraine: symptoms between visual aura and headache onset.* The Lancet, 1992. **340**(8815): p. 355-356.
8. Olesen, J., *Some clinical features of the acute migraine attack. An analysis of 750 patients.* Headache: The Journal of Head and Face Pain, 1978. **18**(5): p. 268-271.
9. Sachs, O., *Migraine: Understanding a common disorder.* Berkley: University of California, 1985.
10. Bickerstaff, E., *Migraine variants and complications.* Migraine. Clinical, Therapeutic, Conceptual, and Research Aspects. London: Chapman and Hall Medical, 1987: p. 55-76.
11. Hosking, G., *Special forms: variants of migraine in childhood.* Migraine in childhood. Boston: Butterworths, 1988: p. 35-53.
12. Mark, A.S., et al., *Ophthalmoplegic migraine: reversible enhancement and thickening of the cisternal segment of the oculomotor nerve on contrast-enhanced MR images.* American journal of neuroradiology, 1998. **19**(10): p. 1887-1891.
13. BRADSHAW, P. and M. PARSONS, *Hemiplegic migraine, a clinical study.* The Quarterly journal of medicine, 1965. **34**: p. 65.
14. Graham, J. and H.G. Wolff, *Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate.* Archives of Neurology & Psychiatry, 1938. **39**(4): p. 737-763.
15. Moskowitz, M.A., *Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine.* Trends in pharmacological sciences, 1992. **13**: p. 307-311.
16. Goadsby, P.J., R.B. Lipton, and M.D. Ferrari, *Migraine—current understanding and treatment.* New England Journal of Medicine, 2002. **346**(4): p. 257-270.
17. Bolay, H., et al., *Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model.* Nature medicine, 2002. **8**(2): p. 136-142.
18. Ray, B.S. and H.G. Wolff, *Experimental studies on headache: pain-sensitive structures of the head and their significance in headache.* Archives of Surgery, 1940. **41**(4): p. 813-856.
19. Mayberg, M., et al., *Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man.* Science, 1981. **213**(4504): p. 228-230.
20. Feindel, W., W. Penfield, and F. McNaughton, *The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man.* Neurology, 1960. **10**(6): p. 555-555.
21. Buzzi, M.G. and M.A. Moskowitz, *The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater.* British journal of pharmacology, 1990. **99**(1): p. 202-206.
22. Allen, G.V., B. Barbrick, and M.J. Esser, *Trigeminal-parabrachial connections: possible pathway for nociception-induced cardiovascular reflex responses.* Brain research, 1996. **715**(1): p. 125-135.
23. Weiller, C., et al., *Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks.* Nature medicine, 1995. **1**(7): p. 658-660.

24. Hadjikhani, N., et al., *Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001. **98**(8): p. 4687-4692.
25. Iadecola, C., *From CSD to headache: a long and winding road.* Nature medicine, 2002. **8**(2): p. 110-112.
26. Lassen, L., et al., *Nitric oxide synthase inhibition in migraine.* The Lancet, 1997. **349**(9049): p. 401-402.
27. Cumberbatch, M., et al., *Dural vasodilation causes a sensitization of rat caudal trigeminal neurones in vivo that is blocked by a 5-HT1B/1D agonist.* British journal of pharmacology, 1999. **126**(6): p. 1478-1486.
28. Silberstein, S.D., *Preventive treatment of migraine: an overview.* Cephalalgia, 1997. **17**(2): p. 67-72.
29. Matchar, D.B., et al., *Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management of acute attacks.* Neurology, 2000. **54**.
30. Silberstein, S.D. and F.G. Freitag, *Preventive treatment of migraine.* Neurology, 2003. **60**(7): p. S38-S44.
31. YETİM, Ü., *YAŞAM KALİTESİ KAVRAMI VE ARAŞTIRMALARINA TOPLU BAKIŞ.* Seminer, 1985. **4**: p. 133.
32. Yetim, Ü., *Değişik Sosyo-Kültürel Kesimlerden Kişilerde Yaşam Kalitesi Algısı.* Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İzmir, 1985.
33. Akyol, A., *Yaşam kalitesi ve yaklaşımları.* Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi, 1993. **9**(2): p. 75-80.
34. Bayramova, N. and A. Karadakovan, *Psoriasis' li Hastaların Yaşam Kalitesi ve Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörlerin Đncelenmesi.* Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi İzmir, 2000.
35. E., E., ed. *SYK Ölçeklerinin Kültüre Uyarlanması*. Sağlıkta Yaşam Kalitesi Sempozyumu Özet Kitabı. 2004: İzmir. 8-19.
36. Avcı, K. and K. Pala, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışan araştırma görevlisi ve uzman doktorların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi.* 2004.
37. FİDANER, C., *SAĞLIKTA YAŞAM KALİTESİ (SYK) KAVRAMI: BİR GİRİŞ DENEMESİ.*
38. Guitera, V., et al., *Quality of life in chronic daily headache A study in a general population.* Neurology, 2002. **58**(7): p. 1062-1065.
39. Addington-Hall, J. and L. Kalra, *Measuring quality of life: Who should measure quality of life?* BMJ: British Medical Journal, 2001. **322**(7299): p. 1417.
40. Holroyd, K.A., et al., *The three dimensions of headache impact: pain, disability and affective distress.* Pain, 1999. **83**(3): p. 571-578.
41. Monzon, M. and M. Lainez, *Quality of life in migraine and chronic daily headache patients.* Cephalalgia, 1998. **18**(9): p. 638-643.
42. Ruiz de Velasco, I., et al., *Quality of life in migraine patients: a qualitative study.* Cephalalgia, 2003. **23**(9): p. 892-900.
43. Landy, S., *Migraine throughout the life cycle Treatment through the ages.* Neurology, 2004. **62**(5 suppl 2): p. S2-S8.
44. Von Korff, M., et al., *Migraine and reduced work performance A population-based diary study.* Neurology, 1998. **50**(6): p. 1741-1745.
45. Rasmussen, B.K., *Epidemiology of headache.* Cephalalgia, 1995. **15**(1): p. 44-67.
46. A., M., *Kadınlarda Migren*. 1. Basım, ed. A. N. 2004, İstanbul: AND Yayıncılık.
47. A.J., D., *Migren ve Diğer Baş Ağrıları*. 1. Baskı, ed. Y. A. 2003, İstanbul: AND Yayıncılık.
48. Ertaş, M., et al., *Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire.* Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2004. **44**(8): p. 786-793.
49. Silberstein, S.D., R.B. Lipton, and D.J. Dalessio, *Wolff's headache and other head pain*. 2001: Oxford University Press.
50. Silberstein, S., *Migraine.* The Lancet, 2004. **363**: p. 381-392.

51. Bussone, G., et al., *Disability in migraine patients: Italian experience.* The journal of headache and pain, 2001. **2**: p. s29-s31.
52. BOYLU, E., T. ADIGZEL, and T. ZDEN, *Migrenli Olgularda Dizabilitenin Midas Ölçeği ile Değerlendirilmesi.* Duzce Medical Journal, 2012. **14**(1).
53. Yoldas, T., et al., *Demographic/clinical characteristics and MIDAS Scores of 103 consecutive migraine patients.* Turkish J Neurol, 2008. **6**: p. 388-393.
54. Edmeads, J., et al., *Potential of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire as a public health initiative and in clinical practice.* Neurology, 2001. **56**(suppl 1): p. S29-S34.
55. Téllez–Zenteno, J.F., et al., *Demographic, clinical and comorbidity data in a large sample of 1147 patients with migraine in Mexico City.* The journal of headache and pain, 2005. **6**(3): p. 128-134.
56. AYGÜL, R., et al., *Migrenli hastaların sosyodemografik profili.* Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi, 2001. **33**(4): p. 91-96.
57. Schultz, I.Z. and R.J. Gatchel, *Handbook of complex occupational disability claims: Early risk identification, intervention, and prevention*. 2006: Springer Science & Business Media.
58. Stewart, W.F., R.B. Lipton, and K. Kolodner, *Migraine disability assessment (MIDAS) score: relation to headache frequency, pain intensity, and headache symptoms.* Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2003. **43**(3): p. 258-265.
59. Yoldaş, T., et al., *Ardışık 103 migren hastasında MIDAS skorları ve demografik/klinik özellikler.* Türk Nöroloji Dergisi, 2008. **14**(6): p. 388-93.
60. Lipton, R., et al., *Classification of primary headaches.* Neurology, 2004. **63**(3): p. 427-435.
61. Ertas, M., et al., *One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults.* The journal of headache and pain, 2012. **13**(2): p. 147-157.
62. Silberstein, S.D., P.K. Winner, and J.J. Chmiel, *Migraine preventive medication reduces resource utilization.* Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2003. **43**(3): p. 171-178.
63. Evers, S., et al., *EFNS guideline on the drug treatment of migraine–revised report of an EFNS task force.* European Journal of Neurology, 2009. **16**(9): p. 968-981.
64. Silberstein, S., et al., *Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society.* Neurology, 2012. **78**(17): p. 1337-1345.
65. Gürsoy, A.E. and M. Ertaş, *Migrende Profilaktik Tedavi.* Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi, 2013.
66. Couch, J.R., D.K. Ziegler, and R. Hassanein, *Amitriptyline in the prophylaxis of migraine Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects.* Neurology, 1976. **26**(2): p. 121-121.
67. Couch, J.R. and R.S. Hassanein, *Amitriptyline in migraine prophylaxis.* Archives of Neurology, 1979. **36**(11): p. 695-699.
68. Punay, N.C. and J.R. Couch, *Antidepressants in the treatment of migraine headache.* Current pain and headache reports, 2003. **7**(1): p. 51-54.
69. Luo, N., et al., *A randomized, one-year clinical trial comparing the efficacy of topiramate, flunarizine, and a combination of flunarizine and topiramate in migraine prophylaxis.* Pain Medicine, 2012. **13**(1): p. 80-86.
70. Krymchantowski, A.V. and C. da Cunha Jevoux, *Low-Dose Topiramate Plus Sodium Divalproate for Positive Responders Intolerant to Full-Dose Monotherapy.* Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2012. **52**(1): p. 129-132.