



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KRONİK MİGREN, EPİZODİK MİGREN VE İLAÇ AŞIRI KULLANIM BAŞ AĞRISI TANILI HASTALARDA HİPOKAMPAL VOLÜM ÖLÇÜMLERİNİN DEĞİŞİMİ

Dr. Mahmut Nedim Aybakan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2022





T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KRONİK MİGREN, EPİZODİK MİGREN VE İLAÇ AŞIRI KULLANIM BAŞ AĞRISI TANILI HASTALARDA HİPOKAMPAL VOLÜM ÖLÇÜMLERİNİN DEĞİŞİMİ

Dr. Mahmut Nedim Aybakan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı:

Dr. Gizem Gürsoy

İSTANBUL – 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR ii
TABLO LİSTESİ iii
ŞEKİL LİSTESİ v
ÖZET vi
ABSTRACT viii
GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER 3
GEREÇ VE YÖNTEM 36
BULGULAR 39
TARTIŞMA VE SONUÇ 45
KAYNAKLAR 49

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince tıp sanatını icra etmede bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimimde büyük katkıları olan Doç. Dr. Nevin Kuloğlu Pazarcı, Prof. Dr. Ayşe Destînâ Yalçın ve Doç. Dr. Reyhan Sürmeli'ye;

Tezimin oluşturulması sırasında destek ve yardımını esirgemeyen tez danışmanım Uzm. Dr. Gizem Gürsoy'a,

Uzmanlık eğitimimde bana bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı veren kliniğimizin tüm uzman doktorlarına,

Zorlu asistanlık eğitimim süresince zor zamanlarımda yanımda olan, bana her zaman destek olan ve çok keyifli zamanlar paylaştığım değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Feyza Yıldırım Taşğın, Uzm. Dr. Leyla Masimova, Uzm. Dr. Ümit Saylık ve Uzm. Dr. Merve Aşıkovalı'ya,

Aynı klinikte görev yaptığım asistan arkadaşlarım Dr. Emine Yılmaz, Dr. Eda Özsezen, Dr. Nisa Avcı, Dr. Esra Kargın ve Dr. Tuğba Önder'e,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım servis hemşirelerimize, sekreterimize ve tüm personelimize,

Radyoloji laboratuvarında çalıştığım süre zarfında, sabırla ve ilgiyle yardımlarını esirgemeyen Radyoloji kliniğinden Doç. Dr. Zakir Sakcı ve radyoloji teknisyeni Okan Işık'a,

Tezime gönüllü olarak katılarak katkıda bulunmuş tüm hastalara ve gönüllü bireylere,

Hayatımın her döneminde sonsuz sevgilerini ve desteklerini gördüğüm aileme Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Mahmut Nedim Aybakan

KISALTMALAR

BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CA	Cornu Ammonis
CGRP	Calsitonin Gen-Related Peptide
EM	Epizodik Migren
FHM	Familial Hemiplejik Migren
fMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GON	Greater Oksipital Nerve (Büyük Oksipital Sinir)
GTBA	Gerilim Tipi Baş Ağrısı
ICHD	International Classification of Headache Disorders
IHS	International Headache Society
İAKB	İlaç Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı
KM	Kronik Migren
KYD	Kortikal Yayılan Depresyon
MÖ	Milattan Önce
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
PAG	Periakuaduktal Gri Madde
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
TSH	Tiroid Stimulan Hormon

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Primer Baş Ağrıları Sınıflaması

Tablo 2: Migren sınıflaması

Tablo 3: Aurasız migren tanı kriterleri

Tablo 4: Auralı migren tanı kriterleri

Tablo 5: Kronik migren tanı kriterleri

Tablo 6: Akut atak tedavisinde kullanılan ilaçlar

Tablo 7: Profiaktik tedavide kullanılan ilaçlar

Tablo 8: İAKB sınıflaması

Tablo 9: İlaç Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı alt tipleri

Tablo 10: İAKB Tanı Kriterleri

Tablo 11: İAKB Tanısı için Gereken İlaç Tipi Kullanım Süresi

Tablo 12: İAKB patogenezi ile ilgili görüşler

Tablo 13: Hipokampüs'ün radyolojik sınırları

Tablo 14: Bazı çalışmalardaki sağ ve sol hipokampüs ölçümleri

Tablo 15: Yaş ve cinsiyet dağılımı

Tablo 16: Hastaların tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 17: Çalışmaya katılan grupların sağ, sol ve toplam hipokampal volüm ölçümlerinin karşılaştırma tablosu

Tablo 18: Sağlıklı ile Epizodik Migren arasında sağ, sol ve toplam hipokampal volüm ölçümlerinin karşılaştırma tablosu

Tablo 19: Sağlıklı ile Kronik Migren arasında sağ, sol ve toplam hipokampal volüm ölçümlerinin karşılaştırma tablosu

Tablo 20: Sağlıklı ile İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı arasında sağ, sol ve toplam hipokampal volüm ölçümlerinin karşılaştırma tablosu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Migren patofizyolojisinin kısa şeması

Şekil 2: Migren hastasının 1.5T beyin MRG'si.

Şekil 3: Limbik sistemin diensefalon ve telensefalonda (serebrum) bulunan kısımları

Şekil 4: Hipokampal Anatomi

Şekil 5: Sağlıklı kontrol grubundaki bir bireyin sağ hipokampüsünün farklı planlardan MRG görüntüsü

Şekil 6: Ağrılı gün sayısının sağ hipokampal volümle korelasyonu

Şekil 7: Ağrılı gün sayısının sol hipokampal volümle korelasyonu

Şekil 8: Ağrılı gün sayısının toplam hipokampal volümle korelasyonu

Şekil 9: Sağlıklı kontrol grubundaki bir bireyin sağ ve sol hipokampüs MRG volüm görüntüsü

Şekil 10: İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı grubundaki bir hastanın sağ ve sol hipokampüs MRG volüm görüntüsü

ÖZET

AMAÇ

Hipokampüs her iki temporal bölgenin medial derinliklerinde yer alan ve başlıca hafıza, yön bulma ve duygulanımdan sorumlu yapı olup ağrı işleme ve nosiseptif uyaranların modifikasyonu sırasında aktive edilmektedir. Kronik ağrının hipokampal nörogenez üzerinde stres benzeri zararlı modülatör etkilere sahip olduğu düşünülmektedir ve kronik ağrısı olan yetişkinlerde hipokampüsün daha düşük volüme sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda Epizodik Migren (EM), Kronik Migren (KM) ve İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı (İAKB) hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun sağ, sol ve total hipokampüs volümlerinin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile karşılaştırılarak, ayrıca ağrılı gün ve atak sayısı ile mevcut hipokampal hacimlerin korelasyonuna bakılarak baş ağrısı ve hipokampüs volümü arasındaki ilişkiyi göstermek amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Şubat 2022 – Mayıs 2022 tarihleri arasında 18-45 yaş aralığında, nöroloji kliniği tarafından migren tanısı almış ve takipte olan 10 EM, 10 KM,10 İAKB tanılı toplam 30 hasta ile yaş ve cinsiyeti hasta grubu ile benzer olan 30 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Depresyon tanısı ve malignitesi olan, MRG çekimini tolere edemeyen veya MRG incelemesi artefaktlar nedeniyle suboptimal olan kişilere ek olarak hasta grupta migren dışında nörolojik hastalığı olan, kontrol grubunda ise nörolojik hastalık tanısı olan kişiler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya katılan tüm olguların rutin kranial MRG protokollerine ek olarak hipokampüs koronal düzlemine göre ayarlanan ve tüm beyni içine alan 3D T1A FSPGR sekansı eklenerek kranial görüntüleme yapılmıştır. Hipokampal volümler manuel olarak ölçülmüştür.

BULGULAR

Hasta grup 27 kadın ve 3 erkekten, kontrol grubu ise 28 kadın, 2 erkekten oluşmuştur. Yaş ortalamaları sağlıklı grupta 30,27±5,98 ve hasta grubunda 33,47±7,75 olarak hesaplanmış ve gruplar arasında cinsiyet ve yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. EM grubunun ağrılı gün ortalaması 3,3±2,21; KM grubunun ağrılı gün ortalaması 16,3±1,77; İAKB grubunun

ağrılı gün ortalaması 18±2,31 olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların sağ hipokampal volüm ortalaması 2,51±0,33; Sol hipokampal volüm ortalaması 2,43±0,38 ve toplam hipokampal volüm 4,93±0,67 olarak tespit edilmiştir. Bu volümler kontrol grubunda sırasıyla 2,59±0,36; 2,51±0,36 ve 5,1±0,67 olarak ölçülmüştür. Hastaların atak sayıları ile volümler arasında korelasyon saptanmamış, ağrılı gün sayısı ile sağ hipokampal ve toplam hipokampal volüm ölçüm değerleri arasında negatif yönde bir grafik bulunmuş ancak mevcut değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kontrol grubunun tüm hasta gruplarındaki bireylere göre sağ, sol ve toplam hipokampal volüm ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüş ancak sadece toplam hipokampal volümünün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Alt grup analizinde ise sadece İAKB grubu ile sağlıklı grup arasında toplam hipokampal volümünün istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

SONUÇ

Migrende hipokampüs volüm değişikliğinin hastalığın ağrı özellikleri ve ilaç kullanım miktarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: epizodik migren, kronik migren, ilaç aşırı kullanım baş ağrısı, manyetik rezonans görüntüleme, hipokampüs

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

AIM

The hippocampus is the structure located in the medial part of both temporal lobes and is primarily responsible for memory, navigation and emotion, and is activated during pain processing and modification of nociceptive stimuli. Chronic pain is thought to have detrimental stress-like modulatory effects on hippocampal neurogenesis, and adults with chronic pain have been shown to have a lower volume of the hippocampus. In our study, it was aimed to show the relationship between headache and hippocampal volume by comparing the right, left and total hippocampus volumes of Episodic Migraine (EM), Chronic Migraine (CM) and Medication Overuse Headache (MOH) patients and healthy control group with Magnetic Resonance Imaging (MRI), and also by looking at the correlation between the number of painful days and attacks and the hippocampal volumes.

MATERIALS AND METHODS

Between February 2022 and May 2022, a total of 30 patients, aged 18-45, diagnosed with migraine by the neurology clinic, 10 EM, 10 CM, 10 MOH patients with similar age and gender 30 healthy volunteers were recruited. In addition to people with a diagnosis of depression and malignancy, who could not tolerate MRI scans, or whose MRI examination was suboptimal due to artifacts, people with neurological disease other than migraine in the patient group and those with a neurological disease diagnosis in the control group were excluded from the study. In addition to the routine cranial MRI protocols of all subjects participating in the study, cranial imaging was performed by adding the 3D T1W FSPGR sequence adjusted according to the coronal plane of the hippocampus and covering the whole brain. Hippocampal volumes were measured manually.

RESULTS

The patient group consisted of 27 women and 3 men, and the control group consisted of 28 women and 2 men. The mean age was calculated as 30.27±5.98 in the healthy group and 33.47±7.75 in the patient group, and it was determined that there was no statistically significant difference between the groups in terms of gender and age.

The mean of painful days in the EM group was 3.3±2.21; The mean of painful days in the CM group was 16.3±1.77; The mean of painful days in MOH group was calculated as 18±2.31. The mean right hippocampal volume of all patients included in the study was 2.51±0.33; The mean left hippocampal volume was 2.43±0.38 and the total hippocampal volume was 4.93±0.67. These volumes were respectively measured as 2.59±0.36, 2.51±0.36 and 5.1±0.67 in the control group. There was no correlation between the number of attacks and the volumes of the patients, a negative correlation was found between the number of days with pain and the measurement values of the right hippocampal and total hippocampal volumes, but the present values were not statistically significant. It was observed that the right, left and total hippocampal volume averages of the control group were higher than the individuals in all patient groups, but only the total hippocampal volume was found to be statistically significant between the groups. In the subgroup analysis, only the total hippocampal volume was found to be statistically significant between the MOH group and the healthy group.

CONCLUSION

It was thought that hippocampus volume changes in migraine may be related to the pain characteristics of the disease and the amount of drug use.

Keywords: episodic migraine, chronic migraine, medication overuse headache,magnetic resonance imaging, hippocampus

BÖLÜM 1: GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, sıklıkla duyusal aşırı duyarlılığın yanı sıra bilişsel ve duygusal işlev bozukluğunun eşlik ettiği tekrarlayan, tek taraflı, orta veya şiddetli, zonklayıcı ve nabız atar tarzda baş ağrıları ataklarıyla karakterize, yaygın ve özürlülük yaratıcı bir nörolojik hastalıktır. Ancak şimdiye kadar migrenin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (1). Ama şunu biliyoruz ki; migren hastalarında ağrı işlemenin duyusal, bilişsel ve affektif bileşenleriyle ilişkili kortikal ve subkortikal bölgelerde yaygın değişiklikler gösterilmiştir (2).

Geçtiğimiz yıllarda, ileri beyin görüntüleme teknikleri uygulanarak migrenin nöral ilişkisinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Somatosensoriyel korteks, insula, amigdala, medial prefrontal korteks ve dorsolateral prefrontal korteks gibi ağrı işlemenin duyusal, duygusal ve bilişsel bileşenleri için önemli olan birçok beyin bölgesinde yapısal ve bölgesel beyin aktivite değişiklikleri ortaya çıkarılmıştır (3).

Migrenin patofizyolojisine önemli bir katkı sağladığı için araştırmacıların ilgisinin arttığı ek bir beyin yapısı da hipokampüstür. Limbik sistemin bir bileşeni olan hipokampüs, hafıza konsolidasyonu ve uzaysal navigasyonun yanı sıra ağrı işleme ve ağrı ile ilgili dikkat, kaygı ve stres tepkisine de katılır (4). Sonuçta migren de bir dizi fizyolojik ve duygusal stresörlerle tetiklenen aralıklı ağrı ataklarıyla karakterize epizodik bir bozukluktur. Migren ataklarının tekrarlayan stresörler olarak görülebileceği göz önüne alındığında, hipokampal fonksiyon ve yapısındaki değişiklikler migren patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabilir (2).

Son araştırmalar migren hastalarının sağlıklı kontrol deneklerine göre hipokampal yapı ve işlevde farklılıklar olduğunu göstermiştir. Kronik migreni olan hastalarda total beyin, gri madde, serebellum, bazal ganglia, talamus, hipokampüs ve amigdala bölgelerinde anlamlı bir volüm küçülmesini gösteren çalışmalar olmakla birlikte beyin volümünde küçülme olmaksızın nosisepsiyon ve analjezik bağımlılığı ile ilgili olan orta temporal girus ve orbitofrontal korteks gibi bölgelerde daha ince gri madde olduğu da gösterilmiştir (3).

Ancak literaturde migren alt tiplerini ve ilaç aşırı kullanım baş ağrısını (İAKB) birlikte ele alan ve bu açıdan kıyaslayan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu tanılar arasındaki hipokampal volüm farklılıklarını manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi objektif bir yöntemle değerlendirilerek yapılacak ilk çalışma olarak planlanmıştır.

BÖLÜM 2: GENEL BİLGİLER

2.1. BAŞ AĞRISI

2.1.1. Baş Ağrısı Tanımı

Baş ağrısı; özellikle baş, yüz ve boyun çevresindeki ağrıya duyarlı yapıların irritasyonu ile oluşan hoş olmayan duyumsama olarak tanımlanan, nörolojik hastalıkların dışında sistemik hastalıklara da eşlik edebilen bir semptomdur. Baş ağrısı toplumda en sık görülen yakınmalardan biridir (5).

2.1.2. Baş Ağrısı Tarihçesi

Baş ağrısı bahsi insanlık tarihinde çok eski zamanlara dayanmaktadır. Migrenle ilgili en eski bilgilerimiz ise Milattan Önce (MÖ) 7000'li yıllara kadar uzanmaktadır. Tarih öncesi çağlara ait tabletler ve papirüslerdeki tarifler, kafa kemiklerinde görülen trepanasyon bulguları, baş ağrısının çok eski çağlardan beri insanoğlunu rahatsız eden önemli bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir (6).

MÖ 2500'den kalma tıbbi belgelere dayandığı söylenen ve MÖ 1200'den kalan eski Mısır baş ağrısı reçetesi olan "Ebers Papirüsü" migren, nevralji ve saplanıcı baş ağrılarını tanımlamakta olup baş ağrısı konusunda en eski yazılı dokümandır. Hipokrat MÖ 400'lü yıllarda migren baş ağrısını ve ağrıdan önce görülen, kusma sonrası kısmen azalan aurayı keşfetmiştir (7).

İlk defa M.S 200'lerde Bergama'lı bilim insanı Galen tarafından kullanılan Yunanca 'hemicrania' adından evrimleşerek günümüzdeki adı olan Fransızca 'migraine' olarak kullanılmasında karar kılınmıştır (7). Patofizyolojisine ilişkin teorilere bakıldığında 20. Yüzyılın başlarında Wolff ve Graham vasküler teoriyi öne sürmüş Leao 1944'te, kortikal yayılan depresyondan ve nöral teoriden bahsetmiştir (8).

İlk baş ağrısı sınıflaması 1962 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü Ad Hoc Komitesi tarafından yayınlanmıştır. Bu sınıflamanın yetersizliği nedeniyle 1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu (IHS) tarafından yeni bir sınıflandırma sistemi yayınlanmıştır. Bu ilk sınıflama sistemi tüm dünyada yaygın kabul görmüş ve 2004'de uluslararası baş ağrısı bozuklukları sınıflaması (International Classification of Headache Disorders, 2nd edition (ICHD 2) adında bir revizyonu yapılmıştır (9). 2018 yılında IHS tarafından, International Classification of Headache Disorders 3th

edition (ICHD 3), adı altında baş ağrısı sınıflaması ve tanı kriterleri gözden geçirilmiştir (10).

2.1.3.Baş Ağrısı Epidemiyolojisi

Baş ağrısı dünyada en sık görülen yakınmalardan biridir. Erkeklerin %91'inde kadınların %96'sında yılda en az bir defa baş ağrısı yakınması olmaktadır (11). Dünya çapında işgücü kaybına yol açan hastalıklar sıralamasında her iki cinsiyet için de ilk on sebep içerisinde bulunurken, kadınlar arasında ise ilk beş yakınma arasında bulunmaktadır (12).

Yapılan bir çalışmaya göre dünya nüfusunun %46'sı aktif olarak baş ağrısı yaşamakta ve bu oran gerilim tipi baş ağrısı için %42 iken, migren için %11 ve kronik günlük baş ağrısı için %3 şeklindedir (12). En fazla görülen kronik baş ağrısı hastalıklarından biri olan ilaç aşırı kullanım baş ağrısı prevalansı ise %1-2 şeklindedir (13).

Dünyaya benzer şekilde toplumumuzda da baş ağrısı polikliniklere en sık başvuru nedenleri arasında gösterilmektedir. Ülkemizde insidans ve prevalans belirlemek için yapılan birçok araştırma bulunmaktadır, metadoloji ve tanımlamalarda bazı farklılıklar olması sebebiyle oranlar çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte yapılan bir çalışmada bir hafta süresince nöroloji polikliniklerine başvuran hastaların %35,1'inin ana başvuru nedeninin baş ağrısı olduğu, bu hastaların da %66,4'ünde başvuru esnasında baş ağrısı olduğu öğrenilmiştir (14).

Migrenin görülme sıklığı yaş ve cinsiyete göre değişmektedir. Ergenlik döneminden önce migren tipi baş ağrısı görülme oranı erkeklerde daha sık iken, ergenlik döneminde görülme oranı artışı kadınlarda daha fazladır. Ergenlik dönemi sonrasında ise yetişkin nüfusta migren tipi baş ağrısının kadın/erkek oranı 2/1'e kadar dayanmaktadır (15). Görülme oranı 40 yaşına kadar artış gösterirken, sonrasında ise azalmaktadır (8).

2.1.4. Baş Ağrısı Patofizyolojisi

Baş ağrısı, trigeminal, vagal veya glossofarengeal kraniyal sinirlerdeki veya üst servikal köklerdeki nosiseptif nöronlar depolarize olduğunda ortaya çıkar (16).

Primer baş ağrılarının ortaya çıkışında birçok mekanizma söz konusudur. Bununla birlikte baş ağrısının ortaya çıkışı; intrakraniyal veya ekstrakraniyal ağrıya duyarlı yapıların inflamasyon, traksiyon ve kompresyon gibi fiziksel ve kimyasal nedenlerle etkilenmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Ağrıya duyarlı ekstrakraniyal yapılar; cilt, cilt altı dokusu, kaslar, mukoz membranlar, dişler ve bazı büyük damarlardır. Ağrıya duyarlı intrakraniyal yapılar ise; venöz sinüsler, sinüslere dökülen venler, dura mater, beyin tabanındaki arterler ve periosttur (17).

2.1.5. Baş Ağrılarının Sınıflandırılması

Son olarak 2018 yılında IHS tarafından, ICHD-3 adı altında baş ağrısı sınıflaması ve tanı kriterleri tekrar değerlendirilmiştir. Bu son sınıflamada baş ağrılarının; primer baş ağrıları, sekonder baş ağrıları, ağrılı kraniyal nöropatiler ve diğer fasiyal ağrılar olmak üzere dört ana başlık altında olduğu görülmektedir (Tablo 1) (10).

Tablo 1. Primer Baş Ağrıları Sınıflaması

1. Migren
• Aurasız migren • Auralı migren • Kronik migren • Migren komplikasyonları • Olası migren • Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı
• Sık olmayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı • Sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı • Kronik gerilim tipi baş ağrısı • Olası gerilim tipi baş ağrısı
3. Trigeminal Otomatik Baş Ağrıları
4. Diğer Primer Baş Ağrıları

2.2 MİGREN

2.2.1 Migren Tanımı

Migren tekrarlayıcı, sıklıkla başın bir tarafında lokalize, ataklar sırasında sıklıkla bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve osmofobinin görüldüğü, orta-ağır şiddette, genellikle zonklayıcı tarzda olan bir baş ağrısı çeşididir. Ağrının sıklığı, şiddeti,

süresi ve yerleşim yeri açısından değişkenlikler göstermektedir ve en önemli özelliği tekrarlayıcı olmasıdır. Ağrı ataklarına nörolojik, psikolojik ve otonomik belirtiler eşlik edebilir (18).

Migren, ağrıdan saatler veya günler önce prodromal semptomlarla başlar (19). En fazla görülen prodromal semptomlar yorgunluk, bozulmuş konsantrasyon ve boyun sertliğini içerir. Bununla birlikte, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik; fotofobi gibi nörolojik; lakrimasyon gibi parasempatik; esneme, artan idrara çıkma ve bulantı gibi genel semptomlar ağrı başlangıcından önce görülebilir. Prodromal semptomların tanımlanması, migrenin baş ağrısı fazını hafifletebilecek veya önleyebilecek davranışsal ve medikal yöntemlerin uygulanmasını sağlayabilir (20).

Postdromal faz, baş ağrısının düzeldiği andan, bireyin tamamen başlangıç seviyesine geldiği zamana kadar olan dönem olarak tanımlanır. Bu faz migreni olan hastaların neredeyse %80'inde meydana gelir ve genellikle 12 saatten az sürer, ancak hastaların yaklaşık %12'sinde 24 saatten uzun süre devam edebilir. Bu dönemde en sık görülen semptomlar asteni, yorgunluk, uyku hali, azalmış konsantrasyon, fotofobi, sinirlilik ve bulantıdır (21).

Migren hastalarının neredeyse beşte birinde ağrı başlamadan önce, ağrı sırasında veya ağrı yokken geri dönüşümlü nörolojik şikayetler (migren aurası) ortaya çıkabilir. Migren aurası, çoğunlukla 5 ila 60 dakika arasında süren ve baş ağrısından önce oluşan beyin sapı disfonksiyonu, görsel, duyusal ve konuşma bozukluğu ile karakterizedir (22). Hemiplejik migren olarak bilinen nadir bir migren alt tipinde motor defisitler oluşabilir. Bununla birlikte aura semptomları hastaların nadir bir kısmında 60 dakikadan uzun sürebilir ve baş ağrısıyla birlikte veya baş ağrısı başlangıcından sonra meydana gelebilir (23).

2.2.2 Migren Epidemiyolojisi

Migren, dünyada en sık görülen, hayat kalitesini ve iş gücünü azaltan, genç ve orta yaşlı kişiler başta olmak üzere popülasyonun %10’ unu etkileyen bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü migreni, dünyada görülme sıklığı olarak üçüncü ve disabilite yapan hastalıklar arasında ise en sık ikinci nörolojik bozukluk olarak tanımlamaktadır (24).

Migren prevelansı yaş, cinsiyet ve ırka bağlı olarak farklılık göstermektedir. Prevalansın, beyaz ırkta ve sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olan bireylerde daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaların aksine Amerika Birleşik Devletleri'nde farklı sosyal gruplar arasında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda migren tipi baş ağrısı için düşük gelir ve düşük eğitim düzeyinin artmış risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (25). Bununla birlikte toplumumuzda yapılan çalışmalarda, eğitim düzeyi düşük ve eşinden ayrılmış bireylerde migren prevelansı daha yüksek iken, kırsal veya kent yerleşimli yaşam ve sosyo-ekonomik düzey açısından migren prevalansı önemli değişiklik göstermemektedir (26). Yapılan araştırmalarda erişkinlerde erkek/kadın oranı 1/2 ve 1/3 olarak bildirilmiştir. Bu durumun kesin olmamakla birlikte kadın cinsiyet hormonlarına bağlı olabileceği iddia edilmiştir. Ülkemizde görülme sıklığı 15-55 yaşları arasında %16,4 olup kadınlarda %21, erkeklerde ise %10,9 olarak gösterilmiştir. Migren ağrılarının 50 yaş üzerinde ilk kez başlaması %2 oranında görülmektedir (27). En sık 20'li ve 30'lu yaşlarda başlamaktadır. Migren prevelansı 40 yaşına kadar artış gösterip daha sonra kadınlarda daha fazla olmak üzere yaşla birlikte düşmektedir (25).

2.2.3 Migren Patofizyolojisi

Araştırmalar göstermiştir ki migren etyopatogenezi tek bir teoriye bağlanamaz ve bu teorilerde hala net bir şekilde ortaya konulamamıştır.

Vasküler, nörojenik, hipoksik ve trigeminovasküler teoriler şu ana kadar tespit edilmiş geçerli teoriler olup endoteliyopati son zamanlarda iddia edilen, otonomik teori ise uzun yıllardır üzerinde çalışılan teorilerdir (28).

Ana teori baş ağrısının; altta yatan nöral ve vasküler mekanizmaların, genetik olarak duyarlı bireylerde trigeminovaküler sistemi aktive etmesi sonucunda geliştiği şeklindedir. Ancak bu aşamaya gelene kadar birçok faz söz konusudur (29). Prodromal dönem olarak da bilinen uyarıcı faz aşaması migren atağının ilk fazıdır. Çalışmalarda, uyarıcı faz evresinin en erken aşamasında, hipotalamusun ve bitişik orta beyin ventral tegmentumunun posterior ve lateral bölgelerindeki aktivasyon gösterilmiştir (30). Bu bölgelerin aktivasyonu ve limbik sistemle olan bağlantıları, migrenin neden homoeostazdaki değişikliklerle (örneğin, uyku-uyanıklık döngülerindeki değişiklikler, kaçırılan yemekler) tetiklendiğini ve aynı zamanda

uyarıcı evredeki bazı semptomları (esneme, poliüri, yiyecek istekleri ve ruh hali değişiklikleri gibi) açıklamaktadır. Pozitron emisyon tomografi (PET) incelemelerinde oksipital kortekste görülen artmış aktivitenin fotosensitivite ile ilişkili olabileceği, beyin sapındaki artmış aktivitenin ise bulantı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (31).

Migrenin aura dönemi ise yayıldığı kortikal bölgeye göre bulgu veren kortikal yayılan depolarizasyon (KYD) ile açıklanmıştır. KYD, beynin korteksinde bir odak noktasından başlayarak dakikada 2-6 mm hızda ilerleyen, nöronların ve glial hücrelerin önce depolarizasyonuna daha sonra uzun süreli baskılanmasına yol açan elektrofizyolojik bir olaydır. Hücrelerin aktivasyon ve baskılanmalarına ikincil olarak KYD'nin geçtiği parankimde bölgesel kan akımında önce artış, devamında uzun süreli azalma görülür. Nöronal ortamda ortaya çıkan ekstraselüler potasyum artışı ve aşırı glutamat salınımı kendi kendine yayılan bu depolarizan dalgayı tetiklemektedir. KYD esnasında hücre dışı potasyumda büyük miktarda artış olurken, nitrik oksit, araşidonik asit, serotonin, glutamat ve diğer nörotransmitterlerde de artışlar olmaktadır. Bu maddelerin trigeminoservikovasküler sistemi aktive ettiği tahmin edilmektedir (32). Glutamat salınımının artışı N-metil D-aspartat reseptörlerindeki sodyum ve kalsiyum kanallarının açılımını arttırır. Bu iyon dengesizliğini toparlamak için Na-K ATPaz pompasının aşırı çalışması yoğun enerji ihtiyacını açığa çıkarır. Normal dokuda bu enerji ihtiyacını karşılamak için nitrik oksit ve araşidonik asit salınımı ile vazodilatasyon ve hiperemik cevap meydana gelir. Ancak hasarlı dokuda bu durum perfüzyonu artırmak için vazokonstriktör yanıta neden olmaktadır. Tüm bu mekanizmalar hücre şişmesini başlatır ve uzun süren vazokonstriktör yanıt iskemiyi arttırır (33).

Migrenin baş ağrısı fazı, göz, dura mater, büyük serebral ve pial kan damarları ve dural venöz sinüsler gibi ağrıya duyarlı kafa içi yapıları innerve eden trigeminal duyusal yolların aktivasyonundan kaynaklanır (34). Bu iletiler, trigeminal sinirin ve üst servikal spinal köklerin büyük ölçüde miyelinsiz liflerinden oluşan bir pleksus tarafından sağlanır. Bu periferik trigeminal duyusal afferentler trigeminal servikal kompleks içindeki ikinci derece nöronlar üzerinde birleşir ve sinaps yapar (35). Bu merkezi yakınsama, göz ve periorbital bölgeyi, frontal ve temporal baş bölgelerini ve

ağrının oksipital bölgelerine yayılımını içeren migren ağrısının karakteristik dağılımına uyar. Ekstrakranial arterlerin genişlemesinin esas mekanizma olduğu vazodilatasyon teorisi artık kabul görmezken; günümüzde öne çıkan esas migren teorisi trigerminovasküler teoridir. Bu teoriye göre trigeminal sinir aktive olur ve perivasküler trigeminal sinir uçlarından kalsitonin gen ilişkili peptid, P maddesi ve nitrik oksit gibi nöropeptidler salınarak dural inflamasyon oluşur. İnflamasyonu takiben dural ve pial damarlar genişler, ekstravazasyon meydana gelir. Böylelikle sinirler sensitize olur ve nöropeptidler daha çok salınarak ağrı oluşur (Şekil 1) (36).



Şekil 1. Migren patofizyolojisinin kısa şeması

Görüntü "Boran ve ark. Migren Patofizyolojisi. Nöropsikiyatri Arşivi 2013; 50 Özel Sayı 1: 1-7" kaynağından alınmıştır.

2.2.4. Migren Genetiği

Migren patofizyolojisinde genetik faktörlerin de rol aldığı tahmin edilmektedir ve şu ana kadar yapılan çalışmalarda 38 genomik lokus tanımlanmıştır (31). Halen migrenin ailesel geçiş özellikleri, ikizler arasında migren birlikteliği ve migrenin

belli kromozom bölgelerine bağlantı gösterip göstermediği araştırılmaya devam etmektedir (17). Bu çalışmalarda önemli mesafeler alınmış ve tipik bir migren formu olan Ailesel Hemiplejik Migren'in (AHM) Na/K-ATPaz pompası, kalsiyum kanalı (CACNA1A) ve sodyum kanalı (SCN1A) ile ilgili mutasyonlar sonucunda otozomal dominant olarak kalıtıldığı ispatlanmıştır (37). Kalıtsal çalışmalar, migren genetiğinin Mendelyan patern ile açıklanamayacak kadar komplike olduğunu göstermiştir. Bu yüzden son çalışmalar özellikle migren fenotipi ile genetik bağlantı analizleri üstünde durmaktadır (8).

2.2.5. Migren Sınıflaması

Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu'nun Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflama Komitesi (Classification of Headache Disorders Committee) 2013 yılında yayınladığı ICHD -3 sınıflamasını 2018'de tekrar güncellenmiştir (Tablo 2) (38). Bu sınıflama eski sınıflamalara göre bazı farklılıklar içermektedir. İkinci sınıflamada migren alt grubu içinde yer alan retinal migren yeni sınıflamada auralı migren alt başlığı içinde yer almıştır. Eski sınıflamada migren komplikasyonları alt başlığında yer alan kronik migrene yeni sınıflamada migren alt başlığı altında ayrı bir başlık olarak yer verilmiştir. Migren öncülü olan çocukluk çağının yaygın peryodik sendromları alt başlığı isim olarak migrene eşlik edebilen peryodik sendromlar olarak değiştirilmiştir. Bu başlık içine iyi huylu tekrarlayıcı tortikolis alt başlık olarak eklenmiştir (38).

Tablo 2. Migren sınıflaması

a. Aurasız migren
b. Auralı migren i. Tipik auralı migren 1. Ağrılı tipik aura 2. Ağrısız tipik aura ii. Beyin sapı auralı migren iii. Hemiplejik migren 1. Ailesel hemiplejik migren (FHM) - Ailesel hemiplejik migren tip 1 (FHM1) - Ailesel hemiplejik migren tip 2 (FHM2) - Ailesel hemiplejik migren tip 3 (FHM3)

- Ailesel hemiplejik migren, diğer gen lokusları 2. Kazanılmış hemiplejik migren iv. Retinal migren
c. Kronik migren
d. Migren komplikasyonları i. Migren statusu ii. Enfarkt olmadan kalıcı aura iii. Migrenöz enfarkt iv. Migren aurasının tetiklediği nöbet
e. Olası migren i. Aurasız olası migren ii. Auralı olası migren
f. Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar i. Tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluk 1. Siklik kusma sendromu 2. Abdominal migren ii. Benign paroksizmal vertigo iii. Benign paroksizmal tortikollis

2.2.6. Migren Kliniği

Migrenin, ataklar ile bu ataklar arasında normal sayılan dönemleri içeren devamlı bir döngüsü mevcuttur. Migren atakları sadece baş ağrısından oluşmaz. Baş ağrısı öncesinde prodrom dönemi, varsa bir aura dönemi, devamında ağrı dönemi ve en son olarak postdrom dönem olmak üzere 4 evrede tanımlanabilir (8).

- **Prodrom Evresi**

Prodrom evresi ağrının başlamasından saatler hatta günler öncesinde başlar. Bu evrede, hastalarda çeşitli nöropsikiyatrik, otonom ve sistemik belirtiler görülmektedir. Bu dönemde depresyon, huzursuzluk, aşırı duyarlılık, öfori, tepkisellik, dikkatin azalması, kelime bulmada güçlük, susama, açlık, esneme, yorgunluk, sık idrara çıkma, iştahsızlık veya aşırı miktarda yemek yeme, ishal veya kabızlık gibi otonomik, psikolojik veya özgül olmayan nörolojik şikayetler ortaya çıkmaktadır. Bu prodromal dönem habercilerinden, santral noradrenerjik sistemler,

hipotalamus ve frontal loblar ön planda olmak üzere serebral hemisferler ve lokus seruleusun etkilendiği tahmin edilmektedir (18).

- **Aura Evresi**

Bir migren atağının genellikle öncesinde, bazen beraberinde veya nadiren ise sonrasında görülen fokal nörolojik bulguların (pozitif veya negatif) bir kombinasyonu olarak açıklanır. Aura belirtileri genellikle 5 ila 20 dakika sürüp ve çoğunlukla 60 dakikadan kısa sürmektedir (39). Migren hastalarının %15 ile 20'sinde aura dönemi görülmektedir (40).

Aura döneminde genellikle görsel bulgular görülür. Görsel aura bulguları bulanık görme, yarı alanda (bazen tüm görme alanında) küçük parlak noktalar, zikzak şeklinde çizgiler, ışık çakmaları veya parlak ışıklar, karanlık noktalar, titreşen ışıklar ve genellikle hemianopsinin olduğu görme alanı defekti şeklinde ortaya çıkmaktadır. Nadiren de sinek uçuşmaları, metamorfopsi (cisimleri eğri görme), makropsi, mikropsi ve telopsi (görüntü mesafe algılama kusuru) görülebilir. Görsel auralardan daha seyrek görülen duyusal (hemihipoestezi veya parestezi), motor (hemiparezi veya pleji), afazi, oftalmopleji ve beyin sapı işlev bozukluğu (baziler belirtiler; çift görme, bulantı, kusma, baş dönmesi, motor ve duysal belirtiler, dizartri gibi bulguların birkaçı) şeklindeki auralarda görülebilir. Görsel aura belirtilerinin, migren patofizyolojisinde bahsedilen depresyon dalgasının oksipital loba yayılması sonucu görme korteksinin etkilenmesiyle oluştuğu tahmin edilmektedir (41, 42).

- **Baş Ağrısı Evresi**

İlaç kullanılmadığında ağrı genellikle 4-72 saat sürmektedir (39). Migrenin karakteristik baş ağrısı tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddettedir ve fiziksel aktivite ile şiddetlenir. Hastaların %40'ında iki taraflıdır (43). Uyku genellikle ağrıyı azaltır (44). Ağrı frontotemporal ve oküler bölgede daha belirgindir ve parieto-oksipital bölgeye yayılabilir. Ağrı %80 olguda daha şiddetli iken, %20 olguda daha hafif derecededir (42). Atakların %30' unda bulantı, %90'ında fotofobi, %80' inde fonofobi görülmektedir (45).

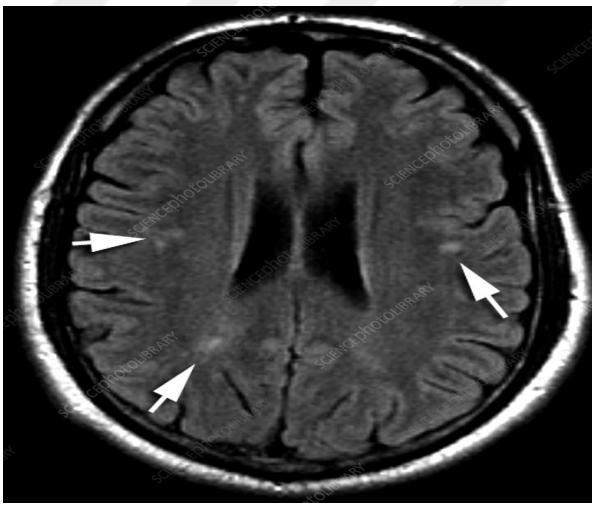
- **Postdrom Evresi**

Postdrom dönemi ise, baş ağrısının bitmesiyle ile hastanın bazal haline döndüğü an arasındaki süre olarak tanımlamaktadır. 48 saate kadar uzayabilen bu evrede yorgunluk, uyku hali, konsantrasyon güçlüğü, fotofobi, hiper/hipoaktivite, aşerme veya duygu durum değişikliği gibi şikayetle gözlenebilmektedir (22).

2.2.7. Migren Tanısı

Migren demek için iyi bir öykü ve detaylı bir muayene yeterlidir. Migren tanısına özgü bir test bulunmamaktadır. Tanı için Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin 2018 yılında migren için belirlediği kriterler kullanılmaktadır (Tablo 3, 4, 5). Laboratuvar sonuçları migrenin ayırıcı tanısı için kullanılmaktadır (46).

Migrenli deneklerin migreni olmayanlara göre manyetik rezonans görüntülerinde beyaz cevher değişikliklerine sahip olma riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu lezyonların MRG görünümleri ile ilgili kesin bir konsensüs olmamakla birlikte, migrenle ilişkili beyaz cevher değişikliklerinin çoğu çok sayıda, küçük, periventriküler yerleşimlidir (Şekil 2) (47).



Şekil 2. Şiddetli baş ağrısı öyküsü olan 36 yaşındaki bir erkekte beynin 1.5T MRG'si. Aksiyel FLAIR sekansı, migren baş ağrılarıyla ilişkili dağınık beyaz cevher lezyonlarını (oklar) ortaya koymaktadır.

Görüntü Steven Needell' in Bilim Fotoğraf Kütüphanesinden alınmıştır.

Tablo 3. Aurasız migren tanı kriterleri

A. Geçmişte, B ve D kriterlerini dolduran en az 5 atak geçirmiş olmak
B. Baş ağrısı ataklarının 4-72 saat sürmesi (tedavisiz veya başarısız tedavi girişimi)
C. Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerden en azından 2 ve fazlasını içermesi 1. Tek taraflı yerleşim 2. Zonklayıcı karakter 3. Orta ve şiddetli ağrı 4. Rutin fizik aktivitelerle ağrının şiddetlenmesi ve aktivitelerden kaçınma
D. Ağrıya aşağıdaki semptomlardan 1 veya fazlasının eşlik etmesi 1. Bulantı ve / veya kusma 2. Fotofobi ve fonofobi
E. Altta yatan başka bir durum hastalığın olmaması

Tablo 4. Auralı migren tanı kriterleri

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

2.2.8. Epizodik Migren

Migren, kişisel engelliliğe yol açabilen bir bozuktur. Hem epizodik hem de kronik formları vardır (48). Epizodik migren (EM), ayda 0 ila 14 baş ağrısı günü olan migrenli kişilerle karakterizedir (49). ABD popülasyon temelli AMPP (American Migraine Prevalance and Prevention) çalışmasından elde edilen son yaygınlık verileri, 1 yıllık cinsiyete dayalı EM prevalansının kadınlar için %17.1 ve erkekler için %5.6 olduğunu göstermiştir (50). AMPP ve IBMS (International Burden of Migraine Study) çalışmasında EM'nin dördüncü dekatta ve kadınlar arasında daha sık olduğu görülmüştür. Epizodik migreni olan kişiler, zaman içinde yüksek frekanslı epizodik veya kronik migrene (KM)dönüşebilir, değişmeyebilir veya ilerleyebilir. Bu bağlamda yapılan çalışmalardan birinde EM hastalarının yılda %2,5 i KM'ye ilerlediği görülmüştür. Migren profilaksisi gerektiren kişilerin belirlenmesi ve en uygun tedavi stratejisinin seçilmesi ve başlatılması, epizodik migrenden kronik migrene ilerlemeyi önleyebilir ve sıklaşan migren ataklarını hafifletebilir (51).

2.2.9. Kronik Migren

Kronik migren, genel popülasyonun %2'sini etkileyen nörolojik bir durumdur. Kronik migreni olan hastalar ayda en az 15 gün baş ağrısına sahiptir ve ayda en az sekiz gün baş ağrıları ve ilişkili semptomları migren için tanı kriterlerini karşılamaktadır. Kronik migren, sık baş ağrısı nedeniyle hastalara büyük bir yük yüklemekte (görsel, işitsel ve koku alma uyaranlarına karşı aşırı duyarlılık; mide bulantısı ve kusma) ve aynı zamanda doğrudan ve dolaylı tıbbi maliyetlerle toplumu etkilemektedir. Kronik migren tipik olarak aylar ila yıllar arasında baş ağrısı sıklığında yavaş bir artış sonrasında gelişmektedir. Tanı, kronik migreni ikincil baş ağrısı bozukluklarından ve uzun süreli diğer primer kronik baş ağrılarından ayırt etmek için bazen ek tanı testleri ile birlikte dikkatlice yapılan bir hasta görüşmesi ve nörolojik muayene gerektirir (Tablo 5). Tedavi, risk faktörü modifikasyonu, migren tetikleyicilerinden kaçınma, ilaç ve ilaç bazlı olmayan profilaksi ve sıklığı ilaç aşırı kullanımını önlemek için sınırlı olan migren atak tedavisini içerebilecek çok yönlü bir yaklaşımı benimser (52).

Tablo 5. Kronik migren tanı kriterleri

A. Migren veya gerilim tipi baş ağrısı benzeri, 3 aydan uzun süre boyunca ayda 15 veya daha çok gün olan, B ve C kriterlerine uyan baş ağrısı
B. Aurasız migren kriterlerine uyan en az 5 veya auralı migren kriterlerine uyan en az 2 atak geçirmiş hastada gelişmesi
C. 3 aydan uzun süreyle, ayda en ez 8 gün aşağıdaki özelliklerden herhangi birine uyması 1. Aurasız migren kriterleri 2. Auralı migren kriterleri 3. Hasta tarafından başlangıçta migren olduğunun düşünülmesi ve triptan veya ergot türevleri ile iyileşmesi
D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

2.2.10. Migren Tetikleyicileri

Migrenden kaynaklanan baş ağrısı atakları farklı sebeplerle tetiklenebilmekte ve bu tetikleyici faktörlerleri tespit etmek migrenli hastaların hayat kaliteleri açısından büyük önem arz etmektedir (53).

Migrene özgü olmayan tetikleyiciler arasında uyku düzensizliği, stres, açlık, menstruasyon, bazı ilaçlar (sildenafil, nitrogliserin, dipiridamol gibi) ve yorgunluk görülebilmektedir. Migren için spesifik tetikleyiciler ise sigara, ışık, koku, ses, rüzgar gibi bazı fiziksel uyaranlar ve en fazla çikolata olmak üzere turunçgiller, peynir, kırmızı şarap gibi mayalı ve alkollü içecekler, monosodyum glutamat, aspartat ve nitrat içeren bazı özel gıdalar sayılabilmektedir (54).

Hastaların kendine özgü tetikleyicilerini daha iyi anlamalarını sağlamak için günlük tutmanın etkin bir yöntem olabilmektedir. Migren tetikleyicilerini yönetme stratejilerinde etkili olabilecek bir diğer alternatifin de hastaları egzersiz, yeterli uyku, stres yönetimi ve düzenli yemek yeme gibi sağlıklı yaşam tarzı tercihlerine teşvik etmek olduğu bildirilmektedir (55).

2.2.11. Migren Tedavisi

Migren baş ağrısının yönetiminde farmakolojik tedavinin yanında ilaç dışı yöntemler ve koruyucu önlemler de planlanmalıdır. Tedavide ilk aşama tedavilerin tümünde uygulandığı gibi hastayı hastalığı hakkında ve tedavi hedefi konusunda aydınlatmaktır. Sonraki aşamada ise tetikleyicileri belirlemek ve onlardan kaçınmaktır. Bunların dışında gevşeme teknikleri, davranışsal terapi, egzersiz ve biofeedback gibi alternatiflerin olduğu da anlatılmalıdır. Tüm bunlara rağmen migren atakları devam ederse farmakolojik tedaviye başvurulmalıdır (56).

A) Farmakolojik tedavi:

Migrenin farmakolojik tedavisi akut (abortif) veya koruyucu (profilaktik) tedavi şeklindedir. Atakları sık ve şiddetli ise bu yaklaşımların ikisi birden gerekebilir. Profilaktif tedavinin amacı atakların sıklığı, süresi ve şiddetini azaltmakla birlikte akut atak tedavisinin etkinliğini arttırmaktır (57).

1- Akut atak tedavisi:

Atak tedavisinde kullanılan ilaçlar non-spesifik ve spesifik migren (ergo grubu ve triptan grubu ilaçlar) ilaçları olarak başlıca iki gruba ayrılabilir. Atak tedavisi kişisel özellikler, ağrının özellikleri, atağın ağrı dışı özellikleri göz önünde bulundurularak mutlaka kişiselleştirilmelidir (Tablo 6) (58).

Tablo 6. Akut atak tedavisinde kullanılan ilaçlar (59)

1 – Basit ve kombine analjezikler ve NSAİ
-Asetil salisilik asit
-İbobrufen
-Naproksen
-Deksketoprofen
-Flurbiprofen
-Diklofenak
-Metamizol
-Ketoprofen

-Etodolak -Asetoaminofen
2- Migrene özgü ilaçlar a.Triptanlar(selektif 5HT1B/1D agonistleri) - Sumatriptan - Naratriptan - Zolmitriptan - Eletriptan - Frovatriptan - Rizatriptan b. Ergotamin ve türevleri -Ergotamin tartarat -Dihidroergotamin
3- Anti – emetik ilaçlar -Metokloropromid -Trimetobenzamid -Domperidon
4- Nöroleptikler -Klorpromazin -Proklorbenazin -Haloperidol
5-Opioidler -Meperidin -Morfin -Tramadol -Butarfanol
6-Diğerleri: -Steroidler

-Lidokain -Diazepam -Magnezyum

2- Profilaktik tedavi

Koruyucu tedavinin amacı atakların sıklığı, süresi ve şiddetini azaltmak aynı zamanda akut atak tedavisinin etkinliğini ve fonksiyonelliğini arttırmakdır (57). Atak sıklığı kronik migrene ilerlemesi için bir risk faktörü olduğundan, migren atakları sık olduğunda (yani ayda dört veya daha fazla atak veya ayda ≥8 baş ağrısı günleri) koruyucu ilaçlar başlanmalıdır. Bu ilaçları seçerken eşlik eden hastalıkları göz önünde bulundurmak önemlidir (Tablo 7) (60).

Tablo 7. Profiaktik tedavide kullanılan ilaçlar (61)

Beta-blokerler Propranolol Atenolol Metoprolol Timolol Nadolol
Kalsiyum kanal blokerleri Flunarizin Verapamil diltiazem
Antiepileptik ilaçlar Topiramat Sodyum valproat Pregabalin

Gabapentin Zonisamid
Serotonin agonistleri Metiserjid Metilergonovin
Antiserotonin Sipraheptadin
Nörotoksinler Onabotulinum toksin A
Antidepresanlar Amitriptilin Venlafaksin Fluoksetin Sitoprolam Nortriptilin Duloksetin Doksepin Sertralin Protriptilin
Diğerleri Guanfasin Tizanidin Lisinopril Kandesartan Klonidin Lidokain Riboflavin Co-Q enzimi

İsomeptenmukuat

Migren hastalarında sinir blokajı da akut atak ve profilakside kullanılmaktadır. Çoğunlukla büyük oksipital sinir blokajı, supraorbital sinir, supratroklear sinir ve diğer trigeminal sinir dalları da blokaj tedavisinde kullanılmış ve iyi sonuçlar vermiştir (62). Ayrıca bu yöntemler dışında büyük oksipital sinir blokları ile yararlanma oranı yüksek ise radyofrekans termokoagülasyon ile sinir derivasyonu uygulanması, baş boyun bölgesinde ağrıyı tetikleyen aktif tetik nokta kuru iğneleme, sfenopalatin gangliyon blokajı veya pulse radyofrekans uygulanması ve botulinum toksin enjeksiyonu ağrı süresi ve yoğunluğunu azaltma konusunda alternatif yöntemler arasındadır (62).

2.3. İLAÇ AŞIRI KULLANIM BAŞ AĞRISI

2.3.1.Tanım ve Sınıflama

Baş ağrısı tedavisinde yer alan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ), ergotamin, triptanlar veya analjeziklerin aşırı alınmalarından dolayı, yatkın olan bireylerde baş ağrısının devamlılık kazanmasına ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı (İAKB) denir. İAKB, kronik baş ağrılarının en fazla görülen sebeplerindendir (63).

International Headache Society (IHS)'nin 1988 senesinde oluşturduğu ilk sınıflamada, migren veya gerilim baş ağrısı (GTBA) olan bireylerde, baş ağrısı ilaçlarının aşırı kullanımı sonrası gelişen ve ilacın bırakılması sonrası 1 ay içinde kaybolan kronik baş ağrıları "ilacın neden olduğu baş ağrısı" olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflamada en az 3 ay boyunca, ayda en az 15 gün ya da daha fazla analjezik veya ergo preparatı kullanımı, ilaç aşırı kullanımı olarak kabul edilmiştir. Triptan grubu ilaçların 1990'lı yıllarda keşfedilmesiyle, ayda 10 gün ve üzeri triptan kullanımının da kronik baş ağrısına neden olabildiği tespit edilmiştir (64).

En yeni olarak 2018 yılında IHS baş ağrısı sınıflamasının 3. Versiyonunda 'maddeye ve maddenin bırakılmasına bağlı baş ağrısı' ana tanı grubu altında 'İAKB' alt tanı grubu olarak yer almaktadır (Tablo 8).

Tablo 8. İAKB sınıflaması (IHS 2018)

8. Maddeye veya maddenin bırakılmasına bağlı baş ağrısı
8.1 Madde kullanımına veya maddeye maruz kalmaya bağlı baş ağrısı
8.2 İAKB
8.3 Maddenin bırakılmasına bağlı Baş ağrısı

Bu sınıflamada İAKB tanımında; zaten primer baş ağrısı olan hastalarda ilaç aşırı kullanımıyla birlikte baş ağrısının giderek kötüleşmesi, yeni tipte baş ağrısı gelişmesi olarak belirtilmiştir. Kullanılan ilaç türüne göre İAKB alt tiplere ayrılmıştır (Tablo 9) (65).

Tablo 9. İlaç Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı alt tipleri

8.2.1 Ergotamin Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı
8.2.2 Triptan Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı
8.2.3 Opioid-dışı analjezik Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı 8.2.3.1 Parasetamol (asetaminofen) Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı 8.2.3.2 Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç (NSAİ) Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı 8.2.3.2.1 Asetilsalisilik asit aşırı kullanım baş ağrısı 8.2.3.3 Diğer Opioid-dışı analjezik Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı
8.2.4 Opioid Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı
8.2.5 Kombinasyon analjezik Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı
8.2.6. Her biri aşırı olmayan fakat farklı sınıflardan birden çok İlacın Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı
8.2.7 Farklı ilaç sınıflarına ait birden çok ilacın tam belirlenemeyen Aşırı Kullanımına Bağlı Baş Ağrısı
8.2.8 başka İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı

2.3.2. Epidemiyoloji

Araştırmalarda gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda baş ağrısı sebebiyle analjezik kullanımının sık görüldüğü, tüm nüfusun %1-3'ünün her gün, %7'sinin haftada en az bir defa analjezik aldığı tespit edilmiştir ve tüm nüfusun İAKB

prevelansı %1-2'dir(66). Rusya, Brezilya ve İran gibi bazı ülkelerin ise diğerlerinden biraz daha fazla olarak prevelans değerleri sırasıyla %7.2, %6 ve %4.9 olarak bulunmuştur (67). Toplumumuzda ki nöroloji polikliniklerine baş ağrısı nedenli başvurulara baktığımızda ise gelen hastaların %4'ünde rastlanmaktadır (14).

Kadınlarda erkeklerden daha sık rastlanmaktadır (66). İAKB en sık 40-45 yaş civarında görülse de her yaşta ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (68). Yapılan bir araştırmada hastaların %91.4'ü kadın, %8.6 'sı erkek ve ortalama görülme yaşı 40.8 olarak saptanmıştır (69). Toplumuzda yapılan çalışmada ise prevelans kadınlarda %2,2, erkeklerde %0,6 şeklinde tespit edilmiştir (70).

Söz konusu ilaçların kullanımı yerel dinamiklere göre değişkenlikler gösterir. Basit analjezikler bu ilaçlar içinde en fazla kullanılandır (71). Triptanlar ise nispeten daha az sıklıkta kullanılır (70). Ayrıca özellikle ekonomi seviyesi yüksek ülkelerde triptan kullanımının daha da arttığı görülmektedir (68).

2.3.3. Risk Faktörleri

İAKB duyarlı birey ve aşırı kullanılan analjezik arasında bir etkileşimin tezahürüdür. Migren ya da gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) olanlarda İAKB geliştirme açısından genetik yatkınlığın da rolü önemlidir (66). Migren ve GTBA hastalarında ilaçları aşırı kullanımı kronik baş ağrılarına neden olurken, başka hastalık nedenli ilaç aşırı kullanımı sonucunda İAKB görülmez. Küme baş ağrısında ise, günlük triptan kullanılsa bile İAKB görülmesi nadirdir (72).

Bütün ağrı kesiciler kronik baş ağrısına yol açabilirler. Ancak bazı ilaclarla bu riskin neden daha fazla olduğu anlaşılamamıştır. Kombine preparatlarda özellikle kafein içerenlerde bu risk daha fazla artmaktadır (73). Barbitürat ya da opiat içeren ilaçlar kullanan insanlar tekli ilaç ya da triptan alanlara kıyasla 2 kat daha fazla İAKB geliştirmişlerdir (51).

Prospektif yapılan bir çalışmada, epizodik baş ağrısı olan hastaların %3'ünün her yıl baş ağrısının kronikleştiği ve kronikleşme için en önemli nedenlerin başında ağrı sıklığının ve aşırı ilaç kullanımının olduğu anlaşılmıştır (74).

Kronik kas iskelet sistemi, gastrointestinal sistem yakınmaları olan, depresyon ve anksiyete tanılı bireyler İAKB açısından 5 kat daha fazla risk altındadır. İAKB

kronik kas iskelet sistemi ağrıları ile ilişkiliyken; depresyon, anksiyete ve obsesif kompulsif bozuklukla (OKB) ise birliktelik göstermektedir (75). Ayrıca bu hastalarda insomni, temporomandibuler bozukluklar, duygudurum değişiklikleri, bağımlı kişilik özelliği, psikoaktif madde kullanımı daha fazla görülmektedir (76).

İAKB e yatkınlık yaratan diğer bir risk faktörü ise düşük sosyoekonomik durumdur. Baş ağrısının kronikleşmesinde obezitenin de önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada kronik baş ağrısı gelişim riski obez bireylerde, normal ağırlıktaki bireylere göre 5 kat yüksek sonuçlanmıştır. Sedanter yaşam ve sigara da riski arttıran faktörlerdendir. Aile öyküsüde İAKB de önemlidir (77).

2.3.4. Klinik Özellikler

İAKB, epizodik baş ağrısı öyküsü olan hastalarda baş ağrısını tedavi etmek amacıyla aşırı ilaç kullanımı sonucu görülür. Ağrının karakteri değişkendir. Baş ağrısı, zaman ilerledikçe neredeyse her gün olacak şekilde sıklaşır. Bu hastalarda aynı zamanda irritabilite, anksiyete, konsantrasyon güçlüğü, bulantı, unutkanlık, halsizlik ve panik bozukluk gibi şikayetlerde görülebilir. Zihinsel veya fiziksel aktiviteler ile baş ağrısı tetiklenebilir. Bu hastalarda ağrı eşiği düşüktür (78).

İAKB tanı kriterleri, Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin baş ağrısı sınıflamasının 3. versiyonunda yayınlanmıştır. Buna göre; öncesinde bir primer baş ağrısı hastalığı olanlarda ayda 15 gün veya daha fazla baş ağrısı görülmesi, baş ağrısının akut ve/veya semptomatik tedavi için kullanılabilen bir veya birden çok ilacın 3 aydan daha uzun süreli düzenli kullanımı ve baş ağrısının başka bir tanıyla açıklanamamasıdır (Tablo 10). Kullanılan ilaç tipine göre İAKB alt tiplere ayrılmıştır ve kullanım süreleri değişmektedir (Tablo 11) (65).

Tablo 10. İAKB Tanı Kriterleri

A. Öncesinde bir primer baş ağrısı hastalığı olan hastada ayda 15 gün veya daha fazla baş ağrısı
B. Baş ağrısının akut ve/veya semptomatik tedavisi için kullanılabilen bir veya birden çok ilacın düzenli olarak 3 ayın üzerinde kullanılması; 1.Ergo, triptan, opioidler ya da kombine analjeziklerin ayda ≥10 gün

kullanılması 2.Basit analjeziklerin ayda ≥15 gün kullanılması 3. Baş ağrısının akut ve/veya semptomatik tedavisinde kullanılan ilaçların kombinasyonunun ayda ≥10 gün kullanılması
C. Baş ağrısının başka bir nedenle açıklanamaması

Tablo 11.İAKB Tanısı için Gereken İlaç Tipi Kullanım Süresi

en az 3 ay süresince Ergotamin ≥10 gün/ay
en az 3 ay süresince Triptan ≥10 gün/ay
en az 3 ay süresince ASA ≥15 gün/ay
en az 3 ay süresince NSAİ ≥15 gün/ay
en az 3 ay süresince Asetaminofen/Parasetamol ≥10 gün/ay
en az 3 ay süresince Opioid ≥10 gün/ay
en az 3 ay süresince Kombinasyon analjezikler ≥10 gün/ay
en az 3 ay süresince Çoklu ilaç kullanımı ≥10 gün/ay

İAKB'si olan 2612 birey ile yapılan çalışmada hastaların primer baş ağrıları sıklık sırası ile; %65 migren, %27 GTBA ve %8 mikst ya da diğer tip baş ağrıları olarak saptanmıştır. Bu analize göre ortalama primer baş ağrısı süresi 20.4 sene, ilaç aşırı kullanımı süresi ise ortalama 10.3 senedir (78).

Bir prospektif araştırmaya göre, aşırı triptan kullananlarda, migren benzeri günlük baş ağrısına (unilateral, otonomik bulguların eşlik etmesi, pulsatil baş ağrısı) ergotamin veya analjezik aşırı kullananlara göre daha fazla rastlanmaktadır. Ayrıca triptanların diğer ağrı kesicilere göre, daha hızlı ve daha düşük dozda İAKB geliştirdiği bildirilmiştir (64).

2.3.5. Patofizyoloji

Patofizyolojıye dair birçok mekanizma öne sürülmüştür (Tablo 12). Psikolojik ve davranışsal faktörler, biyolojik yatkınlık, trigeminovasküler sistem aktivasyonu, genetik faktörler, santral ve periferik sensitizasyon, eşlik eden depresyon, nörotransmitter düzeylerindeki değişiklikler ve anksiyete gibi durumlar gelişimine katkıda bulunabilir (79).

Ailesinde İAKB olanlarda risk 3 kat artmıştır ve İAKB'lı bireylerin yakınlarında ilaç aşırı kullanımı ve madde bağımlılığı problemleri daha sık görülmektedir (80).

Yapılan bazı genetik çalışmalara göre dopaminerjik genlerin (DRD4, DRD2, SLC6A3) veya ilaç bağımlılık yolakları ile ilişkili genlerin (WSF1, BDNF, ACE, HDAC3) polimorfik varyantlarının sırasıyla İAKB'ye yatkınlık yaptığı ya da aylık ilaç alımının belirleyicisi olarak potansiyel oluşturduğu belirlenmiştir (81).

Hipotezlerden biri de İAKB'nin migren gibi, santral sensitizasyon nedeniyle oluşmasıdır. Bu bireylerde santral uyarıcı yolaklarda farklılaşma olduğu tespit edilmiştir. Kronik ilaç kullanımı endojen opioid sistemleri baskılayarak ağrı eşiğini düşürür ve uyarılmış baş ağrısı stimulusunu daha da yükseltir. Santral nosiseptif aktiviteyi kronik olarak baskılayan ağrı kesiciler postsinaptik nosiseptif reseptörlerin sayısını arttırır. Nosiseptif reseptörlerin artması analjeziklerin kan seviyelerinin düşmesiyle ağrının hissedilmesinin yükselmesine sebep olabilir (82).

Kortikal yayılan depresyon İAKB'de de oluştuğu saptanmıştır. Nörofizyolojik araştırmalar İAKB'li bireylerde somatosensöriyel ve vizüel korteks nöronlarında eksitabilite olduğunu tespit etmektedir (83). Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)'de İAKB'li bireylerde primer somatosensoriyel korteks ve ağrı süreci ile alakalı bölgelerde azalmış aktivite tespit edilmiştir (84). İlaç kesme sonrası 6. Ayda yapılan görüntülemede aktivitenin geriye döndüğü tespit edilmiştir. Bu nedenle somatosensöriyel bölgelerin bozulan aktivitesi ve kortikal yayılan depresyonun İAKB'ye sebep olabileceği saptanmıştır (85).

İAKB hastalarında; azalmış trombosit serotonin seviyesi, artmış trombosit nitrik oksit üretimi, 5 hidroksi triptamin 2A (5HT-2A) reseptörlerinin artması, beyin omurilik sıvısında (BOS) P maddesi ve sinir büyüme faktör düzeylerinin yükselmesi, ağrı kontrol sisteminin baskılandığının göstergeleridir (86).

Tablo 12. İAKB patogenezi ile ilgili görüşler

• Medulla spinalis dorsal horn nöronlarında duyarlılaşma
• Santral prostaglandin ve santral ağrı düzenleyici (serotonerjik, endorfinerjik) sistemlerde farklılıklar (5-HT 2A"da artma)
• Periferik nosiseptörlerde hipersensitivite
• Santral duyarlılaşma

• NO artmış aktivitesi
• Beyin sapında “on” hücrelerde hiperaktivite, “off” hücrelerde hipoaktivite
• “Ateşleme” fenomeni sonucu oluşan spontan santral ağrı

2.3.6. Ayırıcı Tanı

Kronik günlük baş ağrısı (KGB) ile başvuran hastalarda sekonder baş ağrısı ekarte edilmelidir. Ayırıcı tanıda KGB’e sebep olan primer ya da sekonder baş ağrısı nedenleri düşünülebilir. Ayırıcı tanıda primer baş ağrılarından; kronik migren, kronik gerilim tipi baş ağrısı (GTBA), hemikrania kontinua (sürekli yarım baş ağrısı- SYB), yeni başlayan günlük süregelen baş ağrısı (YGSB), küme baş ağrısı, tek taraflı göz yaşarması ve kızarmasının eşlik ettiği kısa süreli nevraljiform ağrılar (SUNCT), hipnik baş ağrısı, numuler baş ağrısı ve kronik paroksismal hemikrania akla gelebilir (87).

2.3.7. Tedavi

Tedavisi meşakkatlidir ve sabır gerektirir.

İAKB hastalarının tedavisinde 6 basamaklı bir yaklaşım önerilmektedir.

1. Hastanın bilgilendirilmesi ve eğitimi: Hastaya ilaç aşırı kullanımı bitmeden ve arınma dönemi tamamlanmadan hiçbir ilacın tam etkili olamayacağı net bir şekilde anlatılmalıdır.

2. Hastanın aşırı kullanmakta olduğu ilacın kesilmesi: Barbitürat ve opioid hariç aşırı kullanılan ilaçlar ani kesilmelidir. Eğer ayaktan düzenlemek zor olacaksa, hastanın hastaneye yatırılması düşünülebilir.

3. Kesilme semptomları için uygun tedavi vermek: İlaç kesilmesinden sonraki erken dönemde görülen kesilme semptomlarının tedavisiyle ilgili kontrollü klinik araştırmalar henüz yapılmamıştır. Analjezikler, ergo türevleri ve triptanların kısa süreli kullanımları kesilme semptomlarını azaltabilir. Bu ilaçlardan aşırı kullanılmayan herhangi biri kesilme şikayetlerinin tedavisinde denenebilir.

4. Önleyici tedavi vermek: Önleyici tedavi semptomatik tedaviye ihtiyacı azaltmayı sağlar. Hastanın bireysel özellikleri göz önüne alınarak; propranolol, valproat,

topiramat, amitriptilin veya başka bir migren önleyici tedavi alternatifi düşünülebilir. Gerekli görüldüğünde ilaç dışı tedavi seçenekleri denenebilir

5. Akut tedavi amaçlı ilaç kullanımının sınırlandırılması: İlaç aşırı kullanımının tedavisi bittikten sonra, hastaların atak tedavileri haftada en fazla iki gün ile sınırlanmalıdır. Eğer hasta haftada iki günden fazla semptomatik ilaç kullanma gereksinimi duyuyorsa, o zaman önleyici tedaviye başvurmak gerekebilir.

6. Hastanın uygun aralıklarla takibi: Hastalar kesilme döneminde en azından ayda bir, izleyen yıl içinde 3 ayda bir muayene edilmelidir.

Çalışmalar İAKB'ye multidisipliner yaklaşımın daha etkili olduğunu ve relaps riskini düşürebileceğini anlatmaktadır (68).

İlacın kesilmesi akabinde baş ağrısının artması, yorgunluk, uykusuzluk, endişe hali, taşikardi, hipotansiyon, irritabilite, bulantı ve kusma gibi bazı çekilme şikayetleri olabilir. Bunlar genellikle 2-10 gün devam edebilir ancak 4 haftaya kadar da sürebilir (88). Nadiren nöbetler ve halüsinasyonlar da eşlik edebilmektedir. Hasta tarafından aşırı kullanılmayan herhangi bir semptomatik ilaç kesilme semptomlarının tedavisinde denebilir (68).

Bir araştırmada, aşırı kullanılan ilacın kesilmesinin; migren sıklığını %51, GTBA sıklığını %18 ve hem migren hem GTBA'sı olan hastalarda ağrı sıklığını %33 azalttığı tespit edilmiştir. Burada da görüldüğü gibi, sadece aşırı kullanılan ilacın bırakılması bile hastaların bir kısmında düzelmeye neden olabilir (89).

İAKB hastalarında önleyici tedaviye ne zaman başlanması gerektiği tartışma konusudur. Kimi otörler ilaç kesilmesiyle birlikte, kimileriyse kesilmeden belli bir süre sonra bu tedavinin başlanmasını doğru olduğunu söylemektedir (68).

İAKB tedavisi ve önleyici tedavi seçenekleri arasında beta-blokerler (propranolol, atenolol, metoprolol), valproik asit, topiramat, flunarazin, amitriptilin, kandesartan, verapamil, gabapentin, GON blokajı ve Botulinum toksin enjeksiyonu sayılabilir (68).

2.3.8.Prognoz

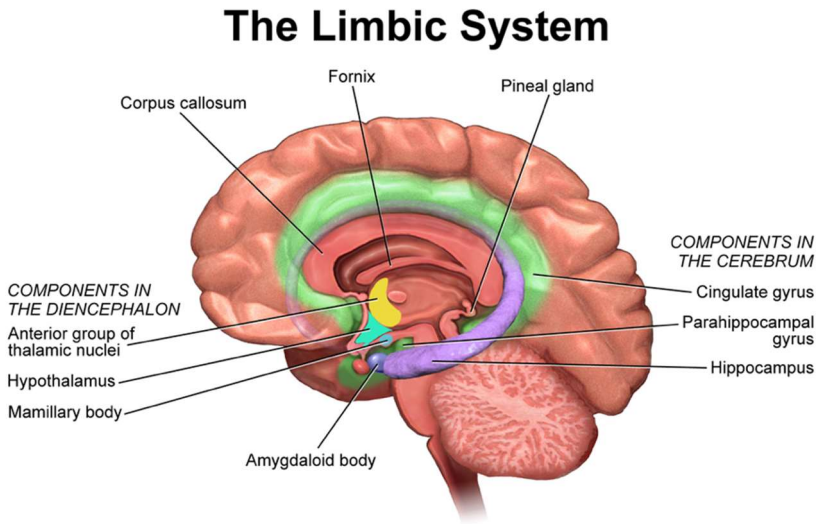
Tedavi başarısı açısından kriter en azından baş ağrılı gün sayısının yarıdan daha fazlasında azalma görülmesidir. Araştırmalarda ilaç kesilmesi sonrası kısa süreli takiplerde (en fazla 35 aylık izlem) %60-73 oranında başarılı sonuçlar alınırken, uzun dönemli izlemlerde (4-6 yıl) ise %40-60 oranında nüks görülmüştür. Baş ağrısının tipi ve aşırı alınan ilacın kullanım süresi, kronik baş ağrılarının tekrarlamasıyla ilintili olduğu gösterilmiştir. GTBA veya mikst tip baş ağrısı olan bireylerde baş ağrılarının tekrarlama oranı daha yüksektir. Triptan düzenli kullanımının tekrar riski daha düşüktür (90).

2.4. HİPOKAMPÜS

2.4.1. Hipokampüs Anatomisi ve Fonksiyonları

Hipokampüs her iki temporal bölgenin medial derinliklerinde yer alan ve başlıca hafıza, yön bulma ve duygulanımdan sorumlu yapıdır. Hipokampüs; amigdala, prefrontal korteks ve singulat girus ile birlikte limbik sistemi oluşturur (Şekil 3) (91). Hipokampüsün komşuluklarına bakacak olursak dış yanında lateral ventrikülün temporal hornu, üst tarafında singulat girus, alt komşuluğunda anteriorda paraterminal girus, posteriorda parahipokampal girus yer almaktadır. Kabaca makroskopik olarakta hipokampüs'ü baş (anterior), gövde ve kuyruk (posterior) olarak üç kısma ayırabiliriz (92). Anterior bölümde birkaç çıkıntı 'hipokampal digitasyon' olarak isimlendirilir. Her iki hipokampüs birbirleri ile kommisüral lifler ile bağlantı kurarlar (91).

Adını Yunancada denizatı anlamına gelen 'hippos' ve 'kampos' kelimelerinin bir araya gelmesinden almıştır. Bölümlendirilmesinde ise mısır tanrısı boynuzu anlamına gelen 'Cornu Ammonis'in baş harfleri olan 'CA' harfleri kullanılmıştır (91).

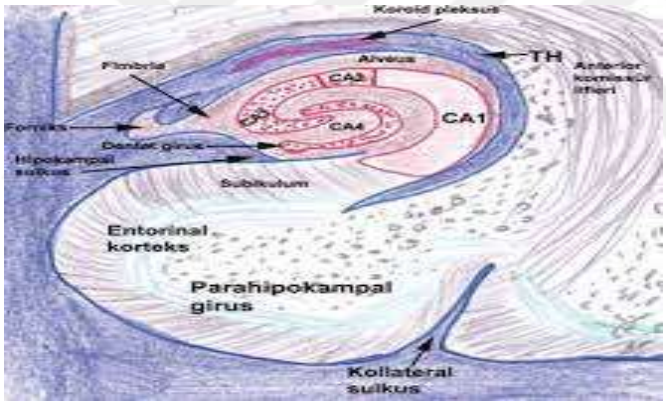


Şekil 3. Limbik sistemin diensefalon ve telensefalonda (serebrum) bulunan kısımları (Kaynak: Wikimedia Commons)

Anatomik olarak hipokampüsün tanımlaması kaynaklar arasında farklılık göstermektedir. Bu durum özellikle sınırlarının net olarak belirlenememesinden kaynaklanmaktadır. Hipokampüs dışında hipokampüs formasyonu veya kompleksi gibi terimlerde kullanılmaktadır. Bazı kaynaklarda *'hippocampus proprius'* (Cornu Ammonis) yani sadece gri cevher yapısı olarak tanımlanırken bazılarında ise ek olarak girus dentatus, subikulum gibi gri cevher yapıları ile fimbria hippokampi ve alveus hippokampi gibi beyaz cevher yapılarını da içeren bir tanımlama yapılmaktadır. Hipokampüs formasyonu ise yukarıdakilerin dışında forniks ve entorinal korteksi de kapsamaktadır. Yani hipokampüs formasyonu aslında fizyolojik tanımlama için kullanılmaktadır (93).

Bunlardan ilki cornu ammonis - esas hipokampus (hipokampus proper) - diğerleri ise dentat girus ve subikulumdur. Cornu ammonis (CA) ve dentat girus (DG) fonksiyonel bakımdan başı çekerler. Cornu ammonis kendi içinde CA1'den CA4'e kadar sıralanan dört bölüme ayrılır. Hipokampüste piramidal hücrelerin çoğu cornu ammonisteyken, granüler hücreler ise ağırlıklı olarak dentat girusta bulunmaktadır (94). CA1 subikuluma, CA4 ise dentat girusa yakın yerleşimlidir (Şekil 4). Parahipokampal girusun üst iç kısmı subikulum olarak isimlendirilir ve CA ile entorinal korteks-parahipokampal girus arasındaki iletişimi sağlar. CA1 bölgesindeki hücreler uzaysal öğrenme ve hafızayla ilgilidir. CA3 ve entorinal korteksten CA1'e

ulaşan girdiler burada işlenir, daha sonra subikulum ve entorinal korteksten iletilerek prefrontal kortekse gider. CA1, kortikal girdiler ile CA3 ve entorinal korteksten gelen girdiler arasında uyumsuzluk olup olmadığını denetler. CA3 ten CA1 e gelen schaffer kollateral afferent lifleri CA1 ve CA3 arasındaki bağlantıyı oluşturur. Hafıza için sağlıklı CA1, CA3 ve schaffer lifleri şarttır. Ergenlikle birlikte CA1 ve CA3 nöron sayılarının artışı uzaysal öğrenme ve hafızanın ergenlik döneminde geliştiğini gösterir (91).



Şekil 4. Hipokampal Anatomi: Hipokampüsün ventrikül yüzeyine doğru en dış tabakası Alveus'dur. Daha sonra CA1, CA2 ve CA3 tabakaları gelir. En içte CA4 vardır. CA1 Subikulum'a, CA4 ise dentat girus'a yakındır. Entorinal korteks ile arasında hipokampal sulkus vardır. TH: Temporal Horn CA: Cornu Ammonis

Hipokampüs öncelikle öğrenme ve hafıza ile ilgili fonksiyonlarda önemli bir görev üstlenmektedir. Hipokampüsün, amigdala, orbitofrontal korteks ve ön singulat korteksle birlikte kurduğu sistem ile bilgi işleme aşamasında ve emosyonel bellek ile deklaratif bellek oluşumunda görevlidir (94,95). Sağ hipokampüs görsel, sol

hipokampüs sözel hafıza ile ilgili görev üstlenmiştir (91). Hipokampüs aynı zamanda çevreden gelen uyarının algılanması, herhangi bir tehlike oluşturup oluşturmadığı, eğer tehlike varsa gerekli önlemlerin uygulamaya geçirilmesi, eğer içermiyorsa dikkate alınmaması gibi fonksiyonlarda da etkindir. Ayrıca limbik sistemi etkileyerek davranışların şekillenmesinde ve duygusal cevapların oluşmasında da etkindir (94).

Uzaysal yön bulma becerisi de hipokampüsün görevleri içerisindedir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal gland aksı üzerindeki etkisi ile endokrin fonksiyonu anlaşılmaktadır. Hipokampüs, amigdalanın başlattığı stres cevabını, kortizol seviyesini belli bir oranda tutarak yönetir. Hipokampüsün ayrıca heyecan, iç organların çalışması ve serebral korteks modülasyonunu ayarlayan retiküler aktivite edici sistem üzerinde de etkili olduğu saptanmıştır. Hipokampüs tüm bu görevlerini monoaminerjik, kolinerjik ve GABAerjik nörotransmitterler vasıtasıyla yapmaktadır (91).

Hipokampüs erişkin dönemde de devam eden, çevresel ve genetik faktörlerin etkilediği yüksek bir nörogenez kapasitesine sahiptir (96). Hipokampüsün subgranüler zonundaki progenitör hücreler zamanla hafıza ve öğrenme görevlerini devam ettirmek için matür nöronları oluşturarak granüler tabakaya yerleşirler (97). Hipokampüs hacmini etkileyen birçok etken vardır, mesela erkeklerde erişkinlik dönemine geçişte hipokampüs hacminin küçüldüğü saptanmıştır (98). Çocukluk çağı ve adölesan dönemlerinde de ise hacimde büyüme görülür, sonrasında ise küçülme ortaya konmuş olup; bu değişimlerde hormonların etkisinin yüksek olduğu tahmin edilmektedir (99). Bir araştırmada sporun hipokampüsün perfüzyonunu arttırarak, nörogenezi hızlandırdığı tespit edilmiştir (100). Alzheimer ve temporal lob epilepsisi gibi bazı hastalıklarda fonksiyonlardaki kayıpla hipokampüs hacmi arasındaki korelasyon net şekilde izlenebilmektedir (101).

Hayvanlarda yapılan araştırmalarda, herhangi bir stres sonrası hipokampal hacim kaybına sebep olduğu düşünülen bazı faktörler öne sürülmüştür. En sık gözlem dendritik kırılma olmak üzere, yaygın hücresel küçülme, apopitozis, astroglia hücre kaybı, beyin dokusu ile ventriküller arasındaki sıvı dengesindeki değişiklikler, gliogenezisde azalma ve dentat girustaki nörogenez kapasitesinde kayıp şeklindedir (102).

Deney hayvanlarında çevresel uyarılarla nörogenezin birkaç kat artırılmasına rağmen, erişkin ve yaşlılarda kök hücre proliferasyonu ve nörogenez kapasitesi oldukça azalmaktadır (103).

Hipokampüste sayıca en fazla bulunan hücre grubu glial hücrelerdir ve hipokampal hacmin büyük kısmını oluştururlar. Patofizyolojik etkenler neticesinde hızlı migrasyona uğrayabilirler, ölebilirler, dendritik kırılmalar olabilir ve sonuç olarak hacim kaybı yaratabilirler (104).

Hipokampüs, ağrı sinyallerini modüle etmede de kilit rol oynayan beyin bölgelerinden biridir; ağrı işleme ve nosiseptif uyaranların modifikasyonu sırasında aktive edilir. Kronik ağrı, bu alanda halen araştırılmakta olan hipokampal yosunlu lifler-CA3 sinaptik plastisitesine ve DG nörogenezisine etki eder (105). Şiddetli akut ağrı veya kronik ağrı sergileyen yaşlı yetişkinlerin daha küçük hipokampal hacimlere ve daha düşük hipokampal NAA/Cr (N asetil aspartat/kreatinin) seviyelerine sahip olduğu ve bu durumun nöronal bütünlük ve nöron kaybının bir belirteci olduğu gösterilmiştir (106). Bu hipokampal özelliklerdeki değişiklikler, kronik ağrılı hastalarda görülen hipokampal hacim kaybıyla ilişkili olabilir ve kronik ağrının hipokampal nörogenez üzerinde stres benzeri zararlı modülatör etkilere sahip olduğunu düşündürmektedir (107). Ek olarak, proinflamatuar bir sitokin olan TNF-α'nın da nöropatik ağrıda rol oynadığı ve hipokampal nörogenezdeki bozukluklarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Nöropatik ağrı, zamana bağlı bir şekilde depresif semptomların gelişmesine neden olmuş ve bozulmuş nörogenez ve ayrıca nöroplastisite belirteçlerinin ve miyelin proteinlerinin ekspresyonunun azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (108). Kronik ağrı hastaları, ağrının kendisinden olduğu kadar duygusal rahatsızlıktan da muzdarip görünmektedir, bu da kronik ağrının işlenmesinde hipokampüsün rolünü destekler. Nöropatik ağrı hastalarında sıklıkla gözlenen yorgunluk, anksiyete ve depresyon gibi komorbiditeler, ağrının emosyonel bileşeni ile doğrulanabilir (109). Kronik ağrı ve depresyon arasındaki bağlantı, klinisyenler tarafından sıklıkla bir depresyon-ağrı sendromu olarak etiketlenir, bu da sıklıkla ortaya çıkan birlikteliği ima eder. Ancak bu iki durumdan hangisinin daha önce gerçekleştiği ve aralarında nedensellik bağı olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır (110).

2.4.2. Hipokampüs'ün MRG ile Görüntülenmesi

Farklı patolojilerin incelenmesinde hipokampüs boyutlarının MRG ile değerlendirilmesine uzun zamandır başvurulmaktadır. Ancak araştırmalarda MRG kesitlerinde hipokampüsün sınırları konusunda bir konsensüs yoktur. Birçok araştırmada da hipokampüsün ölçümü yalnızca tek bir açıdan yapılmıştır. Bu araştırmaların çoğunda koronal (frontal) plan tercih edilmektedir. Bu nedenle MRG çekimlerinde hipokampüsün anatomik sınırlarını tespit etmek zorlaşmaktadır. Ancak son zamanlarda daha sık bir biçimde kullanılan ve her üç planda da görüntü sağlayan yüksek Tesla (T) kapasitesine sahip MRG'ların kullanılması ile hipokampüs ölçümleri daha kolaylaşmıştır. Hipokampüs ölçümlerinde T1 veya T2 ağırlıklı görüntüler kullanılabilmekle birlikte anatomik değerlendirmelerde daha çok T1 ağırlıklı kesitler tercih edilmektedir (111).

MRG kesitlerinden hipokampüsün alt bölümlerini net belirlemek zordur. Özellikle subikulum ile girus parahipokampalisin ayrımını yapmak imkansıza yakın olduğundan birçok çalışmacı çeşitli tasarı çizgilerle bu ayrımı yapmaya çalışmaktadır. Bu nedenle radyolojik olarak hipokampüs, gyrus dentatus, CA, fimbria, alveus ile subikulumun bir kısmını içermektedir. Belirlenen bölümlerin kesitlerden işaretlenerek ayrıştırılması işlemine segmentasyon adı verilmektedir. Bu işlem elle (manuel) yapılabildiği gibi bu işlem için özelleştirilmiş yazılımlarda mevcuttur. Her iki durumda da MRG görüntülerinin çekim protokolü, iyi bir sonuç alabilmek için çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda en çok kabul gören anatomik işaretler Tablo 13 de belirtilmiştir (112).

Tablo 13. Hipokampüsü'ün radyolojik sınırları

Sınır	**Anatomik İşaretler**
Anterior	Alveus Cornu temporale (BOS), Corpus amygdaloideum
Posterior	Ventriculus lateralis'in atrium'u,Crus fornix,Colliculus superior
Superior	AlveusVentriculus lateralis (BOS)
Inferior	Girus parahipokampalis'in beyaz cevheri
Lateral	Ventriculus lateralis (BOS)

Superomedial	Cisterna ambiens (BOS), Fimbria,Gyrus dentatus
Inferomedial	Sulcus hipokampalis

Hipokampüsün el ile yapılan ölçümünde bu anatomik sınırlar ve işaretlerden faydalanılmaktadır. Özellikle inferomedial sınır ile hipokampüsün kaudal bölümünü posteriorda hangi sınıra kadar takip edileceği tartışma konusu olmaktadır. Birçok araştırmacı hipokampüsün kauldal bölümünün ventrikulus lateralisin inferomedialinde yer aldığını ve korpus kallosum splenium bölümüne kadar takip edilmesi gerektiğini aksi halde kaudanın hipokampüs hacmine eksik olarak ekleneceğini söylemiştir. Çalışmamızda posterior sınır olarak ventrikulus lateralisin atriumu ile splenium korpus kallosi kullanılmıştır. Diğer tartışmalı sınır olan inferomedialde hipokampüsün takip edilebilen medial ve inferior sınırının sisterna ambiense doğru düz bir şekilde uzatılması ile oluşan tasarı çizgi kullanılmıştır. Literatürde farklı yöntemler de hipokampüs hacmi ölçümünde denenmiştir. Özellikle son yıllarda otomatik segmentasyon yazılımları daha fazla kullanılmaya başlasa da hipokampüs ölçümlerinde manuel segmentasyon altın standart olarak kabul edilmektedir (112). Tablo 14'de diğer araştırmacıların hipokampüs hacim bilgileri sunulmuştur.

Tablo 14. Bazı çalışmalardaki sağ ve sol hipokampüs ölçümleri.

Araştırmacı	Vaka Sayısı	HHr (cm^3)	HHl (cm^3)
Wies ve ark. (n 36)	25*	3,16	3,02
Sim ve ark. (n 37)	19*	3,28	3,13
Hogan ve ark. (n 38)	15*	3,19	2,80
Horvath ve ark. (n 39)	40*	2,12	2,07
Sencer ve ark. (n 40)	17**	4,04	3,04

* Normal bireyler ** Temporal skleroz olguları

BÖLÜM 3: GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif çalışma İstanbul SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21/01/2022 tarih ve E-54132726-000-1763 proje karar numarası ile uygun görülüp onaylanmıştır. Çalışmamız Nöroloji kliniği tarafından yürütülmüş olup, Radyoloji kliniğinin destekleriyle İstanbul SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.1. HASTA VE KONTROL GRUBU SEÇİMİ

Şubat 2022 – Mayıs 2022 tarihleri arasında, nöroloji kliniği tarafından migren tanısı almış ve takipte olan 30 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Nöroloji kliniğine baş ağrısı dışında şikayetlerle başvurmuş, nörolojik muayenesi normal olan, bilinen nörolojik hastalığı olmayan, kranial MRG tetkikine yönlendirilen, migren hasta grubu ile benzer yaş grubunda olması planlanan, gönüllü onam belgesini imzalayan 30 olgunun sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya katılan tüm olgular bilgilendirildikten sonra aydınlatılmış gönüllü onam formu imzalatılmıştır. MRG çekimlerini tolere edemeyen, MRG incelemesi artefaktlar nedeniyle diagnostik olmayan ya da volümetrik ölçümleri yapılamayan olgular hasta grubu ve kontrol grubundan dışlanmıştır. Sonuç olarak 3'üerkek, 27'si kadın toplam 30 hasta ve 2'si erkek, 28'i kadın toplam 30kontrol grubu olmak üzere toplam 60 olgu çalışmamıza dahil edilmiştir. Hasta grubunun 10'u Epizodik Migren (EM),10'u Kronik Migren (KM) kalan 10'u da İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı (İAKB) tanılı hastalardan oluşmaktadır.

Olguların çalışmaya dahil olma kriterleri hasta grubu için;18-45 yaş aralığında olmak, anamnez ve muayene bulgularıyla migren hastalığı tanısı almış olmak, migren dışında herhangi bir nörolojik hastalığa sahip olmamak, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış olmak ve kontrol grubu için ise; 18-45 yaş aralığında olmak, herhangi bir nörolojik hastalığa sahip olmamak, nörolojik muayenesi normal olmak ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış olmak şeklinde belirlenmiştir.

Her iki grupta da 18 yaş altı ve 45 yaş üstü olan, depresyon tanısı olan, malignitesi olan, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamayan, MRG çekimini tolere

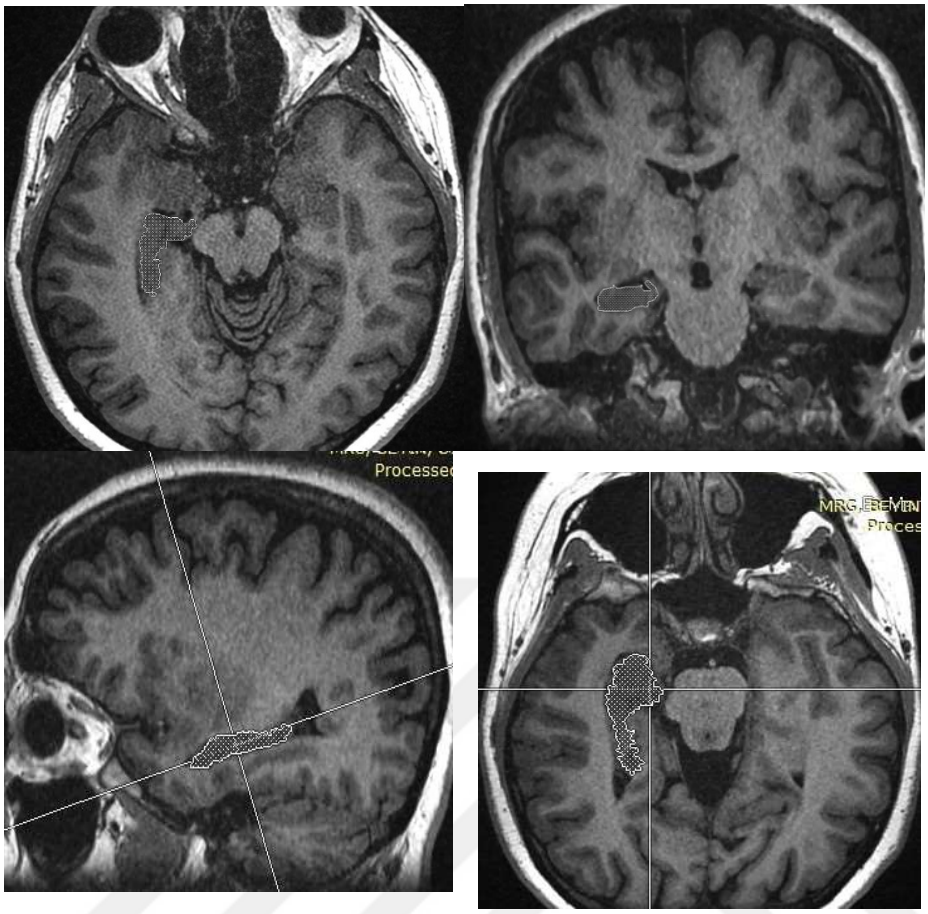
edemeyen veya MRG incelesinin artefaktlar nedeniyle suboptimal olan ve volümetrik ölçümleri yapılamayan kişilere ek olarak hasta grupta migren dışında nörolojik hastalığı olan, kontrol grubunda ise nörolojik hastalık tanısı olan kişiler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. MRG PROTOKOLÜ

Çalışmaya katılan tüm olguların MRG çekimleri General Electrik Optima™ MR 450w 1.5T cihazında gerçekleştirilmiştir. Çekimler rutin kranial MRG protokollerine ek olarak hipokampüs koronal düzlemine göre ayarlanan ve tüm beyni içine alan 3D T1A FSPGR sekansı (TR/TE: 5412/1.94; flip angle 15°; matriks: 192x256; FOV, 250 mm; sagittal kesit sayısı 284; kesit kalınlığı 1 mm) eklenerek yapılmıştır. Koronal 3D T1A FSPGR sekans görüntüleri üzerinden aksiyal ve sagittal multiplanar reformat görüntüler elde edilmiştir.

3.3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ VE HİPOKAMPÜS HACİM ÖLÇÜMÜ YÖNTEMİ

Elde edilen MRG görüntüleri Radyoloji Anabilim Dalı'nda Volume Viewer yazılımı ile değerlendirilmiştir. Yazılıma aktarılan DICOM görüntüleri üzerinden her vaka için anatomik referans noktaları baz alınarak hipokampüs seçilmiştir. Hipokampüs boyutlarının MR görüntülerinden doğrudan tespit edilmesinin güvenilirliğinin düşük olabileceği nedeniyle çalışmamızda 3B modelleme kullanılarak hacimsel hesaplama yapılmıştır.



Şekil 5. Sağlıklı kontrol grubundaki bir bireyin sağ hipokampüsünün farklı planlardan MRG görüntüsü

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analizlerin istatistiksel değerlendirmesi için IBM SPSS™ (Versiyon 22, New York/ABD) programı kullanıldı. Migren ve migren olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, sağ hipokampal volüm, sol hipokampal volüm ve toplam hipokampal volüm parametreleri bakımından kıyaslamaları için One-Way ANOVA testi ve Independent t testi kullanılmıştır. Migren grubu içinde bir aydaki ağrılı gün sayısı ile sağ hipokampal volüm, sol hipokampal volüm ve toplam hipokampal volüm parametrelerinin korelasyonları için Spearman's Korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar için $p \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

BÖLÜM 4: BULGULAR

Araştırma grubu60 kişiden oluşmaktadır. Araştırma grubu dağılımı; sağlıklı grup 30 (%50), Epizodik Migren (EM) 10 (%16,7), Kronik Migren (KM) 10 (%16,7), İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı (İAKB) 10 (%16,7) şeklindedir. Çalışmaya dahil edilenlerin cinsiyet dağılımı; 55kadın (%91,7) ve 5 erkekten (%8,3) oluşmaktadır. Yaş ortalamaları sağlıklı grupta 30,27±5,98 ve hasta grubunda 33,47±7,75 olarak hesaplanmış ve gruplar arasında cinsiyet ve yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo 15. Yaş ve cinsiyet dağılımı

		Sağlıklı	Hasta		
		n (%)	n (%)	X^2	P
Cinsiyet	Kadın	28 (93,3%)	27 (90,0%)	0,000	1,000**
	Erkek	2 (6,7%)	3 (10,0%)		
		Ort ± Std	Ort ± Std	T	P
Yaş		30,27 ± 5,98	33,47 ± 7,75	-1,791	0,079*

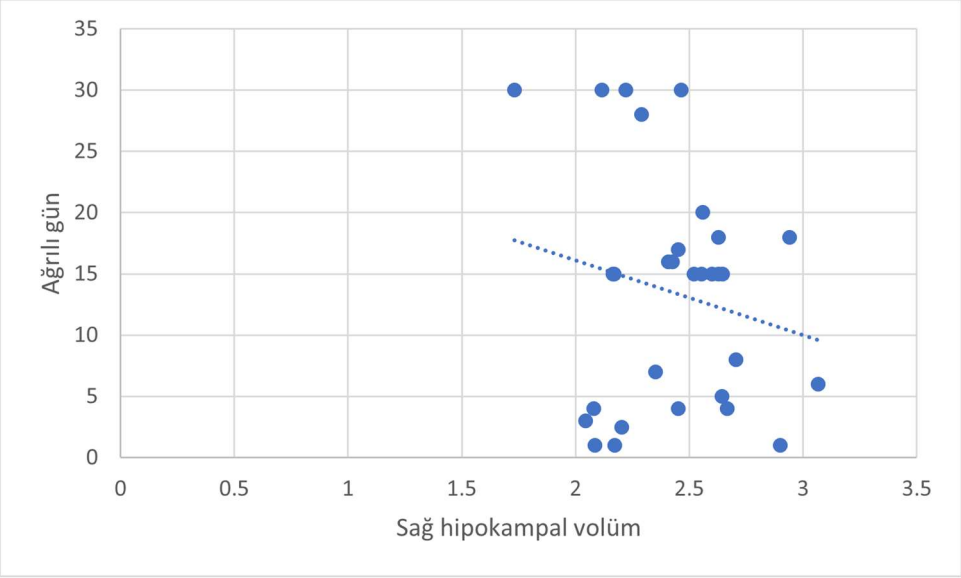
*Independent t testi, **Ki-kare testi

Tablo16'da görüldüğü üzere EM grubunun ağrılı gün ortalaması 3,3±2,21; KM grubunun ağrılı gün ortalaması 16,3±1,77; İAKB grubunun ağrılı gün ortalaması 18±2,31; 30 hastanın toplam ağrılı gün ortalaması 12,53±6,98 olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların sağ hipokampal volüm ortalaması2,51±0,33; Sol hipokampal volüm ortalaması 2,43±0,38 ve toplam hipokampal volüm 4,93±0,67 olarak tespit edilmiştir.

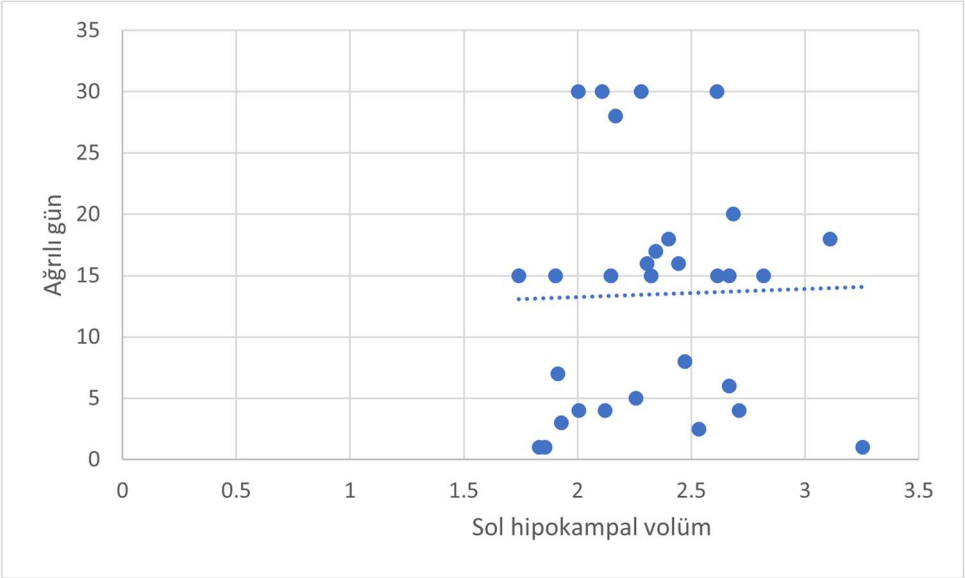
Tablo 16. Hastaların Tanımlayıcı İstatistikleri

	Sağlıklı	Epizodik Migren	Kronik Migren	İlaç aşırı kullanım baş ağrısı	Toplam (Hasta)
	Ort ± Std	Ort ± Std	Ort ± Std	Ort ± Std	Ort ± Std
Ağrılı Gün Sayısı		3,3±2,21	16,3±1,77	18±2,31	12,53±6,98
Sağ Hipokampal Volüm	2,59±0,36	2,41±0,31	2,52±0,37	2,35±0,2	2,43±0,30
Sol Hipokampal Volüm	2,51±0,36	2,23±0,46	2,5±0,35	2,29±0,29	2,34±0,38
Toplam Hipokampal Volüm	5,1±0,67	4,64±0,72	5,02±0,67	4,64±0,44	4,77±0,63

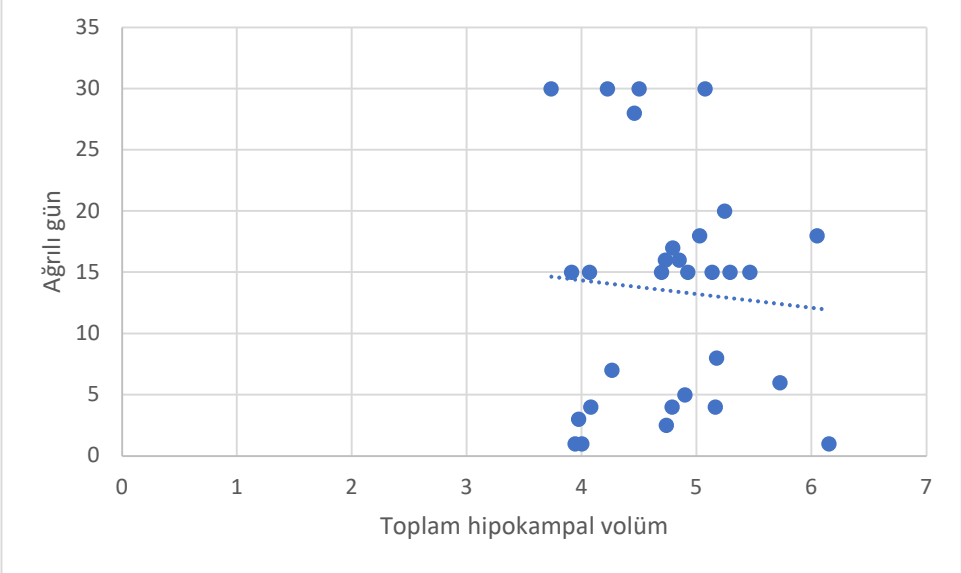
Çalışmaya katılan hastaların atak sayısı ve ağrılı gün sayısı ile sağ, sol ve toplam hipokampal volüm ölçümleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan korelasyon analizi sonucunda atak sayısı ile korelasyon izlenmezken ağrılı gün ile sağ hipokampal ve toplam hipokampal volüm ölçüm değerleri arasında negatif yönde bir grafik bulunmuş olup ağrılı gün sayısı arttıkça volümün azaldığı izlenmiştir ancak mevcut değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır, (p>0,05) (Şekil 5,6,7).



Şekil 6. Ağrılı gün sayısının sağ hipokampal volümle korelasyonu (p: 0,999)



Şekil 7. Ağrılı gün sayısının sol hipokampal volümle korelasyonu (p: 0,078)



Şekil 8. Ağrılı gün sayısının toplam hipokampal volümle korelasyonu (p: 0,371)

Tablo 17'de görüldüğü üzere gruplar iki gruba indirgenmiştir. Sağlıklı bireylerin tüm hasta gruplarındaki bireylere göre sağ, sol ve toplam hipokampal volüm ortalamasının daha yüksek olduğu görülmektedir. Sağ, sol ve toplam hipokampal volüm ölçüm verileri arasında anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Independent t testi sonucunda; sağ ve sol hipokampal volüm ölçüm değer ortalamaları açısından sağlıklı ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilirken (p>0,05), toplam

hipokampal volüm ölçüm değer ortalamaları açısından sağlıklı ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir (p=0,05).

Tablo 17. Çalışmaya katılan grupların sağ, sol ve toplam hipokampal volüm ölçümlerinin karşılaştırma tablosu

	Sağlıklı	Hasta		
	Ort ± Std	Ort ± Std	T	P
Sağ Hipokampal Volüm	2,59±0,356	2,43±0,297	1,876	0,066
Sol Hipokampal Volüm	2,51±0,359	2,34±0,377	1,803	0,077
Toplam Hipokampal Volüm	5,10±0,672	4,77±0,63	1,964	**0,05**

Yapılan alt grup analizlerinde; sağlıklı ve epizodik migren grupları arasında sağ, sol ve toplam hipokampal volüm ölçüm verileri arasında anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Independent t testi sonucunda ölçüm değer ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (p>0,05) (Tablo 18).

Tablo 18. Sağlıklı ile Epizodik Migren arasında sağ, sol ve toplam hipokampal volüm ölçümlerinin karşılaştırma tablosu

	Sağlıklı	Epizodik Migren		
	Ort ± Std	Ort ± Std	T	P
Sağ Hipokampal Volüm	2,59±0,36	2,41±0,31	1,415	0,165
Sol Hipokampal Volüm	2,51±0,36	2,23±0,46	1,972	0,056
Toplam Hipokampal Volüm	5,1±0,67	4,64±0,72	1,822	0,076

Aynı şekilde sağlıklı ve kronik migren grubunun sağ, sol ve toplam hipokampal volüm değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (p>0,05) (Tablo 19).

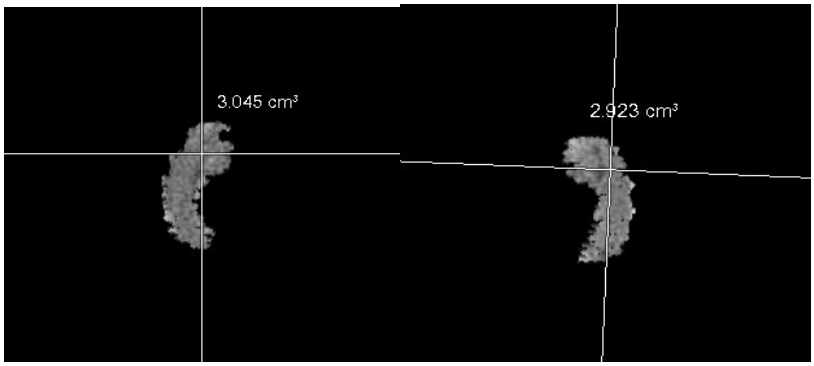
Tablo 19. Sağlıklı ile Kronik Migren arasında sağ, sol ve toplam hipokampal volüm ölçümlerinin karşılaştırma tablosu

	Sağlıklı	Kronik Migren		
	Ort ± Std	Ort ± Std	T	P
Sağ Hipokampal Volüm	2,59±0,36	2,52±0,365	0,486	0,630
Sol Hipokampal Volüm	2,51±0,36	2,50±0,347	0,091	0,928
Toplam Hipokampal Volüm	5,1±0,67	5,02±0,672	0,307	0,760

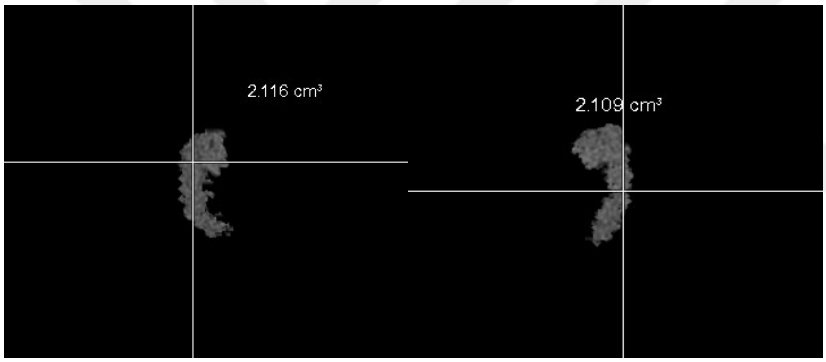
İlaç aşırı kullanım baş ağrısı grubu ile sağlıklı grup sağ ve sol hipokampal volüm ölçümleri kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilirken (p>0,05), toplam hipokampal volüm ölçüm değer ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir (p=0,05). Sağlıklı bireylerin aşırı ilaç kullanımı kaynaklı baş ağrısı olan bireylere göre toplam hipokampal volüm ölçüm değer ortalamasının daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 20) (Şekil 8,9,10).

Tablo 20. Sağlıklı ile İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı arasında sağ, sol ve toplam hipokampal volüm ölçümlerinin karşılaştırma tablosu

	Sağlıklı	İlaç aşırı kullanım baş ağrısı		
	Ort ± Std	Ort ± Std	T	P
Sağ Hipokampal Volüm	2,59±0,36	2,35±0,198	1,973	0,056
Sol Hipokampal Volüm	2,51±0,36	2,29±0,292	1,793	0,081
Toplam Hipokampal Volüm	5,1±0,67	4,64±0,441	2,016	**0,050**



Şekil9. Sağlıklı kontrol grubundaki bir bireyin sağ ve sol hipokampüs MRG volüm görüntüsü



Şekil 10. İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı grubundaki bir hastanın sağ ve sol hipokampüs MRG volüm görüntüsü

BÖLÜM 5: TARTIŞMA ve SONUÇ

Migren yaygın bir nörolojik bozukluk olarak bildirilmektedir; fonofobi, fotofobi ve bulantının eşlik ettiği, tek taraflı zonklayıcı baş ağrısı atakları ile karakterizedir (113). Geleneksel olarak migren, beyin üzerinde uzun süreli etkileri olmayan bir bozukluk olarak bildirilmektedir. Ancak gelişen veriler, migren hastalarında, MRG'de görülen beyaz cevher lezyonları, iskemik lezyonlar ve hem gri hem de beyaz cevherde hacimsel değişiklikler gibi sessiz beyin bulgularını oluşturma riskinin arttığını göstermektedir. Bu değişikliklerin, artan sayıda migren atakları ile birlikte ilerlediği bulunmuştur (114,115). Bu bulguyu destekleyen bir çalışmada Gudmundsson ve meslektaşları migrenli bireylerde kontrollere kıyasla toplam beyin, beyaz cevher ve gri cevher hacminin azaldığını bulmuşlardır (116).

Migren, kronik ve epizodik formlardan oluşan bir hastalık sürekliliği olarak kabul edilir. Hastalığın klasik epizodik tipi bazı hastalarda kronik bir forma dönüşür ve bunun tersi de mümkündür. Her yıl, epizodik migreni olan hastaların %3'ünün kronik migrene ilerlediği bildirilmektedir. Kronik tipe dönüştüğünde baş ağrısı atakları sıklaşır, daha fazla özürlülüğe yol açar ve tedaviye daha az yanıt verir. Kronik migrenin genellikle epizodik formdan evrimleştiği bilinmesine rağmen, ortaya çıkan epidemiyolojik kanıtlar, iki migrenin altta yatan farklı patofizyolojisini desteklemektedir. Kronik migren patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, ağrı işleme bölgelerindeki hem yapısal hem de fonksiyonel anormallikler, trigeminal sistemin duyarlılığı, kortikal aşırı uyarılabilirlik ve vazoaktif peptitlerin aşırı salınımı, kronik migrenden sorumlu altta yatan patolojik mekanizmalar olarak verilmiştir (117). KM'nin yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ağrı modülasyonuna dahil olan korteks, bazal ganglionlar, beyin sapı ve hipotalamusta değişiklikler bulmuştur. Bu değişiklikler baş ağrısı şiddeti ve/veya süresi ile ilişkili olabileceği gibi kişinin kognitif durumu, uyku düzeni ve/veya duygudurumu ile de ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (118). Saptanan değişikliklerin kronik migrende meydana gelen merkezi sinir sistemi plastisitesini yansıttığı düşünülür ancak bu değişikliklerin kronikliğin etiyolojisini mi yoksa sonuçlarını mı temsil ettiği belirlenmemiştir. Naquib ve arkadaşlarının çalışmasında kronik migrenli hastalarda epizodik migrenli hastalara kıyasla toplam

beyin hacmi, gri madde, serebellum ve frontal lob kalınlığında anlamlı azalma gösterilmiştir. Bununla birlikte, migrende beynin yeniden şekillenmesinin yolu belirlenememiştir; nöronlar ve glial hücrelerin sayısı, boyut ve sinapsları, farklı interstisyel sıvılar veya kan akışı ile ilgili varyasyonlarla ilişkili olabileceği, nöro-enflamasyon, vasküler daralma veya genişleme ve nöronal dejenerasyondan kaynaklanabileceği düşünülmüştür(119).

Biriken kanıtlar, özellikle kronik migrende migren mekanizmasında uyumsuz bir stres tepkisinin rolüne işaret etmektedir (120). Ağrıyla birlikte ele alındığında, migren semptomlarının bozulmuş hipokampal yapı ve işlevle ilişkili olabileceği akla yatkındır. Gerçekten de hipokampüsün değişen hacmi defalarca tespit edilmiştir, ancak değişimin yönleri tamamen tutarlı değildir (121,122). Ayda 1-2 ağrılı günü olan hastaların ayda 8-14 gün ağrılı olan hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla hem sağ hem de solda daha büyük bir hipokampal volüme sahip olduğu gösterilmiş ve hipokampal volümün tahmini migren atak sayısı ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Hastaları 1 ile 30 arası baş ağrısı gününe göre 8 ayrı alt gruba ayıran başka bir çalışmada da en yüksek hipokampal volüm 5-7 ağrılı güne sahip hastalarda ölçülmüştür. 5-7 günden daha az ve daha çok ağrılı güne sahip hastalarda hipokampal hacim ağrılı gün sayısıyla sırasıyla pozitif ve negatif korelasyon göstermiştir. Bu iki çalışmanın sonucunda düşük baş ağrısı sıklığında hipokampüsün adaptif plastisite gösterdiğini ve daha yüksek baş ağrısı sıklığının hipokampal hacimde uyumsuz azalmaya neden olduğunu önermişlerdir (123). Bizim çalışmamızda da alt grup analizi yapılmaksızın bakılan ağrılı gün ile sağ ve toplam hipokampal volüm ölçüm değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğu dikkati çekmiştir. Buna karşın sol hipokampal hacim değerleri pozitif korelasyon göstermiş ancak hiçbir değer istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Hubbard ve meslektaşları migrenli hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla sol hipokampal genişleme gösterirken, Chong ve meslektaşları tersini bildirmiş ve hipokampal volümlerini hastalık süresi veya baş ağrısı sıklığı ile ilişkilendirememişlerdir (121,122). Bir başka çalışmada, sağlıklı kontrol (SK) grubunun hipokampüs hacminin EM grubundan daha küçük olduğunu, ancak KM grubundan daha büyük olduğunu görülmüştür. Bu bulgu düşük baş ağrısı sıklığında uyarlanabilir bir hacim artışı ve daha yüksek baş ağrısı sıklığında uyumsuz bir hacim

azalması öneren daha önce bahsedilen iki kesitsel çalışma ile uyumlu bulunmuş ve hipokampüsle ilişkili beyin devresindeki değişiklikleri araştırırken, farklı baş ağrısı sıklığına sahip migren hastalarını karşılaştırmanın gerekliliğini kanıtlamıştır (124). Çalışmamızda epizodik migren ve kronik migren hastalarının sağ, sol ve total hipokampal volümlerini sağlıklılarla karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak sonuç anlamlı olmasada EM grubunda daha düşük olmakla birlikte her iki grupta volüm değerleri sağlıklılara göre daha düşük tespit edilmiştir.

Yeni teşhis edilen EM hastalarının 1 yıllık takipleri sonucunda, takipte başlangıca göre migren sıklığının arttığı ve buna azalmış hipokampal hacmin eşlik ettiği ancak diğer baş ağrılarında ya da anksiyete ve depresyon şiddetinde artma olmadığı saptanmış, böylece migren ataklarının hipokampal hacmi değiştirdiğini desteklemiştir. Ancak bu çalışmada hacimsel değişimin 1 yılda artan baş ağrısı sıklığından mı yoksa yıl içinde migren ataklarının kümülatif etkisinden mi kaynaklandığı belirlenememiştir. Aynı araştırmacıların yaptığı başka bir çalışmada da COMT Val homozigotu taşıyan EM hastalarının aynı polimorfizme sahip kontrollerle karşılaştırıldığında daha büyük bir hipokampusu olduğu görülmüştür. Bu bulgu spesifik COMT polimorfizmine sahip hastalarda migrenin hipokampüs yapısını değiştirdiğini düşündürmektedir. (125,126).

İlaç Aşırı Kullanımı Baş Ağrısının zararı ise; kalıcı ağrı ve ağır ekonomik yük ile sınırlı değildir, aynı zamanda ilacın toksisitesi de önemlidir. Aşırı ergotamin duyusal sinir hasarına ve merkezi bilişsel işlev bozukluğuna neden olabilir (127). Hayvanlarda triptanlara uzun süre maruz kalma kalsitonin geni ile ilişkili peptit ve nitrik oksit sistemi aktivitesini artırarak kalıcı allodini ile sonuçlanmıştır (128).

Hâlâ anlaşılması zor olan İAKB patogenezi merkezi duyarlılaşmayı ve endojen serotonin sistemi işlev bozukluğunu içerir (129, 130). Son on yılda çok sayıda bilim insanı manyetik rezonans ile İAKB'nın nörogörüntüleme değişikliklerini araştırmış ancak farklı sonuçlar elde etmiştir. Bunlarda bazılarına değinecek olursak Lai ve arkadaşlarının çalışmasında İAKB hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında rektal girus, inferior frontal girus, orta frontal girus ve prekuneusta gri madde atrofisi gösterilmiştir (131). Mehnert ve ark. bizim çalışmamızı destekler nitelikte medial

orbital girus, hipokampüs, inferior frontal girus ve prekuneusta bulunan İAKB ile ilişkili gri madde atrofisini keşfetmiştir (132). Bununla birlikte birkaç araştırmada sağlıklı kontrollere göre İAKB'de gri madde değişiklikleri bulunamadığı bildirilmiştir (133). Sonuç olarak literatüre baktığımızda İAKB ile ilgili şu ana kadar yapılmış çok az sayıda volümetrik beyin görüntüleme çalışması bulunmaktadır. Çalışmamızda İAKB hastalarımızın hipokampal volümleri sağlıklı grupla kıyaslanmış; sağ ve sol hipokampal volümler iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da hasta grupta daha düşük ölçülmüşken, total hipokampal volüm istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde hasta grupta daha düşük tespit edilmiştir.

Sonuç olarak migrende hipokampüs volüm değişikliğinin hastalığın ağrı özellikleri ve ilaç kullanım miktarıyla ilişkili olabileceğini ve volümetrik MRG ölçümlerinin migren tanısı almış kişilerde migren prognozu açısından öngörebilecek bir marker olarak kullanılabileceğini düşündük.

Bu amaçla çalışmamızda Epizodik Migren, Kronik Migren ve İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun sağ, sol ve total hipokampüs volümlerini MRG ile karşılaştırdık, ayrıca ağrılı gün ve atak sayısı ile mevcut hipokampal hacimlerin korelasyonuna baktık. EM ve KM hastalarının total hipokampüs volümlerini istatistiksel olarak anlamlı olmasa da SK grubuna göre daha düşük; İAKB ile SK grupları arasında ise total hipokampal volümler arasında fark sağlıklı grup lehine istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit ettik. Atak sayısı ile hipokampal hacimler arasında korelasyon bulamazken, ağrılı gün ile sağ ve toplam hipokampal hacim arasında istatistiksel anlamlılık olmaksızın negatif bir korelasyon, sol hipokampal hacimde ise pozitif bir korelasyon olduğunu gösterdik.

Tüm bu çalışmalar ışığında migren alt tipi, atak sıklığı, kümülatif migren atak sayısı, anksiyete ve depresyonun şiddeti ve genetik polimorfizmler gibi faktörlerin hipokampal hacmi etkilediği; bu nedenle literatürler arası tutarsız bulgular olduğu gözlenmiştir. Bundan sonra yapılacak araştırmalar; alt grupların dikkatli seçimi ve etki eden faktörlerin eliminasyonu ile hipokampüs ve migren arasındaki ilişkinin daha net olarak ortaya konmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Arnold M. Headache classification committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211. doi:10.1177/ 0333102417738202
2. Maleki N, Becerra L, Brawn J, McEwen B, Burstein R, Borsook D. Common hippocampal structural and functional changes in migraine. Brain Struct Funct. 2013;218(4):903–912. doi:10.1007/s00429-012- 0437-y
3. Tolner EA, Chen SP, Eikermann-Haerter K. Current understanding of cortical structure and function in migraine. Cephalalgia. 2019;39 (13):1683–1699. doi:10.1177/0333102419840643
4. McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. Ann N Y Acad Sci. 2001;933(1):265–277. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb05830.x
5. Adams and Victor's Principles of Neurology, 11 e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical.
6. Gül S. Migren ağrısının özellikleri ve ağrının bireyin günlük aktiviteleri üzerindeki etkisinin incelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Sivas. 2008.
7. Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. Neurol Clin.1997; 15: 27-42.
8. Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Jankovic J et al. Neurology in Clinical Practice. In: Tan E, Özdemir S, eds. Neurology in Clinical Practice. 5th ed. Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2008:134–210.
9. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 24 Suppl 1, 9–10 (2004).
10. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Copyright. Doi: 10.1177/0333102417738202.
11. Silberstein S, Upton R, Goadsby, P. Headache in clinical practice. (2018).
12. Stovner LJ, Hagen K., Jensen R. et al. The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia 27, 193–210 (2007).

13. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: Epidemiology, diagnosis and treatment. Therapeutic Advances in Drug Safety. 2014;5: 87–99.
14. Baykan B, Ertas M, Karli N, Akat-Aktas S, Uzunkaya O, Zarifoglu M, et al. The burden of headache in neurology outpatient clinics in Turkey. Pain Pract. 2007 Dec;7(4):313–23.
15. Siva A. Baş Ağrısı Epidemiyolojisi. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi; Baş, boyun, bel ağrıları. 1. Basım. Deomed Yayıncılık, İstanbul 2002;9-14.
16. Pathophysiology of Headaches | Principles and Practice of Pain Medicine, 3e | AccessAnesthesiology | McGraw-Hill Medical
17. Silberstein SD, Lipton RB., Dalessio DJ. Wolff's Headache and Other Head Pain . (2001).
18. Silberstein S, Lipton R, Goadsby P. Tension Headache-Diagnosis and Treatment. Headache in Clinical Practice. Yelkovan yayıncılık 2004. 2004;31.
19. Giffin, N.J., et al., Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. Neurology, 2003; 60(6): 935-40.
20. Karsan, N., P. Prabhakar, and P. Goadsby, Characterising the premonitory stage of migraine in children: a clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service. The journal of headache and pain, 2016; 17(1): 94.
21. Giffin, N.J., et al., The migraine postdrome: An electronic diary study. Neurology, 2016; 87(3): 309-13.
22. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia, 2018; 38(1): 1-211.
23. Hansen, J.M., et al., Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. Neurology, 2012; 79(20): 2044-9.
24. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for

the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet, 2016; 388(10053): 1545-602.

25. Zagami AS, Bahra A. Symptomatology of migraines without aura. The Headaches, 3rd edn Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2006:399-405.
26. Siva A. Headache Epidemiology. Turkiye Klinikleri Journal of Neurology. 2003;1(2):94-7.
27. Diener H-C, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J, Silberstein SD. Chronic migraine—classification, characteristics and treatment. Nature Reviews Neurology. 2012;8(3):162.
28. Appenzeller O. Pathogenesis of migraine. Med Clin North Am 1991; 75 (3): 763-89.
29. Moskowitz, M. A. (1993). Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. Neurology-Mınneapolıs, 43,16.
30. Schulte, L.H. and A. May, The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. Brain, 2016; 139(Pt-7): 1987- 93.
31. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. The Lancet Neurology. 2018; 17: 174–82.
32. Lauritzen, M., Hansen, A. J., Kronborg, D., Wieloch, T. (1990). Cortical spreading depression is associated with arachidonic acid accumulation and preservation of energy charge. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 10(1), 115-122.
33. Richter, F., Lehmenkühler, A. (2008). Cortical spreading depression (CSD): a neurophysiological correlate of migraine aura. Schmerz. 22(5), 544-546, 548-550. doi: 10.1007/s00482-008-0653-9.
34. Burstein, R., R. Noseda, and D. Borsook, Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. J Neurosci, 2015; 35(17): 6619-29.
35. Bartsch, T. and P.J. Goadsby, The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. Curr Pain Headache Rep, 2003; 7(5): 371-6.
36. Öge E. Nöroloji Temel Kitabı. Nöroloji Temel Kitabı. 2014. 441–445 p.

37. Yılmaz C, Sönmez B, Başaranoğlu M, et al. Hemiplejik migren: Bir olgu sunumu. Türk Pediatri Arş. 2011;45:153–154. doi:10.4274/tpa.45.153.
38. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2009;339.
39. Society HCCotIH. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia. 1988;8(7):1-96.
40. Öztürk M. Migren-Atak ve Profiaktik Tedavi. In: Bıçakçı Ş., Öztürk M., Üçler S., Karlı N. SA, editor. Baş Ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar. 2018. p. 51–66.
41. Viana M, Tronvik EA, Do TP, Zecca C, Hougaard A. Clinical features of Visual Migraine Aura: a systematic review. J Headache Pain. 2019 May 30;20(1):64.
42. Evans RW. The clinical features of migraine with and without aura. Pract Neurol. 2014;13:26-32.
43. Selby G, Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1960;23(1):23.
44. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic Migraine. A Prospective Recording of Symptoms. Cephalalgia. 1985;5(3_suppl):326-7**.**
45. Lipton RB, Scher A, Kolodner K, Liberman J, Steiner T, Stewart W. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. Neurology. 2002;58(6):885-94.
46. Üncü F. (2019). Kronik Migren Tedavisinde Onabotulinum Toksin A Uygulanan Hastalarda Ağrı Seyrinin ve Günlük Yaşam Aktivitelerinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir.
47. Richard H. Swartz, BSc(Hon), PhD; Ralph Z. Kern, MD, MHSc, FRCPC. *Arch Neurol.* 2004;61(9):1366-1368. doi:10.1001/archneur.61.9.1366
48. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA. Küresel baş ağrısı yükü: dünya çapında baş ağrısı prevalansı ve sakatlığının bir dokümantasyonu. *Sefalalji.* 2007; 27 :193–210. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x. 2

49. Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Gobel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ. Daha geniş bir kronik migren kavramı için yeni ek kriterleri açıldı. *Sefalalji.* 2006; 26 :742–746. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01172.x. 4
50. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migren prevalansı, hastalık yükü ve koruyucu tedavi ihtiyacı. *Nöroloji.* 2007; 68 :343–349. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21. 11
51. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Akut migren ilaçları ve epizodikten kronik migrene evrim: uzunlamasına bir popülasyona dayalı çalışma. *Baş ağrısı.* 2008; 48 :1157–1168. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x. 5
52. Mayo Clinic, Phoenix, AZ 85054, USA
53. Yaman M, Demirkiran MK, Oruç S. Precipitating and Aggravating Factors in Migraine Attack. Düzce Tıp Fakültesi Derg. 2007;3:9–13.
54. Ropper, H., Samuels, M. (2011). Adams and Victor's principles of neurology. In: Emre, M. (ed). Adams and Victor's Principles of Neurology (9th ed., pp. 162-188). Ankara: Ayrıntı Basımevi.
55. Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. Vol. 22, Current Pain and Headache Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2018. p. 81.
56. İdiman F. Migren Baş Ağrısı, Tipleri, Tanı ve Tedavi. Türkiye Klinikleri Nöroloji - Özel Konular. 2018; 11: 28–42.
57. Silberstein SD, Winner PK, Chmiel JJ. Migraine preventive medication reduces resource utilization. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2003;43(3):171-8.
58. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. Continuum: Lifelong Learning in Neurology. 2015;21(4 Headache):973.
59. Westergaard ML, Hansen EH, Glumer C, Olesen J, Jensen RH. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their

implications on prevalence estimates: a systematic review. Cephalalgia. 2014 May;34(6):409

60. Silberstein, S., et al., Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. Cephalalgia, 2008; 28(5): 484-95.
61. Institue for Clinical Systems Improvement Health care guideline, diagnosis and treatment of Headache eleventh edition. http://www.icsi.org/_asset/qwrzng/Headache.pdfErişim: 20 Ocak 2014 s: 10
62. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, et al. (2013). Expert Consensus Recommendations for the Performance of Peripheral Nerve Blocks for Headaches a narrative review, Headache, 53, s. 437-446.
63. Isler H, 1982. Migraine treatment as a cause of chronic migraine. In: Rose CF, ed. Advances in migraine research. New York: Raven Press, 159–64.
64. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC, 2002. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs, Neurology, 59: 1011–14.
65. Society HCCotIH. The international classification of headache disorders, (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.
66. Colas R, Munoz P, Temprano R, Gomez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse Epidemiology and impact on quality of life. Neurology. 2004;62(8):1338-42.
67. Diener HC, Dodick DW, Goadsby P, Bigal M, Bussone G, Silberstein S, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. Cephalalgia. 2009;29(10):1021-7.
68. Katsarava Z, Obermann M. Medication overuse headache. Topics in Pain Management. 2013;29(2):1-7.
69. KENDİR Aİ, BECKMANN Y, SEÇİL Y, ERYAŞAR G, BAŞOĞLU M. İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı Klinik ve Tedavi Özellikleri. Turkiye Klinikleri Journal of Neurology. 2009;4(3):122-7.
70. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, 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):147-57.

71. Muzina DJ, Chen W, Bowlin SJ. A large pharmacy claims-based descriptive analysis of patients with migraine and associated pharmacologic treatment patterns. Neuropsychiatric disease and treatment. 2011;7:663.
72. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ, 2003. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? Headache, 43: 179-90.
73. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart J-A. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies. Pain. 2012;153(1):56-61.
74. Scher AI; Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB, 2004a. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a populationbased study, Pain, 106: 81-89.
75. Curone M, Tullo V, Savino M, Proietti-Cecchini A, Bussone G, D'Amico D. Outcome of patients with chronic migraine with medication overuse and depression after duloxetine: influence of coexisting obsessive compulsive disorder. Neurological Sciences. 2013;34(1):175-7.
76. Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, Nicodemo M, Pierangeli G, Zanigni S, et al. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case–control study. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2010;50(9):1464-72.
77. Hagen K, Vatten L, Stovner L, Zwart JA, Krokstad S, Bovim G. Low socio-economic status is associated with increased risk of frequent headache: a prospective study of 22 718 adults in Norway. Cephalalgia. 2002;22(8):672-9.
78. Diener HC DC. Headache associated with chronic use of substances: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999. 871 p.
79. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medicationoveruse headache. The Lancet Neurology. 2010;9(4):391-401.
80. Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, Pierangeli G, Zanigni S, Nicodemo M, et al. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for

headache chronification. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2009;49(3):412-8.

81. Cevoli S, Mochi M, Scapoli C, Marzocchi N, Pierangeli G, Pini L, et al. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. European Journal of Neurology. 2006;13(9):1009-13.
82. Pini LA. Chronic daily headache: how to manage it? The journal of headache and pain. 2003;4(1):1-6.
83. Coppola G, Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine. Current pain and headache reports. 2012;16(1):93-100.
84. Srikiatkhachorn A, Grand SM, Supornsilpchai W, Storer RJ. Pathophysiology of medication overuse headache—an update. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2014;54(1):204-10.
85. Ferraro S, Grazzi L, Muffatti R, Nava S, Ghielmetti F, Bertolino N, et al. In medication- overuse headache, fMRI shows long-lasting dysfunction in midbrain areas. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2012;52(10):1520-34.
86. Ayzenberg I, Oberman M, Leineweber K, Franke L, Yoon M-S, Diener H-C, et al. Increased activity of serotonin uptake in platelets in medication overuse headache following regular intake of analgesics and triptans. The journal of headache and pain. 2008;9(2):109-12.
87. Diener H-C, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. The Lancet Neurology. 2004;3(8):475-83.
88. Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache–guideline of the EFNS headache panel. European journal of neurology. 2011;18(9):1115-21.
89. Zeeberg P, Olesen J & Jensen R, 2006. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness, Cephalalgia, 26: 1192–1198.
90. Dowson AJ, Dodick DW, Limmroth V. Medication overuse headache in patients with primary headache disorders. CNS drugs. 2005;19(6):483-97.

91. İzci Y, Erbaş YC. Hipokampüs: Yapısı ve Fonksiyonları. Türk Nöroşirürji Derg. 2015;25(3):287–95.
92. Hayman LA, Fuller N, Pfleger MJ, Meyers A, Jackson F. The Hippocampus : Normal Anatomy and Pathology Dentate gyrus. Am J Roentgenol. 1998;171(October):1139–46.
93. Standring S, editor. Gray's Anatomy 41th edition. Elsevier. 2016.
94. Henry, D., ed. The Human Hipocampus. Third ed. Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI2005, Springer. 5-49.
95. Amaral DG, Scharfman HE, Lavenex P. The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). Prog Brain Res. 2007;163:3–22.
96. Li Y, Mu Y, Gage FH. Development of neural circuits in the adult hippocampus. Curr Top Dev Biol [Internet]. 2009;87(09):149–74. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19427519
97. Gould E. Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. Trends Cogn Sci [Internet]. 1999;3(5):186–92. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364661399013108
98. Pruessner JC, Collins DL, Pruessner M, Evans a C. Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. J Neurosci. 2001;21(1):194–200.
99. Hu S, Pruessner JC, Coup P, Collins DL. Volumetric analysis of medial temporal lobe structures in brain development from childhood to adolescence. Neuroimage. 2013;74:276–87.
100. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2007;104(13):5638–43. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374720
101. Köhler S, Black SE, Sinden M, Szekely C, Kidron D, Parker JL, et al. Memory impairments associated with hippocampal versus parahippocampal-gyrus atrophy: An MR volumetry study in Alzheimer's disease. Neuropsychologia. 1998;36(9):901–14.

102. Czeh, B. and P.J. Lucassen, What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2007. 257(5): p. 250-60.
103. Kempermann, G., Regulation of adult hippocampal neurogenesis - implications for novel theories of major depression. Bipolar disorders, 2002. 4(1): p. 17-33.
104. Rajkowska, G., Cell pathology in mood disorders. Seminars in clinical neuropsychiatry, 2002. 7(4): p. 281-92.
105. Mutso, A.A.; Radzicki, D.; Baliki, M.N.; Huang, L.; Banisadr, G.; Centeno, M.V.; Radulovic, J.; Martina, M.; Miller, R.J.; Apkarian, A.V. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. J. Neurosci. 2012, 32, 5747–5756. [CrossRef] [PubMed]
106. Zimmerman, M.E.; Pan, J.W.; Hetherington, H.P.; Lipton, M.L.; Baigi, K.; Lipton, R.B. Hippocampal correlates of pain in healthy elderly adults a pilot study. Neurology 2009, 73, 1567–1570. [CrossRef] [PubMed]
107. Terada, M.; Kuzumaki, N.; Hareyama, N.; Imai, S.; Niikura, K.; Narita, M.; Yamazaki, M.; Suzuki, T.; Narita, M. Suppression of enriched environment-induced neurogenesis in a rodent model of neuropathic pain. Neurosci. Lett. 2008, 440, 314–318. [CrossRef] [PubMed]
108. Dellarole, A.; Morton, P.; Brambilla, R.; Walters, W.; Summers, S.; Bernardes, D.; Grilli, M.; Bethea, J.R. Neuropathic pain-induced depressive-like behavior and hippocampal neurogenesis and plasticity are dependent on TNFR1 signaling. Brain Behav. Immun. 2014, 41, 65–81. [CrossRef] [PubMed]
109. Jensen, M.P.; Chodroff, M.J.; Dworkin, R.H. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life review and implications. Neurology 2007, 68, 1178–1182. [CrossRef] [PubMed]
110. Bair, M.J.; Robinson, R.L.; Katon, W.; Kroenke, K. Depression and pain comorbidity: A literature review. Arch. Intern. Med. 2003, 163, 2433–2445. [CrossRef] [PubMed]

111. Price EB, Moss HE. Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy. NeuroOphthalmology. 2014;
112. Konrad C, Ukas T, Nebel C, Arolt V, Toga AW, Narr KL. Defining the human 48 hippocampus in cerebral magnetic resonance images-An overview of current segmentation protocols. NeuroImage. 2009.
113. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. Neurology. 2013;81(14):1260–8.
114. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. JAMA. 2012;308(18):1889–97.
115. Jin C, Yuan K, Zhao L, Zhao L, Yu D, von Deneen KM, et al. Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura. NMR Biomed. 2013;26(1):58–64.
116. Gudmundsson S, Scher I, Sigurdsson S, Mirjam G, JeanSebastien V, Gudny E. Migraine, depression, and brain volume. The AGES-Reykjavik Study. Neurology. 2013;80(23):2138–44.
117. Mathew NT. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. Headache. 2011;51(Suppl 2):84–92
118. Coppola G, Petolicchio B, Di Renzo A, Tinelli E, Di Lorenzo C, Parisi V, et al. Cerebral gray matter volume in patients with chronic migraine: correlations with clinical features. J Headache Pain. 2017;18:115
119. May A. Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. Trends Cogn Sci. 2011;15:475–82.
120. Maleki N, Becerra L, Borsook D. Migraine: maladaptive brain responses to stress. Headache. 2012;52(Suppl2):102–106. doi:10. 1111/j.1526-4610.2012.02241.x
121. Chong CD, Dumkrieger GM, Schwedt TJ. Structural co-variance patterns in migraine: a cross-sectional study exploring the role of the hippocampus. Headache. 2017;57(10):1522–1531. doi:10.1111/ head.13193
122. Hubbard CS, Khan SA, Keaser ML, Mathur VA, Goyal M, Seminowicz DA. Altered brain structure and function correlate with disease severity and pain

catastrophizing in migraine patients. eNeuro. 2014;1(1):e20 14. doi:10.1523/ENEURO.0006-14.2014

123. Liu HY, Chou KH, Lee PL, Fuh JL, Niddam DM, Lai KL, et al.Hippocampus and amygdala volume in relation to migraine frequency and prognosis. Cephalalgia. 2016;37(14):1329–36. https://doi.org/10.1177/0333102416678624.

124. Yu Y, Zhao H, Dai L, et al. Headache frequency associates with brain microstructure changes in patients with migraine without aura. Brain Imaging Behav. 2021;15(1):60–67. doi:10.1007/s1168 2-019-00232-2

125. Liu J, Lan L, Li G, et al. Migraine-related gray matter and white matter changes at a 1-year follow-up evaluation. J Pain. 2013;14 (12):1703–1708. doi:10.1016/j.jpain.2013.08.013

126. Liu J, Lan L, Mu J, et al. Genetic contribution of catechol-O-methyltransferase in hippocampal structural and functional changes of female migraine sufferers. Hum Brain Mapp. 2015;36(5):1782–1795. doi:10.1002/hbm.22737

127. Cevoli, S., Giannini, G., Favoni, V., Terlizzi, R., Sancisi, E., Nicodemo, M., Zanigni, S., Bacchi, R. M., Pierangeli, G., & Cortelli, P. (2017). Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: A pilot study. Journal of Headache and Pain, 18(1), 56. https://doi.org/10.1186/s10194-017-0763-9

128. De Felice, M., Ossipov, M. H., Wang, R., Lai, J., Chichorro, J., Meng, I., Dodick, D. W., Vanderah, T. W., Dussor, G., & Porreca, F. (2009). Triptan-induced latent sensitization: A possible basis for medication overuse headache. Annals of Neurology, 67(3), 325. https://doi.org/10.1002/ana.21897

129. Ayzenberg, I., Obermann, M., Nyhuis, P., Gastpar, M., Limmroth, V., Diener, H. C., Kaube, H., & Katsarava, Z. (2006). Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structure. Cephalalgia, 26(9), 1106–1114. https://doi.org/10. 1111/j.1468-2982.2006.01183.x

130. Reuter, U., Salomone, S., Ickenstein, G. W., & Waeber, C. (2004). Efects of chronic sumatriptan and zolmitriptan treatment on 5-HT receptor expression and function in rats. Cephalalgia, 24(5), 398– 407. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00683.x
131. Lai, T., Chou, K., Fuh, J., Lee, P., Kung, Y., Lin, C., & Wang, S. (2016). Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine. Cephalalgia, 36(14), 1324–1333. https://doi.org/10.1177/0333102416630593
132. Mehnert, J., Hebestreit, J., & May, A. (2018). Cortical and subcortical alterations in medication overuse headache. Frontiers in Neurology. https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00499
133. Beckmann, Y., Gokce, S., Zorlu, N., Ture, H. S., & Gelal, F. (2018). Longitudinal assessment of gray matter volumes and white matter integrity in patients with medication-overuse headache. Journal of Neuroradiology, 31(2), 150–156. https://doi.org/10.1177/19714 00918756374