

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İLAC AŞIRI KULLANIM BAŞAĞRISINDA BELİRLEYİCİ
ÖZELLİKLER VE AĞRI DUYARLILIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nishana ZAKHAROVA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2023**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İLAC AŞIRI KULLANIM BAŞAĞRISINDA BELİRLEYİCİ
ÖZELLİKLER VE AĞRI DUYARLILIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nishana ZAKHAROVA

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Işın ÜNAL ÇEVİK

ANKARA
2023

TEŞEKKÜR

Beraber çalışmaktan çok büyük mutluluk duyduğum, tez çalışmamın planlanması, sürdürülmesi ve yazıya geçirilmesi aşamalarında sınırsız destekleriyle hep yanımda olan, Başağrısı ve Algoloji uzmanlık eğitimimde önemli katkıları bulunan, çok değerli tez danışman hocam sayın Prof.Dr.Işın Ünal Çevik'e,

Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, iyi bir hekim ve bilim insanı olma yolunda örnek aldığım, bu dönemde anabilim dalı başkanlıkları yapan İnme ve Yoğun Bakım Ünitesi öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu ve Prof.Dr. Murat Arsava başta olmak üzere tüm Klinik Elektrofizyoloji, Hareket Hastalıkları ve Demans, Nöromusküler Hastalıklar, Nöroimmunoloji ve Nörooftalmoloji Grubu öğretim üyelerine,

Biyostatistik konusunda bana destek olan arkadaşım Miraç Gülfırat'a ve istatistiksel analizleri gerçekleştiren Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Hanife Avcı'ya,

Bu yolda benimle birlikte yürüyen, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, beraber çok özel anılarımızın biriktiği çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalıştığım tüm Nöroloji Polikliniği, Nöroloji Servisi, İnme Ünitesi ve Yoğun Bakım ekibine,

Son olarak, beni bugüne kadar her zaman karşılıksızca ve sınırsızca destekleyip koruyan, çalışmalarım boyunca bana hep moral ve güç veren tüm sıkıntılarımı dinleyen canım aileme

En içten teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Zakharova N., İlaç Aşırı Kullanım Başağrısında Belirleyici Özellikler Ve Ağrı Duyarlılığının Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, 2023. Migren hastalarında, akut migren atağı esnasında, normalde ağrı cevabı oluşturmayan uyaranlara karşı aşırı duyarlılık bildirilmektedir. Bu çalışmada, kronik migren ve ilaç aşırı kullanım başağrısı olan hastalarda (İAKB+KM) demografik, klinik ve başağrısı özellikleri, eşlik eden hastalıklar, ağrı duyarlılığı özellikleri ve kronikleşme ile ilişkili risk faktörleri, epizodik migrenli (EM) ve sağlıklı kontrol (K) gruplarıyla karşılaştırarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Yetişkin katılımcılar, prospektif olarak 3 farklı gruba dahil edilmiştir. Demografik özellikler, klinik, laboratuvar ve nörogörüntüleme bulguları, MIDAS, Allodini Semptom Kontrol Listesi (ASC-12), Beck Depresyon ve Anksiyete Envanteri skorları kaydedilmiştir. Ağrı duyarlılığı tipi ve santral sensitizasyon uzaysal özelliklerini nicelendirmek için çeşitli duyuşal testler (pinprick hiperaljezi, fırça allodini, soğuk allodini ve temporal sumasyon) sefalik (sol alın) ve ekstra-sefalik (sol ön kol anterior) bölgelere uygulanmıştır. Gruplar arasındaki farklılıklar ve risk faktörleri analiz edilmiştir.

Çalışmaya toplamda 90 katılımcı (her grupta 30 kişi) dahil edilmiştir. Yaş ve cinsiyet (kadın hakimiyeti) açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. İAKB+KM hastalarında, K grubuna kıyasla daha yüksek BMI, açlık kan şekeri, total kolesterol ve daha düşük demir bağlama kapasitesi düzeyleri gözlenmiştir. İAKB+KM hastalarında migren hastalık öyküsü, atak süresi, sıklığı, şiddeti, triptan kullanımı, kombine analjezik kullanımı, MIDAS, Beck Depresyon ve Anksiyete, ASC-12 skorları EM'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunmuştur. Tüm İAKB+KM hastaları, atakları için düzenli olarak ağrı kesicilerini almak zorunda olduklarını ve bir dozu kaçırma olasılığının onları endişeli veya rahatsız ettiğini belirtmişlerdir. İAKB+KM grubundaki %70 hasta, ağrı kesicileri almayı bırakabilmiş olmayı istediklerini ve ağrı kesicilerinin zararlı olabileceğini bildiklerini ifade etmişlerdir. Duyusal muayenelerde, İAKB+KM ve EM hastalarında hem sefalik hem de ekstra-sefalik bölgede soğuk allodini saptanmıştır. İAKB+KM 'de EM ve K'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek skorlar bildirilmiştir. Pinprick hiperaljezisi ve temporal sumasyon her iki grup migrenli hastada sefalik bölgede tespit edilmiş ve İAKB+KM grubunda EM ve K gruplarına kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek skorlar bildirilmiştir. ASC-12 anketinde saç tararken, gözlük takarken, lens takarken, kolye takarken, dar kıyafetler giyerken, yüzünü veya başını yastığa koyarken, sıcak (örneğin, pişirme, sıcak suyla yüz yıkama) ve soğuk (örneğin, buz torbası kullanma, soğuk suyla yüz yıkama) maruziyetinin, ağrı hassasiyeti duyuşal muayene modaliteleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Ağrı duyarlılığı muayeneleri, başağrısının patofizyolojisini anlama açısından kalitatif ve kantitatif bulgular sunmaktadır. İAKB+KM hastalarında metabolik sendrom, depresif özellikler, ciddi engellilik ve belirgin sefalik ve ekstra-sefalik ağrı duyarlılığı saptanmıştır. Ağrı duyarlılığının, kronikleşme ve daha yüksek engellilik düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ağrı modülasyon sistemleri, İAKB+KM hastalarında EM ve K gruplarına kıyasla belirgin şekilde değişmiştir. Kronikleşme-ilişkili risk faktörlerin belirlenmesi ve santral duyarlılaşmanın nicelendirilmesinin, kronik başağrısı hastalarında patogeneze ışık tutması yanında kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerini belirlemede de değerli olacağını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: kronik migren, epizodik migren, allodini, hiperaljezi, ağrı duyarlılığı, engellilik

ABSTRACT

Zakharova N, Assesment of Pain Sensitivity and Determinants in Medication Overuse Headache. Hacettepe University Faculty of Medicine Neurology Department, Residency Thesis, Ankara 2023. Hypersensitivity to non-noxious stimulus is reported in migraine patients during acute attacks. We aimed to assess the demographical, clinical and headache characteristics, the comorbidities, the pain sensitivity characteristics and chronicity-related factors in medication overuse headache patients with chronic migraine (MOH+CM) compared to the episodic migraineurs (EM) and healthy control (HC). Adult participants were prospectively enrolled in 3 groups. Demographical features, clinical, laboratory and neuroimaging findings, MIDAS, 12-item Allodynia Symptom Checklist-12 (ASC-12), Beck Depression and Anxiety Inventory scores were recorded. To quantify the type of pain sensitivity and spatial characteristics of central sensitization; pinprick hyperalgesia, brush allodynia, cold allodynia, and temporal summation tests were applied to cephalic (left forehead region) and extra-cephalic (left forearm anterior surface) regions. Comparisons among the groups were analyzed.

A total of 90 participants (30 in each group) were enrolled to the study. Age and sex (female dominance) did not differ among the groups. The MOH+CM patients revealed higher BMI, fasting glucose, total cholesterol levels, and lower iron binding capacity compared to the HC. The migraine disease history, attack duration, frequency, severity, triptan usage, combination analgesic usage, the MIDAS, Beck Depression and Anxiety, ASC-12 scores were statistically significant and high in MOH+CM compared to the EM. All of the MOH+CM patients reported that they felt a compulsion to take their pain killers regularly for their attacks and the possibility of missing a dose made them anxious or disturbed. The 70% MOH+CM patients wished they could stop taking their painkillers and knew that painkillers could harm. On sensory examinations, MOH+CM and EM patients disclosed both cephalic and extra-cephalic cold allodynia (statistically significant high scores in MOH+CM compared to EM and HC). The pinprick hyperalgesia and temporal summation were detected at cephalic region in both group migraineurs and statistically significant high scores in the MOH+CM compared to EM and HC groups. Among the ASC-12 items, combing hair, wearing eyeglasses, wearing contact lenses, wearing a necklace, tight clothing, resting the face or head on a pillow, exposure to heat (e.g., cooking, washing your face with hot water) and exposure to cold (e.g., using an ice pack, washing your face with cold water) were correlated with pain sensitivity sensory examination modalities. Pain sensitivity examinations provide qualitative and quantitative findings for understanding the pathophysiology of headache.

The MOH+CM patients revealed metabolic syndrome, depressive features, severe disability, and prominent cephalic and extra-cephalic pain hypersensitivity. The pain hypersensitivity is associated with chronicity and higher levels of disability. Pain modulation systems are prominently altered in MOH+CM compared to EM and HC. Identification of chronicity-related factors and quantification of central sensitization, may provide insight into pathogenesis and personalized treatment options in chronic headache patients.

Keywords: chronic migraine, episodic migraine, allodynia, hyperalgesia, pain sensitivity, disability

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması (ICHD-3)	12
2.2. Migren	13
2.2.1. Migren epidemiyolojisi	13
2.2.2. Migren sınıflaması ve tanı kriterleri	16
2.2.3. Migren patofizyolojisi	22
2.2.4. Migren tetikleyicileri	34
2.2.5. Migren ile ilgili hayat kalitesi ve iş göremezlik	40
2.2.6. Migren ile stres ve depresyon ilişkisi	42
2.2.7. Migren ve anksiyete bozukluğu	44
2.2.8. Kronik Migren tanımı ve epidemiyolojisi	45
2.2.9. Kronik migren risk faktörleri	47
2.2.10. Kronik migren ilişkili hayat kalitesi ve iş görmezlik	49
2.3. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı	55
2.3.1. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı Tanımı ve Epidemiyolojisi	55
2.3.2. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı Tanı Kriterleri	56
2.3.3. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı Patofizyolojisi	60
2.3.4. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı Risk Faktörleri	65
2.3.5. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı İlişkili Hayat Kalitesi ve İş Görmezlik	68
2.3.6. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı ve Kronik Migren Birlikteliği ve Epidemiyolojisi	69
2.4. Ağrı Duyarlılığı (Sensitizasyon)	72

2.4.1. Başağrısında Sefalik ve Ekstrasefalik Ağrı Duyarlılığı ve Duyarlılaşmanın (Sensitizasyon) Patofizyolojisi	75
2.4.2. Allodini Klinik Özellikleri ve Muayene Yöntemleri	77
2.4.3. Hiperaleji Klinik Özellikleri ve Muayene Yöntemleri	81
2.4.4. “Wind-up” Fenomeni ve Temporal Sumasyon	83
3. TEZİN HİPOTEZİ VE AMACI	85
4. GEREÇ VE YÖNTEM	86
4.1. Araştırmanın Yeri	86
4.2. Araştırmanın Zamanı	86
4.3. Araştırmanın Evreni, Örnekleme, Araştırma Grubu	86
4.4. Hastalar ile Görüşme ve Onam Süreci	87
4.5. Hastaların değerlendirilmesi	87
4.6. Araştırmanın yöntemi ve veri toplama araçları	87
4.6.1. Migrene Bağlı Engellilik Değerlendirme Ölçeği (MIDAS)	88
4.6.2. Allodini Semptom Kontrol Listesi-12 (ASC-12)	88
4.6.3. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)	89
4.6.4. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	89
4.6.5. Ağrı Duyarlılığı ile İlgili Muayeneler	90
4.7. Verilerin Toplanması	92
4.8. İstatistiksel Analiz	92
5. BULGULAR	94
5.1 Demografik Özellikler	94
5.2. Başağrısının Klinik Özellikleri	96
5.3. Kan değerleri ve Beyin Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Sonuçları	101
5.4. Katılımcılara Uygulanan Psikometrik Değerlendirmeler	103
5.5. Allodini Sorgulaması	104
5.6. Ağrı Duyarlılığı (Sensitizasyon) Muayene Test Sonuçları	107
5.7. Ağrı Duyarlılığı (Sensitizasyon) Muayene Test Sonuçları ile ASC-12 Anket Sorularının Korelasyonu	109
5.8. Ağrı Duyarlılığı (Sensitizasyon) Muayene Test Sonuçlarının Migreni Olan Hasta Grupları Arasında Karşılaştırılması	125

5.9. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları	127
6. TARTIŞMA	128
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	140
8. KAYNAKLAR	141
8. EKLER	169
EK 1: MİDAS ÖLÇEĞİ	169
EK 2: ALLODİNİ SEMPTOM KONTROL LİSTESİ-12 Türkçe Anketi (ASC-12)	171
EK 3: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ	172
EK 4: BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ	173

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ASC-12:** Allodini Semptom Kontrol Listesi-12
- BAÖ:** Beck Anksiyete Ölçeği
- BDÖ:** Beck Depresyon Ölçeği
- BCH:** Beyaz Cevher Hiperintensiteleri
- BoNT-A:** Botulinum nörotoksin A
- CCK:** Kolesistokinin
- CGRP:** Kalsitonin Gen İlişkili Peptit
- DALY:** Sakatlığa Göre Ayarlanmış Yaşam Yılı
- DRN:** Dorsal Raphe Çekirdeği
- EEG:** Elektroensefalografi
- EM:** Epizodik Migren
- EWAS:** Epigenom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
- FHM:** Familyal Hemiplejik Migren
- GBD:** Global Hastalık Yüğü
- GWAS:** Genom Çapında Yapılan Çalışmalar
- HM:** Hemiplejik Migren
- HPA:** Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal
- İAKB:** İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı
- İHS:** Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu
- ICHD-3:** Uluslararası Baş ağrısı Derneği
- KM:** Kronik migren
- KYD:** Kortikal yayılan depresyon
- LC:** Locus Coeruleus
- MIDAS:** Migren Özürlülük Değerlendirme Ölçeği
- MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme
- NSAII:** Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar
- NPY:** Nöropeptit Y
- NRS (Numerical Rating Scale):** Sayısal Değerlendirme Ölçeği
- PAG:** Periaquduktal Gri Madde
- PKA:** Protein kinaz A

PKC: Fosforile Protein Kinaz C

PFO: Patent Foramen Ovale

RM: Retinal Migren

SDI: Sosyo-Demografik İndeks

SHM: Sporadik Hemiplejik Migren

SN: Substantia Nigra

SSS: Santral Sinir Sistemi

TCN: Trigeminal Nukleus Kaudalis

TMS: Transkraniyal manyetik stimülasyon

TSC: Trigeminoservikal kompleks

TRP: Geçici Reseptör Potansiyel Katyon Kanalları

5-HT: 5-hidroksitriptamin

VTA: Ventral Tegmental Alan

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Mekanik ağrı duyarlılığı (pinprick hiperaljezi) muayenesinde a) sol alın b) sol ön kol bölgesine kürdan ile 1. ve 7. uyarılardaki numerik ağrı skalası değerlerinin sorgulanması	90
Şekil 2. Dinamik mekanik allodini (firça allodini) muayenesinde a) sol alın b) sol ön kol bölgesine firça ile her bir set için 5 uyarı, her set arasında 10 saniye aralıklara olacak şekilde 3 set (toplamda 15 firça uyarısı) sonrası numerik ağrı skalası değerlerinin sorgulanması	91
Şekil 3. Soğuk allodini muayenesinde a) sol alın b) sol ön kol bölgesine, her bir set için 10 saniye süre boyunca buz uygulanıp, her set arasında 30 saniye dinlenme aralığı verecek şekilde 3 set uygulama için numerik ağrı skalası değerlerinin sorgulanması	91

TABLOLAR

Tablo 1.	Sosyodemografik Özellikler Tablosu	96
Tablo 2.	Baş ağrısı ve Migren Klinik Özellikleri	98
Tablo 3.	Migren Hasta Gruplarının Kullandıkları Analjezik İlaç Grupları ve Etkinlik Tablosu	99
Tablo 4.	Baş ağrısı için Analjezik İlaç Kullanım Özellikleri ile İlgili Sorgulama	100
Tablo 5.	Kan Değerleri Tablosu	102
Tablo 6.	Migren Hasta Gruplarına Ait Beyin Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Bulguları	103
Tablo 7.	Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) Sonuçları	104
Tablo 8.	Allodini semptom kontrol listesi (ASC-12) Anket Soruları	105
Tablo 9.	Allodini Muayene Test Sonuçları	108
Tablo 10.	ASC-12 Anket Sorgulamasında “Saç Tararken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon	112
Tablo 11.	ASC-12 Anket Sorgulamasında “Saç Toplarken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon	113
Tablo 12.	ASC-12 Anket Sorgulamasında “Yüzünüzü tıraş ederken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon	114
Tablo 13.	ASC-12 Anket Sorgulamasında “Gözlük takarken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon	115
Tablo 14.	ASC-12 Anket Sorgulamasında “Lens takarken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon	116

Tablo 15. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Küpe takarken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon	117
Tablo 16. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Kolye takarken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon	118
Tablo 17. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Dar kıyafet giyerken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon	119
Tablo 18. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Duş alırken, banyo yaparken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon	120
Tablo 19. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Yüzünüzü veya Kafanızı Yastığa Koyduğunuzda” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon	121
Tablo 20. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Isıya maruz kaldığınızda (Örneğin Yemek Yaparken, Sıcak Su ile Yüzünüzü Yıkarken)” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon	122
Tablo 21. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Soğuğa Maruz Kaldığınızda (Örneğin Buz Kıracağı Kullanırken, Soğuk Su ile Yüzünüzü Yıkarken)” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon	123
Tablo 22. Allodini Semptom Kontrol Listesi (ASC-12) Dereceleri ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Test NRS Değerlerinin Korelasyonu	124
Tablo 23. EM ve İAKB+KM için Allodini Muayene Bulguları Karşılaştırma Tablosu	126
Tablo 24. İlaç Aşırı Kullanım ve Epizodik Migren Hastaları için Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları	127

1. GİRİŞ

Baş ağrısı bozuklukları, dünya çapında en yaygın ve ciddi engellilik yapan hastalıklar arasında yer almaktadır. Baş ağrısı bozukluklarının prevalansı ülkeden ülkeye farklılık gösterse de her yaş grubunda ve her cinsiyette görülebilir. Migren, gerilim tipi baş ağrısı ve ilaç aşırı kullanım baş ağrısı baş ağrısı bozuklukları arasında en sık karşılaşılan tiplerdir.(1)

İlaç aşırı kullanım baş ağrısı, önceden var olan bir birincil baş ağrısı olan hastalarda, akut veya semptomatik baş ağrısı ilaçlarının düzenli olarak (ilaca bağlı olarak ayda 10 veya daha fazla veya 15 veya daha fazla gün) 3 aydan uzun süreyle aşırı kullanılması sonucu 15 veya daha fazla gün/ay baş ağrısının ortaya çıkması şeklinde tanımlanır. Bu nedenle, ilaç aşırı kullanım baş ağrısı ikincil bir baş ağrısı bozukluğu olarak kabul edilir. En sık kronik migren bağlamında ortaya çıkar.(2)

İAKB ve migren arasında birliktelik sık görülür ve İAKB, kronik baş ağrısı olan hastalarda sıklıkla tespit edilir.(3)

Kutanöz allodini migren hastalarında sık rastlanılan bir durum olup migren kronikleşmesinde rol alır.(4) En az üç farklı tip kutanöz allodini tanımlanmıştır. İlk olarak, termal allodini ve hiperaljezi, nosiseptif lifler C ve A δ tarafından iletilen uyarılarla ilişkilidir, kantitatif duyusal test (QST) kullanılarak ölçülebilir. Klinik yatak başı pratiğimizde soğuk allodini buz ya da aseton kullanılarak değerlendirilir. İkinci olarak, dinamik mekanik allodini, kapsaisin'e duyarlı olmayan A β mekanoreseptör lifler ve A β lifleri tarafından aracılık edilir ve fırça testi ile değerlendirilir. Son olarak, statik mekanik allodini, A δ nosiseptif lifler tarafından aracılık edilen uyarılarla ilişkilidir ve von Frey monofilamanları kullanılarak değerlendirilir.(5)

Bu çalışmada, baş ağrısı hastalarının demografik, klinik, laboratuvar ve komorbid özellikleri yanında, ağrı duyarlılıkları incelenerek, epizodik migren, kronik migren ve İAKB olan hastaların sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması ve İAKB için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Baş ağrısı bozuklukları, dünya genelinde yaygın olarak görülür. Küresel Hastalık Yüğü (GBD) çalışması, baş ağrısı bozukluklarının insanlarda yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve engellilik yaratan önemli bir sağlık sorunu olduğunu ortaya koymuştur.(1)

Baş ağrıları, çalışma verimliliğini azaltabilir, sosyal ilişkileri etkileyebilir ve kişinin günlük aktivitelerini kısıtlayabilir. Baş ağrısı nedeniyle iş kayıpları, okul devamsızlığı ve sağlık hizmeti kullanımını artabilir. Bu da bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkiler, sosyal sorunlara sebep olur ve toplumda ekonomik bir yük oluşturur.(6)

Migren, dünya çapında her yıl bir milyardan fazla kişiyi etkileyen önemli bir nörolojik bozukluktur. Özellikle genç yetişkinler ve kadınlar arasında yüksek prevalansa sahiptir ve ciddi morbiditeye yol açar. Migren, sadece kişinin sağlığını değil, aynı zamanda ekonomik durumunu, aile ilişkilerini, iş ve okul faaliyetlerini de olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Baş ağrıları nedeniyle çalışma verimliliği azalabilir, sosyal etkileşimler sınırlanabilir ve günlük aktiviteleri kısıtlanabilir. Migren atakları, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde düşüren ve psikolojik olarak etkileyen şiddetli ağrılarla birlikte seyredebilir. Bu yönleriyle migren hem bireyler hem de toplumlar için önemli bir sağlık sorunudur ve tedavi edilmesi veya önlenmesi gereken bir durumdur.(7)

Uluslararası Baş ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması'nın (ICHD-3) tanımlarına göre, migren klinik seyrine bağlı olarak iki ayrı kategoriye ayrılır. İlk kategori, aylık olarak 15 günden az baş ağrısı yaşayan ve en az beş tekrarlayan migren atağına sahip olan epizodik migrendir. İkinci kategori ise aylık olarak en az 15 baş ağrısı günü yaşayan ve en az sekiz günü migren özellikleri taşıyan kronik migrendir.(8)

Her iki migren kategorisi de aşağıdaki ortak özelliklere sahiptir: 1) Aurasız en az beş tekrarlayan migren atağı, 2) Tedavi edilmezse 4-72 saatlik migren süresi, 3) Aşağıdaki baş ağrısı özelliklerinden en az ikisi: tek taraflı, zonklayıcı, orta veya şiddetli yoğunluk veya rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenme, 4) Aşağıdaki semptomlardan en az biri: mide bulantısı ve/veya kusma, fotofobi ve fonofobi.(8)

Kronik migren, epizodik migrenden farklı olarak daha yüksek bir hastalık yükü, daha fazla komorbidite (özellikle psikiyatrik komorbidite), daha fazla genel maliyet ve sağlık hizmeti tüketimi ile ilişkilendirilir. Kronik migren, başağrısı sıklığının ve süresinin artmasıyla karakterizedir ve epizodik migrenin ilerlemesi olarak kabul edilir.(9)

Epizodik migrenin yıllık olarak %2,5 oranında kronik migrene ilerlediği tahmin edilmektedir. Epizodik migren hastalarının erken ve doğru tanı almamaları, etkili tedavi planlarının oluşturulmaması, migrenin kronikleşmesine ve İAKB'ye dönüşümüne yol açabilir. Bu nedenle, tedavideki ana odak noktası, migrenin kronikleşmesini önlemektir. Erken müdahale, uygun tedavi yöntemleri ve migren atağına neden olan tetikleyicilerin belirlenmesi, ilerlemeyi engellemek ve hastaların yaşam kalitesini korumak için önemlidir. Tedavi stratejileri, hastaların ihtiyaçlarına ve migrenin seyrine göre uyarlanmalıdır, böylece migrenin kronikleşmesi ve beraberinde getirdiği yükler en aza indirilebilir.(10)

Kronik migren genel popülasyonda %2 prevalansa sahip olup, migren hastalarının %8'inde görülür.(11) Kronik migren, ağrı, engellilik, yaşam kalitesinde azalma ve sağlık hizmeti kullanımında artış gibi sonuçlara yol açar.(12) Kronik migrenli bireylerin yaklaşık %50'sinde ilaç aşırı kullanım başağrısı görülür. İlaç aşırı kullanımı olan kronik migrenli kişiler, ilaç aşırı kullanımı olmayanlara göre daha düşük yaşam kalitesine, daha fazla sakatlığa ve üretkenlik kayıplarına sahiptir.(13) Bu veriler, kronik migrenin genel popülasyondaki yaygınlığını, ilaç aşırı kullanım başağrısı ile ilişkisini ve ilaç aşırı kullanımının kronik migrenli bireyler üzerindeki olumsuz etkilerini vurgulamaktadır. Kronik migrenin doğru tanı ve yönetimi, ilaç aşırı kullanımının önlenmesi ve etkili tedavi stratejilerinin uygulanması, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve hastalığın getirdiği yükleri azaltmak için önemlidir.(14)

Yüksek başağrısı sıklığı ve orta veya şiddetli başağrısının varlığı, daha sık ağrı kesici kullanımı, daha fazla ağrıya bağlı dizabilite, düşük yaşam kalitesi ve daha fazla anksiyete ve depresyon semptomları ile ilişkilidir.(15) Başağrısı günlerinin artmasıyla birlikte hastalar, baş ağrılarını hafifletmek için daha fazla ağrı kesici ilaç kullanma eğilimindedirler. Bu durum, başağrısı şiddeti ve sıklığının hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebileceğini ve psikolojik semptomların artmasına neden olabileceğini

göstermektedir. Bu bağlamda, başağrısıyla mücadelede tedavi stratejilerinin belirlenmesinde ağrı sıklığı ve şiddetinin dikkate alınması önemlidir.(16)

Migrenin kronikleşmesinde rol oynayan faktörler arasında migren ataklarının sıklığı, ilaç aşırı kullanımı, komorbid ağrı sendromları ve obezite bulunmaktadır. Yapılan birçok çalışma, kronik migrenin beyinde önemli anatomik ve fizyolojik değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. Genel olarak, iki ana mekanizmanın hipereksitabiliteye yol açtığı bildirilmektedir. İlk mekanizma, tekrarlayan ve uzun süreli trigeminal nosiseptif aktivasyonun kalıcı sensitizasyona yol açmasıdır. İkinci mekanizma ise endojen beyin sapı inhibitör kontrolünün azalması ve bu nedenle trigeminal nosiseptif sistemdeki ve serebral korteksteki nöronların daha istikrarsız hale gelmesidir. Migrenin kronikleşmesine katkıda bulunabilecek diğer faktörler arasında hipotalamik hiperaktivite ve zayıf bir serotonerjik sistem yer almaktadır. Bu faktörlerin kombinasyonu, ağrı matriksi bağlantısında değişikliklere ve migrenin kronikleşmesine katkıda bulunabilir.(10)

Çeşitli gözlemsel çalışmalar, migrenin klinik seyirini dört ana kategori altında tanımlamış ve sınıflandırmıştır: klinik remisyon, kısmi klinik remisyon, kalıcı migren ve ilerleyici migren. Bu kategoriler, migrenin farklı seyirlerini ve hastalık süreçlerini ifade etmektedir. Klinik remisyon, migren atağının tamamen ortadan kalktığı dönemi ifade ederken, kısmi klinik remisyon ise migren atağının azaldığı ancak hala belirtiler gösterdiği bir dönemi ifade eder. Kalıcı (persistent) migren ise sürekli başağrısı ve diğer migren semptomlarının var olduğu bir durumu ifade ederken, ilerleyici migren ise migren atağının zamanla şiddetinin arttığı ve semptomların daha sık ve şiddetli hale geldiği bir seyri ifade etmektedir.(17)

Klinik remisyon, migren hastasının uzun bir süre boyunca başağrısı semptomlarından tamamen veya neredeyse tamamen özgür olduğu bir dönemi ifade eder. Birçok çalışmada, migren hastalarında ortalama 1 yıllık bir remisyon süresi olduğu gösterilmiştir.(18) Örneğin, American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) çalışmasında, migren hastalarının yaklaşık %10'u remisyon döneminde olduğunu bildirmiştir.(18) İleri yaş, erkek cinsiyet, daha az başağrısı günü ve allodini yokluğu, başağrısı remisyonu için anahtar faktörler olarak belirlenmiştir. Bu faktörler, migren hastalarının remisyon sürecini etkileyebilir ve başağrısı semptomlarının azalmasına veya tamamen kaybolmasına katkıda bulunabilir.(19)

Kısmi klinik remisyon, migren hastalarının ataklarının sıklık veya şiddet gibi bazı özelliklerinin azaldığı bir durumu ifade eder. Bu durumda, hastalar 1 yıllık bir süre boyunca daha hafif migren özellikleri ve semptomları deneyimler. Epidemiyolojik veriler, migren hastalarının yaklaşık %3'ünün kısmi klinik remisyon döneminde olduğunu göstermektedir. Bu dönemde, migren atakları daha seyrek ve daha hafif olabilir, hastaların yaşam kalitesi biraz daha yüksek olabilir.(20)

Kalıcı migren, migren baş ağrısının yıllarca düzenli olarak devam ettiği ve genellikle dalgalı bir seyir gösterdiği bir durumu ifade eder. Bu durumda, migren atakları sürekli bir şekilde ortaya çıkar, ancak sıklık, yoğunluk ve eşlik eden semptomlar (bulantı, kusma vb.) zaman içinde değişkenlik gösterebilir. Kalıcı migren, migrenin kronik bir formu olarak kabul edilir ve hastaların yaşamlarını uzun süre boyunca etkileyebilir.

İlerleyici (Progressive) migren, migren tipinin en karmaşık ve yüksek morbiditeye sahip klinik seyirlerinden biridir. Zaman içinde baş ağrısı sıklığı artar ve eşlik eden semptomlar, kutanöz allodini (cilt hassasiyeti), mide bulantısı, fotofobi (ışığa duyarlılık), fonofobi (ses duyarlılık) gibi belirtiler görülür. Bu klinik seyirde, migren atağı ve semptomları giderek şiddetlenir ve hastaların yaşam kalitesi önemli ölçüde etkilenir. İlerleyici migrenin yönetimi, uygun tedavi planlaması ve semptomların etkili bir şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir.(17)

Baş ağrısı sıklığı ile migrenin kronikleşmesi arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Yakın tarihli bir sistemik inceleme ve meta-analiz, ayda 10 günden fazla baş ağrısı yaşayanların kronik migrene dönüşme riskinin 5,95 kat arttığını göstermiştir. Ayrıca, aylık baş ağrısı gün sıklığının 5 günden fazla olması durumunda ise bu risk oranı 3.18 olarak bulunmuştur.(21) Kronik migren ve ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrılarını önlemek için ayda 4 günden fazla baş ağrısı yaşayan hastalara migren önleyici ilaçların kullanılması önerilmektedir.(22)

Kutanöz allodini, zararlı olmayan uyaranlara karşı artmış ağrı algısı olarak tanımlanır. Migren hastaları, migren atakları sırasında saç tarama, duş alma, cilde dokunma, tıraş olma veya küpe takma gibi günlük yaygın aktiviteler için ciltte artan bir hassasiyet yaşarlar. Bu klinik özellik, migren hastalarının %63,2'sinde görüldüğü bildirilmiştir. Kutanöz allodini, migrenin kronikleşmesinde hala önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir.(23)

Kutanöz allodini ve migren sıklığı arasındaki ilişkinin olası bir açıklaması, trigeminovasküler yolaktaki nöronların tekrarlayan aktivasyonu ve bu aktivasyonun periakuaduktal gri cevheri içeren ağrı modülasyon yollarının tekrarlayan aktivasyonuna yol açmasıdır. Bu süreç, periakuaduktal gri cevherdeki fonksiyon bozukluğu ve migrenle ilişkili diğer bölgelerdeki nöronal hücre hasarına neden olabilir. Sonuç olarak, migrenin kronikleşmesine katkıda bulunabilir.(24)

Migren ilerlemesinin altında yatan patofizyolojik mekanizma, nöronal aşırı uyarılabilirlik ile ilişkilidir. Bu aşırı uyarılabilirliğe yol açabilecek iki ana mekanizma bulunmaktadır. İlk olarak, migren patogenezinin sorumlu beyin bölgelerindeki nöronların içsel uyarılabilirliğinde artışa neden olan bir süreç olan sensitizasyon mekanizması yer almaktadır. Bu içsel nöronal değişiklik, tekrarlayan nosiseptif aktivasyonun sonucu olarak ortaya çıkabilir. İkinci mekanizma ise endojen beyin sapı inhibitör kontrolünün azalmasıdır. Bu durum, trigeminal nosiseptif sistemde ve serebral kortekste yer alan nöronların uyarılabilirliğinin artmasına yol açabilir.(24)

Migren hastalarında baş ağrısının patogenezinde trigeminal nosiseptif sistemin nöronlarının duyarlılığının artması önemli bir faktördür. Migren atağı sırasında salınan nöropeptitler, trigeminal ganglionlardaki nöronları daha duyarlı hale getirir. Bu süreçte kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) adlı nörotransmitter, nosiseptif terminallerden salınarak önemli bir rol oynar. Bu periferik sensitizasyon, migren baş ağrısının zonklayıcı karakterde olmasından ve rutin fiziksel aktiviteyle baş ağrısının şiddetlenmesinden sorumlu olabilecek bir mekanizma olarak kabul edilmektedir.(25)

CGRP'nin reseptör kompleksine bağlanması, postsinaptik hücrelerde çeşitli sinyal kaskatlarını tetikler. Bu tetikleme, cAMP seviyelerinde artış ve protein kinaz A'nın (PKA) aktivasyonunu içerir. Aktive olan PKA, çeşitli nöronal proteinlerin fosforilasyonuna yol açar. Bu süreç, nöronal iletişimde ve sinir sistemi fonksiyonlarında önemli bir rol oynayan çeşitli hücresel süreçleri etkiler.(25)

Yukarıda bahsedildiği gibi, migren atağının sıklığındaki artış, nörojenik inflamasyonun sıklaşmasına, uzun süreli nöronal aktivasyona ve trigeminal nosiseptif terminallerin duyarlılaşmasına yol açabilir. Bu durum, tekrarlayan CGRP salınımına neden olabilir. CGRP'nin salınımı, trigeminal nosiseptif sistemdeki nöronları daha da duyarlı hale getirerek migren atağının oluşumuna katkıda bulunabilir. Bu süreç, migrenin kronikleşmesi ile ilişkilendirilmiştir.(25)

Periferik trigeminal sistem üzerindeki etkisine ek olarak, trigeminal afferentlerdeki yoğun, tekrarlanan ve sürekli zararlı stimülasyon, merkezi trigeminal nöronların hipereksitabilite durumuna yol açarak merkezi sensitizasyona neden olabılır.(26) Migren atağı sırasında gözlenen kafa derisi ve altında allodini, bu merkezi sensitizasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Allodini ve kronik migren arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Kronik migrenli hastalarda kutanöz allodini prevalansı, göre %40 ila %90 arasında değişmektedir ve episodik migrenli hastalardan daha yüksek bir orandadır.(27)

Aşırı ilaç kullanımı, özellikle migren gibi önceden birincil başağrısı bozukluğu olan hastalarda başağrısının kötüleşmesine neden olur. Bu gözlem, ilaca bağlı başağrısı dönüşümü için trigeminal nosiseptif yolların temel aktivasyonunun gerekliliğini ima etmektedir. Ancak her tür trigeminal nosisepsiyonun ilaç aşırı kullanımına bağlı başağrısı dönüşümüne yol açmadığı belirtilmelidir. İlaç aşırı kullanımıyla ilişkili başağrısı genellikle migren gibi inflamatuvar bir bileşeni olan baş ağrıları ortamında gelişir. Bu klinik gözlem, dönüşüm sürecinde enflamatuvar nosisepsiyonun gereklilik olabileceğini gösterir. Bir sıçan modelinde yapılan bir çalışmada, kimyasal olarak indüklenen meningeal nosisepsiyonun kronik rizatriptan maruziyetiyle birleşmesi, sıçanlarda nosisepsiyonla ilişkili davranışları tetiklemiş ve serebral korteks ve trigeminovasküleryol üzerinde Fos proteininin ifadesini artırmıştır. Bununla birlikte, tek başına kronik rizatriptan maruziyeti Fos ifadesine neden olmamıştır.(28)

Edvinsson ve arkadaşları tarafından önerildiği gibi, tekrarlayan migren atakları sırasında C liflerinin sürekli uyarılması ve ardından Aδ liflerinin ve uydu ganglion hücrelerinin aktivasyonu, trigeminovaskülersistemde nörojenik nöroenflamasyona yol açar ve böylece kronifikasyon sürecini destekler.(29)

Tekrarlayan ve uzun süreli enflamatuvar nosisepsiyon, periferik ve daha sonra merkezi duyarlılaşmaya yol açabilir. Bu nedenle, kronik tekrarlayan enflamatuvar nosisepsiyon ve azalmış beyin sapı modülasyonu kombinasyonu, migrenin ilerlemesine katkıda bulunan potansiyel bir mekanizmadır.(10)

İlaç aşırı kullanım başağrısı (İAKB), daha önceden başağrısı sorunu olan hastalarda, belirli ağrı kesici ilaçların (parasetamol, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar- NSAİİ, asetilsalisilik asit), ergotaminler, triptanlar, opioidler, kombine ilaçların (barbitürat veya opioid içeren) veya diğer analjezik ilaçların düzenli ve uzun

sürelili kullanımı sonucunda ortaya çıkan ikincil bir başağrısıdır. İAKB, başağrısı sorunu yaşayan kişilerde en az 3 ay boyunca devam eden bir durumdur.(30)

İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı (İAKB), dünya genelinde yaygın olarak görülen ve önemli bir sağlık sorunu olan bir başağrısı bozukluğudur. Küresel Hastalık Yüğü (GBD) araştırmalarına göre, İAKB dünyada 60 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Küresel düzeyde yapılan araştırmalar, İAKB'nin insanlarda yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediğini ve dünya çapında dizabiliteye sebep olan hastalıklar arasında ilk 20 neden arasında yer aldığını göstermektedir.(31)

GBD çalışmaları, İAKB'nin engellilik nedeniyle yaşam yıllarının kaybedilmesine yol açan hastalıklar arasında yer aldığını ortaya koymuştur. İAKB, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ve günlük işlevselliği kısıtlayan bir başağrısı bozukluğudur. Bu hastalık, ağrı kesici ilaçların aşırı ve sürekli kullanımı sonucu ortaya çıkar. İronik bir şekilde, aşırı ilaç kullanımı başağrısının kötüleşmesine ve daha sık baş ağrılarının ortaya çıkmasına neden olur, bu da hastaların daha fazla ilaç kullanmasına yol açar ve bir kısır döngü oluşturur.(32)

İAKB'nin önemli bir sağlık sorunu olmasının yanı sıra, tedavi edilmesi de zorluklar içerir. İlaç aşırı kullanımıyla ilişkili başağrısı bozukluğunu tedavi etmek için ilaçların azaltılması ve altta yatan başağrısına yönelik uygun bir tedavi planının oluşturulması gerekmektedir. Bu süreçte, hastaların ilaç kullanımını azaltmaları ve alternatif tedavi yöntemlerine yönelmeleri teşvik edilmelidir. Ayrıca, hastalara eğitim verilerek, baş ağrılarını yönetme becerilerinin geliştirilmesi önemlidir.(33)

İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı (İAKB) ve migren birlikteliği oldukça yaygındır. İAKB, genellikle kronik başağrısı olan hastalarda sıkça görülür ve epizodik başağrısının kronik başağrısına dönüşümünde önemli bir faktör olarak kabul edilir.(2) Bu durum, migren hastalarında ilaç aşırı kullanımının başağrısının kötüleşmesine ve sıklaşmasına yol açabileceğini göstermektedir. İAKB'nin migrenin kronikleşmesindeki rolü, başağrısı bozukluklarının patofizyolojisini anlamak açısından önemli bir araştırma konusudur. Bu ilişkinin daha iyi anlaşılması, etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

İAKB, ciddi engelliliklere, yeni sağlık problemlerine ve sağlık sistemine önemli bir yük getirebilmektedir. İAKB'nin ciddi engellilik oluşturması, başağrısı nedeniyle günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması ve iş verimliliğinin azalması gibi

faktörlerle ilişkilidir. Şiddetli baş ağrıları, kişinin iş performansını olumsuz etkileyebilir, sosyal ilişkileri zorlaştırabilir ve yaşam kalitesini düşürebilir. Bu durum, bireylerin iş kayıplarına, okul devamsızlığına ve sağlık hizmeti kullanımının artmasına yol açabilir.(34)

İAKB ayrıca yeni sağlık problemlerinin ortaya çıkmasına da neden olabilir. Uzun süreli ilaç kullanımı, yan etkilerin ve ilaç toleransının gelişmesine yol açabilir. Bu durum, kişinin daha fazla ilaç kullanımına ve ilaçların etkinliğinin azalmasına sebep olabilir. Ayrıca, İAKB'nin tedavisinde kullanılan ilaçlar da potansiyel yan etkileri olan maddeler içerebilir.(35)

Sağlık sistemine ve ekonomiye gelince, İAKB önemli bir yük oluşturabilir. İlaç kullanımının artmasıyla ilgili maliyetler, ilaç tedavisi, doktor muayeneleri, tetkikler ve diğer sağlık hizmetlerinin gerekliliği gibi faktörler, sağlık sistemine ek bir yük getirebilir. Ayrıca, İAKB' nin neden olduğu engellilik ve iş kayıpları, ekonomik kaynakların kullanımında da etkili olabilir.(36)

Bu nedenle, İAKB'nin önlenmesi ve etkili tedavi stratejilerinin uygulanması büyük önem taşır. İlaç kullanımının kontrollü bir şekilde yapılması, ilaçların uygun endikasyonlarla ve belirlenen dozajlarda kullanılması, hasta eğitimi ve multidisipliner yaklaşımlar gibi stratejiler, İAKB'nin etkilerini azaltmada etkili olabilir. Ayrıca, İAKB'nin farkındalığını artırmak ve toplumda ilgili sağlık sorunları konusunda bilinç oluşturmak da önemlidir.(37)

Yapılan araştırmalara göre, İAKB'nin kişi başına yıllık maliyetleri, migrenin maliyetinden yaklaşık 3 kat daha fazla ve gerilim tipi baş ağrısının maliyetinden 10 kat daha fazla olabilmektedir. Bu durum, İAKB'nin sağlık hizmetleri, ilaç harcamaları ve iş kayıpları gibi alanlarda önemli bir ekonomik yük oluşturduğunu göstermektedir.(38)

Bu nedenle, İAKB'nin yönetimi ve tedavisi hem bireysel sağlık hem de ekonomik açıdan büyük önem taşımaktadır. İlaç kullanımının kontrol altında tutulması, uygun tedavi stratejilerinin uygulanması ve hasta eğitiminin önemi vurgulanmalıdır. Ayrıca, İAKB'nin toplumda farkındalığının artırılması ve erken müdahalenin teşvik edilmesi de ekonomik yükün azaltılmasına yardımcı olabilir.

İlaç aşırı kullanım baş ağrısı (İAKB) dünya çapında kadınlar arasında daha sık görülen bir hastalıktır, kadın-erkek oranı yaklaşık 4:1 olarak bildirilmektedir.

İAKB'nin en yüksek prevalansı genellikle 50-60 yaş aralığındaki hastalarda gözlenmektedir, çocuklarda ise prevalansı %0,3 ile %1 arasında değişmektedir.(32)

İAKB'nin risk faktörleri arasında düşük sosyoekonomik düzey, stres, obezite, fiziksel inaktivite ve günlük sigara kullanımı gibi faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler, İAKB'nin gelişme olasılığını artıran etmenler olarak tanımlanmaktadır. Düşük sosyoekonomik düzeyde yaşayan bireyler, stresli yaşam koşullarına maruz kalanlar ve obezite sorunu olan kişiler İAKB açısından daha yüksek risk altındadır. Ayrıca, düzenli olarak sigara kullanımı ve fiziksel aktivitenin yetersiz olması da İAKB'nin ortaya çıkma riskini artırmaktadır.(39)

Ağrı kesici kullanım sıklığı ile İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı (İAKB) arasındaki ilişki karmaşık bir konudur. Klinik çalışmalar, ilaç aşırı kullanımı olan bazı migren hastalarında kronik başağrısı gelişmediğini, ancak bazı hastalarda ise ilaç aşırı kullanımının sık başağrılarına neden olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, ilaç aşırı kullanımı İAKB'nin oluşması için tek bir neden değildir ve diğer faktörlerin de etkisi vardır.(40)

İlaç aşırı kullanımı, başağrısının sıklığına ve süresine bağlı olarak başağrısı bozukluklarının kronikleşmesine katkıda bulunabilir. Bazı migren hastaları düzenli olarak ağrı kesici ilaçlarını kullanmalarına rağmen, başağrılarının sıklığı ve şiddeti kontrol altında tutulabilir. Bununla birlikte, bazı hastalarda ilaç aşırı kullanımı, başağrılarının sıklaşmasına ve kronikleşmesine neden olabilir.

İlaç aşırı kullanımına yol açan faktörler arasında migrenin başağrısı tedavisinde aşırı veya yanlış kullanımı, reçetesiz satılan ağrı kesicilerin aşırı tüketimi ve bazı kombinasyon ilaçlarının uzun süreli kullanımı sayılabilir. Bununla birlikte, İAKB'nin gelişimi için sadece ilaç aşırı kullanımının yeterli olmadığı ve başağrılarının altında yatan temel nedenlerin de dikkate alınması gerektiği unutulmamalıdır.(35)

Tüm başağrısı ilaçları İAKB geliştirme potansiyeline sahiptir. Bunlar arasında triptan ve ergot alkaloidleri gibi migrene özgü ilaçlar, NSAİİ, parasetamol, kombine analjezikler, opioid ve barbituratlar gibi başağrısı tedavisine özgü olmayan diğer ağrı kesici ilaçlar yer almaktadır.(33) Migren ataklarının tedavisi için triptanları aşırı kullanan hastalar, basit analjezikleri aşırı kullanan hastalara kıyasla İAKB geliştirmeye daha yatkındır.(41)

Başağrısı bozukluklarının patofizyolojisi ve etyolojisi karmaşıktır ve birçok faktörün bir araya gelmesiyle meydana gelebilir. İlaç aşırı kullanımının etkisi, başağrısı sıklığı, ilaç seçimi, dozaj ve diğer bireysel faktörlerle etkileşim içindedir. Bu nedenle, İAKB'nin yönetimi ve önlenmesi için bireysel değerlendirme ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi önemlidir.(42)

Birçok hasta semptomatik ilaçların aşırı kullanımının başağrısı sıklığının artmasına ve İAKB'e neden olacağını bilmemektedir. İAKB'ı önlemenin en etkili yolu risk altındaki hastaları belirlemek ve akut ilaç kullanımı hakkında onları eğitmektir. İAKB'nin önlenmesinde hasta eğitimi önemli bir rol oynamaktadır. Hasta bilgilendirme broşürleri veya bilişsel davranışçı terapiye dayalı grup terapisi gibi yöntemler, hastaların ilaç aşırı kullanımının risklerini anlamalarını ve başağrısı tedavisinde uygun yaklaşımları benimsemelerini sağlamada etkili olabilir. Bu şekilde, İAKB'nin önlenmesi ve başağrısı yönetiminin daha etkili hale getirilmesi mümkün olabilir.(43)

Aşırı ilaç kullanımının, epizodik migrenden kronik migrene geçişte değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, aşırı ilaç kullanımının gelişimini tanımak ve önlemek, migren yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu konuda farkındalık oluşturmak, hastaları uygun ilaç kullanımı konusunda bilgilendirmek ve alternatif tedavi yöntemlerini değerlendirmek, kronik migrenin önlenmesi veya tedavi edilmesinde etkili olabilir. Bu şekilde, migrenin kronikleşmesi riski azaltılabilir ve hastaların yaşam kalitesi artırılabilir.(22)

Epidemiyolojik araştırmalar, psikiyatrik komorbiditelerin, epizodik başağrısının kronik başağrısına dönüşmesi için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.(44) Psikiyatrik komorbiditelerin, başağrısı bozukluklarının seyrini etkileyebileceği bilinmektedir. Örneğin, depresyon veya anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik sorunların varlığı, başağrısı hastalarında tedaviye yanıtın zayıf olmasına ve nüks riskinin artmasına neden olabilir. Bu durum, başağrısı ve psikiyatrik bozuklukların birbirini etkileyebileceğini ve tedavi yaklaşımlarının buna göre şekillendirilmesi gerektiğini göstermektedir.(45) Yapılan çalışmalarda, İAKB hastalarının birçoğunda depresyon veya anksiyete belirtilerinin varlığı saptanmıştır. Bu durum, İAKB'nin sadece fiziksel bir rahatsızlık olmadığını, psikolojik faktörlerle de ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, İAKB tedavisinde sadece başağrısı

semptomlarına odaklanmanın yanı sıra, psikiyatrik bozuklukların da dikkate alınması önemlidir.(46) Bu bulgular, başağrısı tedavisinde psikolojik faktörlerin de dikkate alınmasını ve gerekirse uygun tedavi yaklaşımlarının uygulanmasını gerektirmektedir. Bu bağlamda biz de çalışmaya katılan hastalarda Beck depresyon ölçeği ve Beck anksiyete ölçeği kullanarak, eşlik eden anksiyete ya da depresyon düzeylerini belirlemek istedik.

2.1. Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması (ICHD-3)

Hekimler arasında ortak bir dilin ve standardizasyonun sağlanması için hastalıkların sınıflandırılması önemlidir. Başağrısı sınıflandırması, Uluslararası Başağrısı Topluluğu (IHS) tarafından 1988 yılında yapılmıştır ve en iyi sınıflandırılmış nörolojik hastalıklardan biri haline gelmiştir. Bu sınıflandırma daha sonra 2004 yılında ICHD-II (Uluslararası Başağrısı Sınıflandırması-II) ve 2018 yılında ICHD-III (Uluslararası Başağrısı Sınıflandırması-III) olarak güncellenmiş ve yayınlanmıştır. Günümüzde kullanılan ICHD-III sınıflandırmasında başağrıları üç bölüm altında sınıflandırılmaktadır: 1. Primer (Birincil) Başağrıları, 2. Sekonder (İkincil) Başağrıları, 3. Kranial Nöropatiler ve Diğer Yüz Ağrıları ve Diğer Başağrıları.(8)

ICHD-III sınıflandırmasına göre başağrıları şu şekilde kategorize edilmektedir:(8)

1. *“Primer (Birincil) Başağrıları: Bu kategori, başağrısının temel bir hastalık durumu olarak ortaya çıktığı durumları içerir.*
 - *Migren: Aurasız migren, auralı migren ve kronik migren gibi alt tiplere ayrılır.*
 - *Gerilim tipi başağrısı: Epizodik gerilim tipi başağrısı ve kronik gerilim tipi başağrısı olarak sınıflandırılır.*
 - *Trigeminal otonomik sefalaljiler (TOS); Küme-tipi başağrısı: Epizodik ve kronik küme başağrısı alt tipleri bulunur. Paroksizmal hemikraniya, Kısa süreli tek taraflı nevraljiform başağrısı atakları (SUNCT, SUNA), Hemikraniya kontinua*
 - *Diğer primer başağrıları: Primer öksürük başağrısı, Primer egzersiz başağrısı, Cinsel aktivite ile ilişkili primer başağrısı, Primer gök gürültüsü*

başağrısı, Soğuk uyaran başağrısı, Eksternal bası başağrısı, Primer splanicı başağrısı, Numuler başağrısı

2. *Sekonder (İkincil) Başağrıları: Bu kategori, başağrısının bir altta yatan başka bir hastalık veya durumun sonucu olarak ortaya çıktığı durumları içerir.*
3. *Kraniyal Nöropatiler ve Diğer Yüz Ağrıları ve Diğer Başağrıları: Bu kategori, yüz ağrısı ve diğer nadir başağrıları içerir.”*

2.2. Migren

2.2.1. Migren epidemiyolojisi

Migren, dizabilitesi ve ekonomik yükü fazla olan birincil başağrısı bozukluklarından biridir(47) ve dünya çapında engelliliğin önde gelen nedenlerinden biridir.(48) 2013 yılında, dünya genelinde engellilik nedeniyle kaybedilen yıllar açısından altıncı sırada yer almıştır.(48) Batı ülkelerinde, yetişkinler arasında migrenin 1 yıllık prevalansı yaklaşık olarak %12'dir.(17) Migren, bireylerin günlük yaşam aktivitelerini etkileyebilen şiddetli başağrısı ataklarına ve çeşitli semptomlara neden olabilir. Bu durum, hastaların iş ve sosyal yaşamlarını olumsuz etkileyebilir ve yaşam kalitesini düşürebilir. Ek olarak, migren tedavisi ve yönetimi için harcanan sağlık kaynakları da önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Migrenin bu şekilde yaygın olması, erken teşhis, etkili tedavi ve önleme stratejilerinin önemini vurgulamaktadır.(20)

2015 yılında yapılan küresel hastalık yükü çalışması, migrenin kadınlarda erkeklere göre 2 ila 3 kat daha sık görüldüğünü ve her iki cinsiyette de prevalansının 30-39 yaş arasında en yüksek olduğunu göstermektedir.(31) Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan popülasyon çalışmalarında, kadınlarda 1 yıllık migren prevalansının %18, erkeklerde ise %6,4 olduğu tespit edilmiştir. Ancak, migren prevalansı yaşla birlikte önemli ölçüde değişmektedir.(20) Migrenin prevalansı orta yaşta (35-39 yaş) en yüksek noktaya ulaşırken, çocuklar, ergenler ve yaşlılarda daha düşük bir prevalans görülmektedir.(6, 47)

Migren, hastaların yarısında 20 yaşından önce başlamasına rağmen, bazı durumlarda daha erken yaşlarda da ortaya çıkabilir. Örneğin, infantil kolik migren

belki de en erken belirti olarak kabul edilebilir ve bu durum bebeklik döneminde görülebilir.(49)

Puberteden önce, migren erkeklerde kızlara göre daha sık görülebilir. Ancak, puberteden sonra migren prevalansı kadınlarda önemli ölçüde artar. AMPP çalışması, 12 ila 19 yaş arasındaki bireylerde migren prevalansını %6,3 olarak bulmuştur (erkeklerde %5,0, kızlarda %7,7).(47)

Türkiye'de yapılan bir araştırmada, okul çağındaki çocuklar (6-17 yaş) arasında 1 yıllık migren prevalansının %26 olduğu bildirilmiştir (%7 kesin migren, %19 muhtemel migren).(50) Öte yandan, ABD'de yapılan bir araştırmada ergenlerde 1 yıllık migren prevalansı %6 olarak bildirilmiştir. Bu araştırmada, muhtemel migreni olanlar dahil edilmemiştir, yani sadece kesin migren vakaları değerlendirilmiştir.(47)

Yaşlı kişilerde (60 yaş ve üzeri), migren prevalansı genellikle daha düşüktür ve genellikle %3 ila %6 aralığında bildirilmektedir. Bu yaş grubunda migren sıklığı, genç ve orta yaşlı yetişkinlere kıyasla azalma eğilimi göstermektedir.(20)

Migren prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterebilir. Örneğin, 2016 Lancet Global Hastalık Yüğü (GBD) çalışmasına göre, migrenin en yüksek prevalansı Nepal' de ve en düşük prevalansı ise Çin'de bildirilmiştir.(6) Nepal' deki yüksek yaygınlık, yüksek rakımda yaşamakla ilişkilendirilebilir.(51) Bununla birlikte, migren prevalansı etnik kökenle de ilişkili olabilir. ABD merkezli bir çalışmada, beyaz insanlarda siyah insanlara kıyasla nispeten daha yüksek bir migren prevalansı tespit edilmiştir. Ancak, bu durum her zaman geçerli olmayabilir ve farklı coğrafi bölgelerde ve popülasyonlarda farklılık gösterebilir.(20)

Son otuz yılda migrenin küresel prevalansı önemli ölçüde artmıştır. 2019 Küresel Hastalık Yüğü (GBD) çalışmasına göre, dünya genelinde migrenin prevalansı 1990 yılında 721,9 milyon iken, 2019 yılında 1,1 milyar olarak rapor edilmiştir.(52) Bu, küresel yaşa göre standartlaştırılmış yaygınlık oranının %1,7 arttığını ve engellilikle yaşanan yıllarda (YLD'ler) yüzde değişimin %1,5 olduğunu göstermektedir. Ayrıca, yaşa göre standartlaştırılmış YLD oranı da 1990 yılında 517,6 iken 2019 yılında 525,5'e yükselmişti.(52) Bu veriler, migrenin küresel yükünün arttığını ve migrenin sağlık etkilerinin önemini vurgulamaktadır.

Migren, 2016 DALY (sakatlığa göre ayarlanmış yaşam yılı) listesinde nörolojik hastalıklar arasında engelliliğe sebep olan ikinci hastalık olarak sınıflandırılmıştır.(53)

Yapılan çalışmalar, Amerika Birleşik Devletleri'nde migrenin ekonomik yükünün migreni olmayan hastalara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Migren hastalarının sağlık hizmetlerine olan ihtiyaçları, tedavi maliyetleri, iş gücü kaybı ve yaşam kalitesindeki düşüş gibi faktörler, migrenin ekonomik etkisini artırmaktadır.(54)

Sosyo-demografik indeks (SDI) ile migrenin yaşam yılını kaybetme (YLD) oranı arasında açık bir ilişki bildirilmemiştir, bu nedenle sosyoekonomik durum ile migren yükü arasındaki ilişki net değildir. Diğer bir deyişle, SDI düzeyi yüksek olan bölgelerde migrenin daha fazla veya daha az yaygın olduğuna dair kesin bir sonuç çıkarılamamaktadır. Migrenin etkilediği kişilerin sosyoekonomik faktörler açısından da dikkate alınması önemlidir, ancak bu faktörlerin migren yükü üzerindeki etkisi daha fazla araştırma gerektirmektedir..(52)

Migren, aile birimi üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Bir internet tabanlı nüfus araştırmasında, migreni olan kişilerin yarısı, migreni olmayan kontrollere kıyasla aile etkinliklerine katılımın azaldığını ve migren olmayanlara göre daha az iyi bir eş veya ebeveyn olduklarını bildirmiştir (52). Migrenin ayrıca toplumda mali bir yükü bulunmaktadır ve yıllık maliyetinin 20 milyar ABD dolarını aştığı tahmin edilmektedir.(55)

Epizodik migreni olan kişilerde yıllık kronik migren insidansı %2.5-3.0 arasındadır.(11, 56)

Kronik migrenin popülasyon prevalansı yaklaşık %2 iken, migrenli hastaların yaklaşık %8'inde kronik migren mevcuttur. Kronik migrenin gelişme riskini artıran birçok değiştirilebilir risk faktörü bulunmaktadır, bunlar arasında yüksek atak sıklığı (haftada 1-2), akut ilaçların aşırı kullanımı, kafein tüketimi, horlama, obezite ve migren ataklarının yetersiz akut tedavisi sayılabilir.(57) Kadın cinsiyet, allodini, kafa travması, düşük sosyoekonomik durum, depresyon, anksiyete ve eşlik eden ağrı bozuklukları da kronik migren için risk faktörleri arasındadır. Bu risk faktörlerinin tanınması ve yönetimi, kronik migreni olan kişilerin belirlenmesi açısından önemlidir. Kronik migreni olan bireylerde, epizodik migreni olanlara kıyasla sağlıklı yaşam

kalitesinin önemli ölçüde azaldığı, günlük aktivitelere katılımın azaldığı ve tıbbi komorbiditelerin daha yaygın olduğu gözlemlenmektedir.(56)

Kronik migren, epizodik migrene kıyasla daha sık sağlık kaynaklarının kullanımıyla ilişkilendirilir. Kronik migreni olan bireyler, birinci basamak hekimlerine, uzmanlara ve acil servislere daha sık ziyaretlerde bulunur. Ayrıca, kronik migrenli hastalar epizodik migrenli hastalara kıyasla daha sık hastaneye yatırılır, hastanede tedavi edilir ve daha fazla tanısal teste tabi tutulurlar.(58)

Kronik migreni olan bireylerin yalnızca %41'i durumlarıyla ilgili bir sağlık kuruluşuna başvururken, bu kişilerin yalnızca %25'i doğru teşhis alır.(59) Hatta doğru teşhis konulanların bile yarısından fazlasına akut veya koruyucu tedavi önerilmez. Bu durum, kronik migrenin tanısının atlanabileceğini ve uygun tedaviye erişimin kısıtlı olabileceğini göstermektedir. Kronik migreni olan kişilerin sağlık hizmetlerine erişimlerinin ve doğru tanı ve tedaviye yönlendirilmelerinin önemi vurgulanmalıdır.(3)

Genel popülasyonda kronik migreni olan bireylerin en az %50' si aşırı miktarda akut ilaç kullanmaktadır. Aşırı ilaç kullanımıyla mücadele etmeyen kronik migrenli bireyler, aşırı ilaç kullanmayanlara kıyasla daha düşük bir yaşam kalitesine, daha fazla sakatlığa ve daha fazla üretkenlik kaybına sahiptir. Bu durum, aşırı ilaç kullanımının kronik migrenli bireyler üzerindeki olumsuz etkilerini vurgulamaktadır.(60) Aşırı ilaç kullanımının önlenmesi ve uygun tedavi yöntemlerinin kullanılması, kronik migrenli bireylerin yaşam kalitesini artırmak ve sağlıklı bir şekilde günlük aktivitelere katılımlarını sağlamak açısından önemlidir.

2.2.2. Migren sınıflaması ve tanı kriterleri

Migren, auralı ve aurasız olarak sınıflandırılır.

“Aurasız migren

Tanımlama: *Ataklar halinde ortaya çıkar ve 4-72 saat sürebilir. Baş ağrısının tipik özellikleri şunlardır: tek taraflı lokalizasyon, zonklayıcı karakter, orta veya ağır şiddet, fiziksel aktivite ile ağrı şiddetinde artış, bulantı ve/veya kusma, fotofobi ve fonofobi eşlik etmesi.(61)*

Tanı kriterleri:(61)

A. B-D maddelerini karşılayan en az 5 atak

B. Başağrısı ataklarının süresi 4-72 saat arasında (tedavi edilmemiş veya tedavisi başarısız olmuşsa). C. Başağrısı aşağıdaki dört özelliğin en az ikisini karşılar:

- 1. Tek taraflı yerleşim.*
- 2. Zonklayıcı karakter.*
- 3. Orta veya ağır şiddetli ağrı.*
- 4. Rutin fiziksel aktivite (örneğin yürüme veya merdiven çıkma) ile artış veya fiziksel aktiviteden kaçınmaya neden olma.*

D. Başağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri görülür:

- 1. Bulantı ve/veya kusma.*
- 2. Fotofobi ve fonofobi.*

E. Başağrısı başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz.”

“Auralı Migren:

Auralı migren, genellikle migren başağrısı fazından önce veya başağrısı fazıyla birlikte aşamalı olarak gelişen, tekrarlayıcı ataklarda görülen tamamen geri dönüşümlü görsel, duyuşsal, konuşma ve/veya dil, motor, beyin sapı veya retinal semptomları içeren bir başağrısı bozukluğudur. Bu tür migren atakları genellikle 5-20 dakika sürer.(61)

Tanı kriterleri:(61)

A. B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak

B. Aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü aura semptomlarından biri veya daha fazlası:

- 1. Görsel*
- 2. Duyusal*
- 3. Konuşma ve/veya dil*
- 4. Motor*
- 5. Beyin sapı*

6. *Retinal*

C. Aşağıdaki altı özellikten en az üçü:

7. *En az bir aura semptomunun aşamalı olarak ≥ 5 dakikada yayılması*
8. *Ardışık olarak görülen iki veya daha fazla aura semptomu*
9. *Her bir aura semptomunun 5-60 dakika sürmesi*
10. *En az bir aura semptomunun tek taraflı olması*
11. *En az bir aura semptomunun pozitif nitelikte olması*
12. *Aura ile baş ağrısı eşlik etmesi veya aurdan sonra 60 dakika içinde baş ağrısının oluşması*

D. Baş ağrısı başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz.”

Auralı migrenler, merkezi sinir sistemiyle ilişkili tamamen geri dönüşlü duyuşal, görsel veya diğer semptomlara sahip olan migren ataklarıdır. Aura genellikle migren başlangıcından önce başlar, ancak baş ağrısı başladığında veya baş ağrısı sonrasında da ortaya çıkabilir. Migren hastalarında en yaygın olarak görülen aura tipi görsel auradır, ardından duyuşal bozukluklar gelir ve daha nadir durumlarda konuşma bozuklukları görülebilir.(62)

Görsel aura, auralı migren hastalarının %90'ından fazlasında görülebilir ve biçimsiz ışık parlamaları (kıvılcım fotopsisi), kısmi görme kaybı (skotom) veya fortifikasyon fenomeni (teikopsi) şeklinde ortaya çıkabilir. Bunun yanı sıra, hastalar tarafından tanımlanabilen diğer çeşitli görsel belirtiler arasında parıldama, dalgalanmalar veya ısı dalgaları yer alabilir. Metamorfopsi, mikropsi, makropsi ve mozaik görme gibi karmaşık görsel algı bozuklukları da görülebilir.(62) -

Paresteziler, auralı migren hastalarının ikinci en yaygın duyuşal semptomudur ve genellikle görsel aurayla birlikte ortaya çıkar. Paresteziler genellikle el ve çevresel bölgelerde (kol, dil, dudaklar gibi) his kaybı olarak hissedilir ve iki taraflı olabilir. Paresteziler genellikle ilerler ve bir vücut bölgesinden diğerine yayılabilir.(63)

Auraya eşlik eden diğer semptomlar arasında afazi (konuşma bozukluğu) yer alır, ancak bu semptom en nadir görülen auralı migren semptomlarından biridir. Beyin sapı işlev bozukluğunu yansıtan semptomlar da (örneğin, vertigo, dizartri, ataksi, diplopi) migren atakları sırasında ortaya çıkabilir. Yüksek kortikal fonksiyon bozuklukları (apraksi, agnozi gibi) ise migren atakları sırasında nadiren görülür.(64)

Migren genellikle ağrı başlamadan saatler veya günler önce prodromal semptomlarla başlar. Prodromal dönem, migren atağının yaklaştığını haber veren belirtilerdir. En yaygın prodromal semptomlar arasında yorgunluk, konsantrasyon eksikliği ve ense sertliği bulunur. Bununla birlikte, migren öncesinde diğer psikolojik belirtiler (anksiyete, depresyon, sinirlilik), uyku düzeninde değişiklikler, nörolojik belirtiler (fotofobi gibi), kranial parasempatik belirtiler (gözyaşı akması gibi) ve genel belirtiler (örneğin, esneme, sık idrara çıkma, mide bulantısı, ishal) de ortaya çıkabilir.(65)

Migren baş ağrısı hastalar tarafından genellikle tek taraflı (%60), zonklayıcı karakterde (%50) ve fiziksel aktivite (%90) veya baş hareketi ile şiddetlenen bir şekilde rapor edilir.(8)

Çoğu hastada migren atakları sırasında baş ağrısı en az orta veya şiddetli düzeydedir. Migren baş ağrısı süresi yetişkinlerde 4 ila 72 saat ve çocuklarda 2 ila 48 saat arasında değişebilir. Ağrı herhangi bir baş bölgesini tutabilir, özellikle posterior servikal ve trapezius bölgeleri sıklıkla etkilenir. Hastaların %75'inde migren ataklarına boyun ağrısı da eşlik eder.(66) Hastaların %50'sinde kranial otonomik belirtiler de ataklara eşlik eder. Baş ağrısı herhangi bir saate denk gelebilir, ancak genellikle uyku sırasında, uyanmaya yakın veya sabah kalktıktan sonra daha sık görülür.(67)

Migren atakları sırasında hastalar genellikle fotofobi (%94), fonofobi (%91), baş dönmesi (%72), anoreksiya, ve mide bulantısı gibi semptomlar yaşarlar.(68) Kusma ise atakların yaklaşık üçte birinde görülürken, ishal hastaların %16'sında görülebilir. Hastaların yaklaşık %70'inde aura dışı görsel semptomlar, yaklaşık üçte birinde ise osmofobi veya hiperozmi (koku hassasiyeti) görülür.(69) Ayrıca hastaların %70'inden fazlasında kutanöz allodini (cilde ağrılı olmayan uyanlarla ağrı algısı) bulunur.(70)

Postdromal faz, baş ağrısının sona erdiği anda başlayan ve kişinin tamamen normal hissettiği zamana kadar devam eden bir dönemdir. Migreni olan bireylerin yaklaşık %80'inde görülür ve genellikle 12 saatten daha kısa sürer. Ancak, hastaların yaklaşık %12'sinde bu faz 24 saatten daha uzun sürebilir. Bu aşamada en yaygın semptomlar arasında halsizlik, yorgunluk, uyku hali, konsantrasyon güçlüğü, fotofobi, sinirlilik ve mide bulantısı yer alır.(71)

“Beyin sapı auralı migren:

Tanımlama: *Beyin sapından kaynaklandığı açıkça belirgin aura semptomları olan, ancak motor kuvvetsizliğin görülmediği migren.*

Tanı kriterleri:(61)

A. 1.2 Auralı migren kriterlerini karşılayan ataklar ve aşağıdaki B kriterini karşılayan aura semptomları

B. Aşağıdaki belirtilen tamamen geri dönüşümlü beyin sapı semptomlarının en az ikisinin olması:

1. *Dizartri (konuşma bozukluğu)*
2. *Vertigo (baş dönmesi)*
3. *Tinnitus (kulak çınlaması)*
4. *Hipoakuzi (işitme azalması)*
5. *Diplopi (çift görme)*
6. *Duysal defisite bağlanamayan ataksi (koordinasyon bozukluğu)*
7. *Bilinç düzeyinde azalma (Glasgow Koma Skalası ≤ 13)*

C. Motor veya retinal semptomların bulunmaması.”

“Hemiplejik migren: *Motor güçsüzlükle seyreden auralı migren tipidir.*

Tanı kriterleri: (61)

A. Auralı migren kriterlerini karşılayan ataklar ve aşağıdaki B kriterini karşılayan aura semptomları

B. Aşağıdaki kriterlerin her ikisini içeren aura:

1. *Tamamen geri dönüşümlü motor güçsüzlük*
2. *Tamamen geri dönüşümlü görsel veya duysal semptomlar ve/veya konuşma/dil semptomları Motor semptomlar genellikle 72 saatten kısa sürse de bazı hastalarda motor güçsüzlük haftalarca devam edebilir.”*

Familyal hemiplejik migren (FHM) : Geçici tek taraflı motor zayıflığın eşlik ettiği migren atakları ile karakterizedir.(72) FHM için tanımlanan genler, sinaptik terminallerde glutamat mevcudiyetini modüle eden ve böylece nöronal uyarılabilirliği artıran proteinleri kodlar. FHM'nin üç farklı tipi vardır.

FHM tip 1 (FHM1), 19p13 kromozomunda yer alan CACNA1A genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu gen, sinapslarda nörotransmitter salınımını kontrol eden voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa-1 alt birimini kodlar. FHM1 mutasyonları,

sinaptik yarıktan glutamatın düzensiz salınımına veya azaltılmış geri alımına neden olarak hiperekstatör nörotransmisyonu tetikler.(72)

FHM tip 2 (FHM2), 1q23 kromozomunda yer alan ATP1A2 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu gen, yetişkinlerin glial hücrelerinde eksprese edilen ve sinaptik yarıktan glutamat geri alımına yardımcı olan Na/K⁺-ATPaz'in alfa-2 alt birimini kodlar. FHM2 mutasyonları da sinaptik yarıktan glutamatın düzensiz salınımına veya azaltılmış geri alımına yol açar.(72)

FHM tip 3 (FHM3), 2q24 kromozomunda yer alan SCN1A genindeki bir mutasyondan kaynaklanır. Bu gen, voltaj kapılı sodyum kanallarının alfa1 alt birimini kodlar. FHM3 mutasyonları, eksitatör nöronların düzensiz ateşlenmesine neden olur.(72)

“Tanı kriterleri:(61)

A. 1.2.3 Hemiplejik migren kriterlerini karşılayan ataklar

B. Birinci veya ikinci dereceden akrabaların en az birinde 1.2.3 Hemiplejik migren kriterlerini karşılayan atak öyküsü

Sporadik hemiplejik migren (SHM), birinci veya ikinci dereceden hiçbir akrabasında motor güçsüzlükle seyreden auralı migren öyküsünün tespit edilmediği, motor güçsüzlükle seyreden auralı migren olarak tanımlanan bir durumdur.

Tanı kriterleri:(61)

A. 1.2.3 Hemiplejik migren kriterlerini karşılayan ataklar

B. Birinci veya ikinci dereceden hiçbir akrabada Hemiplejik migren kriterlerini karşılayan atak öyküsünün bulunmaması

Epidemiyolojik çalışmalar, sporadik hemiplejik migrenin ailesel hemiplejik migrenle benzer sıklıkta ortaya çıktığını göstermektedir. Sporadik hemiplejik migren atağı, genetik bir yatkınlık olmaksızın ortaya çıkar ve klinik özellikleri ailesel hemiplejik migren atağıyla benzerlik gösterir.

Retinal migren, migren baş ağrısıyla ilişkilendirilen ve monooküler (bir gözle ilgili) sintilasyonlar (parlama, ışıldama), skotomlar (görme kaybı alanları) veya körlük gibi görsel bozukluklarla seyreden tekrarlayan ataklardır.

Retinal migrenin belirtileri genellikle tek bir gözde ortaya çıkar. Ataklar genellikle kısa süreli olup genellikle 1 ila 60 dakika arasında sürer. Görsel bozukluklar, parlayan ışıklar, kıvılcımlar, zigzag çizgiler veya karanlık noktalar

şeklinde tanımlanabilir. Bu semptomlar genellikle görme alanının bir kısmını etkiler ve bazen tamamen körlüğe neden olabilir. Ataklar genellikle kendiliğinden düzelir ve çoğu zaman başağrısı eşlik etmez.

Tanı kriterleri:(61)

A. Auralı migren kriterlerini karşılayan ataklar, bir de aşağıdaki B kriterini karşılamalıdır.

B. Aşağıdaki özellikleri içeren aura:

1. Bir atak sırasında monooküler (bir gözle ilgili) tamamen geri dönüşümlü pozitif ve/veya negatif görsel fenomenlerle doğrulanan, aşağıdakilerden biri veya her ikisi:

a. Klinik görme alanı muayenesi ile belirlenen görsel alan defektinin varlığı

b. Hastanın, talimatlar verildikten sonra, monooküler görme alanındaki defekti (açık ve net olarak) çizmesi

2. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı:

a. Semptomların 5 dakika içinde aşamalı olarak yayılması

b. Semptomların 5 ila 60 dakika arasında sürmesi

c. Başağrısının eşlik etmesi veya 60 dakika içinde başlaması

C. Başka bir ICHD-3 (Uluslararası Başağrısı Derneği Başağrısı Sınıflandırma Kriterleri) tanısıyla daha iyi açıklanamaması ve diğer amarozis fugaks (geçici tek göz körlüğü) nedenlerinin dışlanmış olması.”

2.2.3. Migren patofizyolojisi

Migren hastalarında genellikle prodromal faz, aura fazı, başağrısı fazı ve postdromal faz gözlemlenir. Yaklaşık üçte birlik bir oranda migrenli bireylerde bazı ataklara eşlik eden bir aura fazı görülür, bu aura fazı görsel, duyuşsal ve dil veya beyin sapı bozukluklarını içerir. Prodromal dönem genellikle saatler ila günler süren bir süreçtir ve genellikle aura veya başağrısından önce meydana gelir.(73)

Prodromal dönemde, çeşitli semptomlar ortaya çıkabilir, ancak genellikle yorgunluk, esneme, gastrointestinal belirtiler ve duyudurum değişiklikleri daha sık bildirilir. Bu dönemde kişilerde genellikle enerji düşüklüğü, isteksizlik, halsizlik hissi, sık esneme, iştah değişiklikleri, bulantı veya karın ağrısı gibi belirtiler gözlemlenebilir.

Ayrıca duygudurum değişiklikleri, iritabilite, konsantrasyon güçlüğü, anksiyete veya depresyon gibi psikolojik semptomlar da prodromal dönemde ortaya çıkabilir.(74)

Klinik örneklerde, migren prodromal döneminde en yaygın uyarıcı semptomlar arasında yorgunluk, boyun sertliği, ruh hali değişikliği ve konsantrasyon güçlüğü yer almaktadır. Bu semptomlar genellikle migren atağının yaklaşmakta olduğunu işaret eder. Bununla birlikte, esneme, depresyon belirtileri, sinirlilik ve artan iştah gibi semptomlar daha az sıklıkla bildirilmektedir.(75, 76)

Prodromal dönem, migren baş ağrısı başlamadan önce yaklaşık 3 gün öncesinden itibaren ortaya çıkabilir.(77) Yorgunluk, ruh hali değişiklikleri, esneme, kas hassasiyeti ve fotofobi gibi bu aşamada yaşanan yaygın semptomlar, bir atağın erken evrelerinde hipotalamus, beyin sapı, limbik sistem ve belirli kortikal alanların tutulumuna işaret eder.(78)

Prodromal dönemdeki semptomlar, migren hastalarının atağın yaklaşmakta olduğunu fark etmelerine ve gerekli önlemleri almalarına yardımcı olabilir. Örneğin, dinlenme, stresi azaltma, uyku düzenine dikkat etme gibi tedbirler alınarak migren atağının şiddetini azaltmak veya engellemek mümkün olabilir. Bu nedenle, prodromal dönemi tanımlayabilmek ve semptomları takip edebilmek, migren yönetimi açısından önemlidir.(79)

Yorgunluk, ruh hali değişiklikleri, esneme gibi prodromal belirtiler, hipotalamik nöronlardan salınan nörotransmitterlerin fizyolojik etkileriyle ilişkilendirilmiştir. Özellikle oreksinler, nöropeptit Y (NPY) ve dopamin, bu prodromal semptomların ortaya çıkmasında rol oynayan önemli nörotransmitterlerdir.(65)

Oreksinler, uyanıklık ve enerji düzenlemesinde önemli bir rol oynayan hipotalamik nöronlardan salınan peptidlerdir. Oreksinlerin düzeyleri, migren atağı öncesi dönemde düşebilir, bu da yorgunluk ve enerji eksikliği gibi semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Oreksin, hipotalamik nöronlardan salınan bir nöropeptittir ve uyanıklığı ve iştahı düzenlemede önemli bir rol oynar. Oreksin, iki izoformda bulunan oreksin A ve B olarak adlandırılan peptitlerden oluşur. Her iki izoform da oreksin 1 reseptörü (OX1R) ve oreksin 2 reseptörü (OX2R) olarak adlandırılan G proteinine bağlı reseptörlere bağlanarak etkilerini iletmektedir. OX1R ve OX2R, özellikle merkezi

sinir sisteminde bulunan ve oreksin sinyallerini alabilen hücrelerde bulunur. Oreksin, bu reseptörlere bağlandığında, uyanıklık, enerji düzenlemesi, iştah kontrolü ve diğer fizyolojik süreçler üzerinde etki gösterir.(80)

Baş ağrısıyla ilgili olarak, oreksinlerin etkileri özellikle kemirgenlerde araştırılmıştır. Bu konuda yapılan in vivo çalışmalarda, trigeminal ganglionun duyuşal iletimini aktive etmek için dura mater ve orta meningeal artere elektrik stimülasyonu uygulanmıştır. Daha sonra, trigeminal nukleus kaudalisteki ikinci derece nöronların nosiseptif (ağrıya duyarlı) tepkileri kaydedilmiştir.(81) Bu deneysel yaklaşımlar kullanılarak elde edilen veriler, oreksin A'nın posterior hipotalamusa mikroenjeksiyon veya femoral vene intravenöz infüzyon yoluyla uygulandığında, trigeminal nukleus kaudalis nöronlarının pronosiseptif (ağrı artırıcı) tepkilerini inhibe ettiğini göstermiştir. Öte yandan, oreksin B'nin posterior hipotalamusa mikroenjeksiyonu, trigeminal nukleus kaudalis nöronlarının pronosiseptif yanıtlarını artırmıştır. Ancak, oreksin B'nin intravenöz infüzyonunun ise herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir.(81)

Bu bulgular, oreksinlerin baş ağrısı patofizyolojisindeki rolünü anlamak için önemli ipuçları sunmaktadır. Oreksin A'nın ağrıyı inhibe etme eğilimi, baş ağrısının tedavisinde potansiyel bir hedef olabileceğini göstermektedir.

Nöropeptit Y (NPY), çeşitli fizyolojik süreçleri düzenleyen bir peptittir, özellikle yiyecek alımı, enerji dengesi ve stres yanıtı gibi alanlarda önemli rol oynar. NPY'nin artmış salınımı, migren prodromal döneminde ruh hali değişikliklerine, anksiyeteye ve iştah artışına neden olabilir.

NPY, hipotalamik nöronlarda sentezlenir ve beslenme, iştah düzenlemesi, ağrı ve sirkadiyen ritimler gibi birçok süreçte görev alır.(82) Bir çalışmada, sistemik olarak uygulanan nöropeptit Y'nin, NPY1 reseptörü yoluyla trigeminoservikal kompleksin aktivasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. NPY'nin iştah düzenlemesindeki rolü göz önüne alındığında, nöropeptit Y'nin hem ağrıda hem de migrende meydana gelen iştah değişikliklerinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.(83)

Dopamin, ödül ve motivasyon sistemlerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bir nörotransmitterdir. Migren prodromal döneminde dopamin düzeylerindeki değişikliklerin, esneme gibi semptomların ortaya çıkmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Dopamin, hipotalamik nöronlarda üretilen bir nörotransmitterdir ve yorgunluk, mide bulantısı ve esneme gibi prodromal semptomları teşvik ettiği öne sürülmüştür. Dopaminin fizyolojik etkileri, D1'den D5'e kadar etiketlenmiş beş farklı alt tipi olan G proteinine bağlı reseptörlere bağlanarak gerçekleşir.(84) Yapılan çeşitli in vivo deneyler, trigeminal kaudal çekirdekte (TCC) dopaminergic sinyallerin pronosiseptif yanıtların inhibisyonunda rol oynadığını göstermiştir. Bu bulgular, dopaminin migrenin patofizyolojisinde etkili olabileceğini ve migren atağının erken evrelerindeki semptomları modüle edebileceğini düşündürmektedir.(85)

Esneme, kısmen dopamin aracılı bir semptom olarak kabul edilmektedir. Dopamin agonisti olan apomorfın, hipofizektomi ile tersine çevrilebilen esnemeyi tetikleyebilir. Bu durum, dopamin reseptörleri aracılığıyla hipotalamus-hipofiz ekseninde bir semptom aracılık bölgesi olduğunu düşündürmektedir.(86) İlginç bir şekilde, prodrom aşamasında domperidon kullanan küçük çalışmalar, başağrısı başlangıcını önlemede etkili olmuştur.(87) Ayrıca, prodromal dönemde beyindeki dopamin reseptörlerinin önemli bir alanı olan substantia nigra'nın işlevsel bir görüntüleme çalışmasında aktif olduğu bulunmuştur.(78)

Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, migren prodromal döneminde hipotalamusun etkilenmesini desteklemektedir. Gliseril trinitrat ile indüklenen migren atakları olan hastalarda yapılan bir pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışması, prodromal dönemde serebral kan akışını bir nöronal aktivite belirteci olarak kullanmıştır. Bu çalışmada, prodromal dönemde posterolateral hipotalamusun yanı sıra orta beyin tegmental alanı, periakvaduktal gri cevher, dorsal pons ve çeşitli kortikal bölgelerde aktivasyonlar tespit edilmiştir.(78)

Bu bulgular, prodromal dönemde hipotalamusun önemli bir rol oynadığını ve migren atağının başlamadan önce bubölgenin etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca, orta beyin tegmental alanı, periakvaduktal gri cevher, dorsal pons ve kortikal alanların da prodromal dönemde aktive olduğunu gösteren bulgular vardır.

Migrenin prodromal döneminde hipotalamusun etkilenmesine dair kanıtlar, hipotalamusun migren atağında ağrı iletimini kolaylaştırmada veya artırmada önemli bir rol oynayabileceğini düşündüren iki ana teoriye dayanmaktadır. Bu teorilerden birincisi, artan parasempatik tonusun meningeal nosiseptörleri aktive ettiğini öne sürer. Yani, prodromal dönemde hipotalamusun etkilenmesi, parasempatik sinir

sisteminin aktivasyonunu arttırabilir ve bu da başağrısıyla ilişkili nosiseptif sinyallerin artmasına neden olabilir. İkinci teori ise trigeminal nükleus kaudalis'ten (TNC) gelen nosiseptif sinyallerin supratentoryal yapıları etkileyerek ağrı işlemede modülasyona yol açtığını öne sürer. Bu durumda, prodromal dönemde hipotalamusun etkilenmesi, TNC'den gelen nosiseptif sinyallerin modülasyonunu etkileyebilir ve bu da ağrı algısında değişikliklere neden olabilir. Her iki teori de prodromal dönemde hipotalamusun rolünü vurgulamaktadır ve migren atağının başlamadan önceki aşamalarda hipotalamusun ağrı sürecinde önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir.(88)

Boyun ağrısı, migrenin prodromal döneminde başlayabilir ve postdromal dönem boyunca devam edebilir. Bu yaygın migren semptomu, migrenle ilişkili engelliliğe önemli ölçüde katkıda bulunabilir.(89) Boyun ağrısının sık görülmesi,migren ağrısının iletiminde üst servikal sinirlerin rolünü gösterebilir. Servikal sinirlerden gelen ağrı sinyalleri, beyin sapı ve üst servikal omurilikteki ikinci sıra nöronlarında trigeminal sinirden gelen sinyallerle trigeminal nükleus kaudalis' te birleşir.(90)

Servikal sinirlerin uyarılması, migreni olan veya olmayan bireylerde başağrısını tetikleyebilir. Ancak, migrenli hastalarda C2 sinirinin uyarılması peri-orbital bölgede ağrıyı tetikler ve bu da trigemino-servikal kompleksle ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, servikal sinirlerin migren atağı sırasında başağrısının mekanizmasında önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.(91)

Migrenin, mide bulantısı, kusma, susama gibi özelliklerinin yanı sıra lakrimasyon (gözyaşı akması), burun tıkanıklığı ve burun akıntısı gibi kranial otonomik semptomlar da gözlemlenir. Bu semptomlar, merkezi sinir sisteminde (MSS) değişmiş otonomik fonksiyonun bir göstergesi olabilir. Bu nedenle, prodromal dönemden postdromal döneme kadar sempatik ve parasempatik değişikliklerin varlığı gösterilmiştir. Migren atakları sırasında otonomik fonksiyonlarda değişiklikler görülmesi, beyin-bağırsak ilişkisi, vazomotor sistem aktivitesi ve otonomik sinir sisteminin migren atağına katkısını düşündürmektedir. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu, atak sırasında kalp hızı artışı, kan basıncı değişiklikleri ve terleme gibi belirtilerle ilişkilendirilirken, parasempatik sinir sistemi aktivasyonu ise mide bulantısı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlara katkıda bulunabilir.(92)

Auralı migren hastalarında ikinci aşama aura fazı olup, görsel, duyuşal, dil/konuşma, motor bulguların yanısıra yüksek kortikal fonksiyonlarda da bozukluk olabilir.(73)

Migren aurası, Lashley tarafından 1941'de yapılan çalışmalarla oksipital boyunca hareket eden bir kortikal yayılan depolarizasyon dalgası olarak yorumlanmıştır.(93)

Kortikal yayılan depresyon, migrenin nörofizyolojik karşılığı olarak düşünölmekte olup, ilk kez 1944 yılında Aristides Leão tarafından tanımlanmıştır.(94) Kortikal yayılan depresyon (KYD), nöronal ve glial hücre zarlarında yavaş ilerleyen (2-6 mm/dak) bir depolarizasyon dalgası ve bunu takip eden 30 dakikaya kadar kortikal aktivitenin inhibisyonu ile karakterizedir. Bu depresyon dalgası, aura semptomlarının başlama ve ilerleme süreciyle aynı zamana denk gelir. Ayrıca, bu yayılan depresyon dalgası bir hiperemi (kanlanma artışı) dalgasıyla ve daha sonra uzun süren bir kortikal oligemi (kanlanma azalması) fazıyla devam eder.(95)

Kortikal yayılan depresyon, migren atağının nörolojik temelini oluşturan bir süreçtir. Aura semptomlarının ortaya çıkmasında ve migrenin diğerklinik özelliklerinin gelişmesinde önemli bir rol oynar.

Kortikal yayılan depresyon (KYD), hücre içi ve hücre dışı bölmeler arasında iyonların, metabolitlerin ve nörotransmitterlerin hareketleriyle karakterize edilen bir süreçtir. Bu süreçte, çevrede yayılan bir depolarizasyonun sonucunda nöronlarda hücre dışına K^+ , H^+ ve glutamat akışı gerçekleşirken, hücre içine ise Na^+ ve Ca^+ akışı meydana gelir.

Kortikal yayılan depresyon (KYD), ekstraselöler potasyum (K^+) artışıyla başlar. Bu süreçte, serebral korteksteki aşırı uyarılabilir nöronların tekrarlayan depolarizasyon ve repolarizasyonu sonucunda hücre dışında potasyum birikimi görülür. Hücre dışında biriken potasyum (K^+) hücre içinde sodyum (Na^+) ve kalsiyum (Ca^{2+}) artışına ve glutamat salınımına yol açar.(96)

KYD'nin başlangıcında, hücrelerin depolarize olması ve tekrarlanan elektriksel aktivite ile hücre dışı potasyum seviyesi artar. Bu potasyum artışı, normalden yüksek bir hücre dışı potasyum konsantrasyonuna neden olur. Bunun sonucunda, hücre içindeki sodyum ve kalsiyum seviyeleri yükselir. Sodyum ve kalsiyum iyonlarının

hücre içinde birikmesi, hücrenin normal işleyişini etkileyen bir dizi patofizyolojik değişikliğe yol açar.(96)

Ayrıca, hücre dışında biriken potasyum artışı, glutamat adı verilen bir nörotransmitterin salınımını da etkiler. Glutamat, sinir iletiminde önemli bir rol oynar ve nöronlar arasındaki iletişimi sağlar. KYD sırasında artan potasyum seviyeleri, glutamat salınımını artırır. Bu da sinir hücreleri arasında aşırı uyarılmaya ve hiperaktiviteye neden olur.(96)

KYD, beyin korteksindeki elektriksel aktivitenin geçici olarak baskılandığı ve buna bağlı olarak aura semptomlarının ortaya çıktığı bir durumu temsil eder. Ancak, KYD'nin tam mekanizmaları ve etkileri hala tam olarak anlaşılmamıştır ve araştırmalar bu alanda devam etmektedir.(96)

Migren aurasının klinik önemi ve altında yatan mekanizmalar, halen aktif olarak araştırılan konulardır. Nüfus araştırmaları, auralı migren teşhisinin diğer komorbiditelerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalar, auralı migren hastalarında PFO sıklığının arttığını ve PFO'nun migren aurası ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. İskemik inme, huzursuz bacak sendromu, depresyon, anksiyete ve panik bozukluğu gibi durumların da auralı migrenle ilişkili risk faktörleri olduğu gözlemlenmiştir.(97)

Bu ilişkilerin tam mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da migren aurasının altında yatan nörolojik ve vasküler değişikliklerin, bu komorbiditelerin ortaya çıkmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Baş ağrısı fazı: migren baş ağrısının karakteristik zonklayıcı ağrısının, trigeminovasküler yol aktivasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Trigeminoasküleryol, meninkslerden (beyin zarları) başın merkezi bölgelerine ve daha sonra kortekse nosiseptif (ağrısız) bilgi ileten bir yol olarak görev yapar. Trigeminal ganglion adı verilen yapıdan çıkan nosiseptif lifler, meninksleri ve büyük serebral arterleri innerve eder.(98) Bu nosiseptif innervasyon, trigeminal sinirin oftalmik dalı aracılığıyla özellikle göz çevresi bölgesinden kaynaklanır. Trigeminal ganglion tarafından gelen afferent (girişsel) projeksiyonlar, yakın deri, perikranial (kafatası derisi) ve paraspinal kaslar gibi C1-C2 innerve edilen dokuların girdileriyle birleşir. Bu birleşme sonucunda periorbital (göz çevresi), oksipital (arka baş) ve servikal boyun bölgelerine yayılan ağrı algısı ortaya çıkar.(98) Bu trigeminal sinir

aracılığıyla iletilen ağrısız sinyaller, baş ağrısının oluşmasında önemli bir rol oynar. Trigeminoasküler yolun aktivasyonu, trigeminal sinirin nosiseptif liflerinden kaynaklanan ağrısız uyarıların beyin merkezlerine iletilmesiyle baş ağrısı fazının gelişmesine katkıda bulunur.(99)

Bir hipoteze göre, periferik trigeminoasküler nöronlar hassaslaşır ve daha sonra trigeminal nükleus kaudalis ve üst servikal omurilikte bulunan ikinci derece nöronlar da hassaslaşır. Bu hassaslaşma daha sonra rostral olarak talamik çekirdeklere, medüller, beyin sapı ve diensefalik bölgelere yayılır.

Bu hipotez, migren baş ağrısının oluşumunda trigeminal sinir sisteminin hassasiyetinin önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir. Periferik trigeminoasküler nöronların uyarılmasıyla başlayan süreç, trigeminal nükleus kaudalis ve üst servikal omurilikteki ikinci derece nöronların da hassaslaşmasını tetikler. Bu hassaslaşmanın sonucunda, nosiseptif uyarılar talamik çekirdeklere, medüller, beyin sapı ve diensefalik bölgelere yayılır.(74)

PAG (periakvaduktal gri cevher) ve dorsolateral pons gibi beyin sapı bölgelerinin migrendeki rolü, gözlemsel ve nörogörüntüleme çalışmaları sayesinde ayrıntılı bir şekilde araştırılmıştır.(100) Ayrıca locus coeruleus, rostral ventral medulla, superior salivator nukleus ve kuneiform nukleus gibi beyin sapı bölgeleri, trigeminoasküler ağrı iletimini ve otonomik tepkileri düzenlemede önemli bir rol oynar. Bu bölgeler, triptanlar, ergot türevleri ve yeni CGRP reseptör antagonistleri gibi migren ilaçlarının etki bölgesidir.(101) Trigeminoasküler sistemin, özellikle trigeminal nükleus kaudalis' in santral sensitizasyonu, kronik migrenin gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu süreç, sitokin salınımı ve artmış astrositik aktivasyon gibi faktörlerden etkilenir. Trigeminoasküler sistemin santral sensitizasyonu, migrenin kronikleşmesinde ve ağrısız tepkilerin artmasında etkili rol oynar.(102)

Migrenin karakteristik zonklayıcı ağrısından ve eğilme veya öksürme ile ağrının şiddetlenmesinden periferik sensitizasyonun sorumlu olduğu düşünülmektedir.(103) Bu durumda, periferik trigeminoasküler nöronlar aktivasyon ve sensitizasyon yaşar. Ancak, kesin inflamatuvar mediatörlerin bu süreci desteklediği tam olarak anlaşılamamıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan trigeminoasküler aktivasyon çalışmaları, mast hücre degranülasyonunun dural nosiseptörlerin uzun süreli aktivasyonunu ve sensitizasyonunu tetiklediğini göstermiştir. Yani, mast hücrelerin

salgıladığı mediatörlerin (örneğin histamin, serotonin, prostaglandinler) trigeminovasküler sistemi etkileyerek periferik sensitizasyona katkıda bulunduğu düşünölmektedir.(104)

Ayrıca, çeşitli hayvan çalışmaları, periferik sensitizasyonun başlatılması ve sürdürölmesinde Kalsitonin Gen ile İlişkili Peptit (CGRP) salınımının önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir. CGRP, trigeminovasküler sistemin önemli bir nöropeptididir ve migren atağında CGRP seviyelerinde artış gözlenmektedir. Bu nedenle, CGRP'nin trigeminovasküler sistemi etkileyerek periferik sensitizasyona katkıda bulunduğu düşünölmektedir.(105)

Trigeminal servikal kompleks (TCC), trigeminal sinir ve servikal omurilik arasında bağlantı sağlayan bir nöroanatomik sistemdir. TCC'deki santral trigeminal nöronların sensitizasyonu ve talamik nükleuslar, sefalik ve ekstrasefalik allodiniden sorumludur.(103) Sefalik allodin, spinal trigeminal çekirdeğin sensitizasyonundan kaynaklanır ve genellikle kafa derisinde hassasiyet, dokunmaktan kaçınma ve ağrıya duyarlılık gibi belirtilerle karakterizedir. Bu durum, genellikle başağrısı atakları sırasında ortaya çıkar, yaklaşık 30-60 dakika içinde gelişir ve genellikle 120 dakika sonra en yüksek seviyeye ulaşır.(103) Talamik sensitizasyon yaklaşık 2-4 saat sonra gelişir ve ekstrasefalik allodiniden sorumludur.(103) Kutanöz allodininin migrenin ilerlemesi için bir risk faktörü olabileceğine dair kanıtlar vardır. Bunun, merkezi trigeminovaskülyolakların tekrarlanan aktivasyonu ve sensitizasyonu ve sonunda kronik migren gelişme riskini artıran kalıcı santral sensitizasyon yoluyla meydana gelebileceği düşünölmektedir.(4, 17)

CGRP molekölü, kardiyovasküler sistem, sindirim sistemi, deri, kemik ve duyuşal fonksiyonlarda rol oynayan bir nöropeptittir. CGRP, kalsitonin geni tarafından kodlanan 37 amino asitlik bir peptittir. CGRP' nin reseptörleri, vücutta çeşitli bölgelerde, özellikle merkezi ve periferik sinir sistemlerinde, kardiyovaskülersistemde ve gastrointestinal sistemde bulunur.(105) CGRP' nin somatosensoriyel fonksiyonları arasında, özellikle migren gibi durumlarda, nöronal sensitizasyon ve ağrı oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir. Migrende, trigeminovasküler yolakta CGRP'nin artmış salınımı ve etkileşimi, başağrısı gelişiminde önemli bir faktör olarak düşünölmektedir.(105)

Araştırmalar, CGRP'nin migren patogeneğinde önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir. Aşağıda CGRP'nin migren patogeneğindeki kilit etkileri özetlenmiştir:(25, 106)

1. Vazodilatasyon etkisi: CGRP, güçlü bir vazodilatatör olarak görev yapar ve meningeal kan damarlarını innerve eden afferent sinir liflerinde bulunur. CGRP'nin salınımı, arterlerde genişlemeye ve kan akışının artmasına neden olabilir. Bu da migren atağının başlamasına ve başağrısının ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir.
2. Sinaptik iletimi artırma: CGRP, sinir hücreleri arasında sinaptik iletimi artırabilen bir nörotransmitter olarak işlev görür. Glutamat salınımı ile ilişkili olarak, CGRP'nin nöronal aktiviteyi artırarak nöronal sensitizasyonu arttırabileceği düşünülmektedir. Bu da migren atağının başlamasına ve ağrı hissini oluşmasına katkıda bulunabilir.
3. CGRP yükselmeleri: Migren atağı sırasında juguler venöz kanda CGRP düzeylerinde artışlar gözlemlenebilir. Bu, CGRP' nin migren atağı sırasında sistematik olarak salındığını ve migrenin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını düşündürebilir.
4. Tetikleyici etkisi: İntravenöz CGRP enjeksiyonu, migreni olan hastalarda migren atağını tetikleyebilirken, sağlıklı bireylerde benzer bir etkiye sahip olmayabilir. Bu, migren hastalarının CGRP'ye karşı daha hassas olabileceğini ve CGRP'nin migren atağının tetiklenmesinde doğrudan bir rol oynayabileceğini düşündürebilir.
5. CGRP'nin trigeminovasküler yol boyunca çeşitli etkileri olduğu düşünülmektedir:
 1. Periferik etkiler: CGRP'nin meninkslerde periferik salınımı, arteriyel vazodilatasyona neden olabilir. Bu vazodilatasyon, meningeal kan akımının artmasına ve buna bağlı olarak başağrısının oluşmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca, CGRP'nin periferik salınımı, steril enflamasyona ve meningeal nosiseptörlerin aktivasyonuna yol açabilir.(107) Trigeminal ganglionda CGRP reseptörleri vardır. Bu bölgede CGRP, trigeminal sinir ve trigeminal gangliyon nöronları arasındaki iletişimde rol oynayabilir. Ayrıca, trigeminal ganglion

içindeki nöronal-gliyal hücre sinyalleşmesinde de yer alarak sensitizasyona katkıda bulunabilir.(108)

2. Plazma ekstravazasyonu: CGRP, periferde P maddesi salınımını artırarak plazma ekstravazasyonuna dolaylı olarak etki edebilir. Bu, damarların geçirgenliğinin artmasına ve sıvı birikiminin oluşmasına yol açabilir.
3. Santral etkiler: Trigemiovasküler sistem, periferik olarak meninksleri ve intrakranial kan damarlarını innerve eden ve merkezi olarak spinal trigeminal nükleus kaudalis ve üst servikal omurilikten oluşan trigeminoservikal kompleksin (TCC) birleşiminden oluşur. İkinci sıra afferent nöronlar, TCC'den yükselerek talamokortikal nöronlara ve ayrıca locus coeruleus (LC), periakvaduktal gri madde (PAG) ve hipotalamus gibi diensefalon ve beyin sapındaki önemli beyin çekirdeklerine projeksiyon yapar.(74)

Trigemiovasküler ağrı yollarının aktivasyonu, dura mater seviyesinde CGRP (kalsitonin gen ilişkili peptit) ve PACAP (hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit) gibi nöropeptitlerin salınmasıyla ilişkilendirilir ve migren ağrısının bazı özelliklerinin oluşumuna katkıda bulunur.(105) CGRP'nin trigemiovasküler ağrı yollarında rol oynaması, migren patogenezindeki önemli mekanizmalardan biridir. Dura materdeki trigemiovasküler nöronlardan salınan CGRP, kan damarlarının genişlemesine ve inflamatuvar süreçlerin başlamasına neden olabilir. Bu da baş ağrısı ve migren atağının karakteristik niteliklerine katkıda bulunur.(109)

Talamus, duyuşal işleme sürecinde kritik bir role sahip olan bir beyin yapısıdır. Talamus, ekstrakraniyal deri ve dura mater gibi kaynaklardan gelen girdileri alır ve kortikal bölgelere projeksiyon yaparak otonomik, duyuşal ve bilişsel işlevlerde yer alır.(110) Talamusun işlevleri arasında bilinç, duyuşal algı, motor kontrol, uyku ve uyanıklık düzenlemesi gibi birçok önemli süreç bulunmaktadır. Talamus, çeşitli nörotransmitter ve nöropeptitlerin etkilediği bir ağ aracılığıyla beyin sapındaki, retiküler talamik bölgelerdeki ve hipotalamik çekirdeklerdeki aktivitelerle ilişkilidir. Bu nörotransmitterler arasında glutamat, serotonin, noradrenalin, GABA, dopamin, histamin, oreksin ve melanin içeren hormonlar bulunmaktadır.(111) Migrenle ilgili yapılan klinik ve prelinik çalışmalar, talamusun migrende santral sensitizasyon, fotofobi ve allodini gibi belirtilerin gelişimi için önemli olduğunu göstermektedir.

Talamusun aktivasyonu, migren atağı sırasında artabilir ve migrenin nörolojik semptomlarına katkıda bulunur.(112, 113)

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmaları, migren ataklarının hem atak sırasında hem de atak dışında talamusta önemli değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. Özellikle aurasız migrende, talamus ile ağrıyı modüle eden beyin bölgeleri arasındaki bağlantıların iktal (atak sırası) faz sırasında değiştiği gözlemlenmiştir. Aurasız migrende, iktal fazda talamus ile ağrıyı modüle eden alanlar arasındaki bağlantıların arttığı ve değiştiği görülmüştür. Bu, talamusun migren atağı sırasında ağrıyı algılama ve işleme süreçlerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.(114)

Talamusta trigeminovasküler nosiseptif bilginin işlenmesi, migren ağrısının yönetimi için bir hedef olabilir. Çeşitli migren tedavi yöntemlerinin, talamokortikal aktiviteyi modüle ederek etki gösterdiği gösterilmiştir. Bu tedavi yöntemleri arasında triptanlar, profilaktik ilaçlar ve non-invaziv nöromodülasyon teknikleri bulunur. (115)

Serebral korteksin migrendeki rolü, başlangıçta aura fenomeni ve migrene özgü semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Araştırmalar, fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri kullanılarak aura sırasında kortikal aktivitedeki değişiklikleri göstermiştir. Bu çalışmalar, serebral korteksin aura fenomeninin oluşumunda önemli bir rol oynadığını ve migrenin patofizyolojisinde etkili olduğunu göstermektedir.(116, 117) KYD'nin serebral kortekste oluşturduğu elektriksel değişiklikler, nörogörüntüleme teknikleriyle indirekt olarak kanıtlanmıştır. Bu teknikler arasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve elektroensefalografi (EEG) gibi yöntemler yer alır. Bu çalışmalar, kortikal yayılan depresyonun migren atağının başlangıcında yer aldığını ve serebral korteksin migrenin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir.(95)

KYD'den bağımsız olarak, korteks migren oluşumunda giderek artan bir şekilde rol oynamaktadır ve aslında hastalarda hem iktal hem de interiktal dönemde ağrı işleme ile ilişkili anahtar kortikal alanların yapısında ve işlevinde birçok değişiklik bildirilmiştir.(118) Auralı hastalar üzerinde yapılan çalışmalar beyin yapısı, fonksiyonel bağlantı ,kortikal uyarılabilirlik ve görsel yollarda ağrı modülasyonu sırasında farklılıklar olduğunu göstermiştir. Özellikle oksipital korteksin tutulumu, migrenle ilişkili birçok görsel semptomu açıklayabilir. Işık duyarlılığından görsel

auralara ve görsel karama kadar olan semptomlar, oksipital korteksin etkilenmesiyle ilişkilendirilebilir. Araştırmalar, migren hastalarının oksipital kortekslerinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin meydana geldiğini göstermiştir.

Dikkat çekici bir şekilde, migrende beyaz cevher hiperintensitesinin (BCH) ilişkisi, özellikle auralı migrende uzun süredir tartışılmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, frontal lob içinde jukstakortikal BCH'lerin varlığının hasta yaşı ve hastalık süresiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durum, uzun süreli migren hastalığı olan ve yaşları ilerlemiş bireylerde BCH'lerin daha sık görüldüğünü göstermektedir.(119) BCH'lerin migren semptomlarıyla ilişkisi de araştırılmaktadır. BCH'ler, migren atağı sırasında mide bulantısı, kusma, baş dönmesi ve ağrı yoğunluğu gibi semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, BCH'lerin migrenin nörolojik belirtileriyle ilişkili olabileceğini ve migren patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.(120)

2.2.4. Migren tetikleyicileri

Yapılan çalışmalarda migren için çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. Örneğin, migrenli 15.133 hasta ve 77.453 kontrol grubundan oluşan web tabanlı bir araştırma, uykusuzluk, depresyon, anksiyete, gastrik ülser ve/veya gastrointestinal kanama, anjina ve epilepsinin migrenlilerde kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p < 0.001$). (121)

Migren için ileri yaş, kafa travması, düşük sosyoekonomik düzey, aşırı kafein veya ilaç kullanımı, stres, uyku sorunları (örn. horlama), obezite, proinflamatuvar veya protrombotik durumlar gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır.(122) Yukarıda belirtilen risk faktörlerine ek olarak, migrenin bir alt tipi olan kronik migren için akut migrenin etkisiz tedavisi ve aşırı ilaç kullanımı dahil olmak üzere başka birçok risk faktörü bildirilmiştir.(123) Demografik özellikler (örn. cinsiyet ve ırk) ve yaşam tarzı faktörleri (örn. kafeinin yanlış kullanımı, kilo alımı ve uyku bozuklukları) da ek risk faktörleridir.(124)

Değiştirilemeyen faktörler arasında genetik, cinsiyet ve yaş bulunur. Bir ebeveyninde migren olan bir kişide migren olma olasılığı %40, her iki ebeveynde de migren varsa %75'tir.(125)

Hormonal değişiklikler: Hormonal değişiklikler migren ataklarını tetikleyebilir.(126) (127) Özellikle seks hormonlarının seviyesindeki ve dalgalanmalarındaki değişiklikler migren atağı riskini artırabilir. Hormonlar, beyinde ağrı ile ilişkili kimyasalların kontrolünü sağladığı için hormonal dengesizlikler beyindeki ağrı işleme ağlarını etkileyebilir.

Östrojen: Kadınlarda erkelerden 2 kat fazla migren atakları görölmektedir. Yaygınlık oranına ek olarak, migren ataklarında cinsiyete dayalı farklılıklar, beyin yapısal ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır.(128) Yapısal MRG taraması kullanılarak, erkeklere ve her iki cinsiyetten sağlıklı kontrollere kıyasla kadın migrenlilerde posterior insulada ve prekuneus kortekslerin kalınlığında değişiklikler tespit edilmiştir. Fonksiyonel MRG çalışmaları ayrıca ağrı duyarlılığı ve ağrı işleme yollarında cinsiyet farklılıklarına dair kanıtlar bulmuştur.(129) Migren oluşumu, hormonal kontraseptiflerin ve hormon replasman tedavilerinin kullanımına ek olarak adet görme, hamilelik ve menopozdan etkilenebilir. Yapılan 12 çalışmanın sistematik incelemesi sonucu yüksek östrojen seviyelerinin, yüksek östrojen dalgalanmalarının ve hormonal replasman tedavisi gören hastalarda daha şiddetli migren atakları olduğu gösterilmiştir.(130) Menstrüel migrende ataklar genelde menstrüasyondan birkaç gün önce östrojen seviyelerindeki düşüşlerle ilişkili olarak ortaya çıkar. Östrojen ile serotonin, norepinefrin, dopamin, katekolaminler ve endorfinler dahil olmak üzere birçok nörotransmitter arasında yakın ilişki vardır.(129) Bu nedenle, adet öncesi ve menopoz dönemindeki kadınlara östrojen verilmesi, migren başağrısı oluşumunu azaltabilir.(131) (132) Ancak kadın migren hastalarına düşük dozda östrojen uygulanmasının inme, kalp hastalığı ve vasküler mortalite riskini arttırdığına dair tartışmalı bulgular mevcuttur.(133)

Kortizol: Kortizol, stres yanıtı olarak adrenal bezler tarafından üretilen bir steroid hormondur. Yüksek kortizol seviyeleri vücut metabolizması, kan basıncı ve bağışıklık sistemi üzerinde fizyolojik değişikliklere neden olur. Migrenin kortizol düzeyleri veya kortizolün sirkadiyen ritmiyle ilişkili olduğuna dair hipotezler öne sürölmüştür. Ancak, son sistemik incelemeler kortizol seviyeleri ile migrenin patogenezi veya migren atağının başlangıcı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermektedir.(134, 135)

Tiroid hormonları: Migren ve hipotiroidi arasında çift yönlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Artmış tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyelerinin migreni tetikleyebileceği düşünülmektedir. Yapılan vaka kontrol çalışmalarının sistematik bir incelemesi, migren hastalarında migreni olmayanlara kıyasla serum TSH, T3 ve T4 düzeyleri arasındaki ortalama farkları sırasıyla 0,80 ve 0,09 olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, migren ve hipotiroidizm arasında bir komorbidite olduğunu düşündürmektedir. Yüksek TSH seviyeleri migren atağını tetikleyebilirken, migren de hipotiroidizm riskini artırabilir. Ancak, bu ilişkinin nedeni ve mekanizması hala tam olarak anlaşılmamıştır.(136)

Metabolik faktörler: Metabolik Sendrom, abdominal obezite, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik bozuklukları içeren bir durumdur. Şehirleşmenin artması, aşırı beslenme ve hareketsiz yaşam tarzı, Metabolik sendrom için en önemli risk faktörlerinden bazılarıdır.(137) Migrenin obezite, diyabet, hipertansiyon ve hipotiroidizm gibi durumlarla ilişkisi konusunda farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalar çelişkili bulgular ortaya koymuştur. Bazı çalışmalar migrenin bu metabolik bozukluklarla ilişkili olduğunu gösterirken, diğer çalışmalar arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Bazı araştırmalar migrenin obeziteyle ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Obezite, migren atağı sıklığını arttırabilir ve migrenin şiddetini etkileyebilir. Ancak, diğer çalışmalar obezitenin migren riskini etkilemediğini veya tersine bir ilişki olduğunu göstermiştir.(138) Ayrıca, birkaç çalışma migrenin adipositokinlerle (yani, glikoz, lipid ve enerji homeostazına katılan hücre sinyal proteinleri) ilişkisini araştırmıştır, ancak bulunan çelişkili bulgular sebebiyle herhangi bir kesin sonuca varılamamıştır.(139)

Sistematik bir literatür taramasının sonuçları, tip 1 diyabetin migren üzerindeki koruyucu etkisini göstermiştir, ancak migren ile tip 2 diyabet arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.(140) Diyabet ve migren arasındaki ikili ilişki de sistematik bir inceleme ve meta-analizde gösterilmiştir.(141)

Birçok çalışma, özellikle yaşlı erişkinlerde hipertansiyonun migren ile ilişkili olduğunu bulmuştur.(142) Kontrolsüz hipertansiyon, auralı ve aurasız migren için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir ve hipertansiyon da migren kronifikasyonunu indükleyebilir. Hipertansiyon ayrıca migrenliler arasında serebrovasküler ve

kardiyovasküler komplikasyon riskini artırır. Bununla birlikte, migren ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin, her ikisinin de çevresel faktörler ve genetik hassasiyetler gibi diğer bazı risk faktörleriyle yakından ilişkili olmasından kaynaklanabileceği görülmektedir.(143)

Dislipidemi, migrenin gelişiminde ve ataklarının şiddetlenmesinde rol oynayan faktörlerden biri olarak bilinir ve aynı zamanda kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına katkıda bulunabilir. Migren hastalarının plazma lipid profilinin analizi, yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) yüksek seviyeleri ile anlamlı bir ilişki ortaya koymuştur. Bu, yüksek HDL seviyelerinin migren riskini azaltabileceğini göstermektedir. Omega-3 yağ asitleri ile migren arasında erkeklerde özel bir ilişki olduğunu gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır. Omega-3 yağ asitleri, antiinflamatuvar etkileriyle bilinir ve migren ataklarının şiddetini azaltabileceği düşünülmektedir.(144)

Ayrıca, yakın tarihli bir sistematik inceleme, yüksek total serum kolesterolünün migren için bir risk faktörü olduğunu bulmuştur.(121)

Genetik ve epigenetik faktörler: Epidemiyolojik araştırmalar, genetik faktörlerin hem auralı migren hem de aurasız migren gelişiminde önemli bir rol oynadığını bulmuştur. Tek yumurta ikizlerinde konkordans oranı dizigotik ikizlere göre daha yüksektir, yani genetik faktörlerin migren riskinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir. Migrenin kalıtsal özelliği de bilinmektedir ve yapılan çalışmalar %42'ye kadar bir kalıtsallık oranını işaret etmektedir (%95 CI: %36-47). Bu bulgu, migrenin ailesel olarak kümelenmesini doğrulayan poligenik risk skorlarının (PRS) analiziyle de desteklenmiştir. Yani, migrenin şiddeti ve erken başlangıç yaşı, ailesel örneklerde yüksek PRS ile ilişkilidir.(145, 146)

Ailevi hemiplejik migren (FHM), CACNA1A, ATP1A2 ve SCN1A olan üç gendeki mutasyonların neden olduğu, auralı migrenin monogenik, otozomal dominant bir alt tipidir.(147) Üçü de, sinaptik terminallerde glutamat mevcudiyetinin modülasyonu yoluyla nöronal aktiviteyi kontrol eden iyon taşınmasıyla ilgili genlerdir.(148)

Son on yılda, genom çapında yapılan çalışmalarında (GWAS), migren riskiyle ilişkili lokusları ve varyantları belirlemek için yüksek verimli genotipleme teknolojileri kullanılmıştır. Bugüne kadar yürütülen GWAS'ta, artan örneklem

büyüklüğü ve uluslararası işbirlikleri, migren ile ilişkili yeni genetik varyantların tanımlanmasında dikkate değer ilerleme sağlamıştır.(149)

Uluslararası Baş ağrısı Genetiği Konsorsiyumu'ndan (IHGC) alınan 22 GWAS'ın sonuçları, migren için yeni duyarlılık lokuslarını belirlemek üzere birleştirilmiş, 28'i daha önce bildirilmemiş olan otuz sekiz farklı genomik lokus tanımlanmıştır(150)

DNA metilasyonu, DNA dizisindeki temel epigenetik işaretlerden biridir ve migren gelişimini, kronikleşmesini ve tedaviye yanıtı etkileyebilir. Ayrıca, epigenetik değişikliklerin migrenin kronikleşmesini açıklayabileceği düşünülmektedir. Migren hastalarında artan nöronal aktiviteye bağlı olarak beyin epigenomunda değişiklikler meydana gelebilir.(151) (Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS), migren ile MTDH, MEF2D ve PRDM16 gibi epigenetik süreçlerde rol alan genler arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. Epigenom çapında ilişkilendirme çalışmaları (EWAS) ise migrenle ilişkili bölgeleri ortaya çıkarmış ve bu bölgelerin hastalık duyarlılığını değiştirerek hedef genlerin ekspresyon seviyelerini etkileyebileceğini göstermiştir. Bu bulgular, epigenetik faktörlerin migrenin gelişimi, kronikleşmesi ve tedaviye yanıtı üzerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.(152)

Sigara, Alkol ve Madde Bağımlılığı: Yapılan çalışmalarda migren ile madde kötüye kullanımı ve bağımlılık riski arasında bir ilişki tanımlanmıştır. Majör depresyon ve anksiyete bozukluğu ile karşılaştırıldığında, madde kötüye kullanımı ile migren arasındaki komorbidite daha zayıftır ve bulgular bazen çelişkilidir. Madde kötüye kullanımı aynı zamanda BP (bipolar bozukluk) ile yüksek komorbiditeye sahip olduğundan, migren ve madde kötüye kullanımı arasındaki belirgin ilişkinin potansiyel olarak migren ve BP arasındaki komorbidite ile açıklanması mümkündür.(153)

Alkol, migreni tetikleyen ilk 10 maddeden biridir ve migren gelişme riskini %51'e kadar arttırdığı gösterilmiştir.(154) Bununla birlikte, alkol ve migren arasında hiçbir bağlantı bulamayan kanıtlar da var ve alkolün migren ataklarını tetikleyen mekanizmalar hakkında bazı belirsizlikler vardır.(155)

Yaş ve Cinsiyet: Yaş, kadın cinsiyet ve düşük eğitim durumu, migren kronikleşmesi için en önemli demografik risk faktörleri iken, yüksek eğitim seviyesi migrene karşı koruyucu bir faktör olabilir. Migren her yaşta gelişebilir, ancak yaygınlık oranının 45 yaşından önce en yüksek olduğu görülmektedir. Prevalans oranı

erken yetişkinlik döneminde yükselir, orta yaşta zirveye ulaşır ve sonra kademeli olarak düşer. Bir çok epidemiyolojik çalışmada migren prevalansının kadınlarda 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (156) Kadınlarda migren prevalansının daha yüksek olması, cinsiyet hormonları, genetik faktörler, çevresel stres faktörlerine maruz kalma, stres ve ağrı düzeyi ve tepkisi gibi erkekler ve kadınlar arasındaki çeşitli biyolojik ve psikolojik farklılıklarla ilişkili olabilir. Bununla birlikte, migren prevalansının puberte başlangıcı ve menarş, menstrüasyon, gebelik ve menopoz döneminde artması, seks hormonlarındaki, özellikle östrojendeki dalgalanmaların, kadınlarda migrenin daha yüksek prevalansında kritik bir rol oynadığını düşündürmektedir. (157)

Uyku Bozuklukları: Uyku bozuklukları ile migren ve migren şiddeti arasında güçlü bir ilişki vardır. Migren, uykusuzluk, uykuyla ilişkili solunum bozuklukları (ör. obstrüktif uyku apnesi), uykuyla ilişkili hareket bozuklukları (ör. huzursuz bacak sendromu), merkezi hipersomnolans bozuklukları (ör. sirkadiyen ritimle ilişkili uyku-uyanıklık bozuklukları ve parasomni gibi farklı uyku problemleri ile ilişkilidir (158) Ayrıca, uyku şikayetleri, epizodik migrenlilerden ziyade kronik migrende daha sık görülür. Uyku sorunları da migreni tetikleyen en yaygın faktörlerden biridir (%8,3-64) uyku ritmindeki bozukluklar veya değişiklikler en sık belirtilen migren tetikleyicileri arasındadır ve bir migren atağına yol açabilir.(154) Bir meta analiz sonuçlarında migreni olan kişilerde migreni olmayanlara kıyasla uykusuzluk yaşama ihtimalinin 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir.(121) Bununla birlikte, uyku ve baş ağrısı arasındaki ilişki karmaşık ve çift yönlü bir ilişkidir. Uyku bozuklukları baş ağrısına neden olabilir ve baş ağrıları uyku bozukluğuna neden olabilir veya uyku bozuklukları ve baş ağrıları aynı anda ortaya çıkabilir, çünkü her ikisi birbiriyle ilişkilidir veya başka bir bozukluğun belirtileridir.(159)

Yeme Bozuklukları: Yeme bozukluklarının da migren ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yemek yemeden kaçınma, öğün atlama gibi davranışlar migreni tetikleyebilir. Anoreksiya nervoza (AN) ve bulimia nervoza (BN) dahil olmak üzere yeme bozuklukları, özellikle genç kadınlar arasında ortaya çıkan ciddi psikiyatrik ve somatik durumlardır. Bununla birlikte, yeme bozukluklarının migren ile bağlantılı olup olmadığı biraz tartışmalıdır.(155) Gebhardt ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada yeme bozukluğu teşhisi konan kadınların, aynı kohorttan yeme bozukluğu olmayan kadınlara göre iki kat daha fazla migren öyküsü olduğunu göstermiştir. (155)

Mustelin ve ark. Bu ilişkinin, hem migren hem de yeme bozukluklarının majör depresyon bozukluğu ile komorbid olmasına bağlanmıştır.(160)

Son zamanlarda yapılan bir incelemeye göre, Ketojenik diyet ve modifiye Atkins diyeti, migreni önleme ve kontrol etmede yardımcı olabileceği, nöroproteksiyonda önemli rol oynadığı, enerji metabolizmasını ve mitokondriyal işlevi geliştirdiği, kalsitonin geniyle ilişkili peptit düzeylerini azalttığı ve nöroinflamasyonun baskılanmasını sağladığı bildirilmektedir. Esansiyel yağ asitleri, omega-6 ve omega-3 alımı arasındaki dengenin yanı sıra kilo vermeye yönelik diyet stratejilerinin uygulanması migren profilaksisinde rol oynayabilir.(161)

Kardiyovasküler hastalıklar: Günümüzde migren, kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu bağlantı, aurası olan hastalarda aurası olmayanlara göre daha güçlüdür. Genel olarak, kardiyovasküler hastalıklar ve migren arasındaki komorbidite, genetik yatkınlık, hormonal dengesizlik, endotel disfonksiyonu, pıhtılaşma anormallikleri veya arteriyel diseksiyon gibi nedenlerden dolayı beyin ve kalbe giden yetersiz kan akışına bağlı olabilir. Gen ekspresyon analizleri de migren ve koroner arter hastalığı arasında ortak bir biyolojik temel olduğunu da doğrulamıştır.(162)

Auralı migreni olan hastalarda iskemik inme, hemorajik inme ve subklinik iskemik lezyon riskinin daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Bu inme türlerinin tümü migrenle ilişkili inme olarak sınıflandırılır.(163) Çalışmalar ayrıca yaş, kadın olma, sigara içme ve oral kontraseptif kullanımının migren hastalarında iskemik inme için potansiyel risk faktörleri olduğunu göstermektedir.(163)

Birçok çalışmada, migrenin iskemik kalp hastalığı ve miyokard enfarktüsü, anjina ve aritmi gibi kardiyak olaylar için önemli bir risk faktörü olduğunu da göstermiştir. Ayrıca araştırmalar, auralı migren hastalarında patent foramen ovale, atriyal septal defekt ve mitral kapak prolapsusu riskinin arttığını da bildirilmiştir.(164)

2.2.5. Migren ile ilgili hayat kalitesi ve iş göremezlik

Migren bireyin işlevini, mesleki, akademik, sosyal, ailevi ve kişisel olarak hayatını etkileyen bir hastalıktır. Migren kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekle kalmaz, aynı zamanda baş ağrıları da daha şiddetli olur. Örneğin, migreni olan erkeklerle karşılaştırıldığında, migreni olan kadınlar daha yüksek ağrı yoğunluğu,

başağrısına bağıli sakatlık ve daha fazla ilişkili semptomlar bildirmektedir. Kadınların ayrıca doktorlara danışma, acil bakım ve acil başağrısı tedavisi kullanma ve daha fazla reğeteli ilaç kullanma olasılığı daha yuğsektir. Kadınların erkeklere oranla iki kat daha fazla acil servise ve polikliniğe baş vurduğu yapılan ęalıřmalarda görülmüştür. (165)

Kuzey Amerika ęalıřmaları migren prevalansı ile sosyoekonomik durum veya eğitim düzeyi arasında ters bir ilişki bulurken, Avrupa ęalıřmaları ęeliřkili bulgulara sahipti. ABD’de nüfus temelli araştırmalarda daha düşük gelir düzeyi ile daha yuğsek migren prevalansı arasında korelasyon bulunmuştur.(56) Bu hipoteze göre stresli yaşam tarzı veya kötü beslenme gibi düşük gelir ile ilişkili faktörler migrenin başlanma oranını artırabilir.

Migren prevalansı yaşamın ğnc, dördüncü ve beşinci dekatlarında en yuğsek olması nedeniyle toplumsal yük de büyüktür. GBD ęalıřmasında yıllık engellilik oranı 15-49 yaş arası kadınlarda en yuğsek bulunmuştur. Bu iş verimliliğin genellikle yuğsek olduğu bir zamandır.(6)

Migren yükü iktal ve (interiktal dönemde ortaya ęıkar. Migren atakları sırasında ortaya ęıkan başağrısı, ağrının aktivite veya hareketle artması, mide bulantısı, kusma ve ęevresel uyaranlara duyarlılık gibi semptomlar, migren yükünün iktal (atak) döneminde kendini gösterir. Bu semptomlar, atak sırasında hastaların işlevselliğini kısıtlar ve günlük aktivitelerini etkiler. Migrenin interiktal yükü ise ataklar arasında ortaya ęıkar. Bu dönemde, hastalar migren atağı yaşama olasılığı nedeniyle işleri planlamada zorluklar yaşarlar ve bir sonraki atak korkusuyla karşılaşırlar. Bu durum, migrenin sosyal, iş ve kişisel yaşam üzerindeki etkilerini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler.

Migrenin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL) zerinde önemli bir olumsuz etkisi vardır. Migren hastaları, ataklar nedeniyle günlük aktivitelerini sürdürmekte zorluk ęekerler, iş performansı ve verimlilikleri düşer, sosyal ilişkileri etkilenir ve yaşam kalitesi azalır. Ayrıca, migrenin neden olduğu ağrı ve semptomlar nedeniyle uyku bozuklukları, yorgunluk, anksiyete ve depresyon gibi eşlik eden sağlık sorunları ortaya ęıkabilir.(166)

Optimum tedavi planlaması için migrenin engellilik düzeyinin değerlendirilmesi önemlidir. Bu amaçla kullanılan bir lek Migren zrllk Değerlendirme leği (MIDAS) olarak bilinir. MIDAS, başağrısı nedeniyle iş, okul,

ev işleri, aile, sosyal etkinlikler ve boş zaman aktiviteleri alanlarında 3 ay boyunca kaybedilen gün birimleri üzerinden puanlama yaparak migrenle ilişkili engel düzeyini değerlendirir.

MIDAS puanları 0 ile 270 arasında değişir ve başağrısıyla ilişkili engel düzeyine göre derecelendirilir. Derecelendirme şu şekilde yapılır: (58)

- I. derece: Hiç kayıp yok ya da çok az kayıp (0-5 puan)
- II. derece: Hafif kayıp (6-10 puan)
- III. derece: Orta derecede kayıp (11-20 puan)
- IV. derece: Ciddi kayıp (≥ 21 puan)

Migrenin ekonomik yükü, hem doğrudan (tıbbi maliyetler) hem de dolaylı (üretken zaman kaybı gibi) etkileri içerir. Benzer demografik özelliklere sahip migrenli insanlarla migreni olmayanlar arasındaki karşılaştırmalarda, yıllık tahmini bireysel doğrudan ve dolaylı maliyetlerin yaklaşık 9000 dolar daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.(167) Örneğin, ABD'de yapılan bir çalışmada, iş gücünde 2 haftalık bir süre boyunca yaygın ağrı durumları nedeniyle kaybedilen üretken zamanı değerlendiren bir çalışmada, başağrısının en sık bildirilen ağrı durumu olduğu (sırt ağrısı ve artrit ile birlikte) ve üretkenlik kaybına yol açtığı belirtilmiştir.(168)

2.2.6. Migren ile stres ve depresyon ilişkisi

Artan stres seviyeleri migren prevalansının artmasına katkıda bulunur. Hatta migren ataklarını tetikleyen en önemli faktör stres olabilir.(169) 494 hasta üzerinde çeşitli migren tetikleyicilerinin prevalansının araştırıldığı bir çalışmada stresin en yaygın migren tetikleyicisi (%62) olduğu saptanmıştır.(170) 71.877 migrenli ile yapılan başka bir çalışmada, %58'i stresin en önemli migren tetikleyicisi olduğu bildirmiştir.(154)

Yapılan çalışmalarda migrenli hastalarda majör depresyon prevalansının arttığı ve depresyon riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.(153) (171) Örneğin, Kore'de yapılan hastane temelli bir çalışmada, migren hastalarının %36,3'ünün aynı zamanda depresyona sahip olduğunu bildirilmiştir.(172) Ayrıca, İtalya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, migren hastalarının %23,1'i de majör depresif bozukluk gözlenmiştir.(173) Yapılan meta analiz sonuçlarında migreni olmayanlara kıyasla

migren hastalarının depresyona girme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (121)

Yapılan araştırmalar, migren ve depresyon arasında çift yönlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu ilişki, migrenin depresyonu tetikleyebileceğini ve depresyonun da migreni öngörebileceğini ortaya koymaktadır.(171)

Migren yaşayan kişilerde depresyon riski daha yüksek olabilir. Başağrısı, ağrıya bağlı işlev kaybı, yaşam kalitesinde azalma ve sosyal etkileşimde kısıtlamalar gibi faktörler migrenin depresyonla ilişkili olmasına yol açabilir. Ayrıca migren atağı sırasında serotonin düzeylerindeki değişiklikler de depresyon riskini artırabilir. Öte yandan, depresyon da migren riskini artırabilir. Depresyon, beyin kimyasındaki dengesizlikler, stres yanıtının etkilenmesi ve kronik ağrı eşiği gibi mekanizmalar aracılığıyla migreni predikte edebilir. Depresyon yaşayan kişilerde stres hormonlarının artması ve nörotransmitterlerin düzeylerinde değişiklikler olması migren atağına yatkınlığı artırabilir.(171)

Bir vaka kontrol çalışmasında, sadece tekrarlayan baş ağrıları ve depresyon arasında genel bir ilişki değil, aynı zamanda depresyon ve auralı migren arasında da spesifik bir ilişki bulunmuştur. Auralı migren ve depresyon arasındaki bağlantıda ortak patofizyolojik faktörler, beyin kimyasındaki değişiklikler ve genetik yatkınlık gibi etkenlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir.(174)

Depresyon-migren komorbiditesinin ardındaki mekanizmalar çeşitli faktörleri içerir. Bu faktörler arasında kalıtım, genetik yatkınlık, nörotransmitterler, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen ve nöro-limbik ağrı ağı yer almaktadır. Kalıtım ve genetik faktörler, depresyon ve migren gibi bozuklukların gelişiminde önemli bir rol oynar. Örneğin, 5-hidroksitriptamin (5-HT) taşıyıcı genler ve D2 reseptör genleri gibi belirli genlerin, depresyon ve migren gibi hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nörotransmitterler de komorbidite mekanizmasında önemli bir rol oynar. Serotonin, norepinefrin, dopamin gibi nörotransmitterlerin dengesizlikleri hem depresyon hem de migrenin patofizyolojisinde etkili olabilir. Bu nörotransmitterlerin düzeylerindeki değişiklikler, beyindeki ağrı işleme ve ruh hali düzenlemesiyle ilgili sistemlerde bozukluklara yol açar. Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen de depresyon-migren komorbiditesinin mekanizmalarından biridir. HPA eksenini, stres yanıtında rol oynayan hormonal sinyal yolu olarak bilir. Stres, depresyon ve migren atakları için

tetikleyici bir faktör olarak bu iki hastalığın etkileşimine katkıda bulunabilir. HPA eksenini aktivasyonu, inflamasyon ve beyindeki ağrı işleme süreçlerinde değişikliklere neden olur."Nöro-limbik" ağrı ağı, depresyon-migren ilişkisinde önemli bir mekanizma olarak kabul edilir. Bu ağ, beyindeki duygusal ve ağrı işleme merkezlerini içerir. Bu merkezler arasındaki etkileşimlerdeki bozukluklar, hem depresyon hem de migren semptomlarının ortaya çıkmasına katkıda bulunur.(155)

2.2.7. Migren ve anksiyete bozukluğu

Anksiyete bozuklukları ile migren arasında sık bir ilişki bulunmaktadır. Anksiyete bozuklukları yaygın anksiyete bozukluğu, fobi, panik bozukluğu ve sosyal anksiyeteyi içerir. Yapılan çalışmalar, migreni olan bireylerin duygulanım ve anksiyete bozuklukları için yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Anksiyete bozuklukları, migren hastalarında sık görülen bir komorbidite olarak karşımıza çıkmaktadır.(175) Psikiyatrik bozukluklar arasında anksiyete, migren hastalarında sık görülen bir komorbiditedir.(176) Bir meta-analiz çalışmasında, migren hastalarının migreni olmayanlara göre anksiyete yaşama olasılığının üç kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, 15.133 migren hastası ve 77.453 sağlıklı kontrol bireyi incelenmiştir. Migren hastalarının anksiyete bozuklukları geliştirme riskinin migreni olmayanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.(121) Anksiyete olasılığı daha genç yaş gruplarında daha yüksekken, erkek olmak, evli olmak, çalışıyor olmak ve daha yüksek gelire sahip olmak daha düşük anksiyete riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu faktörler, migrenli bireylerde anksiyete riskini etkileyebilir. Ayrıca, migrenlilerde yaygın anksiyete bozukluğu riskinin migreni olmayan bireylere göre 4-5 kat daha fazla olduğu da gösterilmiştir.(177)

Migren hastalarında panik bozukluğu ve fobiler gibi anksiyete bozukluklarının görülme sıklığı artmaktadır. Özellikle auralı migreni olan bireylerde panik bozukluğu, migreni olmayanlara göre 1,2 ile 10 kat daha fazla görülmektedir. Panik bozukluğunun migren hastalarında daha erken ortaya çıkma eğilimi olduğu da literatürde belirtilmektedir.(175)

Migren hastalarında panik bozukluğu ve fobiler gibi anksiyete bozukluklarının görülme sıklığı artmaktadır. Özellikle auralı migreni olan bireylerde panik bozukluğu, migreni olmayanlara göre 1,2 ile 10 kat daha fazla görülmektedir. Panik bozukluğunun

migren hastalarında daha erken ortaya çıkma eğilimi olduğu da literatürde belirtilmektedir.(153)

Auralı migrene daha çok anksiyete bozuklukları, depresyon ve hipomani eşlik ederken, aurasız migren hastalarında panik bozukluğu ve fobinin daha sık olduğu görülmektedir.(178)

Bu bulgular, migren ve anksiyete bozuklukları arasında yakın bir ilişkinin olduğunu ve migren hastalarının anksiyete bozuklukları açısından daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, migren tedavisinde anksiyete bozukluklarının da göz önünde bulundurulması ve uygun tedavi yaklaşımlarının kullanılması önemlidir.

2.2.8. Kronik Migren tanımı ve epidemiyolojisi

Kronik migren, genel popülasyonun yaklaşık %1-2'sini etkileyen bir durumdur ve migrenli hastaların yaklaşık %8'inde görülür. Genellikle epizodik migrenden gelişir, yani başlangıçta haftada veya ayda birkaç kez olan migren atakları zamanla sıklaşır ve haftada 15 günden daha fazla baş ağrısı ile seyreden bir duruma dönüşür. Kronikleşme geri dönüşümlü bir süreçtir ve kronik migrenli hastaların yaklaşık %26'sı, kronikleşmeden sonraki 2 yıl içinde remisyona girebilir. Kronik migrenin risk faktörleri arasında migren ilaçlarının aşırı kullanımı, etkisiz akut tedavi, obezite, depresyon ve stresli yaşam yer almaktadır. Bunlar modifiye edilebilir risk faktörleri olup, tedavi sürecinde dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir. Ayrıca yaş, kadın cinsiyet ve düşük eğitim seviyesi de kronik migren riskini artıran faktörler olarak bilinmektedir.(123)

Kronik migrenli bireylerde, iş kaybı oranları ve hastalık yükü oldukça yüksektir. Kronik migren, sosyoekonomik işlevsellik ve yaşam kalitesi üzerinde epizodik migrene göre daha şiddetli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, kronik migrenin etkilerini azaltmak ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için etkili tedavi yöntemleri ve destek sağlanması önemlidir.(123)

“Kronik migren - Üç aydan uzun bir süre içerisinde ayda 15 günden fazla ortaya çıkan ve ayın en az sekiz gününde migren baş ağrısı özellikleri gösteren baş ağrısı.(61)

Tanı kriterleri:(61)

A. Üç aydan uzun süreyle ayda en az 15 gün başağrısı yaşanması ve B ve C kriterlerini karşılayan başağrısı (migren benzeri veya gerilim-tipi benzeri).

B. En az beş atak öyküsünde aşağıdaki kriterleri karşılayan aurasız migren veya auralı migren bulunması:

- *Aurasız migren: B-D kriterlerini ve/veya 1.2 Auralı migren başlığındaki B ve C kriterlerini karşılayan ataklar.*
- *Auralı migren: B ve C kriterlerini karşılayan ataklar.*

C. Üç aydan uzun süreyle ayda en az 8 gün aşağıdaki kriterleri karşılayan başağrısı:

- *Aurasız migren: C ve D kriterlerini karşılayan başağrısı.*
- *Auralı migren: B ve C kriterlerini karşılayan başağrısı.*
- *Hastanın başağrısını başladığı anda migren olarak değerlendirmesi ve triptan veya ergot derivativesiyle geçmesi.*

D. Başka bir ICHD-3 (Uluslararası Başağrısı Derneği) tanısı ile daha iyi açıklanamaması.”

Kronik migrenli bireylerde hastalık yükü epizodik migrene göre daha yüksektir ve sosyoekonomik işlevsellik ile yaşam kalitesi üzerinde daha fazla etkisi vardır.(12, 179) Kronik migrenli hastaların %25'i yüksek derecede işlev kaybı yaşarken, epizodik migrenli hastalarda bu oran %3'te kalmaktadır.(56) Kronik migrenli bireylerin ev işlerinde üretkenlik kaybı, aile aktivitelerini kaçırma ve ev işlerini aksatma gibi sorunları, epizodik migrenli hastalara kıyasla iki ila üç kat daha fazla bildirilmektedir.(12)

Kronik migrenin yıllık kişi başı maliyetleri, sağlık hizmetlerinden yararlanma ve tedavi giderleri açısından epizodik migrene göre yaklaşık dört kat daha yüksektir. Kronik migrenli bireylerin tedavi maliyetleri daha fazla olup, sağlık hizmetlerine daha sık başvurdukları görülmektedir. Bu durum, kronik migrenin hem bireyler hem de toplum için ekonomik bir yük oluşturduğunu göstermektedir.(18)

Kronik migren, kadınlarda erkeklere göre neredeyse üç kat daha yaygın bir şekilde görülmektedir. Kadınlarda, kronik migrenin prevalansı 18-29 yaşlarında ve tekrar 40-49 yaşlarında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır.(56) Genellikle kronik migren, atak sıklığında kademeli olarak artan bir şekilde gelişir ve yıllık ilerleme oranı

yaklaşık %3 olarak kabul edilir. Primer kronik migren nadir görülürken, çoğu çalışma kronik migrenin epizodik migrenden kademeli olarak ilerlediğini göstermektedir.(180) Yaş, kadın cinsiyet ve düşük eğitim düzeyi, kronik migrenin kronikleşmesi için en önemli değiştirilemez risk faktörleridir. Kronik migrenli bireylerin, epizodik migrenli bireylere kıyasla depresyon, anksiyete ve çeşitli somatik ve psikiyatrik komorbiditeler gibi belirli hastalıkları yaşama olasılığı daha yüksektir.(181)

Her yıl, epizodik migreni olan kişilerin yaklaşık %3'ü kronik migrene ilerler.(180) Ancak kronik migren, spontan olarak veya tedavi ile remisyon gösterebilir. Kronik migrenli hastaların yaklaşık %26'sı, kronikleşme sonrası 2 yıl içinde düzelme gösterir.(19)

2.2.9. Kronik migren risk faktörleri

Kronik migren hastalarının tedaviye düşük yanıt oranları göstermesi, değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi, tedavi veya ortadan kaldırılması için büyük önem taşımaktadır. Değiştirilebilir risk faktörleri, hastalığın ilerlemesini engelleme fırsatı sunar. Kronik migrene geçiş riskini artıran en önemli faktörler arasında akut migren ilaçlarının aşırı kullanımı, etkisiz atak tedavisi, obezite, depresyon ve stresli yaşam bulunmaktadır.(123)

Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında yaş, kadın cinsiyet, beyaz ırk, düşük eğitim seviyesi, sosyoekonomik durum ve genetik faktörler sayılabilir. Bu faktörler, kronik migren riskini artırabilen faktörlerdir ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve hastalığın yönetimi sürecinde dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir.(123)

Migren ilaçlarının aşırı kullanımı, migrenin kronikleşmesi için muhtemelen en önemli risk faktörüdür. Bu durum, ayda 15 günden fazla analjezik veya ayda 10 günden fazla triptan kullanımını içerir.(123) Düzenli olarak migren ilaçlarının kullanılması, baş ağrısı sıklığının artmasına ve migrenin ilerlemesine yol açabilir.(182) Migren ilaçlarının aşırı kullanımının kesilmesi, baş ağrısının önemli ölçüde hafiflemesine neden olabilir. Ayrıca, bu durum profilaktik migren ilaçlarının etkinliğini kolaylaştırabilir. İlaç aşırı kullanımının sonlandırılması, migren tedavisi için önemli bir adımdır ve migrenin kronikleşmesini engellemeye yardımcı olabilir.(123)

Migrenin yetersiz tedavisi, migrenin kronikleşmesi için önemli bir risk faktörüdür. Amerikan Migren Prevalans ve Önleme Çalışması'ndan elde edilen veriler, yetersiz tedavinin, etkili tedaviye kıyasla migrenin kronikleşme riskini iki katına çıkardığını göstermektedir.(183)

Migrenin yetersiz tedavisi, daha sık veya daha yüksek dozlarda ilaç kullanımına yol açabilir, bu da baş ağrısının ilerlemesine katkıda bulunur. Ayrıca, uzun süreli baş ağrısı sensitizasyon süreçlerini tetikleyebilir ve bu da baş ağrısının kronikleşmesine neden olur.(123)

Bu nedenle, klinisyenler migren atakları için etkili bir atak tedavisi yöntemi bulmaya çalışmalı ve aynı zamanda hastalığın erken dönemlerinde migrenin kronikleşmesini önlemek için profilaktik bir tedavi başlatmalıdır. Migren tedavisinde, hastaların semptomlarına ve ihtiyaçlarına uygun ve etkili tedavi planları oluşturulmalıdır. Ayrıca, tedaviye yanıtın takibi ve gerekirse tedavi planının düzenlenmesi de önemlidir.(123)

Obezite ve metabolik sendrom, migrenin progresyonu için diğer bir risk faktörüdür. Obezitenin yüksek migren prevalansı ile ilişkili olduğu ve aylık baş ağrısı günlerinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Obeziteye bağlı olarak gelişen insülin direnci de kronik migren riskini önemli ölçüde artırır. Ayrıca, kadınlarda metabolik sendrom, kronik migren ve iskemik inme, kalp krizi gibi kardiyovasküler olaylar riskini artırır.(184)

Obezitenin artan migren atakları sıklığı ve sonuç olarak kronik migren gelişimiyle ilişkili olan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Hiperlipidemi, sıklıkla metabolik sendromla ilişkilendirilen bir durum olup, sıçanlarda kortikal yayılan depresyona duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir. Ancak, obezite ve migren arasındaki ilişki karmaşıktır ve tam mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.(185)

Bazı çalışmalarda, papilödem olmaksızın intrakraniyal hipertansiyonun tedaviye dirençli kronik migren tanısı alan hastalarda özellikle yüksek BMI'li hastalarda yaygın olduğu bulunmuştur. (186) Bu nedenle, kronik migren teşhisi konulan hastaların yaklaşık %10'unda, kronik baş ağrısı aslında papilödem olmaksızın yüksek kafa içi basıncıyla ilişkilendirilebilir.(187) Dolayısıyla, refrakter kronik

migreni ve obezitesi olan hastalarda beyin omurilik sıvısı basıncının ölçümü için lomber ponksiyon düşünülmelidir.(123)

Migrenin kronikleşmesi için diğer risk faktörleri arasında temporomandibular hastalıklar ve psikolojik faktörler yer almaktadır. Depresyon, migrenin kronikleşmesi için muhtemelen en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, depresyonun şiddetinin artmasıyla epizodik migrenin kronik migrene progresyonu arasında bir ilişki bulunmuştur. (188)

Sonuç olarak, etkili bir atak tedavisi ve obezite, depresyon gibi risk faktörlerinin azaltılması için erken müdahale, epizodik migrenden kronik migrene ilerlemeyi önlemek için önemlidir.

Migrenin dönüşümü genellikle aniden değil, genellikle kademeli olarak gerçekleşir. Son çalışmalar, aşağıdaki mekanizmaların tek başına veya kombinasyon halinde sürece katkıda bulunduğunu göstermektedir:

- (a) Meninkslerde periferik nosiseptif afferent liflerin anormal uyarılması,
- (b) Trigeminal nükleus kaudalis nöronlarının artan tepkiselliği,
- (c) PAG gibi daha yüksek merkezlerden azalan ağrı modülasyonu,
- (d) Meduladaki "on-hücrelerin" aktivasyonu ile üretilen spontan merkezi ağrı,
- (e) Anormal serotonin modülasyonu,
- (f) Santral sensitizasyon.

Bu mekanizmalar, migrenin dönüşüm sürecinde rol oynayarak başağrısı şiddetinin artmasına ve atakların sıklığının artmasına katkıda bulunur.(189)

2.2.10. Kronik migren ilişkili hayat kalitesi ve iş görmezlik

Kronik migren, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 40 milyon insanı etkileyen ve dünya genelinde yılda 1 milyardan fazla insanı etkileyen bir hastalıktır. Migren, 2019'daki Küresel Hastalık Yükü çalışmasına göre engelliliğin en yaygın ikinci nedeni olmaya devam etmektedir.(53)

Kronik migrenin genel popülasyonda %1,4-2,2 prevalansı olduğu ve tüm migren hastalarının yaklaşık %8'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Ayrıca, her yıl epizodik migreni olan hastaların %2,5'i kronik migrene dönüşmektedir.(56) Kronik migrenli hastalar, daha fazla tıbbi ve psikiyatrik ek hastalık yüküne sahip olmakta ve epizodik migrenli hastalara göre tedaviye daha dirençli olmaktadır. Bununla birlikte,

kronik migrenli hastaların yaklaşık %26'sında spontan veya tedaviye bağlı olarak 2 yıl içinde remisyon mümkündür. Bu nedenle, kronik migrenin tanınması ve migrenle ilişkili sakatlığın azaltılması büyük önem taşımaktadır.(56)

Epizodik migreni olan hastaların yaklaşık %3'ü, Migren Engellilik Değerlendirme Ölçeği (MIDAS) tarafından tanımlanan çok şiddetli baş ağrısı nedeniyle sakatlık yaşadığını bildirirken, kronik migrende bu oran %25'e kadar yükselmektedir. Ayrıca, kronik migrenli hastalar arasında verimlilik kaybı, ev işlerinde azalma ve aile ve sosyal hayata ayrılan zamanın azalması gibi konularda epizodik migreni olan hastalardan iki ila üç kat daha fazla bildirim vardır. (12)

Kronik migrenin yıllık kişi başı maliyetleri (sağlık hizmetlerinden yararlanma ve tedavi giderleri) epizodik migrenden yaklaşık dört kat daha yüksektir.(18)

Kronik migren tedavisi: Koruyucu tedavi, migren ataklarının sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak için günlük olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir.(125) Migren tedavisi, hastanın bireysel ihtiyaçlarına, tercihlerine ve komorbiditelerine göre kişiye özgü olarak planlanmalıdır.(190)

Standart koruyucu tedaviler arasında antidepresanlar (trisiklik veya SNRI grubu), beta blokerler, antiepileptikler, kalsiyum kanal blokörleri, ARB blokörleri veya ACE inhibitörleri yer alır. Bu ilaçlar migren ataklarının sıklığını azaltmada etkili olabilirler.(123)

Topiramate, migren tedavisinde en çok araştırılan ilaçlardan biridir. Baş ağrısı günlerini etkili bir şekilde azaltabilir ve genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkileri parestezi ve yorgunluktur. Topiramate ayrıca migrene eşlik eden fotofobi, fonofobi ve kusma sıklığını da azaltır.(191)

Topiramate, epizodik migrenin kronik migrene ilerlemesini önlediği ve kronikten epizodik migrene remisyon sağlayabileceği öne sürülen bir ilaçtır. Bazı açık etiketli çalışmalar, topiramate ile beta blokerlerin kombinasyonunun refrakter kronik migrende daha fazla fayda sağladığını göstermiştir.(192) Ancak, propranololün topiramate ile kombinasyon halinde kullanımının, tek başına topiramate göre daha fazla fayda sağlamadığına dair bir çalışma bulunmaktadır.(193)

Topiramate, voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke ederek ve glutamat inhibisyonu yoluyla nörotransmitter salınımını modüle ederek kortikal yayılan

depresyonun gelişimini önleyebilir ve nöronal hiperekstabiliteyi inhibe edebilir. Bu mekanizmalar üzerinden etki ederek migren tedavisinde etkinlik gösterebilir. (194)

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, topiramatin özellikle kronik migrende etkinlik ve güvenlik gösterdiğini göstermektedir. Ancak, topiramatin yan etkileri ve kronik migren ile depresyon arasındaki yüksek komorbidite oranı göz önüne alındığında, komorbid depresyonu olan kronik migren hastalarında tercih edilebilecek bir ilaç olmayabilir.

Küçük ölçekli bir açık etiketli çalışmada, duloksetin adlı bir ilacın kronik günlük baş ağrısı ve komorbid depresif bozukluğu olan hastalarda baş ağrısı gün sayısını ve depresif semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir. (195)

Farmakolojik olarak dirençli migreni olan hastalar için diğer tedavi seçenekleri arasında CGRP antagonistleri, botulinum nörotoksin A enjeksiyonu ve nöromodülatör yöntemler bulunmaktadır. Bu tedaviler, ilaçlara dirençli olan veya ciddi yan etkileri olan hastalarda alternatif olarak değerlendirilebilir.

Anti-CGRP monoklonal antikoları, migren ataklarında aşırı salınan CGRP'yi nötralize etmek için CGRP ligandını veya reseptörünü hedefler.(196)

Anti-CGRP monoklonal antikoları, CGRP ligandını (fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) veya reseptörünü (erenumab) hedefleyen büyük moleküllerdir ve subkutan veya intravenöz yolla uygulanır. Örneğin, galcanezumab ile tedavi edilen kronik migrenli hastaların çoğunda aylık migren baş ağrısı günlerinde %30'luk bir azalma görülmüştür. Özellikle, daha önce migren profilaksisi tedavilerine yanıt vermeyen hastalarda galcanezumab ile tedavi edildiğinde hala bir azalma olduğu görülmüştür.(197)

CGRP antagonisti tedaviler çoğunlukla kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda çalışılmamıştır, bu nedenle bu komorbiditeye sahip hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ayrıca, hamile veya emziren hastalarda kullanılmamalıdır. CGRP-ilişkili tedavilerin maliyeti ve erişimi, kullanımının önündeki engeller olmaya devam etmektedir.(190)

CGRP-ilişkili tedaviler, migren ataklarında rol oynayan CGRP'nin etkilerini hedefleyen tedavilerdir. Bu tedaviler anti-CGRP monoklonal antikoları olarak adlandırılan makromoleküller ya da gepantlar olarak adlandırılan CGRP antagonisti olan ilaçlardır. Migren profilaksisinde kullanılmak üzere FDA onayı alan gepantlar;

atogepant (60mg/gün) veya rimegepant (gün aşırı 75mg) olarak bildirilmektedir. Rimegepant, migrenin profilaktik tedavisinde kullanılan bir oral CGRP reseptör antagonistidir. Yapılan klinik çalışmalar, rimegepant'ın migren ataklarının sayısını azaltmada etkili olduğunu göstermektedir.(198) Atogepant, migrenin profilaktik tedavisinde kullanılan bir diğer oral CGRP reseptör antagonistidir. Atogepant'ın en yaygın görülen yan etkileri bulantı ve yorgunluktur. Güvenlik profili iyi olup, iyi tolere edilebilir bir ilaçtır. Meta-analiz çalışmaları da atogepant'ın migrenin profilaktik tedavisinde etkili olduğunu ve güvenli bir profil sunduğunu göstermektedir. Ayrıca, atogepant'ın diğer ilaçlarla etkileşimleri ve farmakokinetik özellikleri üzerine yapılan çalışmalar da olumlu sonuçlar vermiştir. Bu nedenle, atogepant migrenin profilaktik tedavisinde etkili ve güvenli bir seçenek olarak değerlendirilmektedir.(198)

CGRP-ilişkili tedaviler migren profilaksisinde etkili bir seçenek olabilir, ancak hastaların özel durumları ve komorbiditeleri göz önünde bulundurularak dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Botulinum nörotoksin A (BoNT-A), özellikle kronik migren için onaylanmış bir tedavidir. Migren profilaksi tedavisini değerlendiren PREEMPT adlı büyük ölçekli faz III klinik çalışmasında, BoNT-A'nın minimum 155 U dozunun akut veya akut olmayan kronik migren hastalarında toplam baş ağrısı günlerini etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. PREEMPT 1 ve PREEMPT 2 olarak adlandırılan bu çalışmalarda, BoNT-A, frontal, temporal, oksipital ve boyun kaslarına standartlaştırılmış PREEMPT şemasına göre 12 haftada bir enjekte edilmiştir. Bu uygulama şekliyle, kronik migrenli hastalarda baş ağrısı günlerinde anlamlı bir azalma sağlandığı gözlemlenmiştir.(199, 200) BoNT-A'nın migrendeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar, sensitize nosiseptif afferentler üzerindeki etkileri hakkında önemli bulgular sunmaktadır. Özellikle, BoNT-A'nın sıçanlarda nosiseptif meningeal C-liflerinin hassasiyetini tersine çevirdiği gösterilmiştir. Bu da BoNT-A'nın migrende santral ve periferik sensitizasyonun anahtar mekanizmalarından biri olan nosiseptif liflerin hassasiyetini azaltarak etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu hipoteze dayanarak, BoNT-A'nın kronik migrenli bireylerde interiktal (ataksız dönemde) CGRP düzeylerini düşürebildiği ve kranial allodini adı verilen baş bölgesinde ağrılı tepkilere neden olan hassasiyeti hafifletebildiği gösterilmiştir. Bu bulgular, BoNT-A'nın merkezi sensitizasyonu azaltma potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir.(201)

Ayrıca, BoNT-A'nın sıçan trigeminal ganglion kültürlerinde proinflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu azaltabildiği ve nörojenik inflamasyonu baskılayabildiği gösterilmiştir. Bu da BoNT-A'nın migrende nörojenik inflamasyonun azaltılmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.(29)

Nöromodülasyon yöntemleri, kronik migren tedavisinde ilaçlara yanıt vermeyen veya ilaç kullanımını sınırlayan hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Bu yöntemler, periferik sinirleri veya merkezi sinir sistemini hedef alarak etki gösterir. Periferik nöromodülasyon yöntemleri arasında büyük oksipital sinir (GON) blokajı, oksipital sinirlerin, supraorbital sinirin veya vagal sinirin elektrik stimülasyonu yer alır. Büyük oksipital sinir blokajı, oksipital bölgedeki ağrıyı azaltmaya yönelik bir yöntemdir. Supraorbital sinir veya vagal sinirin elektrik stimülasyonu ise sinirler üzerinden düzenli elektrik sinyallerinin verilerek ağrının azaltılması amaçlanır. Merkezi nöromodülasyon yöntemleri ise beyin merkezli tedavilerdir. Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ve transkraniyal doğru akım stimülasyonu (tDCS) bu yöntemlere örnek olarak verilebilir. TMS, manyetik alan kullanarak beyin üzerinde belirli bölgelere odaklanmış uyarılar gönderirken, tDCS ise zayıf doğru akım kullanarak beyindeki elektriksel aktiviteyi değiştirmeyi hedefler. Bu yöntemlerin amacı, sinirsel aktiviteyi düzenleyerek migren ağrısını azaltmaktır.(202)

Kronik migren akut atak tedavisinde kullanılan ilaçlar, epizodik migren akut akut tedavisinde kullanılanlarla aynıdır. Akut migren atağı tedavisinde yeni kullanımı giren ilaçlardan biri ditan'lardır. Lasmiditan, trigeminal sistemde bulunan 5-HT 1F reseptörlerine seçici agonist olarak etki eden bir ilaçtır.(203) 5-HT 1B reseptörlerine düşük afinite nedeniyle lasmiditan, triptanlar ve ergotlarda görülebilen vazokonstriksiyona neden olmaz. Bu nedenle, vasküler risk faktörleri olan hastalarda, diğer ilaçlar için kontrendikasyon olabilecek durumlarda lasmiditan düşünülebilir. Ancak, koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon ve aritmisi olan hastalar çalışmalardan dışlanmıştır. Lasmiditan'ın yan etkileri arasında sedasyon, yorgunluk, baş dönmesi ve parestezi bulunur. Özellikle belirgin sedasyon etkisi nedeniyle, hastaların bu ilacı kullandıktan sonra 8 saate kadar araç kullanmaktan kaçınmaları ve tercihen uykudan önce kullanmaları önerilir. Triptanlar gibi, lasmiditan'ın da diğer serotonerjik ilaçlarla dikkatli bir şekilde kullanılması gerekmektedir.(204)

Gepantlar, oral olarak alınabilen ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) reseptörünü antagonize eden küçük moleküllerdir. Gepantlar, migren atağı sırasında CGRP'nin etkisini hedef alarak çalışır. CGRP, migren atağı sırasında trigeminal sinirde serbest bırakılan bir nörotransmitterdir ve ağrı ile ilişkilidir. Gepantlar, CGRP reseptörünü bloke ederek bu etkiyi engeller ve migren ataklarının şiddetini ve süresini azaltır. Rimegepant 75mg ve ubrogepant (50-100mg), oral yolla kullanımı önerilirken, intranazal yolla 10mg zavegepant yetişkinlerde akut migren tedavisi için FDA onayı almıştır. Ubrogepant, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından auralı ve aurasız migren akut tedavisi için onaylanmıştır. Ubrogepant'ın farmakokinetik özellikleri arasında Tmax değeri olarak 1.5 saat, plazma protein bağlanma oranı olarak %87, CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilmesi, eliminasyon yarılanma ömrü olarak 5-7 saat ve dışkı yoluyla atılım yer almaktadır. Ubrogepant'ın etkisi hızlıdır ve baş ağrısını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.(198) Rimegepant, güçlü, seçici ve rekabetçi bir CGRP reseptör antagonisidir. FDA, rimegepant'ı yetişkinlerde migrenin akut tedavisi için onaylamıştır. Rimegepant'ın oral çözünür tablet (ODT) formülasyonu da mevcuttur. Rimegepant'ın farmakokinetik özellikleri arasında Tmax değeri olarak 1,5 saat, plazma protein bağlanma oranı olarak %96, CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilmesi, eliminasyon yarılanma ömrü olarak 11 saat ve dışkıyla atılım yer almaktadır. Rimegepant'ın akut migren tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği üzerine yapılan çalışmalar, rimegepant'ın etkili, güvenli ve iyi tolere edilen bir seçenek olduğunu göstermektedir.(198) Zavegepant, yüksek afiniteli, seçici ve yapısal olarak benzersiz bir küçük molekül CGRP reseptör antagonistidir. İntranazal olarak uygulanır ve özellikle migrenli hastalarda eşzamanlı gastrointestinal rahatsızlık, oral tedavilere yetersiz yanıt veya oral tedavi alamama durumu ve/veya hızla ilerleyen baş ağrısı durumlarında kullanım için endikedir. Zavegepant'ın farmakokinetik özellikleri arasında 5-40 mg nazal spreyin Tmax değeri olarak 30 dakika yer almaktadır. Zavegepant, diğer gepantlarla karşılaştırıldığında hepatotoksisite riskinin daha düşük olduğunu gösteren in vitro hepatotoksisite çalışmalarında olumlu sonuçlar elde etmiştir.(198) Bu ilaçlar, geleneksel akut migren tedavilerine göre daha düşük yan etki profili ile etkinlik sağlamıştır, özellikle mide bulantısı ve uyuklama gibi yaygın yan etkileri daha azdır. Triptan kullanımı için kontrendikasyonları olan veya triptanlara yanıt vermeyen orta-şiddetli migren hastalar

için düşünülebilir. Gepantlar, ağrı hafif olduğunda alındığında en etkili olabilir, bu da hastaların migren ataklarının erken dönemlerinde kullanmalarını sağlar.(204)

2.3. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı

2.3.1. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı Tanımı ve Epidemiyolojisi

İlaç aşırı kullanım başağrısı (İAKB), dünya çapında yaygın bir ikincil başağrı bozukluğudur ve tahmini prevalansı %1-3 arasındadır.(205) İAKB, ağrı kesici ilaçların aşırı kullanımı sonucunda altta yatan bir primer başağrısı bozukluğu olan hastalarda ortaya çıkar. Genellikle migren temelli başağrısı ve daha az sıklıkla gerilim tipi başağrısı olan hastalarda görülür. Nadiren, küme tipi başağrısı olan hastalarda da İAKB görülebilir, bu durumda genellikle hastada migren öyküsü veya ailede migren öyküsü bulunur.(206) Herhangi bir ağrı kesici ilaç İAKB' ye neden olabilir, ancak triptanlar ve opioidlerin kullanımı bu riski daha da artırır ve daha kısa sürede İAKB gelişimine yol açabilir.(207) İAKB, kadınlarda daha sık görülür ve insidansı 40 yaşından sonra pik yapar.(208)

Epidemiyolojik çalışmalar, nüfusun yaklaşık %4'ünün ağrı kesici ilaçları aşırı kullandığını ve bu kişilerin %1'inde İAKB geliştiğini göstermektedir.(32) Kronik günlük başağrısı olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise hastaların %70'inde İAKB geliştiği bulunmuştur.(13)

İlaç aşırı kullanım başağrısı (İAKB), ilk kez 1951 yılında Peters ve Horton tarafından bildirilmiştir.(209) Bu durum, örneğin rebound başağrısı, aşırı ilaç kullanımı başağrısı, ilaca bağlı başağrısı (ICD-10), ilaç kötüye kullanımı başağrısı veya ilaç adaptasyonu başağrısı gibi farklı isimlerle de anılmıştır.(60)

2018 yılında yayınlanan Uluslararası Başağrısı Derneği'nin Üçüncü baskısı (ICHD-III) Sınıflandırma Kriterleri'ne göre, İAKB tanısı için kriterler değiştirilmiştir. İAKB, önceden başağrısı bozukluğu olan ve düzenli olarak ağrı kesici ilaçları aşırı kullanan bir hastada en az 3 ay boyunca ayda 15 veya daha fazla gün ortaya çıkan başağrısı olarak tanımlanmaktadır. Önceden var olan başağrısı bozuklukları genellikle migren ve daha az sıklıkla diğer birincil baş ağrılarıdır. Aşırı kullanım, triptanlar, opioidler, ergotlar veya barbitüratlar veya bunların bir kombinasyonunun kullanımı için ayda en az 10 gün veya aspirin, NSAID'ler veya asetaminofen kullanımı için ayda

en az 15 gün olarak tanımlanır. Bu kriterlere göre, aşırı kullanımın en az 3 ay boyunca devam etmesi gerekmektedir. ICHD-III'deki bu güncellenmiş kriterler, İAKB tanısının daha net ve spesifik bir şekilde belirlenmesini sağlamaktadır.(8)

2.3.2. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı Tanı Kriterleri

Uluslararası Başağrısı Derneği'nin ICHD-III sınıflamasında, İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı (İAKB) tanısı "Maddeye veya maddenin bırakılmasına bağlı başağrısı" alt tanı grubu olarak yer almaktadır. Bu alt tanı grubu aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır: (61)

8. Maddeye veya maddenin bırakılmasına bağlı başağrısı

8.1 Madde kullanımına veya maddeye maruz kalmaya bağlı başağrısı

8.2 İlaç aşırı kullanımı başağrısı (medication-overuse headache, MOH)

8.3 Maddenin bırakılmasına bağlı başağrısı

Tanımlama: İlaç aşırı kullanım başağrısı, önceden başağrısı olan bir hastada, ayda 15 günden daha fazla süreyle ortaya çıkan başağrısıdır. Bu başağrısı, üç aydan daha uzun süre düzenli olarak akut veya semptomatik (sırasıyla ayda 10 günden daha fazla veya ayda 15 günden daha fazla) ilaç aşırı kullanımının bir sonucu olarak gelişir. Genellikle aşırı kullanıma son verildikten sonra ortadan kaybolur.(61)

“Tanı kriterleri: (61)

A. Önceden başağrısı olan bir hastada, ayda en az 15 gün süresince başağrısı olması.

B. Akut ve/veya semptomatik başağrısı tedavisi için kullanılan bir veya daha fazla ilacın üç aydan daha uzun süreyle aşırı kullanılması.

C. Başka bir ICHD-3 tanısıyla daha iyi uyum sağlamaması.”

İlaç aşırı kullanımı başağrısı kendi içinde alt başlıklara sahiptir:(61)

“8.2 İlaç aşırı kullanımı başağrısı (İAKB)

8.2.1 Ergotamin aşırı kullanımı başağrısı

8.2.2 Triptan aşırı kullanımı başağrısı

8.2.3 Opioid olmayan analjezik aşırı kullanımı başağrısı

8.2.3.1 Parasetamol (asetaminofen) aşırı kullanımı başağrısı

8.2.3.2 Nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) aşırı kullanımı başağrısı

8.2.3.2.1 Asetilsalisilik asit aşırı kullanımı başağrısı

8.2.3.3 Diğer opioid olmayan analjezik aşırı kullanımı baş ağrısı

8.2.4 Opioid aşırı kullanımı baş ağrısı

8.2.5 Kombine analjezik aşırı kullanımı baş ağrısı

8.2.6 Her biri aşırı olmayan fakat farklı sınıflardan birden çok ilacın aşırı kullanımı baş ağrısı

8.2.7 Farklı ilaç sınıflarına ait birden çok ilacın tam belirlenemeyen aşırı kullanımı baş ağrısı

8.2.8 Diğer ilaçlara bağlanan ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı”

“8.2.1 Ergotamin aşırı kullanımı baş ağrısı:

Tanımlama: Önceden baş ağrısı olan bir hastada, ayda 15 günden daha uzun süreyle ortaya çıkan baş ağrısıdır. Bu baş ağrısı, üç aydan daha uzun süre düzenli olarak ayda 10 günden daha fazla ergotamin kullanımının bir sonucu olarak gelişir. Genellikle aşırı kullanıma son verildikten sonra geçer.

Tanı kriterleri:

A. İlaç aşırı kullanımı baş ağrısının kriterlerini karşılayan baş ağrısı.

B. Üç aydan daha uzun süre boyunca ayda en az 10 gün düzenli ergotamin kullanımı.

8.2.2 Triptan aşırı kullanımı baş ağrısı:

Tanımlama: Önceden baş ağrısı olan bir hastada, ayda 15 günden daha uzun süreyle ortaya çıkan baş ağrısıdır. Bu baş ağrısı, üç aydan daha uzun süre düzenli olarak ayda 10 günden daha fazla triptan kullanımının bir sonucu olarak gelişir. Genellikle aşırı kullanıma son verildikten sonra geçer.

Tanı kriterleri:

A. İlaç aşırı kullanımı baş ağrısının kriterlerini karşılayan baş ağrısı.

B. Üç aydan daha uzun süre boyunca ayda en az 10 gün düzenli triptan kullanımı.

8.2.3 Opioid-olmayan analjezik aşırı kullanımı baş ağrısı:

Tanımlama: Önceden baş ağrısı olan bir hastada, ayda 15 günden daha uzun süreyle ortaya çıkan baş ağrısıdır. Bu baş ağrısı, üç aydan daha uzun süre düzenli

olarak ayda 15 günden daha fazla opioid olmayan analjezik kullanımının bir sonucu olarak gelişir. Genellikle aşırı kullanıma son verildikten sonra geçer.

Tanı kriterleri:

A. İlaç aşırı kullanımı başağrısının kriterlerini karşılayan başağrısı.

B. Üç aydan daha uzun süre boyunca ayda en az 15 gün düzenli opioid olmayan analjezik kullanımı.

8.2.3.1 Parasetamol (asetaminofen) aşırı kullanımı başağrısı:

Tanı kriterleri:

A. İlaç aşırı kullanımı başağrısının kriterlerini karşılayan başağrısı.

B. Üç aydan daha uzun süre boyunca ayda en az 15 gün düzenli parasetamol (asetaminofen) kullanımı.

8.2.3.2 Nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) aşırı kullanımı başağrısı

Tanı kriterleri:

A. İlaç aşırı kullanımı başağrısının genel kriterlerini karşılayan başağrısı bulunmalıdır.

B. Üç ay veya daha uzun bir süre boyunca, ayda en az 15 gün düzenli olarak bir veya birkaç nonsteroid antiinflamatuar ilacın (asetilsalisilik asit dışında) kullanılması gerekmektedir. 8.2.3.2.1 Asetilsalisilik asit aşırı kullanımı başağrısı

8.2.3.2.1 Asetilsalisilik asit aşırı kullanımı başağrısı (Asetilsalisilik asit, bir NSAİİ olmasına rağmen spesifik başka bir etkinliği olduğundan, ayrı bir alt biçim olarak kodlanır.)

Tanı kriterleri:

A. İlaç aşırı kullanımı başağrısının genel kriterlerini karşılayan başağrısı bulunmalıdır.

B. Üç ay veya daha uzun bir süre boyunca, ayda en az 15 gün düzenli olarak asetilsalisilik asit kullanılması gerekmektedir.

8.2.3.3 Diğer opioid olmayan analjezik aşırı kullanımı başağrısı

Tanı kriterleri:

A. İlaç aşırı kullanımı başağrısının genel kriterlerini karşılayan başağrısı bulunmalıdır.

B. Parasetamol veya nonsteroid antiienflamatuar ilaçlar dışında bir opioid olmayan analjeziğin, üç ay veya daha uzun bir süre boyunca ayda en az 15 gün düzenli olarak kullanılması gerekmektedir.

8.2.4 Opioid aşırı kullanımı başağrısı:

Tanımlama: Önceden başağrısı olan bir hastada, ayda 15 günden daha uzun süreyle ortaya çıkan başağrısıdır. Bu başağrısı, üç aydan daha uzun süre düzenli olarak ayda 10 günden daha fazla opioid kullanımının bir sonucu olarak gelişir. Prospektif çalışmalar, opioidleri aşırı kullanan hastaların çekilme tedavisinin ardından en yüksek nüks oranına sahip olduğunu göstermektedir.

Tanı kriterleri:

A. İlaç aşırı kullanımı başağrısının kriterlerini karşılayan başağrısı.

B. Üç aydan daha uzun süre boyunca ayda en az 10 gün düzenli opioid kullanımı.

8.2.5 Kombine analjezik aşırı kullanımı başağrısı:

Tanı kriterleri:

A. İlaç aşırı kullanımı başağrısının kriterlerini karşılayan başağrısı.

B. Üç aydan daha uzun süre boyunca ayda en az 10 gün düzenli olarak bir veya birden fazla kombine analjezik ilacın kullanımı.

8.2.6 Her biri aşırı olmayan fakat farklı sınıflardan birden çok ilacın aşırı kullanımı başağrısı:

Tanı kriterleri:

A. İlaç aşırı kullanımı başağrısının kriterlerini karşılayan başağrısı.

B. Ergotamin, triptanlar, opioid olmayan analjezikler ve/veya opioidlerden herhangi bir kombinasyonun üç aydan daha uzun süreyle ayda toplam en az 10 gün düzenli olarak kullanılması, ancak herhangi bir ilacın veya ilaç sınıfının aşırı kullanımının belirlenememesi.

8.2.7 Farklı ilaç sınıflarına ait birden çok ilacın tam belirlenemeyen aşırı kullanımı başağrısı:

Tanı kriterleri:

A. İlaç aşırı kullanımı başağrısının kriterlerini karşılayan başağrısı.

B. Aşağıdaki özelliklerin her ikisini karşılaması:

Ergotamin, triptanlar, opioid olmayan analjezikler ve/veya opioidlerin herhangi bir kombinasyonunun üç aydan daha uzun süreyle ayda en az 10 gün düzenli olarak kullanılması.

Bu ilaç sınıflarının miktarlarının, kullanım veya aşırı kullanım düzenlerinin güvenilir bir şekilde tespit edilememesi.

8.2.8 Diğer ilaçlara bağlı ilaç aşırı kullanımı başağrısı:

Tanı kriterleri:

A. İlaç aşırı kullanımı başağrısının kriterlerini karşılayan başağrısı.

B. Yukarıda belirtilenlerin dışında, akut veya semptomatik başağrısının tedavisi için alınan bir veya birden fazla ilacın üç aydan daha uzun süreyle ayda en az 10 gün düzenli olarak aşırı kullanılması.”

Hastalar, bir veya birden fazla alt tanı kodu ile kodlanabilir. Örneğin, triptan aşırı kullanımı kriterlerini tam olarak karşılayan bir hastanın aynı zamanda opioid-dışı analjezik aşırı kullanımı başağrısı kriterlerini de tam olarak karşıladığını düşünelim. Bu durumda hastaya hem "Triptan aşırı kullanımı başağrısı" hem de "Opioid-dışı analjezik aşırı kullanımı başağrısı" tanıları konulabilir. Ancak, bu ilaçlardan her birini tek başına aşırı kullanmıyor, ancak bu iki grup birlikte kullanıldığında aşırı kullanım meydana geliyorsa, "8.2.6 Her biri aşırı olmayan fakat farklı sınıflardan birden çok ilacın aşırı kullanımı başağrısı" tanısı konulabilir. Eğer hastanın birden çok atak ilacını birlikte aşırı kullandığı açık olsa da miktarları hatırlamadığı veya bilmediği durumda, "8.2.7 Farklı ilaç sınıflarına ait birden çok ilacın tam belirlenemeyen aşırı kullanımı başağrısı" tanısı konulabilir.(61)

2.3.3. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı Patofizyolojisi

İlaç aşırı kullanım başağrısı (İAKB) patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Ancak, beyin ağları arasındaki karmaşık etkileşim, belirli psikososyal faktörlere maruz kalma ve genetik yatkınlığın yanı sıra sosyoekonomik stresörlerin varlığı, ağrının kronikleşmesinde rol oynar. İlaç aşırı kullanımı başağrısı, serebral kortekste ve trigeminal sinir sisteminde artmış nöronal hiperexcitabiliteye bağlı olduğu gözlenmektedir. Bu durum, sinirlerin aşırı uyarılması ve ağrı reseptörlerinin hassasiyetinin artmasıyla ilişkilendirilebilir.(205)

İlaç aşırı kullanım başağrısının (İAKB) gelişimi için birden çok faktör gereklidir. İlk olarak, İAKB hastalarının genellikle altta yatan birincil baş ağrıları, migren veya gerilim tipi baş ağrıları gibi, mevcuttur. Bu nedenle, trigeminal nosisepsiyon yollarının temel aktivasyonu, ilaca bağlı başağrısının oluşumu için önemli bir faktördür. Ancak, her tür trigeminal nosisepsiyon İAKB'ye dönüşmeyebilir. Özellikle, inflamatuvar bir bileşeni olan baş ağrıları, örneğin migren, İAKB'nin gelişimi için uygun bir ortam sağlar. Bu nedenle, dönüşüm sürecinde enflamatuvar nosisepsiyonun varlığı önemlidir.(22)

İkinci olarak, İAKB hastaları düzenli olarak ağrı kesici ilaçlar kullanmaktadır. Ancak, başağrısı olmayan bir endikasyon için düzenli analjezik kullanımının, migren hastaları dışında, kronik başağrısının gelişimiyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Yani, aşırı kullanımın ortaya çıkması için başağrısı tedavisi amacıyla düzenli analjezik kullanımı önemlidir.(206)

İlaç aşırı kullanım başağrısı (İAKB) durumunda kullanılan ilaçlar migrene özgü ilaçlar (örneğin, triptanlar veya ergotlar) veya spesifik olmayan ilaçlar (opioidler, opioid olmayan analjezikler ve muhtemelen NSAII' ler) olabilir. Bu ilaç sınıfları farklı farmakolojik etki mekanizmalarına sahip olduğundan, İAKB'nin belirli bir ilaca özgü bir mekanizmadan kaynaklanması pek olası değildir. Bunun yerine, uzun süreli analjezik ilaç kullanımının nosiseptif algıyı modüle eden ortak bir yol üzerinde etkili olduğu daha makul bir açıklama olarak görülmektedir. Analjezikler, özellikle opioidler, ağrı sistemi üzerinde paradoksal etkilere sahip olabilir. Örneğin, morfin gibi opioidler, morfine maruz kalıdıktan sonra ağrı algısının daha yoğun hale geldiği bir durum olan “opioidlere bağlı hiperaljeziye” neden olabilir. Bu da ilaç aşırı kullanımının başağrısı gelişiminde rol oynayabilecek bir faktördür.(207)

Üçüncü klinik kanıt, anti-CGRP (kalsitonin gen ile ilişkili peptid) antikörlerinin İAKB tedavisindeki etkinliği ile ilgilidir. Anti-CGRP antikörleri, İAKB tedavisinde kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Bu antikörler, başağrısı gelişiminde rol oynayan CGRP'nin etkisini bloke ederek çalışır. Anti-CGRP antikörlerinin terapötik etkileri, kan-beyin bariyerini geçemedikleri için muhtemelen periferik perivasküler alandaki nosisepsiyonun zayıflamasıyla ilişkilendirilir. Bu, periferik trigeminal nosiseptörlerinin aktivasyonunun, İAKB'deki başağrısının sürdürülmesinde önemli bir mekanizma olduğunu göstermektedir.(22)

Son olarak, İAKB hastalarında psikiyatrik komorbidite prevalansının, EM veya gerilim tipi baş ağrısı olanlara kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmektedir.(208) Bu hastalarda depresif ruh hali, anksiyete bozuklukları, uyku bozuklukları ve sefalik olmayan vücut ağrısı gibi psikiyatrik semptomlar sık görülmektedir. Bu bulgular, İAKB'nin patofizyolojisinin sadece nosiseptif sistemle sınırlı olmadığını, aynı zamanda vejetatif fonksiyonları kontrol eden nöral yollardaki değişiklikleri de içerdiğini göstermektedir. Beyin sapı aminergic sistemlerinin ruh hali ve duygulanımı düzenlemede önemli bir rol oynadığı bilinmektedir ve bu sistemlerdeki değişiklikler duygu durum bozukluklarına yol açabilir. Bu nedenle, İAKB hastalarında psikiyatrik semptomların sıklığı, bu sistemlerdeki değişikliklerle ilişkilidir.(22)

Klinik bulgulara dayanarak, İAKB'nin gelişmesi için aşağıdaki faktörler gereklidir:

1. Altta yatan bir birincil veya daha az olasılıkla ikincil bir baş ağrısı bozukluğu: İAKB genellikle migren veya gerilim tipi baş ağrısı gibi altta yatan baş ağrısı bozukluklarıyla ilişkilidir. Bu baş ağrısı bozuklukları, trigeminal nosiseptif yolların temel aktivasyonunu içerir ve İAKB'ye dönüşüm için önemli bir faktördür.
2. Sürekli ağrı kesici ilaç tüketimi: İAKB hastaları düzenli olarak ağrı kesici ilaçlar kullanır. Özellikle opioidler ve opioid olmayan analjezikler gibi ilaçlar sık olarak tercih edilir. Uzun süreli ilaç kullanımı, nosiseptif algıyı modüle eden ortak bir yol olan ağrı sistemi üzerinde etkiler yapabilir.
3. Periferik trigeminal nosiseptör aktivasyonu: İAKB'nin gelişimi için periferik trigeminal nosiseptör aktivasyonu önemlidir. İnflamatuar nosisepsiyonun varlığı, özellikle migren gibi inflamatuvar bileşeni olan baş ağrıları ortamında İAKB gelişimini destekler. Anti-CGRP antikorlarının etkinliği de periferik trigeminal nosiseptör aktivasyonunu hedef alarak İAKB tedavisinde olumlu sonuçlar verir.

Bu faktörlerin bir araya gelmesiyle İAKB gelişebilir. Altta yatan baş ağrısı bozukluğu, sürekli ilaç kullanımı ve periferik trigeminal nosiseptör aktivasyonu İAKB'nin patofizyolojisinde rol oynar.(22)

İAKB'nin patogenezi anlaşıldığında, birincil baş ağrısının altında yatan mekanizmanın temel unsurlarını anlamak önemlidir. Bu unsurlar şunları içerir:(209)

1. Trigeminal nosiseptif yolun aktivasyonu: İAKB'nin son ortak adımı trigeminal nosiseptif yolun aktivasyonudur. Baş ağrısı atakları sırasında trigeminal nosiseptif

sistem aralıklı olarak duyarlı hale gelir. Dural meninksleri innerve eden trigeminal nosiseptörlerin artmış duyarlılığı, periferik sensitizasyon olarak adlandırılır. Bu durum, migren baş ağrısının zonklayıcı karakterini ve fiziksel aktiviteyle baş ağrısının şiddetlenmesini açıklar.

2. Kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP): Nosiseptif terminallerden salınan CGRP, trigeminal nosiseptif yolun aktivasyonunda önemli bir rol oynar. Uzun süreli trigeminal afferent aktivitesi, merkezi trigeminal nöronlarda duyarlılığın artmasına ve santral sensitizasyona yol açar. Bu durum, migren atağı sırasında kafa derisi ve alında görülen allodinik yanıtı açıklar.
3. Santral sensitizasyon: Trigeminal nöronlardaki sensitizasyon, ekstraselüler bölgeyi içeren yaygın kutanöz allodinik yanıtın sorumludur. Bu süreçte, merkezi trigeminal nöronlarda artan duyarlılık ve nöroplastisite meydana gelir.(210)

CGRP, trigeminal nörosensoryyal yollarında ve migren patogenezinde önemli bir role sahiptir. Hem migren atakları sırasında hem de İAKB gelişiminde, periferik kranial dolaşımında CGRP seviyelerinde artış gözlenir. CGRP, İAKB'nin yanı sıra gerilim tipi baş ağrısı gibi diğer baş ağrısı bozukluklarında da rol oynar.(211) Özellikle opioid ve non-opioid analjeziklere uzun süre maruz kaldıktan sonra dorsal kök ganglionlarında CGRP'nin arttığı gözlemlenmiştir. Bu durum, CGRP'nin İAKB'nin patogenezindeki rolünü vurgular. CGRP, geçici reseptör potansiyel katyon kanalları (TRP) ve sensitizasyonda rol alan fosforile protein kinaz C (PKC) ve fosforile siklik AMP'nin (cAMP) ekspresyonunu artırarak, nosisepsiyona katkıda bulunur. CGRP'nin artmış aktivitesi ve etkileşimi, trigeminal nosiseptörlerdeki duyarlılığı artırır ve baş ağrısı gelişimine katkıda bulunur. Bu mekanizmalar, İAKB'nin patogenezinde CGRP'nin önemli bir hedef olduğunu ve nosisepsiyonun modülasyonunda kritik bir rol oynadığını göstermektedir.(212)

Kronik ilaç kullanımı, migren ilaçlarına veya analjeziklere uzun süre maruz kalma, serebral korteks ve trigeminal nükleus kaudalis (TNC) gibi beyin bölgelerindeki kortikal aktiviteyi etkiler. Hayvan çalışmaları, kronik asetaminofen, dihidroergotamin, triptanlar gibi migrene özgü ilaçlarla veya analjeziklerle tedavi edilen hayvanlarda kortikal aktivitede artış göstermiştir. Örneğin, asetaminofen veya migrene özgü ilaçların kronik tedavisi, sıçanlarda serebral korteks ve TNC'deki KYD (kortikal yayılmış depolarizasyon) sıklığını artırır.(213) Benzer şekilde, sumatriptan

maruziyeti, KYD oluşumu için gereken elektriksel stimülasyon eşliğini azaltmış ve TNC'de KYD veya çevresel stres kaynaklı Fos ekspresyonunu artırmıştır. Bu etkiler, topiramet gibi ilaçlar tarafından bloke edilmiştir.(214) Kronik analjezik kullanımı ayrıca amigdala merkezi çekirdeğindeki nöronlarda aksiyon potansiyeli oluşumu eşğini değiştirerek daha duyarlı hale gelmelerine neden olabilir. Bu değişiklik, İAKB hastalarında sıkça görülen kaygının altında yatan bir mekanizma olabilir.(215)

Sonuç olarak, hayvan ve insan çalışmaları, kronik ilaç kullanımının kortikal uyarılabilirliği arttırdığını ve bu durumun kortikal aşırı uyarılabilirlik durumuna yol açabileceğini göstermektedir. Bu değişiklik, İAKB hastalarında KYD gelişimine duyarlılığı artırır.(22)

İAKB ve Düşük Serotonin: İAKB hastalarında düşük serotonin düzeyleri ve 5-HT (serotonin) sistemindeki değişiklikler gözlemlenmiştir. Serotonin, ağrı modülasyonunda önemli bir rol oynayan bir nörotransmitterdir ve migren patogeneğinde de önemli bir faktördür. Prelinik çalışmalar, kronik analjezik maruziyetinin serotonin sistemini etkileyebileceğini göstermektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, kronik triptan maruziyeti sonrasında PAG (periaqueductal gray) ve locus coeruleus bölgelerindeki 5-HT reseptörleri ve taşıyıcılarında değişiklikler bildirilmiştir. İAKB hastalarında trombositler üzerindeki serotonin düzeyleri azalırken, 5-HT_{2A} reseptörlerinin yoğunluğu artmıştır. Bu, trombositlerdeki serotonin taşıyıcılarının aktivitesinde artışa işaret eder. Ancak, bu değişiklikler ilacın kesilmesiyle normalize olur.(216) Bu bulgular, İAKB hastalarında 5-HT fonksiyonunun baskılandığını ve serotonin düzeylerinde düşüş olduğunu göstermektedir. Bu da İAKB patogeneğinde serotonin sisteminin önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.(217)

İlaç aşırı kullanım baş ağrısının (İAKB) patofizyolojik mekanizmaları çeşitli faktörleri içerir. Bunlar arasında azalan ağrı modülasyonu, potansiyel genetik faktörler, periferik mekanizmalar ve merkezi mekanizmalar yer alır. İlaç aşırı kullanımı, merkezi 5-hidroksitriptamin (5-HT) bağımlı inen modülatör sistemlerin işlevini değiştirerek nöronal dengesizliğe yol açabilir. Bu durum, periferik ve merkezi sinir sistemi yapılarında nöronal ekstabilitiyi bozar ve baş ağrısı, hiperaljezi ve/veya allodini gibi semptomlara neden olabilir. Artan kortikal ekstabilitiyeye kortikal yayılan depresyon gelişimi için gereken eşik düşürür. Kalsitonin geniyle ilişkili peptid

(CGRP) içeren yolların upregülasyonu, İAKB'nin kronikleşmesine katkıda bulunabilir. İAKB'nin patofizyolojisi, kortikal, striatal ve diğer subkortikal yapıların aracılık ettiği davranışsal sensitizasyonu içerir. Trigeminal nöronların aktivasyonu, dorsal raphe çekirdeği (DRN), locus coeruleus (LC) ve periaqueductal gray cevher (PAG) gibi birkaç beyin sapı çekirdeğine yayılır. Bu çekirdekler, talamus ve kortekse noradrenerjik ve serotonerjik girdilerle duyuşal ve nosiseptif entegrasyon sağlar. Santral sensitizasyon, ventral tegmental alan (VTA) tarafından hem kortikal (prefrontal ve limbik bölgeler) hem de subkortikal (ventral striatum) yapılar için dopaminerjik girdilerle artırılabilir. İlaç aşırı kullanımı alışkanlığının sürdürülmesi, substantia nigra (SN) nöronlarından dorsal striatuma artan dopaminerjik girdiyle ilişkilendirilebilir. Striatumdan gelen GABAerjik girdiler, talamustaki diğer duyuşal girdilerle entegre olur ve İAKB'de merkezi duyarlılaşmaya katkıda bulunabilir.(22)

2.3.4. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı Risk Faktörleri

İlaç aşırı kullanım başağrısı (İAKB) risk faktörleri çeşitli psikososyal ve sosyoekonomik faktörleri içerir. Altta bazı yaygın İAKB risk faktörleri özetlenmiştir:(218)

1. Düşük sosyoekonomik statü ve düşük gelir: İAKB hastalarının genellikle düşük sosyoekonomik statüye ve düşük gelire sahip olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, bu durumun İAKB'nin bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tam olarak anlaşılmamıştır.

2. Düşük eğitim düzeyi: İAKB hastalarının genellikle düşük eğitim düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir. Eğitim düzeyinin İAKB riskini etkileyen bir faktör olabileceği düşünülmektedir.

3. Sigara içme: İAKB hastalarında sigara içme oranı diğer başağrısı türlerine kıyasla daha yüksek olabilir. Sigara içmenin İAKB riskini artırabileceği düşünülmektedir.

4. Yüksek vücut kitle indeksi (BMI): Yüksek BMI'ye sahip olmak, İAKB riskini artırabilir. Obezite ve aşırı kilolu olma durumu İAKB gelişimiyle ilişkili olabilir.

5. Uyku sorunları: İAKB hastalarında uyku sorunları daha sık görülebilir. Uyku düzeninin bozulması ve uyku kalitesinin düşmesi, İAKB riskini artırabilir.(219)

6. Psikiyatrik komorbiditeler: İAKB hastalarında anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik komorbiditeler daha sık görülebilir. Bu hastalar İAKB'ye karşı daha hassas olabilir ve komorbidite varlığı İAKB'nin seyri, tedavi sonuçları ve işlevsellik üzerinde olumsuz etkiye sahip olabilir. İAKB hastalarında depresyon ve anksiyetenin varlığı, başağrısı tedavisinin etkinliğini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu hastalar, tedaviye yanıtta daha düşük bir orana sahip olabilir ve daha yüksek bir düzeyde işlevsellik kaybı ve dizabilite yaşayabilirler.(220)

7. Yaş: İAKB genellikle 50 yaşın altındaki bireklerde daha sık görülür. Bu yaş grubu İAKB için bir risk faktörü olabilir.

8. Kronik ağrı sendromları: Kronik kas-iskelet veya gastrointestinal şikayetlere sahip olmak, İAKB riskini artırabilir. Bu tür ağrı sendromları ile İAKB daha sık görülebilir.

9. Kutanöz allodini: Kutanöz allodini, yani normalde acı vermeyen uyarıcılara aşırı duyarlılık, İAKB riskini artırabilir.

10. Fiziksel hareketsizlik: Fiziksel hareketsizlik, yetersiz fiziksel aktivite İAKB riskini artırabilir.

11. Yüksek kafein alımı: Yüksek kafein alımı, özellikle kafein içeren içeceklerin aşırı tüketimi, İAKB riskini artırabilir.

12. Sakinleştirici kullanımı: Sürekli sakınleştirici kullanımı, özellikle analjeziklerin yanı sıra sedatif ilaçların aşırı kullanımı İAKB riskini artırabilir.(221)

Kadın cinsiyetini ve düşük eğitim düzeyini İAKB için risk faktörleri olarak bildiren bir çalışma vardır. Ancak, daha güçlü risk faktörleri olarak önceden var olan başağrısı tipi (migren veya migren olmaması) ve altta yatan ilaç kullanımı gösterilmiştir.(220)

Öte yandan, bir başka kapsamlı kesitsel çalışma, migrenli erişkin hastalarda İAKB varlığının intihar düşüncesi ve önceki intihar girişimi ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Ayrıca, tedavi edilmeyen psikolojik nedenlerin başağrısı kronikleşme süreçlerini şiddetlendirdiği veya sürdürdüğü gözlemlenmektedir.(222)

İAKB, tıbbi ve psikiyatrik olmayan komorbiditelerle de ilişkilidir. Sınırlı sayıda yapılan çalışmada, İAKB hastalarında genel popülasyonla karşılaştırıldığında aşağıdaki komorbiditelerin daha sık görüldüğü gözlemlenmiştir:

1. Kronik kas-iskelet sistemi hastalığına bağlı şikayetler: İAKB hastalarında kronik sırt ağrısı, boyun ağrısı, omuz ağrısı gibi kas-iskelet sistemi hastalığına bağlı şikayetlerin daha yaygın olduğu belirlenmiştir.

2. Uykusuzluk: İAKB hastalarında uyku problemlerinin daha sık olduğu gözlemlenmiştir. Uykusuzluk, hem İAKB'nin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir hem de İAKB'nin şiddetini artırabilir.

3. Hipotiroidizm: İAKB hastalarında hipotiroidizm (tiroid bezinin az çalışması) sıklığının arttığı gözlemlenmiştir.

4. Gastrointestinal problemler: İAKB hastalarında gastrointestinal problemler daha yaygın olarak görülebilir. Bunlar arasında gastrointestinal kanama, ülserler ve irritabl bağırsak sendromu bulunabilir.

5. Metabolik sendrom: İAKB hastalarında metabolik sendrom adı verilen bir durumun daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Metabolik sendrom, obezite, yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri, düşük HDL kolesterol düzeyi ve yüksek trigliserid düzeyi gibi belirtilerden oluşan bir kombinasyondur.

6. Hipertansiyon: İAKB hastalarında hipertansiyon (yüksek kan basıncı) daha sık görülebilir.

7. Sigara kullanımı: İAKB hastalarında sigara kullanımının daha yaygın olduğu gözlemlenmiştir. Sigara kullanımının İAKB'nin şiddetini artırabileceği ve tedavi yanıtını olumsuz etkileyebileceği belirtilmektedir.

Bu bulgular, İAKB'nin çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkili olabileceğini ve sadece başağrısıyla sınırlı kalmayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, İAKB hastalarının değerlendirilirken bu komorbiditelerin varlığına dikkat edilmesi önemlidir. Böylece, bireyselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı geliştirilebilir ve İAKB'nin yönetimi daha etkili olabilir.

Kortikal nöronlarda hiperekstabilite, migren aurasının gelişmesine neden olan kortikal yayılan depresyonu tetikleyebilir. Trigeminal sistemdeki hiperekstabilite ise periferik ve santral sensitizasyonu kolaylaştırarak kronik ağrının oluşumunda önemli bir rol oynar. İAKB'nin patofizyolojisiyle ilgili olarak dopaminerjik gen sistemi ve ilaç bağımlılığı ile ilişkili yolların genetik polimorfik varyantları en önemli faktörlerdir.(223)

Ağrı kesicilere uzun süre maruz kalmak, ağrı yolaklarında nörotransmitter metabolizmasını değiştirebilir. Bu da aşırı ilaç kullanımı başağrısının oluşumunda etkili Triptanlar, opioidler ve barbitüratlar, İAKB'de en sık aşırı kullanılan ilaçlardır. Bununla birlikte, NSAII kullanan kişiler arasında İAKB'nin daha az görüldüğü belirtilmektedir. Bu farklılık, ilaçların etki mekanizmaları ve beyin üzerindeki etkileriyle ilişkili olabilir.(16)

İAKB geliştirme riski, aşırı kullanılan ilaç tipine göre değişiklik gösterebilir. Triptanlar ve ergotamin gibi spesifik migren ilaçları, barbitüratlar veya opioidler içeren kombinasyon analjezik ilaçlara kıyasla daha düşük risk taşımaktadır. Ayrıca, asetaminofen ve aspirin gibi basit analjezikler, NSAII' ler gibi ilaçlara göre daha düşük riskle ilişkilendirilmiştir. Bu bulgulara göre, triptanlar ve ergotamin gibi migren spesifik ilaçların İAKB riski açısından daha güvenli olduğu düşünölmektedir. Bununla birlikte, her bir ilaç grubunun etki mekanizmaları ve kullanım süreleri dikkate alınmalıdır.(224)

Özetle, İAKB'nin patofizyolojisi karmaşık bir süreçtir ve kortikal nöronlardaki hiperekstabilite, trigeminal sistemin hiperekstabilitesi, genetik faktörler ve ilaç kullanımı gibi birçok faktör bu başağrısı tipinin gelişiminde rol oynar.

2.3.5. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı İlişkili Hayat Kalitesi ve İş Görmezlik

İlaç aşırı kullanımı başağrısı (İAKB), dünya çapında yaklaşık 60 milyon insanı etkileyen bir durumdur ve dünya genelinde en önemli 20 engellilik nedeninden biridir. Bu durum, migrenin maliyetlerinden üç kat daha fazla maliyeti olan bir durumdur. İAKB'nin maliyetleri, sık hastalık izni, verimlilik kaybı, artan ilaç kullanımı ve sık sağlık hizmeti gereksinimi gibi faktörleri içerir.(38)

İAKB, toplum ve hastalar için muhtemelen en maliyetli başağrısı bozukluğudur. Avrupa'da başağrısı bozukluklarının doğrudan ve dolaylı maliyetlerini değerlendiren bir çalışmada, azalan üretkenlik ve işe devamsızlık nedeniyle ortaya çıkan maliyetlerin yaklaşık %90'ını İAKB oluşturmaktadır. Bu durum, İAKB'nin yüksek ekonomik yükünü ve ciddiyetini vurgulamaktadır. İAKB, yüksek ekonomik yükü olan ve engellilik seviyesini artıran bir başağrısı bozukluğudur. İAKB'nin hem bireysel hem de toplumsal düzeyde ciddi sonuçları vardır. Ekonomik açıdan, İAKB

nedeniyle iş kaybı, sağlık hizmeti kullanımı ve ilaç maliyetleri gibi faktörler önemli bir yük oluşturur. Bireylerin işe devamsızlık yapması, verimlilik kaybı ve tedavi maliyetleri, İAKB'nin ekonomik etkisini artırır. Aynı zamanda, İAKB'nin dizabiliteye sebep olan bir hastalık olduğu da bilinmektedir. İAKB'nin neden olduğu sürekli baş ağrısı, günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayabilir, sosyal ilişkileri etkileyebilir ve yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilir. Baş ağrısı nedeniyle iş performansının azalması, okul devamsızlığı ve sosyal etkinliklere katılımın sınırlanması gibi faktörler, İAKB'nin dizabiliteye yol açan etkilerini gösterir. İAKB'nin ekonomik yükü ve dizabiliteye sebep olan etkileri, hastalığın yönetimi ve tedavisinin önemini vurgular. İAKB'nin etkili bir şekilde tedavi edilmesi, baş ağrısı şiddetini azaltabilir, ağrı sıklığını kontrol altında tutabilir ve dolayısıyla yaşam kalitesini artırabilir. Bununla birlikte, İAKB'nin önlenmesi ve yönetimi için bireylerin ilaç kullanımı konusunda bilinçli olması, düzenli kontroller yapması ve tetikleyici faktörleri tanınması önemlidir. Böylece, İAKB'nin ekonomik yükü azaltılabilir ve hastaların yaşam kalitesi artırılabilir.(38)

2.3.6. İlaç Aşırı Kullanım Baş ağrısı ve Kronik Migren Birlikteliği ve Epidemiyolojisi

İAKB'nin migrenin kronikleşmesine katkıda bulunduğu mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılammış olsa da, uzun süreli ilaç kullanımının nörolojik sistemde adaptif değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. İlaça bağlı olarak artan baş ağrısı sıklığı, şiddeti ve süresi, migrenin kronikleşmesinde etkili olan faktörlerdir.

Bu ilişkinin daha iyi anlaşılması, etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir. İAKB'nin tedavisinde ilaçların düzenli ve kontrollü bir şekilde kullanılması, ilaç profilaksisi ve ağrı kesicilerin uygun kullanımı gibi yöntemler önem taşır. Ayrıca, psikososyal faktörlerin, stresin ve baş ağrısını tetikleyen diğer tetikleyicilerin yönetimi de tedavi sürecinde önemli bir rol oynamaktadır.

İAKB ile migren arasındaki ilişkiyi anlamak, hastaların doğru tanı ve tedavi planlamasının yapılmasına yardımcı olur. Böylece baş ağrısı bozukluklarının yönetimi ve kontrolü daha etkin bir şekilde gerçekleştirilebilir. Bunun yanı sıra, önleyici tedbirlerin alınması ve uygun yaşam tarzı değişikliklerinin yapılması, baş ağrısı bozukluklarının ilerlemesini engelleyebilir ve yaşam kalitesini artırabilir.

Kronik migren (KM), Uluslararası Başağrısı Derneği'nin 3. Sınıflandırma Sistemi'ne (ICHD-3, 2018) göre, ayda en az 15 gün boyunca 3 ay süresince meydana gelen ve en az 8 günü migren özellikleri gösteren bir başağrısıdır. KM, genel popülasyonun %0,5 ila %5'ini etkileyen bir durumdur.(8) KM, epizodik migrenden (EM) daha az yaygın olmasına rağmen, daha büyük bir sakatlık ve daha belirgin bir etkisi vardır. Fiziksel, sosyal ve mesleki işlevsellik üzerinde daha fazla etkisi vardır ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini daha fazla olumsuz etkiler. EM olan hastaların yaklaşık %3'ü her yıl KM'ye ilerler, bu da hastaların zaman içinde EM ve KM arasında dalgalanabileceği anlamına gelir.(180)

Migrenin kronikleşmesine neden olan potansiyel faktörler şunlardır:.(225)

1. Başağrısı ataklarının sıklığı ve yoğunluğu: Migren ataklarının sık ve yoğun bir şekilde ortaya çıkması, kronikleşme riskini artırabilir.

2. Akut migren ilaçlarının aşırı kullanımı: Migren ataklarını tedavi etmek için kullanılan akut migren ilaçlarının aşırı ve düzenli bir şekilde kullanılması, başağrısının kronikleşmesine katkıda bulunabilir.

3. Etkisiz atak tedavisi: Migren ataklarının etkili bir şekilde tedavi edilememesi veya yetersiz tedavi, kronikleşme riskini artırabilir.

4. Stresli yaşam olayları: Yoğun stres, travma veya yaşam olayları, migrenin kronikleşmesine katkıda bulunabilir.

5. Obezite: Obezite, migrenin kronikleşmesi için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Obez bireylerde migrenin kronikleşme olasılığı daha yüksek olabilir.

Aşırı ilaç kullanımı, migrenin bir nedeni olarak değil, bir komplikasyon olarak kabul edilir ve kronik migren ile ilişkilendirilebilir. Aşırı ilaç kullanımı, başağrısı ataklarını daha da şiddetlendirebilir ve tedaviye yanıtı azaltabilir. Bu nedenle, aşırı ilaç kullanımının önlenmesi ve uygun tedavi stratejilerinin uygulanması önemlidir.(123)

Kronik migrenli hastaların çoğu, ağrı ataklarının sıklığını, şiddetini ve ilişkili sakatlık düzeyini azaltmak için profilaktik tedaviye ihtiyaç duyar. Bu tedavi, ağrı önleyici ilaçlar veya diğer tedavi yöntemleri kullanılarak migren ataklarının sıklığını azaltmayı hedefler. Ayrıca, aşırı ilaç kullanımı riskini de azaltabilir.(123)

Son yıllarda, kronik migren ve aşırı ilaç kullanımı üzerine yapılan klinik deneyimler, hastaların tedavi edilmesinde ilk adım olarak ilaç kesimini önermiştir. Aşırı kullanılan ilacın kesilmesi, farmakolojik tedaviden daha etkili bir yaklaşım

olarak düşünölmektedir. Bu süreçte hastalar, semptomatik ilaçların doğru kullanımı konusunda eğitilebilir ve gereksiz ilaç kullanımını engellenebilir.(226)

Bunun yanı sıra, mental stres ve stresli yaşam olayları gibi klinik ilerleme üzerinde etkisi olan faktörlere de dikkat edilmelidir. Hastalar stres yönetimi teknikleri öğrenebilir ve stresin migren atakları üzerindeki etkisini azaltabilirler.(227)

Sonuç olarak, kronik migrenli hastaların tedavisinde profilaktik tedavi, ilaç kesimi ve stres yönetimi gibi yöntemlerin kullanılması önemlidir. Bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturmak için hasta gereksinimlerinin değerlendirilmesi ve multidisipliner bir yaklaşım benimsenmesi önemlidir.

Aşırı ilaç kullanımı durumunda, öncelikli olarak aşırı kullanılan ilacın kesilmesi önerilir. İlaç kesimi sonrasında ağrıyı azaltmak için ise profilaktik tedavi başlanması gerekmektedir. Epizodik migrenli hastaların kronik forma evrilmesini önlemek için yüksek frekanslı epizodik migrenli hastalarda ilaç kullanımıyla kronifikasyonun önlenmesi önemlidir. Bu şekilde kronik migren yükü sınırlanabilir ve öncelik bu noktaya verilmelidir.(123)

Kronik migren için spesifik profilaktik tedavilere gelince, şu ana kadar iki kanıta dayalı tedavi yöntemi bulunmaktadır: topiramet ve onabotulinum toksin A. Son zamanlarda, migrenin patogeneğinde rol oynayan kalsitonin geniyle ilişkili peptit (CGRP) yolunu hedefleyen monoklonal antikolar da tedavi seçenekleri arasına eklenmiştir. Bu yeni tedavilerin kronik migrenin semptomlarını hafifletmede etkili olduğu gösterilmiştir.(123)

Anti-CGRP monoklonal antikoları, yüksek frekanslı migreni olan hastalarda migren günlerini plaseboya kıyasla önemli ölçüde azaltmada etkili olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu ilaçlar migren ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltarak hastaların yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olabilir. Anti-CGRP monoklonal antikoları, migrenin patogeneğinde rol oynayan CGRP yolunu hedefleyerek ağrıyı etkileyen mekanizmalara müdahale eder. Bu sayede migren ataklarının oluşumunu ve süresini azaltarak hastaların migrenle ilişkili semptomlardan daha az etkilenmelerini sağlar.(228)

2.4. Ağrı Duyarlılığı (Sensitizasyon)

Migren patogenezi ile ilgili en son teorik gelişme, merkezi sensitizasyon kavramıdır. Merkezi sensitizasyon, migren atağının sonraki aşamalarında ve migrenin kronik formunun gelişiminde kritik bir rol oynayan bir süreçtir. Bu süreçte, nosiseptif nöronlar normalden daha yüksek bir cevaplılık gösterir ve eşik altındaki uyarılara bile aşırı yanıt verirler. Merkezi sensitizasyon, migren atağının şiddetini ve süresini artırarak ağrı algısının daha da kötüleşmesine ve migren semptomlarının daha yoğun hissedilmesine neden olabilir. Bu kavram, migrenin nörolojik temellerini anlamak ve yeni tedavi yaklaşımları geliştirmek için önemli bir alanı temsil etmektedir.(229)

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), "periferik sensitizasyon" terimini, periferdeki nöronların artmış bir yanıt verme durumu veya ağrı oluşturan eşik değerinin düşmesi olarak tanımlamıştır. Bu durumda, periferdeki nosiseptif nöronlar normalden daha hassas hale gelir ve ağrılı uyarılara daha güçlü yanıt verirler."Santral sensitizasyon" ise, santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normalden daha düşük bir uyarıyla bile artmış bir yanıt verme durumudur. Bu durumda, santral sinir sistemi ağrılı uyarılara aşırı duyarlı hale gelir ve normalde ağrı uyandırmayan uyarılara bile ağrı cevabı oluşabilir. Hiperaleji (ağrılı uyarıya artmış ağrı cevabı) ve allodini (normalde ağrı uyandırmayan bir uyarıya ağrı cevabının oluşması) gibi klinik bulgular, sensitizasyonun varlığına işaret eder.

Bu tanımlar, ağrının kompleks sinirsel mekanizmalarını anlamak ve ağrılı durumların tedavisinde hedeflenen noktaları belirlemek için önemli bir rol oynamaktadır. Sensitizasyonun varlığı, ağrı sendromlarının gelişiminde ve sürdürülmesinde önemli bir faktördür.

Periferik sensitizasyon, hasarlı dokuda lokal periferik sinir uçlarında artmış hassasiyet ile ilişkilidir. Dokuda meydana gelen hasar veya inflamasyon, periferik sinir uçlarını etkileyerek bu hassasiyetin artmasına neden olur. Örneğin, doku hasarı sonucu serbest kalan inflamatuvar mediatörler, nosiseptif sinir uçlarına etki ederek artmış yanıtılığa ve düşük eşik değerine yol açar.

Periferik sensitizasyon, sensitize olmuş nosiseptörlerin omuriliği artan yoğunlukta uyararak gelişen ağrı durumudur. Migren hastalarında, migren baş ağrıları fiziksel aktivite ile arttığından periferik sensitizasyon klinik olarak gözlemlenebilir. Santral sensitizasyon ise trigeminal nükleusun kaudal bölgesindeki anormal nöronal

uyarılabilirlik ile ilişkilidir. Dural ve meningeal trigeminovaskülnosiseptörlerdeki periferik sensitizasyon, migren baş ağrılarının zonklayıcı karakteriyle ilişkilidir. Öte yandan, kütanöz allodini, migren ataklarının bir tezahürü olarak kabul edilir ve santral sensitizasyonun bir belirtisi olabilir.(230)

Santral sensitizasyon ise, santral sinir sistemi ile ilişkilidir. Bu durumda, santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronlar normalden daha düşük bir uyarıyla bile artmış bir yanıt verme eğilimi gösterir. Santral sinir sistemi, periferden gelen ağırlı uyarılara aşırı duyarlı hale gelir. Santral sensitizasyon genellikle doku hasarına bağılı olarak gelişir, ancak migren, fibromiyalji, temporomandibular eklem hastalığı, irritabl bağırsak sendromu gibi durumlar gibi periferik sinir hasarı olmadan da ortaya çıkabilir.(231)

Santral sensitizasyonun migrenin kronikleşmesinde ve kütanöz allodinide rol oynadığı düşünülmektedir. Migren atağının ardından santral sinir sistemindeki sensitizasyon süreci devam eder ve ağrının kronikleşmesine katkıda bulunur

Santral sensitizasyon, klinik olarak kütanöz allodini (cildin ağrı eşiğinde azalma), hiperaljezi (uyaranlara artmış ve uzamış yanıt verme) ve sekonder hiperaljezi (hassasiyetin hasarlanmış doku içerisinde yaralanmamış doku bölgesine yayılması) gibi belirtilerle kendini gösterir. Bu belirtiler, merkezi sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normalden farklı şekilde yanıt vermesiyle ortaya çıkar.(232)

Santral sensitizasyona bağılı ağrıyı teşhis etmek için üç ana kriter önerilmektedir.(233)

Bunlar:

1. Yaralanma veya patolojinin doğası ve kapsamı ile orantısız ağrı olması,
2. Yaygın bir ağrı dağılımı ve allodini ile hiperaljezinin varlığı,
3. Kas-iskelet sistemi ile ilgili olmayan duyuların aşırı duyarlılığı.

Santral sensitizasyona bağılı ağrısı olan insanlar, parlak ışıklara, dokunmaya, gürültüye, böcek ilaçlarına, mekanik basınca, soğuk ve sığağa aşırı hassas olurlar. Bu semptomlar aynı zamanda yorgunluk, uyku bozuklukları, konsantrasyon güçlüğü, uzuvlarda şişlik hissi, karıncalanma ve uyuşma gibi belirtilerle ilişkilidir. Bu özellikler, santral sensitizasyona bağılı ağrının nöropatik ağrıdan ayrılmasında önemli bir rol oynar.

CSI (Central Sensitization Inventory), klinik çalışmalarda santral sensitizasyon ile ilişkili semptomları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir kendini

uygulama anketidir. CSI'nin A bölümü, santral sensitizasyon ile ilgili 25 sorudan oluşur ve toplam puanları 0 ile 100 arasında değişir. A bölümü puanı ≥ 40 olan bireylere santral sensitizasyon teşhisi konulmasında yardımcı olur. CSI'nin B bölümü ise fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, temporomandibular eklem hastalığı, irritabl bağırsak sendromu, migren veya gerilim tipi baş ağrıları, çoklu kimyasal hassasiyetler ve huzursuz bacak sendromu (HBS) gibi daha önce teşhis edilmiş yedi hastalığın varlığını sorgular.(234) Bunun yanı sıra, kantitatif duyuşal test (QST) semi-objektif bir yöntemdir ve A delta ve C liflerinin işlevini değerlendirmek için kullanılır. QST, santral sensitizasyonun belirlenmesinde kullanılan bir test yöntemidir.(235)

Kutanöz allodini, ciltte aşırı duyarlılık olarak tanımlanan bir durumdur ve migren hastalarında sıkça görülür. Kutanöz allodini, santral sensitizasyonun patogenezi ile ilişkilidir, yani sinir sisteminin aşırı yanıt vermesi sonucu ortaya çıkar.

Allodini Semptom Kontrol Listesi (ASC-12), başağrısı ataklarıyla ilişkili çeşitli allodini semptomlarının sıklığını sorgulayan 12 sorudan oluşan bir ölçektir. ASC-12, migren hastalarının allodini semptomlarını değerlendirmek için kullanılır. Bu ölçek, geçerlilik ve güvenilirlik açısından doğrulanmıştır. ASC-12, migren hastalarının allodini semptomlarını belirlemek ve tedavi sürecinde ilerlemeyi izlemek için kullanılan etkili bir araçtır. Ölçek, hastaların allodini semptomlarının sıklığını ve şiddetini değerlendirerek, tedavi planının belirlenmesi ve yönetiminin optimize edilmesine yardımcı olur.

İnsanlarda yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmalarında, kapsaisin kaynaklı santral sensitizasyonun hiperaljezik durumlarda beyin sapı ve talamus gibi beyin bölgelerinde artmış aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Bu bulgular, beyin sapının santral sensitizasyona katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Kapsaisin, acı biberde bulunan bir bileşiktir ve ağrı uyarılarını ileten sinir liflerini uyararak santral sensitizasyona neden olabilir. Yapılan fMRG çalışmaları, kapsaisin uygulamasının beyin sapı ve talamus gibi ağrı işleme merkezlerinde artmış aktiviteye yol açtığını göstermiştir. Bu bulgular, santral sensitizasyonun nörolojik mekanizmalarını anlamak ve ağrı tedavisi için hedef noktalar belirlemek açısından önemlidir. Beyin sapı ve talamus gibi bölgeler, santral sensitizasyonun yönetilmesinde potansiyel terapötik hedefler olabilir.(236)

2.4.1. Başağrısında Sefalik ve Ekstrasefalik Ağrı Duyarlılığı ve Duyarlılaşmanın (Sensitizasyon) Patofizyolojisi

Migren başağrısı, intrakraniyal ve ekstrakraniyal mekanik hassasiyet belirtileriyle ilişkilidir. Bu durum, başın fiziksel aktivitelerle (eğilme, öksürme vb.) veya ekstrakraniyal uyaranlarla temas etmesiyle ağrının şiddetlenmesi şeklinde kendini gösterir. Migren atağı sırasında, bazı hastalarda kafa içinde aşırı duyarlılık belirtileri ortaya çıkar. Bu durum, zonklayıcı karakterdeki başağrısına ve fiziksel aktiviteye bağlı olarak ağrının artmasına neden olur. Ayrıca, saç tarama, tıraş olma, duş alma, yüzlerine su çarpması veya gözlük veya küpe takma gibi aktiviteler aşırı hassasiyete sebep olur. Ekstrakraniyal hipersensitivite belirtisi gösteren bazı hastalarda ise migren atağı sırasında cilt aşırı duyarlı hale gelir. Bu durumda, sıkı giysiler giymek, bilezik, yüzük, kolye takmak veya çorap giymek, hatta ağır bir battaniye kullanmak dahi rahatsızlık veya acıya neden olabilir. Bu duruma ekstrasefalik kutanöz allodini denir.(229)

Hipotetik olarak, migreni olan bir hastada, beyin sapında nörokimyasal değişikliklerin belirli bir eşiği aştığında kortikal yayılan depresyon (KYD) olarak adlandırılan bir elektriksel depolarizasyon dalgası serebral korteks üzerinde hareket eder. KYD sırasında, nöronal aktivitede bir depresyon görülür ve bunu takiben serebral korteks boyunca 2-3 mm/dakika hızında ilerleyen kan akışında bir azalma meydana gelir. KYD'nin sonucunda, dural kan akımı artar, damarlar genişler ve meningeal nosiseptörler aktive olur. Bu aktive olma sonucunda, kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP), P maddesi ve nörokinin A gibi nöropeptitler salınır. Bu nöropeptitler, damarların genişlemesine yol açar ve nörojenik enflamasyon denilen bir sürecin oluşmasına katkıda bulunur. Bu süreçte, mast hücrelerinin aktivasyonu ve dural kan damarları etrafındaki perivasküler boşluğa sıvı ekstrasvasasyonu gibi inflamatuvar reaksiyonlar meydana gelir. (237)

Vazodilatasyon ve nörojenik inflamasyon, trigeminal gangliondaki (birinci sıra nöronlar) nöronları hızla duyarlı hale getirir. Bu impulslar daha sonra trigeminal beyin sapı nukleolar kompleksinde ikinci sıra nöronlara geçer. Bu süreç ipsilateral kutanöz allodininin gelişiminde rol oynar. Trigeminal spinal çekirdeklerden gelen ikinci sıra nöronlar, trigeminotalamik yol oluşturur. Sonuç olarak, talamustaki üçüncü sıra

trigeminal nöronları aktivasyon ve sensitizasyon yaşar, bu da kontralateral baş bölgesinde ve ön kollarda kutanöz allodiniye yol açar.(229)

Santral sensitizasyon, spinal kord dorsal kök nöronlarında meydana gelen bir değişiktir ve akut ve kronik ağrıda sekonder hiperaljezi ve allodini oluşumundan sorumludur. Migrenin patogenezi içinde trigeminal sistemin santral sensitizasyonunun özel bir rolü olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.(229)

Migrenin patogenezi içinde trigeminal sistemin santral sensitizasyonunun özel bir rolü olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Ağrının üç uzamsal-zamansal özelliği, hem normal hem de patofizyolojik ağrıda görülebilir: ağrı şiddeti arttıkça etkilenen alan genellikle genişler (radyasyon); ağrı daha uzun sürebilir; ve tekrarlanan nosiseptif uyarılar, artan girdi olmaksızın bile algılanan ağrı yoğunluğunu artırabilir. Bu özellikler, santral sensitizasyonda belirgin şekilde ortaya çıkar.(230)

Santral sensitizasyon genellikle migren atağının ilk saatinde başlar ve 3-4 saat boyunca devam eder.(238)

Santral sensitizasyonun başlangıç ve esas aşama olmak üzere iki aşaması vardır. Başlangıç aşaması, periferik C liflerindeki aktiviteyle başlar. C lifleri, yavaş ileten ve künt ağrı ve sıcaklık duyarlılığından sorumlu olan miyelinsiz, küçük çaplı nöronlardır. C lifli nosiseptörler, mekanik, termal (sıcak ve soğuk) ve kimyasal uyarıcılarla aktive olabilirler.(229)

Intrakraniyal C lif nosiseptörleri normalde aktif değildir, ancak yüksek seviyelerde potasyum ve hidrojen iyonları ile birlikte enflamatuvar mediatörlerin salınmasına maruz kaldıklarında ateşlenmeye başlarlar. Kortikal yayılan depresyon (KYD) sırasında, potasyum ve hidrojen iyonlarının salındığı bilinmektedir. C lifi terminallerinin depolarizasyonu, P madde ve CGRP gibi nöropeptidlerin periferik salınmasına ve buna bağlı olarak plazma ekstravazasyonuna, mast hücre degranülasyonuna ve trombosit agregasyonuna yol açar. Bu durum, histamin, serotonin, prostaglandin E2 ve bradikinin gibi kimyasal mediatörlerin salınımıyla birlikte C liflerini daha da aktive etme ve hassaslaştırma yeteneğine sahiptir.(229)

Zonklayıcı ağrı ve rutin fiziksel aktivitelerle (öksürme, eğilme, baş döndürme, merdiven çıkma vb.) ağrının şiddetlenmesi, migrenin en sık görülen semptomudur. Bu durum, meningeal C lifi nosiseptörlerinin sensitizasyonu ile ilişkilidir. Meningeal C lifi nosiseptörleri mekanik olarak aşırı duyarlı hale geldiğinde, intrakraniyal basıncı

artıran düzenli fiziksel aktiviteler sırasında bu basınç değişikliklerine yanıt verebilirler. Kafa içi boşluğun kapalı olduğu düşünüldüğünde, kafa içi basınçtaki herhangi bir değişiklik bu boşluk boyunca yayılır ve sonuç olarak meningeali etkiler.(229)

Sonuç olarak, migren baş ağrısında iki farklı tür ağrı mevcuttur. İlk olarak, intrakraniyal hipersensitiviteye bağlı olan ve öksürme, eğilme veya ani baş hareketleri gibi durumlarla kötüleşen zonklayıcı ağrı tipi vardır. Bu durum, dural nöronların aşırı duyarlılığından kaynaklanır. İkinci olarak, hem dural alandan hem de deriden gelen girdilerle tetiklenen ve merkezi trigeminal nöronların duyarlılaşmasıyla açıklanan kutanöz allodini adı verilen bir ağrı tipi vardır. Kutanöz allodini, normalde ağrıya neden olmayacak olan uyarılara karşı aşırı hassasiyetin görüldüğü durumu ifade eder.

Migren atağının baş ağrısı dışındaki semptomları arasında esneme, yorgunluk ve iştah değişiklikleri yer almaktadır. Bu semptomlar migren atağında hipotalamusun rolünü düşündürmektedir. Görüntüleme bulguları da hipotalamusun migrende önemli bir rol oynadığını desteklemiştir. Ayrıca, noziseptif uyarılara verilen yanıtın ve hipotalamus, talamus ve pons arasındaki işlevsel bağlantının migren döngüsünde dalgalanması gösterilmiştir. Bu nedenle, bu dalgalanan eşik değişikliklerinin olası bir adayı, hipotalamo-talamo-beyin sapı ağı içinde yer almaktadır.(239) Trigeminal nükleus kaudalis, beyin sapında yer alan bir yapıdır ve migren atağı sırasında baş derisindeki alodiniyi ilettiği düşünülmektedir.(240) Bir işlevsel görüntüleme çalışması, ekstrasfalik alodini olan iktal migren hastalarında posterior talamusun artmış aktivitesini göstermiştir. Bu da migrende alodininin sadece trigeminal nükleus kaudalisinde bulunan ikincil nöronların duyarlılaşmasından kaynaklanmadığını, aynı zamanda posterior talamusta bulunan üçüncül nöronlardan da kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.(112) Posterior talamusta bulunan dura hassas nöronlar, intrinsik olarak fotosensitif olan retina gangliyon hücrelerinden gelen sinyallerle düzenlenir ve bu durum fotofobiye nöroanatomik bir temel sağlar.(110)

2.4.2. Allodini Klinik Özellikleri ve Muayene Yöntemleri

Kutanöz allodini, ağrısız uyarının ciltte ağrılı olarak algılanmasıdır.(229) Hastalar günlük hayatlarında; saç taramak, duş almak, göz etrafı cilde dokunmak, gözlük takmak, tıraş olmak, küpe takmak gibi ciltte aşırı hassasiyet tariflerler. (4) Migren hastalarında allodini prevalansı %50 ila %80 arasında değişmektedir. (24)

Gelişmiş bir duyarlılığa sahip bireyde, noksiptiyus olmayan bir uyarının, örneğin hafif bir tüyün, pamuğun veya çarşafın dahi deriye dokunması ağrı olarak algılanabilir. Allodini genellikle aynı hastada hiperaljezi ile görülür.

Kutanöz allodininin migrenli hastalarının üçte ikisinde geliştiği, özellikle kronik migrenli ve aurasız migrenli hastalarda geliştiği gösterilmiştir. Allodini başağrısı atakları sırasında sık görülmesine rağmen, ataklar arasında da görülebilmektedir. Allodini genellikle ipsilateral ağrılı bölge ile sınırlıdır, ancak diğer alanlara, sefalik, hatta ekstrasefalik alanlara kadar yayılabilir. Atak esnasında ve atak dışında periorbital ve önkol bölgelerine uygulanan tekrarlanan kantitatif duyuşal ölçümler (QST) ile yapılan mekanik ve termal ağrı eşikleri testlerinde, migren hastalarının %79'unda kutanöz allodini tespit edilmiştir.(229)

Üç farklı allodini türü tanımlanmıştır: termal, statik mekanik ve dinamik mekanik allodini. (241)

Mekanik allodini, hafif bir fırça kullanılarak (dinamik) veya sabit basınç (statik) kutanöz uyarıcılar kullanılarak tespit edilebilir. Termal allodini ise sıcak veya soğuk uyarım kullanılarak tespit edilebilir.(242)

Hastaların aşırı duyarlılığı, sadece seçici olarak sıcaklığa, soğuğa veya mekanik uyarılara (yani sadece termal allodini) veya seçici olmayan bir şekilde (yani termal, soğuk ve mekanik allodini) olabilir.(242)

Migren ve allodini arasındaki mekanizmanın temelinde trigeminovasküler nöronların aktivasyonu yatmaktadır. (229) Trigeminoasküler yolun aktivasyonu, meninksleri innerve eden periferik trigeminovasküler nöronların duyarlılaşmasıyla migren atağının başağrısı evresine yol açar. Aynı zamanda, meninkslerden, kafa derisinden ve yüz derisinden gelen uyarılar spinal trigeminal çekirdekteki (medüller dorsal boynuzda) ikinci derece nöronların hassaslaşmasına ve sefalik allodiniye katkıda bulunur. Bunun yanı sıra, meninkslerden, yüz ve vücut derisinden gelen uyarılar arka talamik çekirdeklerdeki üçüncü derece nöronlar tarafından işlenir ve ekstrasefalik allodininin gelişimine katkıda bulunur.(229)

Kutanöz allodini intrakraniyel ve ekstrakraniyel yapılardan girdi alan santral trigeminal nöronların duyarlılığının artmasıyla ortaya çıkar. Dural perivasküler trigeminal nöronların periferik duyarlılaşması, intrakraniyel hipersensitiviteye yol açar. Bu durum, trigeminal nükleusun kaudal bölgesinde bulunan ikinci derece

trigeminal nöronlarda santral duyarlılaşmaya neden olur ve bu da ipsilateral ekstrakraniyel allodiniyi tetikler.

Talamus ve kortikal seviyedeki 3. sıra trigeminal nöronların uyarılması yaygın ekstrakraniyel ve ekstrasfalik allodiniye neden olur. Beyin sapındaki duyuşal modülasyon sisteminin disfonksiyonu da santral sensitizasyona neden olur.

Epizodik migrenli 44 hastayı içeren bir araştırma, hastaların %48'inin soğuk allodini, %55'inin sıcak allodini ve %64'ünün basınç allodini yaşadığını bulmuştur.(229)

Allodini, kronik migrenli hastalarda, episodik migrenlilere göre daha yaygın olarak görülen azalmış bir ağrı eşiğı belirtisidir (%93'e karşı %81).(243) Bununla birlikte, fırça allodini veya basınç allodini gibi objektif ölçüm yöntemlerini kullanan çalışmalar, kronik migrenli hastalarda allodininin daha sık görüldüğünü göstermiştir.(242) Bir çalışma, kronik migrenli hastalarda hem interiktal dönemde hem de ictal dönemde termal ağrı için daha düşük eşiklere sahip olduklarını bulmuştur diğer bir çalışma ise episodik ve kronik migrenli hastalar arasında termal veya mekanik eşikler arasında fark bulunmadığını göstermiştir; ancak her iki grup da sağlıklı kontrollerden daha düşük eşiklere sahiptir.(244)

Hayvan çalışmalarında, spinal kordun arka boynuzunda parvalbumin (PV) ifade eden internöronların, periferik sinir hasarı sonrasında sessizleşmesi (disinhibisyon) sonucunda dokunma gibi kalın miyelinli liflerle iletilen noksiyus-olmayan uyarıların, ağrı devrelerini etkinleştiren yeni bir devrenin (lamina 1 ile lamina 4 arasında) aktive olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, hasarın türüne bağılı olarak arka boynuzdaki mekanik allodini devrelerinde rol alan hücrelerde farklılıklar görülebilir. İnflamatuar hasarlarda, lamina 2 iç tabakasındaki kalretinin (CR) nöronları etkili olurken, nöropatik ağrı modellerinde lamina 2/3 sınırında yer alan protein kinaz C gama (PKC γ) nöronları mekanik allodininin sorumlu olabilir. Kolesistokininin (CCK) nöronları ise daha derin lamina 3-4 katmanlarında bulunur ve her iki tür hasarda da mekanik allodininin gelişiminde önemli bir rol oynarlar. İlginç bir şekilde, CCK nöronlarının bir alt tipi olan Maf⁺ transient veziküler glutamat transporter 3 (tVGLUT 3) nöronları ise özellikle dinamik allodininde etkilidir.

Allodini, bir hastalık değil, bir semptom olarak kabul edilir. Allodinik bir hastanın değerlendirilmesinde bir dizi yöntem kullanılabilir. İlk olarak, deride

döküntü, lezyon, renk değişikliği, kuruluk, tırnaklar, asimetri gibi görüntüsel özellikler incelenir. Muayene sırasında, hafif dokunma için ince pamuk, monofilaman veya fırça gibi araçlar kullanılabilir. Soğuk allodini için ise soğuk metal veya buz küpü gibi uyarıcılarla soğuk duyu test edilebilir. Daha detaylı bir değerlendirme için kuantitatif duyu testleri, pozisyon/vibrasyon duyu, motor muayene ve derin tendon refleks muayenesi gibi nörolojik muayene parametreleri de kullanılabilir. Allodini semptom kontrol listesi anketi olan ASC-12, allodini olan hastalara uygulanabilir ve semptomların belirlenmesine yardımcı olabilir. Objektif tanı testleri arasında elektrofizyolojik çalışmalar, kan tetkikleri, görüntüleme tetkikleri gibi yöntemler bulunmaktadır. Bu tetkikler, allodiniye neden olan etyolojik faktörleri belirlemede yardımcı olabilir.

Allodini genellikle inflamasyonun etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca, emosyonel stres ve maladaptif stres tepkileri de allodiniyi tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir.

Migrenli hastalarda allodinin varlığı, kadın cinsiyet, depresyon, işlev kaybı, baş ağrısı günlerinde artış ve vücut kitle indeksinde artış gibi faktörlerle ilişkilidir. Trigemino-vasküler nöronların tekrarlayan aktivasyonu ve periaquaduktal gri cevherin ağrı yollarının modülasyonu, migrenin ilerleyişi için önemli bir rol oynamaktadır. İlaç kötüye kullanımı ve migrenin erken yaşta başlaması da allodini için diğer risk faktörleri arasında yer almaktadır. (5) İki yıldan daha uzun bir süre boyunca yapılan veriler, allodininin migrenin kronikleşmesi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.(245)

Migrenli hastalarda allodinin varlığı veya yokluğu, tedavi açısından önem taşır. Bir retrospektif çalışmada, 18-75 yaş arasındaki 1100 migrenli hastada yapılan bir araştırmada, önleyici ilaçların etkisi incelenmiş ve düşük baş ağrısı sıklığı ve allodininin olmaması veya hafif olması, daha iyi tedavi sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir.(246) Allodini geliştirmeyen migren hastalarının herhangi bir zamanda triptan tedavisi ile ağrısız hale gelme olasılığı daha yüksektir.(229) Triptanların santral sensitizasyonun ilk aşamasında etkili olduğu gösterilmiştir. (247, 248)

Triptanlar, migren tedavisinde kullanılan anti-migren ajanlarıdır. Bu ilaçlar vazodilatasyonu ve nörojenik inflamasyonu azaltırken, santral nosisepsiyonu da

azaltabilen etkilere sahiptir. ABD'de mevcut olan yedi triptan türü şunlardır: sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, almotriptan, frovatriptan ve eletriptan. Triptanlar, genel olarak 5-HT 1B ve 5-HT 1D reseptörleri üzerinde etki gösterir. 5-HT 1B reseptörleri intrakraniyel kan damarlarında bulunurken, 5-HT 1D reseptörleri periferik olarak dural damar sistemi ve merkezi olarak beyin sapı trigeminal çekirdeklerinde yer alır. Bu reseptörler periferik olarak trigeminal sinirleri inhibe ederek ve vazoaaktif peptitlerin salınmasını önleyerek etki gösterir. Merkezi olarak ise, merkezi meningeal nosiseptör terminallerinden beyin sapındaki ikinci derece duyuşal nöronlara ağrı iletimini engeller. 5-HT 1B reseptörleri, meningeal kan damarlarının düz kaslarında bulunur ve vazokonstriksiyona aracılık eder. Bu nedenle, migren atağı sırasında meydana gelen meningeal vazodilatasyonu tersine çevirmek için ideal hedef noktalardır. Triptanlar, migren atağının erken dönemlerinde etkili olabilen birinci sıra nöronların periferik ve merkezi nosiseptör dallarını hedefler. Bu ilaçlar, dorsal boynuzdaki presinaptik bölgelerde meningeal nosiseptör iletimini engellediklerini gösteren kanıtlara sahiptir. Triptanlar muhtemelen ikinci ve üçüncü sıra nöronları etkilemezler. Bu nedenle, triptanlar migren atağı başladığında ve santral sensitizasyon ile kutanöz allodini gelişmeden önce kullanıldığında en etkili olurlar. Ancak bir kez santral sensitizasyon oluştuğunda, triptanlar migren ağrısını kısmen azaltabilirler, ancak tamamen durduramazlar.(249)

2.4.3. Hiperalezi Klinik Özellikleri ve Muayene Yöntemleri

Hiperalezi, normalde ağrılı olan uyarılara karşı düşük ağrı eşikleri ve artan ağrıyla karakterizedir. Bu durum, yalnızca yaralı dokuda (birincil hiperalezi) değil, aynı zamanda yaralanma bölgesinin dışındaki normal, sağlam dokuda da (ikincil hiperalezi) meydana gelebilir. Lewis tarafından yapılan kapsamlı deneysel çalışma, lokal bir deri yaralanması etrafında hasar görmemiş bir cilt alanının mekanik uyarılara karşı nasıl hiperalezik hale gelebileceğini araştırmıştır. Lewis, ön kol üzerindeki küçük bir deri yaralanması etrafındaki hiperalezinin, yayılma halkasının ötesine kadar uzanabileceğini ve yaklaşık olarak 18-20 cm uzunluğunda ve 7 cm genişliğinde olduğunu gözlemlemiştir. Bu hiperalezik alanda, normalde zararsız olan hafif bir okşama bile ağrı veya hassasiyet (allodini) oluştururken, bir iğnenin veya von Frey

saçının neden olduğu normalde ağrılı bir batma, anormal derecede yoğun ve uzun süreli bir ağrıya yol açmaktadır.(250)

Klinik olarak, hastaların ağrı eşiği düşer ve normalde tolere edilebilir uyaranlar bile ağrıya yol açar. Hiperaleji, çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir ve kronik ağrı sendromlarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir ve hastaların yaşam kalitesini etkileyebilir. Hiperaleji, nöropatik ağrı, inflamatuvar ağrı ve migren gibi birçok farklı durumda görülebilir.(251)

Hiperaleji, çeşitli semptomlarla kendini gösterebilir. Bunlar arasında ağrı artışı, ağrının yayılması, ağrılı uyarıcılara karşı aşırı duyarlılık, yanma hissi ve rahatsızlık hissi gibi belirtiler yer alır. Hastalar genellikle ağrıya maruz kalan bölgede kızarıklık, şişlik veya diğer cilt değişiklikleri yaşayabilirler. Ayrıca, hiperaleji sıklıkla depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi eşlik eden psikolojik semptomlarla ilişkilendirilir. (252)

Hiperalejiyi değerlendirmek için çeşitli muayene yöntemleri kullanılabilir:(251, 252)

Basınç Algılama Eşiği: Basınç uygulayarak hastanın ağrı eşiğini belirlemek için kullanılır. Özel bir cihaz veya manuel olarak uygulanabilen bir alet kullanılarak yapılan basınç testleri ile hasta üzerindeki basınca karşı duyarlılık değerlendirilir.

Soğuk Algılama Eşiği: Soğuk uygulayarak hastanın soğuk algılama eşiğini belirlemek için kullanılır. Kontrollü bir şekilde soğuk uygulanarak hasta tarafından algılanan soğukluk eşiği ölçülür.

Kuantitatif Duyu Testi (QST): Dokunma, titreşim, sıcaklık gibi duyu modalitelerinin hassasiyetini değerlendiren bir testtir. Bu testle hastanın algılama ve tolerans seviyeleri belirlenir.

Elektriksel Uyarım (Elektrotaktile Stimülasyon): Elektriksel uyarım yöntemi, sinir uçlarına kontrollü elektrik akımı uygulanarak hastanın ağrı eşiğini değerlendirmek için kullanılır. Elektrotlar, belirli bir frekansta ve şiddette elektrik sinyalleri göndererek hastanın algıladığı ağrı düzeyini belirler.

Termal Algılama Eşiği: Bu yöntemde, sıcak veya soğuk uygulanarak hastanın termal algılama eşiği belirlenir. Sıcaklık veya soğukluk uyaranları, hasta tarafından algılanan sıcaklık veya soğukluk eşiğini ölçmek için kullanılır.

Noksiyus Uyarılma Testleri: Noksiyus uyarılma testleri, dokunma, basınç veya diğer uyarıcılarla tahriş edilen noksiyus sinir uçlarının yanıtını değerlendirmek için kullanılır. Bu testlerde, noksiyus uyarılara maruz kalan hastanın tepkisi gözlemlenir ve ağrı eşiği belirlenir.

Bu yöntemler, hastaların ağrı eşiklerini belirlemek, uyarılara karşı duyarlılıklarını ölçmek ve subjektif ağrı deneyimlerini değerlendirmek için önemlidir. Uygun muayene yöntemlerinin seçimi, hastanın özel durumuna ve semptomlarının niteliğine bağlı olarak yapılmalıdır. Hiperaleziyi doğru bir şekilde değerlendirmek, uygun tedavi planlaması ve yönetimi için önemlidir.(252)

2.4.4. “Wind-up” Fenomeni ve Temporal Sumasyon

“Wind-up” fenomeni ve temporal sumasyon, hasarlı hücrelerden salınan çeşitli kimyasalların (bradikinin, P-maddesi, NGF-sinir büyüme faktörü, ATP, histamin, serotonin, prostaglandinler, lökotrienler, asetilkolin vb.) nosiseptörleri etkileyerek, uyarılabilirliklerini düşük eşik değerlerine dönüştürmesi sonucu tetiklenebilir. Bu moleküller, "inflamasyon çorbası" olarak adlandırılan bir ortam oluşturarak periferik sensitizasyona yol açar. Böylece, doku hasarı olan bölgede düşük yoğunluktaki bir mekanik uyarı, artan sensitizasyon nedeniyle ağrı olarak algılanır (birincil hiperalezi).(253)

Sürekli bir uyarı durumunda, omurilikte geniş bir dinamik aralığa sahip (WDR) nöronların yanıtı artar, bu durum "wind-up" ve insandaki eşleniği olan "temporal sumasyon" olarak adlandırılır. Wind-up fenomeni, kısa süreli ve geri dönüşümlü bir sinaptik plastisite örneğidir. Bu fenomen, deneysel olarak C liflerinin düşük frekanslı (<5 Hz) ardışık uyarılarla oluşan aksiyon potansiyellerinin genliğinin giderek artmasıyla karakterizedir.(253)

Çalışmalar, wind-up fenomeninin frekansa bağlı olduğunu göstermektedir. Genellikle 0.2-0.3 Hz altındaki frekanslarda ve 20 Hz üzerindeki frekanslarda wind-up oluşmaz. En yüksek wind-up cevabı, 1-2 Hz frekansında oluşur. Wind-up oluşması için afferent C liflerini aktive edecek kadar uyarının bulunması gerekmektedir.(253) (254) Wind-up" fenomeni, santral sensitizasyon ile ilişkilidir ve tekrarlayan ağırlı uyarılara dorsal kök nöronlarının yanıtını temsil eder. Temporal sumasyon (TS) testinde, kısa süreli bir ağırlı uyarımın ardından beş-on adet 3 saniyeden kısa süreli

ağrılı uyarılar verilir. Katılımcı, ilk ve son uyarının ağrı yoğunluğunu subjektif olarak değerlendirir. Temporal sumasyon, ısı veya pinprick testi gibi yöntemlerle değerlendirilebilir.(255)

3. TEZİN HİPOTEZİ VE AMACI

Migren hastalarında akut atak esnasında çeşitli uyaranlara karşı aşırı cevaplılık (duyarlılık) bildirilmektedir. Akut atak dışı (interiktal) dönemlerde de ağrı duyarlılığı varlığının araştırılması, baş ağrısının patogenezi ve kronikleşme mekanizmalarının değerlendirilmesi açısından değerlidir. Bu çalışmada, kronik migren ve ilaç aşırı kullanım baş ağrısı (İAKB) olan hastalar ile epizodik migrenli hastaların baş ağrısı özelliklerinin incelenmesi yanında, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak risk faktörleri ve ağrı duyarlılıkları arasındaki farklılıkların kantitatif olarak değerlendirmesi amaçlanmıştır. Baş ağrısının kronikleşmesi ile ilişkili risk faktörlerin tanımlanması ve santral duyarlılaşmanın nicelendirilmesi sayesinde, migren hastalarında kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve tedavi cevaplılıklarının değerlendirilmesinin mümkün olabileceği düşünülmüştür.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Araştırmanın Yeri

Hacettepe Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Başağrısı ve Ağrı Ünitesi

4.2. Araştırmanın Zamanı

Bu çalışma, 01/03/2022-09/02/2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Başağrısı ve Ağrı Ünitesinde, sağlıklı gönüllüler, epizodik migren tanılı hastalar ve ilaç aşırı kullanım başağrısı tanısı almış kronik migreni olan başağrısı hastaları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.03.2021 tarihinde onaylanmıştır (Proje No: GO 21/268, Karar No:2021/05-17).

4.3. Araştırmanın Evreni, Örneklemi, Araştırma Grubu

Araştırmanın evreni, sağlıklı gönüllüler kontrol grubu için >18 yaşında, premenopozal, bilinen herhangi bir sistemik, nörolojik ya da psikiyatrik hastalığı olmayan, hamile olmayan, emzirmeyen, herhangi bir ilaç kullanmayan ve başağrısı olmayan kişileri içermektedir. "Epizodik migren", "ilaç aşırı kullanım başağrısı ve kronik migren" tanısı almış, >18 yaşında, premenopozal kadınlar ise hasta grupları olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubu için Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaşında, premenopozal kadınlar
- Bilinen herhangi bir sistemik, nörolojik ya da psikiyatrik hastalığı olmayan
- Hamile olmayan ve emzirmeyen
- Herhangi bir ilaç kullanmayan
- Başağrısı olmayan
- Çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı gönüllüler kontrol grubu

Dışlama Kriterleri:

- Başka bir başağrısı olması, migren ya da ilaç aşırı kullanım başağrısı dışında
- Yeni geçirilmiş servikal ya da kafa travması öyküsü
- Servikal disk hernisi öyküsü
- Fibromiyalji öyküsü
- Hamilelik
- Sistemik hastalık varlığı
- Son 3 ay içinde anestetik blok ya da botulinium toksin enjeksiyon öyküsü

4.4. Hastalar ile Görüşme ve Onam Süreci

Çalışmaya katılan hasta gruplarının tanı kriterlerine uyumuna karar verildikten sonra Dr. Nishana Zakharova tarafından hastalara çalışmanın yöntemi, hedefleri ve işlemin nasıl yapılacağı konusunda bilgi verilmiştir. Katılımcılar çalışmaya katılmayı kabul ettiklerinde, aydınlatılmış onam formunu imzalayarak onaylarını belirtmişlerdir. İmzalanan form araştırmacı tarafından alınmış ve bir kopyası hasta ve yakınına verilmiştir.

4.5. Hastaların değerlendirilmesi

Onam süreci tamamlandıktan sonra hastaların öyküleri, özgeçmişleri ve soygeçmiş bilgileri toplanmıştır. Daha sonra Dr. Nishana Zakharova tarafından hastaların detaylı fizik ve nörolojik muayenesi gerçekleştirilmiştir. Dahil edilme kriterlerini karşılamayan ve dışlama kriterlerine uygun bulguları olan hastalar çalışmaya dahil edilememiştir.

4.6. Araştırmanın yöntemi ve veri toplama araçları

Katılımcıların demografik özellikleri, vücut kitle indeksi ve kan basınçları kaydedilmiştir. Migrenli hasta gruplarının başağrısı özellikleri ve şiddeti, ilaç aşırı kullanım başağrısı hastalık süreleri, aldıkları tedaviler ve kullandıkları ağrı kesici ilaçlarla ilgili duygu, düşünce ve davranışları, günlük hayatta ağrı duyarlılıkları gibi bilgiler olgu formuna kaydedilmiştir. Ayrıca, son 1 ay içinde yapılmış kan tahlil sonuçları ve mevcut olan Beyin MRG sonuçları da not edilmiştir.

Ağrı şiddetini değerlendirmek için Numerik Ağrı Skalası (NRS) kullanılmıştır. Eşlik eden depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik hastalıkları tespit etmek için Beck Depresyon Ölçeği (256) ve Beck Anksiyete Ölçeği (257) kullanılmıştır ve bu ölçekler hekim eşliğinde doldurulmuştur. İlaç aşırı kullanım başağrısı ve kronik migreni olan grup ile epizodik migren gruplarındaki hastalara Türkçe MIDAS anketi (258, 259) Allodini Semptom Kontrol Listesi-Türkçe (ASC-12) uygulanmıştır.

Tüm katılımcılara ağrı duyarlılığı ile ilgili anketler yanı sıra sefalik ve ekstrasefalik bölgelerde ağrı duyarlılığı muayeneleri de yapılmıştır.

4.6.1. Migrene Bağlı Engellilik Değerlendirme Ölçeği (MIDAS)

MIDAS, migrenin kişinin yaşamı üzerindeki etkisini değerlendirmek için kullanılan ve geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış olan bir özürülük değerlendirme ölçeğidir. Türkçe versiyonu da bulunmaktadır.(258) MIDAS, 5 maddeden oluşan bir ankettir. Birçok çalışmada doğruluğu kanıtlanmıştır.(260)

MIDAS, kişinin son 3 aydaki başağrısı gün sayısını sormaktadır. Toplam MIDAS puanı, her maddenin gün sayısının toplamıdır. Puanlar 0 ile 270 arasında değişir ve başağrısıyla ilişkili engel düzeyine göre derecelendirilir: Toplam puanlamaya göre I.derece (0-5 puan arası): hiç kayıp yok ya da çok az kayıp; II. derece (6-10 puan arası): hafif kayıp; III. derece(11–20 puan arası); orta derecede kayıp, IV. derece (≥ 21 puan): ciddi kayıp olarak değerlendirilir.

4.6.2. Allodini Semptom Kontrol Listesi-12 (ASC-12)

Allodini Semptom Kontrol Listesi-12 (ASC-12), normalde ağrılı olmayan uyaranların ağrılı olarak algılandığı bir durum olan kutanöz allodinini varlığını ve ciddiyetini değerlendirmek için kullanılan 12 maddelik bir soru ankettir.(23)

ASC-12, katılımcılardan statik, dinamik ve termal alt tiplerden oluşmakta olan 12 farklı allodinik semptomun şiddetini derecelendirmelerini ister. Katılımcılardan ayrıca bu semptomların günlük yaşamları üzerindeki etkisini derecelendirmeleri istenir. (23) ASC-12'nin Türkçe versiyonun güvenilir ve geçerli bir allodini ölçüsü olduğu gösterilmiştir.(261) ASC-12, klinisyenlerin hastalarında allodini varlığını ve ciddiyetini değerlendirmeleri için değerli bir araçtır. Ayrıca, tedaviye yanıt olarak zaman içinde allodinideki değişiklikleri izlemek için yararlı bir araçtır.(262) Her bir

madde 0 ile 10 arasında derecelendirilir ve 0 ağrının olmadığını, 10 ise olabilecek en kötü ağrıyı gösterir. ASC-12 için toplam puan 0 ile 120 arasında değişir. Otuz veya daha fazla puan allodini göstergesi olduğu kabul edilir. 0–2 aralığında puan kutanöz allodini olmadığını göstermekte, >2 olması ise kutanöz allodini varlığı anlamına gelmekte olup 3–5 aralığında olması “hafif,” 6–8 aralığında olması “orta,” ≥ 9 olması “ciddi derecede kutanöz allodini” olduğunu göstermektedir.(23)

4.6.3. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), yetişkinlerde kaygının şiddetini ölçmek için kullanılan 21 maddelik bir kişisel bildirim envanteridir. BAÖ, Aaron T. Beck ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilmiştir. Kısa, güvenilir ve geçerli bir kaygı ölçütüdür. Türkçe versiyonun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1998 yılında Ulusoy, Şahin ve Erkman tarafından yapılmıştır (257) BAÖ, geçen 1 haftadaki kaygı belirtilerinin sıklığını soran 21 maddeden oluşur. Maddeler 0 (hiç) ile 3 (ciddi derecede) arasında 4 puanlık bir ölçekte derecelendirilir. Toplam puan 0 ile 63 arasında değişir ve daha yüksek puanlar daha şiddetli kaygıyı gösterir. 8-15 arası puan hafif derecede anksiyete, 16-25 arası puan orta düzeyde anksiyete, 26-63 arası puan şiddetle düzeyde anksiyete belirtileri olarak kategorize edilir.

4.6.4. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

BDÖ, depresyonun şiddetini değerlendiren 21 maddelik bir kişisel bildirim envanteridir. Klinik uygulama ve araştırmalarda en yaygın kullanılan depresyon değerlendirme araçlarından biridir. BDI, 1960'larda Aaron T. Beck tarafından geliştirilmiş ve 60'tan fazla dile çevrilmiştir. BDI, bir dizi depresif semptomu tanımlayan 21 sorudan oluşur. Katılımcılardan geçen 1 hafta boyunca her bir semptomu ne sıklıkta yaşadıklarını 0 (nadiren veya hiçbir zaman) ile 3 (çoğu zaman veya her zaman) arasında derecelendirmeleri istenir. Toplam puan 0 ile 63 arasında değişir ve daha yüksek puanlar daha şiddetli depresyonu gösterir. 0-13 arası puan minimal düzeyde depresyon, 14-19 arası puan hafif düzeyde depresyon, 20-29 arası puan orta düzeyde depresyon, 29-63 arası puan şiddetli depresyon olarak yorumlanmaktadır.

4.6.5. Ağrı Duyarlılığı ile İlgili Muayeneler

Gruplarda sefalik (sol alın bölgesi) ve ekstrasefalik (sol ön kol anterior yüzeyi) santral sensitizasyona ait muayene bulguları (pinprick hiperaljezisi, fırça allodinisisi, soğuk allodinisisi ve tekrarlayan pinprick uyarılar ile temporal sumasyon) değerleri not edilmiştir.

- a) Mekanik ağrı duyarlılığı (pinprick hiperaljezisi) muayenesinde (Resim 1), cilt üzerinde 2 cm uzunluktaki bir yüzeye kürdan ile 7 kez uyarı verilmiştir ve birinci (pinp1) ve yedinci uyarıdaki (pinp7) numerik ağrı skalasındaki (NRS) cevabı (skalada 0: ağrı hiç yok, 10: hayal edebileceğiniz en şiddetli ağrı olacak şekilde) pinprick hiperaljezi değerleri sorgulanmıştır.(263) Bu test sol alın ve sol ön kola uygulanarak pinp1 ve pinp7'deki NRS değerleri olgu formuna kayıt edilmiştir.



Şekil 1. Mekanik ağrı duyarlılığı (pinprick hiperaljezi) muayenesinde a) sol alın b) sol ön kol bölgesine kürdan ile 1. ve 7. uyarılardaki numerik ağrı skalası değerlerinin sorgulanması

- b) Dinamik mekanik allodini (fırça allodinisisi) muayenesinde (Resim 2); cilt üzerinde 2 cm uzunluktaki bir yüzeye; basit bir resim fırçası ile hafif dokunma yapılmıştır. Her bir set için 5 uyarı, her set arasında 10 saniye aralıklar olacak şekilde 3 set (toplamda 15 fırça uyarısı) verilmiştir ve numerik ağrı skalasındaki cevabı (0: ağrı hiç yok, 10: hayal edebileceğiniz en şiddetli ağrı) fırça allodinisisi için numerik değeri olarak olgu formuna kaydedilmiştir. (263) Bu test sol alın ve sol ön kola uygulanmıştır.



Şekil 2. Dinamik mekanik allodini (firça allodini) muayenesinde a) sol alın b) sol ön kol bölgesine fırça ile her bir set için 5 uyarı, her set arasında 10 saniye aralıklara olacak şekilde 3 set (toplamda 15 fırça uyarısı) sonrası numerik ağrı skalası değerlerinin sorgulanması

- c) Soğuk allodini muayenesi (Resim 3): Plastik bir poşete 2.5x2.5 cm boyutlarında 2 adet buz küpü yerleştirildikten sonra poşetin cilde ilk dokunduğu andaki NRS şiddeti not edilmiştir. Daha sonra buzlu poşet her bir seri için 10 saniye süreyle sabit tutularak ve NRS şiddeti kaydedilmiştir, 30 saniye dinlenme arası verdikten sonra bu işlem 3 seri olacak şekilde tamamlanmıştır. Toplam 3 seri NRS değerleri kayıt edilmiştir. (264) Bu uygulama sol ön kol ve sol alına yapılmıştır.



Şekil 3. Soğuk allodini muayenesinde a) sol alın b) sol ön kol bölgesine, her bir set için 10 saniye süre boyunca buz uygulanıp, her set arasında 30 saniye dinlenme aralığı verecek şekilde 3 set uygulama için numerik ağrı skalası değerlerinin sorgulanması

- d) Tekrarlayan pinprick uyarıları ile temporal sumasyon (pinprick ile wind-up fenomeni) muayenesinde; 1 cm² alandaki cilt bölgesine kürdan kullanılarak, ilk uyarı verilmiştir ve numerik ağrı skalasındaki (0-10 skala) değeri not edilmiştir. 10 saniye sonra, aynı

şiddette ve metronom kullanılarak saniyede 1 uyarı, her bir seride 10 uyarı olacak şekilde, toplamda 5 seri uyarı (toplamda 50 pinprick) uygulanmıştır. Her set uyarının ilk ve 10. uyarı sonrası tetiklenen numerik ağrı skala (NRS) değerleri (0-10 skalası) kaydedilmiştir. Böylece, her 5 setin her biri için 1. Uyarı sonrası ve 10. Uyarı sonrası tetiklenen NRS değerleri not edilmiştir.(263)

4.7. Verilerin Toplanması

Veri toplama formuna katılımcıların sosyodemografik verileri not edilmiştir. Epizodik migren ve İAKB+kronik migren grubundaki hastaların başağrısı ve migren özellikleri, almış oldukları tedaviler, sık ağrı kesici kullanımına yönelik düşünce ve davranışları, MIDAS anketi yanında, Beck depresyon ve anksiyete testleri, günlük hayatta deneyimledikleri kutanöz allodini özelliklerine ilişkin veriler ASC-12 anketi değerleri olgu formuna işlenmiştir. Yakın bir tarihte (son 1 ay içinde) yapılmış kan tahlilleri sonuçları ve varsa mevcut beyin MRG sonuçları not edilmiştir. Ağrı duyarlılığının objektif değerlendirilebilmesi için allodini, hiperfajjezi ve temporal sumasyon muayeneleri uygulanıp, sayısal değerleri kaydedilmiştir.

4.8. İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenlere ilişkin dağılımların normal dağılıma uyup uymadığını test etmek için Shapiro-Wilk uyum iyiliği testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ise ortanca, çeyrekler arası dağılım aralığı, minimum ve maksimum gibi tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. İAKB+KM grubu, epizodik migren ve kontrol grupları arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı normallik varsayımı sağlandığında tek yönlü varyans analizi ile, normallik varsayımı sağlanmadığında Kruskal-Wallis testi ile incelenmiştir. Üç grup arasında farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını bulmak için Bonferroni Post-Hoc testi uygulandı. Kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı Pearson Ki-kare (χ^2), Fisher's Exact testleri ile incelenmiştir.

İAKB+KM grubu ile epizodik migren grupları arasında çalışmada toplanan sayısal değişkenler bakımından risk faktörlerini belirlemek için, normallik varsayımı sağlandığında Student t testi, normallik varsayımı sağlanmadığında Mann-Whitney U

testi ile incelenmiştir. $p < 0.25$ olan değişkenler lojistik regresyon analizi için aday değişken olarak belirlenmiştir. Uygun olan aday değişkenler için Phi katsayısı ve Mann-Whitney U testi (r) etki büyüklükleri hesaplanmıştır. Aday değişkenler arasında 0,50 üzerinde etki büyüklüğüne sahip olan değişkenler belirlenmiştir. Lojistik regresyon analizinde çoklu bağlantı sorunu olmaması için sayısal değişkenler arasındaki korelasyon matrisi yapısını inceledikten sonra 0,70 üzerinde korelasyona sahip olan değişkenlerden biri elenerek değişken seçimi tamamlanmıştır. Daha sonra sayısal değişkenler arasındaki korelasyon matrisi incelenmiştir. Geriye dönük eleme yöntemi ile çoklu lojistik regresyon modeli kurulmuştur. İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 23) paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 90 katılımcı alınmış olup, İAKB+KM grubuna, epizodik migren grubuna ve sağlıklı kontrol grubuna otuzar katılımcı olacak şekilde eşit sayıda dahil edilmiştir.

5.1 Demografik Özellikler

Gruplara ait sosyodemografik özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir. Katılımcıların ortalama yaşı 44 (minimum 22 yaş, maksimum 65 yaş) olarak belirlenmiştir.

Epizodik migren grubu için ortalama yaş 42, ilaç aşırı kullanım grubu için ortalama yaş 46 ve sağlıklı kontrol grubu için ortalama yaş 39 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.329$).

Cinsiyet bakımından gruplar homojendir ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Her üç grupta da katılımcıların %80'i kadın (24 kişi) ve %20'si erkek (6 kişi) şeklinde yer almıştır.

Çalışmadaki katılımcıların çocuk sayısı için ortalama değer her üç grupta da 2 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında çocuk sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.475$).

Katılımcıların eğitim düzeyine göre dağılımı şu şekildedir: 16 kişi ilkökul mezunu, 10 kişi ortaokul mezunu, 24 kişi lise mezunu, 40 kişi lisans ve yüksek lisans mezunudur. İlkokul mezunu hastaların %50'si ilaç aşırı kullanım grubunda olduğu gözlemlenmiştir. Eğitim düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.189$).

Katılımcıların %41.1'i meslek sahibi ve aktif çalışırken, %58.9'u çalışmamaktadır (ev hanımı veya emekli). Çalışmayan hastaların %35.8'i İAKB+KM grubunda, %35.8'i Epizodik migren grubunda yer almaktadır. Meslek sahibi olan hastaların ise %40'ı kontrol grubundadır. Gruplar arasında meslek sahibi olma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.128$).

Her üç grupta da sağ el dominansı olduğu bulunmuştur ($p=0.540$).

Menstrüasyon durumu (adet görme veya menopoz) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.128$).

Vücut Kitle İndeksi (BMI) normal olan katılımcıların %48'i kontrol grubunda, kilolu ve obez olan hastaların %45'i İAKB+KM grubunda ve %41'i Epizodik migren grubunda olduğu saptanmıştır. İAKB+KM grubunda BMI değeri 26, Epizodik migren grubunda 26, kontrol grubunda ise 23 olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile İAKB+KM grubu ve kontrol grubu ile Epizodik migren grubu arasında BMI değerleri açısından anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p=0.011$). Migreni olan her iki hasta grubunun BMI değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksektir.

Hastalarda bakılan sistolik kan basıncı değeri açısından ise üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.581$) (Tablo 1).

Katılımcıların başağrısına eşlik eden komorbiditeler açısından değerlendirildiğinde, depresyon, anksiyete, gastrit, obezite, hipertansiyon (HT), diyabet (DM), yüksek kolesterol (HL), koroner arter hastalığı (KAH), ritim bozukluğu, demir eksikliği anemisi (DEA), hipotiroidi ve kafa travması sorgulanmıştır.

Özgeçmişleri incelendiğinde, İAKB+KM grubunda gastrit ve obezite öyküsünün daha yaygın olduğu görülmüştür. EM grubuyla ($p=0.009$) ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ($p=0.032$), İAKB+KM grubunda daha sık gastrit ve obezite öyküsü bulunmuştur.

Kafa travması öyküsü olan hastaların %75'i (6 hasta) İAKB grubunda, %20'si (2 hasta) EM grubunda olduğu görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.025$).

İAKB+KM grubunda katılımcıların %83'ünde (25 hasta), EM grubunda ise %70'inde (21 hasta) birinci derece akrabalarında başağrısı öyküsü olduğu gözlenmiştir. İAKB+KM grubunda, EM grubuna ve kontrol grubuna göre daha sık rastlanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 1. Sosyodemografik Özellikler Tablosu

<i>Sosyodemografik özellikler</i>	İAKB+KM	Epizodik migren	Kontrol	p değeri
Yaş (ortanca, min-max)	46 (22-65)	42 (25-64)	39 (28-69)	0.398 ^b
Cinsiyet				
Kadın (n, %)	24 (%33,3)	24 (%33,3)	24 (%33,3)	> 0.05 ^c
Erkek (n, %)	6 (%33.3)	6 (%33.3)	6 (%33.3)	
Meslek				
Çalışıyor (n,%)	11 (%29.7)	11 (%29.7)	15 (%40.5)	0.128 ^c
Çalışmıyor (n,%)	19 (%35.8)	19 (%35.8)	15 (%28.3)	
Çocuk sayısı (ortanca, min-max)	2 (0-4)	2 (0-5)	2 (0-4)	0.475 ^b
Eğitim durumu				
İlkokul (n,%)	8 (%50)	2 (%12.5)	6 (%37.5)	0,189 ^c
Ortaokul (n,%)	3 (%30)	3 (%30)	4 (%40)	
Lise (n,%)	5 (%20.8)	8 (%33.3)	11 (%45.8)	
Lisans (n,%)	14 (%35)	17 (%42.5)	9 (%22.5)	
Dominant el				
Sağ	28 (%32.6)	28 (%32.6)	30 (%34.9)	0,540 ^c
Sol	2 (%66.7)	1 (%33.3)	0 (%0.0)	
Mix	0 (%0.0)	1 (%33.3)	0 (%0.0)	
Menstrüasyon durumu				
Menopoz (n,%)	14 (%46.7)	8 (%26.7)	8 (%26.7)	0.128 ^c
Adet görüyor (n,%)	10 (%23.8)	16 (%38.1)	16 (%38.1)	
BMI				
Normal (n,%)	13 (%25)	14 (%26.9)	25 (%48.1)	0.011^c
Kilolu (n,%)	13 (%45)	12 (%41)	4 (%14)	
Obez (n,%)	4 (%44)	4 (%44)	1 (%12)	
Kan basıncı (ortanca, min-max)	120 (90-156)	120 (90-156)	120(100-150)	0.677 ^b
Depresyon	4 (%57,1)	2(%28,6)	1 (%14,3)	0.493 ^c
Anksiyete	2 (%50)	1 (%25)	1 (%25)	>0.05 ^c
Gastrit	12 (%57.1)	7 (%33.3)	2 (%9.5)	0.009^c
Obezite	4 (%100)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0.032^c
Hipertansiyon	7 (%63,6)	2 (%18.2)	2 (%18.2)	0.10 ^c
Diabete	3 (%75)	1 (%25)	0 (%0.0)	0.318 ^c
Hiperlipidemi	3 (%33.3)	2 (%22.2)	4 (%44.4)	0.905 ^c
Koroner arter hastalığı	4 (%50)	3 (%37.5)	1 (%12.5)	0.522 ^c
Ritm bozukluğu	1 (%33.3)	2 (%66.7)	0 (%0.0)	0.770 ^c
Hipotiroidi	4 (%57.1)	3 (%42.9)	0 (%0.0)	0.154 ^c
Demir eksikliği anemisi	1 (%100)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	1.00 ^c
Kafa travması	6 (%75)	2 (%25)	0 (%0.0)	0.025^c
Ailede baş ağrısı öyküsü				
1.derece akraba	25 (%54.3)	21 (%45.7)	0(%0.0)	<0.05^c
2.derece akraba	0 (%0.0)	5 (%100)	0 (%0.0)	

Not. b: Kruskal-Wallis testine göre p değeri, c: Pearson Chi-square testine göre p değeri, İAKB- ilaç aşırı kullanım baş ağrısı, EM -Epizodik migren

5.2. Baş ağrısının Klinik Özellikleri

Baş ağrısı ve migren klinik özellikleri İAKB+KM ve EM gruplarında değerlendirilmiş olup gruplara ait değerler Tablo 2’te özetlenmiştir.

İAKB+KM grubunda baş ağrısı süresi, atak süresi, atak sıklığı ve son 3 ayda ağrılı gün sayısı EM grubuna göre daha uzun ve daha sık görülmektedir. Ayrıca

İAKB+KM grubunda analjezik ilaç kullanımı ve kullanılan doz daha fazla olduğu görülmektedir. Tüm bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

İAKB+KM grubunda MİDAS değeri daha yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). Ayrıca, MİDAS skoru incelendiğinde orta ve ciddi MİDAS değerlerinin İAKB+KM grubunda olduğu görülmüştür ($p=0.001$). MİDAS skoru ciddi olan hastaların %100'ü, orta olanların ise %66,7'si İAKB+KM grubunda tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Hem İAKB+KM grubunda hem de EM grubunda ağrının sabah başladığı ve gün boyunca devam ettiği görülmüştür. Gece uykuda ağrı tarifleyen hastaların %80'i İAKB+KM grubunda bulunurken, gün boyunca ağrı tarifleyen hastaların %54.8'i EM grubunda ve %45.2'si İAKB+KM grubunda bulunmuştur. Her iki grupta da ağrı zonklayıcı karakterde olup, bastırıcı ve sıkıştırıcı bir ağrı eşlik etmiştir. İAKB+KM grubunda %60, EM grubunda ise %50 hastada tek taraflı ağrı tariflemiştir. Ayrıca, her iki grupta da ağrıya bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve fiziksel aktivite ile artışın eşlik ettiği görülmüştür.

EM grubunda %20, İAKB+KM grubunda ise %3.3 hasta aura tariflemiştir.

Ağrı tetikleyicileri açısından ise, her iki grupta da stres, açlık, uykusuzluk, menstrüasyon gibi faktörlerin ağrıyı tetiklediği gözlenmiştir. Ayrıca, bazı gıdaların (et, peynir, çikolata, alkol) da ağrıyı tetiklediği katılımcılar tarafından belirtilmiştir.

Ağrıyı azaltıcı faktör olarak her iki grup ağrıkesici kullandığını belirtmiştir, bu bakımdan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,488$). Genel olarak katılımcılar ağrıyı geçirmek için ağrıkesici ilaç aldıklarını, sessiz ve karanlık ortama geçtiklerini, uyduklarını belirtmişler.

Tablo 2. Başağrısı ve Migren Klinik Özellikleri

	İAKB+KM n, 25-75 persentil	Epizodik migren n, 25-75 persentil	p değeri
Baş ağrı süresi (ay)	180 (24-360)	96 (90-156)	0.047^b 0.010^b
Atak süresi (saat)	48 (4-96)	24 (4-72)	
Atak sıklığı (ay)	8 (4-30)	2 (1-4)	0.000^b
Son 3 ayda ağırlı gün sayısı	45 (12-90)	6 (1-10)	0.000^b
Numerik ağrı şiddet skoru (NRS)	9 (5-10)	8 (5-10)	0.002^b
Analjezik kullanımı sıklığı (ayda)	20 (15-30)	2 (1-10)	0.000^b
Analjezik kullanım dozu (atak sırasında)	2 (1-6)	1 (1-5)	0.000^b
MİDAS skoru	29 (12-81)	6 (0-13)	0.000^b
MİDAS derecesi (n, %)			
Hiç (0-5)	0 (%0)	13 (%100)	
Hafif (6-10)	0 (%0)	15 (%100)	<0.05^c
Orta (11-20)	4 (%66.7)	2 (%33.3)	
Ciddi (>21)	26 (%100)	0 (%0)	
Ağrı zaman (n, %)			
Sabah kalkınca	12 (%50)	12 (%50)	>0.05 ^c
Akşam	5 (%45.5)	6(54.5)	0.739 ^c
Gece uykuda	8 (%80)	2 (%20)	0.038^c
Gün boyunca	14 (%45.2)	17 (%54.8)	0.438 ^c
Ağrı özellikleri (n, %)			
Zonklayıcı	30 (%100)	30 (%100)	-
Yanııcı	2 (%66.7)	1 (%33.3)	0.054 ^c
Bastırıcı	4 (%36.4)	7 (%63.6)	0.317 ^c
Sıkıştırıcı	8 (%61.5)	5 (%38.5)	0.347 ^c
Küt	1 (%50)	1 (%50)	1.00 ^c
Ağrı lokalizasyonu (n, %)			
Tek taraflı	18 (%54.5)	15 (%45.5)	0.093 ^c
Çift taraflı	5 (%29.4)	12 (%70.6)	0.093 ^c
Tek taraflı başlayıp yayılan	7 (%70)	3 (%30)	0.093 ^c
Eşlik eden semptomlar (n, %)			
Bulantı	24 (%52,2)	22 (%47.8)	0.542 ^c
Kusma	10 (%50)	10 (%50)	0.591 ^c
Fotofobi	28 (%50)	28 (%50)	>0.05 ^c
Fonofobi	27 (%51)	26 (%49)	>0.05 ^c
Fiziksel aktivite ile artış	25 (%49)	26(%51)	0.718 ^c
Baş dönmesi	11 (%58)	8 (%42)	0.405 ^c
Koku hassasiyeti	14 (%48)	15 (%52)	0.796 ^c
Pulsatil tinnitus	12 (%67)	6 (%33)	0.091 ^c
Ani görme kaybı	1 (%50)	1 (%50)	>0.05 ^c
Burun tıkanıklığı	3 (%75)	1 (%25)	0.301 ^c
Lakrimasyon	9 (%60)	6 (%40)	0.371 ^c
Aura	1 (%14)	6 (%86)	0.044^c
Tetikleyici faktörler (n, %)			
Menstrüasyon	10 (%56)	8(%44)	0.573 ^c
Stres	23 (%50)	23(%50)	>0.05 ^c
Açlık	25 (%51)	24 (%49)	0.739 ^c
Uykusuzluk	24 (%58)	17 (%42)	0.052 ^c
Alkol	1 (%33)	2 (%67)	>0.05 ^c
Gıda	5 (%54)	1 (%46)	0.109 ^c
Azaltıcı faktörler (n, %)			
İlaç	26 (%52)	24 (%48)	0.488 ^c
Uyumak	15 (%43)	20 (%57)	0.190 ^c
Karanlık, sessizlik	11 (%44)	14 (%56)	0.432 ^c
Duş almak	10 (%75)	3 (%25)	0.612 ^c

Not. a: ANOVA testine göre p değeri, b: Kruskal-Wallis testine göre p değeri, c: Pearson Chi-square testine göre p değeri

Migren hasta gruplarının kullandıkları analjezik ilaç grupları ve etkinlik özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Her iki gruptaki migren hastalarının ağrıyı geçirmek için en çok kullandığı ilacın parasetamol olduğu gözlenmiştir. İAKB+KM grubunda triptan kullanımının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, kombine analjezik ilaç kullanımı (Parasetamol+NSAİİ+kafein, Parasetamol+NSAİİ, NSAİİ+Triptan) İAKB+KM grubunda daha yaygın olarak görülmüştür. Bununla birlikte, gruplar arasında kullanılan analjezik ilaçlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0.087$).

Kullandıkları analjezik ilaçların tam etkin olduğunu belirtenlerin %61'i EM grubunda, %39'u ise İAKB+KM grubunda olmakla birlikte, ilaçların etkinliği bakımından sorgulandığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.126$).

Tablo 3. Migren Hasta Gruplarının Kullandıkları Analjezik İlaç Grupları ve Etkinlik Tablosu

Gruplar	İAKB+KM	Epizodik Migren	p değeri
	(n, %)	(n, %)	
Kullandıkları ilaçlar			0.087c
Parasetamol	2 (%18)	9 (%82)	
NSAİİ	8 (%50)	8 (%50)	
Triptan	0 (%0,0)	1 (%100)	
Parasetamol+NSAİİ+kafein	6 (%75)	2 (%25)	
Parasetamol+NSAİİ	6 (%43)	8 (%57)	
Parasetamol+NSAİİ+Triptan	3 (%75)	1 (%25)	
NSAİİ+Triptan	4 (%80)	1 (%20)	
NSAİİ+Kodein	1 (%100)	0 (%0,0)	
İlaç Etkinliği			0.126c
Etkin Değil	1 (%100)	0 (%0,0)	
Hafifletiyor (%50'den az)	11 (%55)	9 (%45)	
Hafifletiyor (%50'den fazla)	5 (%83)	1 (%17)	
Etkin	13 (%39)	20 (%61)	

Not. a: ANOVA testine göre p değeri, b: Kruskal-Wallis testine göre p değeri, c: Pearson Chi-square testine göre p değeri, NSAİİ: nonsteroidal antiinflatuvar ilaç

Migren hasta gruplarının başağrısı için analjezik ilaç kullanım gerekçe ve özellikleri sorgulama verileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

İAKB+KM grubundaki hastaların ağrı kesici ilacı düzenli olarak almak zorunda hissettikleri, ağrı kesici ilacının bir dozunu kaçırma ihtimalinin onları huzursuz ettiği, ağrı kesicilerin zarar verici etkisi konusunda bilgili olmadıkları ve ağrı kesici ilacını kesmeyi denemedikleri görülmüştür. Bu parametreler, İAKB+KM grubunda Epizodik Migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (tüm $p < 0.05$).

Tablo 4. Başağrısı için Analjezik İlaç Kullanım Özellikleri ile İlgili Sorgulama

	İAKB+KM		Epizodik migren		P değeri
	n, %		n, %		
	<i>Evet</i>	<i>Hayır</i>	<i>Evet</i>	<i>Hayır</i>	
ataklarınız için aldığımız 'ağrı kesici ilacınızı düzenli olarak almak zorunda hiss ediyor musunuz?	30 (100)	0 (0)	0 (0)	30 (100)	0.000
ağrıkesici ilacınızın bir dozunu kaçırma ihtimali siz endişelendirir yada huzursuz eder mi?	30 (100)	0 (0)	0 (0)	30 (100)	0.000
ağrıkesici ilacınızı kesebilmeyi hiç istediniz mi?	21 (70)	9 (30)	2 (6.7)	28 (93)	0.000
ağrı kesicilerin size zarar verebiliyor olduğunu biliyormuydunuz?	21 (70)	9 (30)	30 (100)	0 (0)	0.001

5.3. Kan değerleri ve Beyin Magnetik Rezonanas Görüntüleme (MRG)

Sonuçları

Katılımcıların laboratuvar değerleri Tablo 5' de özetlenmiştir.

Üç grup arasında, hemogloblin, nötrofil, lenfosit, trombosit, AST, ALT, BUN, kreatinin, HDL, LDL, trigliserit, TFT, sedimentasyon, CRP, Viatamin B12, folik asit, demir ve ferritin kan düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (tüm $p>0.05$).

Gruplar arasında açlık kan şekeri (AKş) ortanca değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.038$). Yapılan Bonferroni posthoc analizi sonucunda bu farkın kontrol grubundan kaynaklandığı görülmüştür ($p=0.037$). İAKB+KM grubunda AKş ortanca değeri 97 mg/dL, EM grubunda 96 mg/dL ve Sağlıklı Kontrol grubunda 92 mg/dL olarak bulunmuştur. İAKB+KM grubundaki ve EM grubundaki katılımcıların AKş ortanca değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0.037$).

GGT (Gamma-glutamyl transferaz) değeri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Yapılan posthoc analiz sonucunda bu farkın epizodik migren grubundan kaynaklandığı görülmüştür. GGT için ortanca değer İAKB+KM grubunda normal değerler aralığında olmakla birlikte daha yüksek saptanmıştır.

Total kolesterol değeri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Yapılan posthoc analiz sonucunda bu farkın İAKB+KM grubundan kaynaklandığı görülmüştür. Total kolesterol için ortanca değer İAKB+KM grubunda 220 mg/dL, EM grubunda 190 mg/dL ve Sağlıklı Kontrol grubunda 150 mg/dL olarak saptanmıştır. İAKB+KM grubunda ortanca total kolesterol değeri daha yüksek olarak bulunmuştur.

Üç grup arasında demir bağlama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Bonferroni post hoc testi sonuçlarına göre, bu farklılık İAKB+KM grubundan kaynaklanmaktadır. Demir bağlama değeri İAKB+KM grubunda 322.83 ± 76.57 ug/dL, EM grubunda 360.95 ± 48 ug/dL ve Sağlıklı Kontrol grubunda 367.16 ± 41.37 ug/dL olarak bulunmuştur.

Tablo 5. Kan Değerleri Tablosu

Laboratuvar değerleri	İAKB+KM	Epizodik migren	Kontrol	P değeri
	<i>n, 25-75 persentil</i>	<i>n, 25-75 persentil</i>	<i>n, 25-75 persentil</i>	
Hemoglobin(gr/dL)	13,45 (12.30-14.80)	13,40 (13.00-14.80)	13,30 (12.70-11.20)	0,90 ^b
Nötrofil (10 ³ /μL)	4,05 (3.10-4.60)	3,99 (2.70-4.90)	3,50 (2.90-4.60)	1,00 ^b
Lenfosit (10 ³ /μL)	2,30 (1.90-2.60)	2,35 (1.50-2.60)	2,40 (2.12-3.20)	0,50 ^b
Trombosit (10 ³ /μL)	289,00 (224-312)	266,00 (232-293)	273,00 (209-293)	0,34 ^b
AKŞ (mg/dL)	97 (90-102)	94 (90-99)	92 (83-94)	0,04^b
Hba1c	5,60 (5.40-5.80)	5,50 (5.15-5.70)	5,65 (5.30-5.95)	0,35 ^b
AST (U/L)	18 (16-22)	17 (15-18)	18 (16-21)	0,052 ^b
ALT (U/L)	19 (14-24)	18 (15-21)	18 (15-28)	0,63 ^b
GGT (U/L)	20 (15-28)	14 (12-18)	19 (15-29)	0,01^b
BUN (mg/dL)	14 (11-16)	12 (10-15)	13 (11-16)	0,68 ^b
Kreatinin (mg/dL)	0,69 (0.59-0.78)	0,66 (0.60-0.74)	0,65 (0.60-0.82)	0,91 ^b
Total kolesterol (mg/dL)	220 (179-249)	190 (150-210)	150 (141-189)	0,001^b
HDL (mg/dL)	51 (44-66)	51 (44-63)	48 (40-62)	0,53 ^b
LDL (mg/dL)	136 (105-164)	116 (96-153)	106 (82-133)	0,06 ^b
Trigliserit (mg/dL)	97 (72-138)	88 (65-118)	93 (60-112)	0,46 ^b
TSH (mU/ml)	1,46 (1.19-1.90)	1,80 (1.18-2.40)	1,80 (1.30-2.40)	0,14 ^b
T4 (mU/ml)	10,60 (9.26-11.82)	10,85 (9.76-11.60)	9,90 (7.90-10.63)	0,30 ^b
Sedimentasyon (mm/h)	8 (5-21)	7 (3-13)	7(2-13)	0,35 ^b
CRP (mg/L)	0,31 (0.20-0.46)	0,29 (0.19-0.45)	0,40 (0.20-0.74)	0,40 ^b
B12 (pg/mL)	216 (170-299)	205 (151-300)	191 (155-212)	0,53 ^b
Folik asit (ng/mL)	7,20 (5.70-10.60)	8,27 (7.07-11.90)	7,40 (5.50-9.60)	0,57 ^b
Ferritin (ml/ng)	23,40 (12.70-39.90)	21,40 (9.20-35.00)	24,80 (14.00-49.00)	0,48 ^b
T3 (mU/ml) ortalama,SD	5.16±0.56	5.31±0.61	5.53±0.83	0.359 ^a
Demir (ng/mL) ortalama,SD	85.17±40.22	78.24±38.85	78.08±32.51	0.794
Demir bağlama (ug/dL) ortalama,SD	322.83±76.57	360.95±48.05	367.16±41.37	0.031^a

Not. a: ANOVA testine göre p değeri, b: Kruskal-Wallis testine göre p değeri, c: Pearson Chi-square testine göre p değeri, AKŞ-açlık kan şekeri, SD- Standart deviasyon, İAKB+KM -ilaç aşırı kullanım başağrısı+kronik migren grubu. EM- epizodik migren grubu, K-sağlıklı kontrol grubu.

Migren hasta gruplarına ait Beyin Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları Tablo 6'da özetlenmiştir.

İAKB+KM grubunda 13 hastada normal görüntüleme bulgular, 15 hastada nonspesifik T2 hiperintens lezyonlar, 1 hastada Chiari Tip 1 anomalisi ve 1 hastada hipofiz adenomu tespit edilmiştir. EM grubunda ise 8 hastada normal görüntüleme

bulguları, 25 hastada nonspesifik T2 hiperintens lezyonlar saptanmıştır. Gruplar arasında görüntüleme bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 6. Migren Hasta Gruplarına Ait Beyin Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Bulguları

MRG bulguları	İAKB+KM n, %	Epizodik migren n, %	p değeri
Normal	13 (%61)	8 (%38)	
Nonspesifik T 2 hiperintens lezyon	11(%38)	18 (%62)	
Sol frontalde nonspesifik t2 hiperintens lezyon	1(%50)	1(%50)	0.441
Bifrontal nonspesifik T2 hiperintens lezyon	2(%50)	2(%50)	
Chiari 1 anomalisi	1(%100)	0(%0.0)	
Hipofiz adenomu	1(%100)	0(0)	

5.4. Katılımcılara Uygulanan Psikometrik Değerlendirmeler

Her 3 gruba uygulanan Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) sonuçları Tablo 7’de özetlemiştir.

Beck depresyon ölçeği testinde 3 grup arasında farklılık çıkmıştır ($p=0.049$). Beck depresyon skoru orta (%83,3) ve ciddi (%75) olan katılımcıların İAKB+KM grubunda olduğu saptanmıştır. Beck anksiyete ölçeği orta (%63) ve şiddetli (%80) olarak değerlendirilen katılımcıların İAKB+KM grubunda olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

Tablo 7. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) Sonuçları

	İAKB+KM (n, %)	EM (n, %)	K (n, %)	p değeri
Beck Depresyon Ölçek Derecesi				0.049
Minimal	19 (%29.2)	21 (%32.3)	25 (%38.5)	
Hafif	3 (%20)	7 (46.7)	5 (33.3)	
Orta	5 (%83.3)	1 (16.7)	0 (%0.0)	
Şiddetli	3 (%75)	1 (%25)	0 (%0.0)	
Beck Anksiyete Ölçek Derecesi				0.002
Hafif	19 (%25.7)	25 (%33.8)	30(40.5)	
Orta	7 (%63.6)	4 (%36.4)	0 (%0.0)	
Şiddetli	4 (%80)	1 (%20)	0 (%0.0)	

5.5. Allodini Sorgulaması

Her 3 grup için allodini sözel değerlendirilmesinde ASC-12 anketi sorgulanmıştır. Bu ankete ait sonuçlar Tablo 8’de özetlenmiştir.

Sorgulama anketinde yer alan ilk maddede; saç tararken "yarısından azında" ve "yarısından fazlasında" allodini tarifleyen hastaların tamamı İAKB+KM grubunda bulunmuştur ($p<0.05$).

Saç toplarken maddesinde "yarısından azında" allodini tarifleyen hastaların %77.8'i, "yarısından fazlasında" allodini tarifleyen hastaların tamamı İAKB+KM grubunda gözlenmiştir ($p<0.05$).

Saç tararken ve toplarken "hiçbir zaman" allodini tariflemeyen hastalar ise kontrol grubunda bulunmuştur.

Gözlük takarken "yarısından azında" ve "yarısından fazlasında" allodini tarifleyen hastaların tamamı İAKB+KM grubunda bulunmuştur ($p<0.05$).

Küpe, kolye takarken, dar kıyafet giyerken, duş alırken allodini belirten hastaların hepsinin İAKB+KM grubunda daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

Soğuğa (%46.7) ve sıcağa (%60) maruz kaldıklarında "yarısından fazlasında" allodini tarifleyen hastaların İAKB+KM grubunda olduğu saptanmıştır (p<0.05).

Allodini semptom kontrol listesinde (ASC-12) allodini skoru orta ve ciddi olan hastaların tamamı İAKB+KM grubunda bulunmuştur (p<0.05).

Tablo 8. Allodini semptom kontrol listesi (ASC-12) Anket Soruları

	İAKB+KM n, %	Epizodik migren n, %	Kontrol n, %	p değeri
Saçınızı tararken				
Benim için geçerli	0 (0.0)	2 (6.3)	30 (94)	
değil	0 (0.0)	20 (100)	0 (0.0)	
Hiçbir zaman	2 (20)	8 (80)	0 (0.0)	<0.05
Nadiren	14 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yarısından azında	14 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yarısından fazlasında				
Saçınızı toplarken				
Benim için geçerli	2 (8.7)	5 (21.7)	16 (69.6)	
değil	0 (0.0)	15 (51.7)	16 (48.3)	
Hiçbir zaman	4 (33.3)	8 (66.7)	0 (0.0)	<0.05
Nadiren	7 (77.8)	2 (22.2)	0 (0.0)	
Yarısından azında	17 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yarısından fazlasında				
Yüzünüzü tıraş ederken				
Benim için geçerli	24 (31)	26 (33)	28 (36)	
değil	2 (25)	4 (50)	2 (25)	
Hiçbir zaman	2 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	>0.05
Nadiren	2 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yarısından azında	-	-	-	
Yarısından fazlasında				
Gözlük takarken				
Benim için geçerli	24 (32.8)	14 (23.0)	27 (44.3)	
değil	2 (9.5)	16 (76.2)	3 (14.3)	
Hiçbir zaman	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.05
Nadiren	6 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yarısından azında	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yarısından fazlasında				
Lens takarken				
Benim için geçerli	27 (37)	17 (23)	30 (40)	
değil	1 (7)	13 (93)	0 (0.0)	
Hiçbir zaman	-	-	-	<0.05
Nadiren	2 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yarısından azında	-	-)	-	
Yarısından fazlasında				
Küpe takarken				
Benim için geçerli	5 (16)	5 (16)	22 (68)	
değil	8 (22)	21 (57)	8 (22)	
Hiçbir zaman	3 (50)	3 (50)	0 (0.0)	<0.05
Nadiren	13 (93)	1 (7)	0 (0.0)	
Yarısından azında	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yarısından fazlasında				

Tablo 8. (Devam) Allodini semptom kontrol listesi (ASC-12) Anket Soruları

	İAKB+KM n, %	Epizodik migren n, %	Kontrol n, %	p değeri
Kolye takarken				
Benim için geçerli	6 (21)	5 (17)	18 (62)	<0.05
değil	4 (10)	25 (61)	12 (29)	
Hiçbir zaman	4 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Nadiren	14 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yarisından azında	2 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yarisından fazlasında				
Dar kıyafet giyerken				
Benim için geçerli	0 (0.0)	6 (17)	30 (83)	<0.05
değil	14 (40)	21(60)	0 (0.0)	
Hiçbir zaman	2 (67)	1 (33)	0 (0.0)	
Nadiren	14 (87)	2 (13)	0 (0.0)	
Yarisından azında	-	-	-	
Yarisından fazlasında				
Duş alırken				
Benim için geçerli	0 (0.0)	2 (6)	30 (94)	<0.05
değil	27 (49)	28 (51)	0 (0.0)	
Hiçbir zaman	1(100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Nadiren	1(100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yarisından azında	1(100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yarisından fazlasında				
Başınızı yastığa koyduğunuzda				
Benim için geçerli	0 (0.0)	1 (11)	8 (89)	<0.05
değil	19 (28)	27 (40)	22 (32)	
Hiçbir zaman	2 (50)	2 (50)	0 (0.0)	
Nadiren	5 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yarisından azında	4 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yarisından fazlasında				
Isıya maruz kaldığınızda				
Benim için geçerli	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (100)	<0.05
değil	2 (20)	8 (80)	0 (0.0)	
Hiçbir zaman	6 (40)	9 (60)	0 (0.0)	
Nadiren	8 (50)	8 (50)	0 (0.0)	
Yarisından azında	14 (74)	5 (26)	0 (0.0)	
Yarisından fazlasında				
Soğuğa maruz kaldığınızda				
Benim için geçerli	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100)	<0.05
değil	0 (0.0)	14 (34)	27 (66)	
Hiçbir zaman	7 (32)	15 (68)	0 (0.0)	
Nadiren	5 (83)	1 (17)	0 (0.0)	
Yarisından azında	18 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yarisından fazlasında				
<i>Allodini semptom kontrol listesi (ASC-12) Derecesi</i>	İAKB+KM n, %	Epizodik migren n, %	Kontrol n, %	p değeri
Hiç (0-2)	0 (0.0)	28 (48.3)	30 (51.7)	<0.05
Hafif (3-5)	1 (33)	2 (67)	0 (0.0)	
Orta (6-8)	20 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Ciddi (>9)	9 (10)	0 (0.0)	0 (0.0)	

5.6. Ağrı Duyarlılığı (Sensitizasyon) Muayene Test Sonuçları

Her 3 grup için sefalik (sol alın bölgesi) ve ekstrasefalik (sol ön kol anterior yüzeyi) santral sensitizasyona ait ağrı duyarlılığı (pinprick hiperaljezi, fırça allodinisi, soğuk allodinisi ve tekrarlayan pinprick uyarılar ile temporal sumasyon) muayenelerine ait sonuçlar Tablo 9' da özetlenmiştir. Ağrı duyarlılığı ile ilişkili tüm testlerde ve tüm gruplarda alın bölgesindeki NRS değerleri ön kola göre daha yüksek olarak bildirilmiştir.

Pinprick hiperaljezi muayenesinde, alın ve ön kol cildine, ilk kürdan uygulamasındaki NRS ve 7 kez kürdan ile cildin uyarılması sonrası tetiklenen NRS değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (her iki $p<0.05$). Post-hoc analizlerde bu farkın İAKB+KM grubundan kaynaklandığı görülmüştür. İAKB+KM grubunda pinprick hiperaljezi için NRS değerinin İAKB+KM grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Fırça allodinisi (dinamik mekanik allodini varlığı) muayenesinde, sol alına tekrarlayan fırça uygulandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (tüm $p>0.05$). Sol ön kola uygulanan fırça allodinisi muayenesinde fırça önkol5 ve fırça önkol10 değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Posthoc analizde özellikle kontrol grubu ile ilaç aşırı kullanım grubu ve kontrol grubu ile epizodik migren grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir.

Soğuk allodinisi muayenesinde, hem alın ve hem de ön kola uygulanan buz testinde 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0.05$). İAKB+KM grubunda özellikle sol alına uygulanan buz testinde hastaların ortanca NRS değerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Posthoc analizlerde bu fark tüm süreler için İAKB+KM grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekken, EM grubu ise 2. ve 3. on saniyelik buz uygulamalarında kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ancak İAKB+KM grubundan daha düşük NRS değeri rapor etmiştir (tüm $p<0.05$).

Tekrarlayan pinprick uyarı ile değerlendirilen temporal sumasyon testinde, sol alın bölgesine uygulamada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.000$). Alın bölgesi temporal sumasyon NRS değerleri İAKB+KM grubunda daha yüksek olup, posthoc analizlerde tüm gruplar birbirlerinden istatistiksel

olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur (tüm $p < 0.05$). Sol ön kol temporal sumasyon NRS değerleri incelendiğinde İAKB+KM ve EM gruplarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek NRS değerleri olduğu görülmüştür (tüm $p < 0.05$).

Bu sonuçlar, İAKB+KM grubundaki hastalarda sefalik ve ekstrasefalik sensitizasyonun daha belirgin ve şiddetli olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 9. Allodini Muayene Test Sonuçları

	İAKB+KM	Epizodik migren	Kontrol	p değeri
	<i>ortanca, 25-75</i>	<i>ortanca, 25-75</i>	<i>ortanca, 25-75</i>	
	<i>persentil</i>	<i>persentil</i>	<i>persentil</i>	
pinp1_alın	2,50 (2-3)	1 (0-1)	0 (0-0)	<0.05
pinp7_alın	4 (3-5)	2 (1-2)	0 (0-0)	<0.05
fırça1_alın	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.717
fırça5_alın	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.139
fırça10_alın	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.216
fırça15_alın	0 (0-2)	1 (0-1)	0 (0-0)	0.103
buz0_alın	3 (2-4)	1 (0-2)	1 (0-1)	<0.05
buz1_alın	4 (3-5)	2 (1-3)	1 (0-2)	<0.05
buz2_alın	5 (4-6)	3 (2-4)	1 (0-2)	<0.05
buz3_alın	7 (6-7)	3 (2-4)	2 (1-2)	<0.05
temp.sum1_alın	3 (2-5)	2 (1-3)	1 (0-1)	<0.05
temp.sum10_alın	5 (3-5)	3 (2-3)	1 (1-1)	<0.05
temp.sum20_alın	5 (3-7)	3 (2-4)	2 (1-2)	<0.05
temp.sum30_alın	6 (4-7)	3 (2-5)	2 (1-2)	<0.05
temp.sum40_alın	7 (5-8)	4 (3-6)	2 (2-3)	<0.05
temp.sum50_alın	8 (6-9)	5 (3-6)	2 (2-3)	<0.05
pinp1_önkol	2 (2-3)	1 (0-1)	0 (0-0)	<0.05
pinp7_önkol	3 (3-4)	1 (0-2)	0 (0-0)	<0.05
fırça1_önkol	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.132
fırça5_önkol	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.034
fırça10_önkol	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.022
fırça15_önkol	0 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-0)	0.129
buz0_önkol	2 (1-3)	1 (0-2)	1 (0-1)	0.002
buz1_önkol	3 (2-4)	2 (0-3)	1 (0-1)	<0.05
buz2_önkol	4 (3-5)	2 (1-3)	1 (1-2)	<0.05
buz3_önkol	5 (3-6)	3 (2-4)	2 (1-3)	<0.05
temp.sum1_önkol	2 (0-4)	2 (0-3)	1 (0-1)	0.080
temp.sum10_önkol	2 (1-4)	2 (1-3)	1 (0-1)	<0.05
temp.sum20_önkol	3 (2-5)	3 (2-3)	1 (0-2)	<0.05
temp.sum30_önkol	4 (2-6)	6 (2-4)	2 (0-2)	<0.05
temp.sum40_önkol	4 (3-6)	4 (2-5)	2 (0-2)	<0.05
temp.sum50_önkol	5 (3-7)	4 (2-6)	2 (0-2)	<0.05

Not. pinp1: ilk kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, pinp7: yedinci kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, fırça1: ilk fırça uygulaması sonrası NRS değeri, fırça5: beşinci fırça uygulaması sonrası NRS değeri, fırça10: onuncu fırça uygulaması sonrası NRS değeri, fırça15: onbeşinci fırça uygulaması sonrası NRS değeri, buz0: ilk buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz1: 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz2: ikinci 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz3: üçüncü kez 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, temp.sum1: ilk kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum10: on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum20: ikinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum30: üçüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum40: dördüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum50: beşinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri. K: sağlıklı kontrol grubu, EM: epizodik migren grubu, İAKB+KM: ilaç aşırı kullanım başağrısı ve kronik migren grubu. NRS değerleri tabloda: ortanca (%25-%75) olarak verilmiştir.

5.7. Ağrı Duyarlılığı (Sensitizasyon) Muayene Test Sonuçları ile ASC-12 Anket Sorularının Korelasyonu

İAKB+KM grubu ve EM grubu hastaların ASC-12 anketinde yer alan allodini ilişkili her bir soru maddesine verdikleri cevaplar ile ağrı duyarlılığını kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla kullandığımız muayene testleri arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır.

ASC-12 anketinde yer alan “*saç tararken*” soru maddesinde “yarısından azında” ve “yarısından daha sık” allodini tarifleyen hastaların sol alın ve sol ön kol pinp1 ve pinp7 NRS değerleri arasında; tekrarlayan pinprick uyarı ile değerlendirilen temporal sumasyon testinde, sol alın bölgesine uygulamada NRS değerleri arasında; soğuk allodini değerlendirilmesi için hem sol alın hem sol ön kola uygulanan buz testinde NRS değerleri ile korelasyon olduğu görülmüştür (tüm $p < 0.05$). Bu bulgular, yapılan muayene testlerinin allodini semptomlarının objektif ölçümü için klinik değerlendirmede kullanılabilecek değerli bir araç olabileceğini düşündürmektedir (Tablo 10).

ASC-12 anketinde yer alan “*saç toplarken*” soru maddesinde “yarısından azında” ve “yarısından daha sık” allodini tarifleyen hastaların sol alın ve sol ön kol pinp1 ve pinp7 NRS değerleri arasında; tekrarlayan pinprick uyarı ile değerlendirilen temporal sumasyon testinde, sol alın bölgesine uygulamada NRS değerleri arasında; soğuk allodini değerlendirilmesi için sol alına uygulanan buz testinde NRS değerleri ile korelasyon olduğu görülmüştür (tüm $p < 0.05$). Ancak, sol ön kola uygulanan fırça allodinisi, temporal sumasyon testi ve buz testi ile ASC-12 anketi arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 11).

ASC-12 anketinde yer alan “*Yüzünüzü tıraş ederken*” soru maddesi ile yapılan allodini muayene sonuçları arasında korelasyon bulunamamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 12).

ASC-12 anketinde yer alan “*gözlük takarken*” soru maddesinde “Benim için geçerli değil” ve “yarısından azında” allodini tarifleyen hastaların sol alın ve sol ön kol pinp1 ve pinp7 NRS değerleri arasında; soğuk allodini değerlendirilmesi için sol alın ve sol ön kola uygulanan buz testinde NRS değerleri arasında; tekrarlayan pinprick uyarı ile değerlendirilen temporal sumasyon testinde, sol alın bölgesine uygulamada temp_sum 20, temp_sum 40, temp_sum 50 NRS değerleri ile korelasyon olduğu görülmüştür (tüm $p < 0.05$). Ancak, sol alına ve sol ön kola uygulanan fırça

allodini ve sol ön kola uygulana temporal sumasyon testi NRS değerleri ile ASC-12 anketi arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 13).

ASC-12 anketinde yer alan “*lens takarken*” soru maddesinde “Benim için geçerli değil” ve “yarısından azında” allodini tarifleyen hastaların sol alın ve sol ön kol pinp1 ve pinp7 NRS değerleri arasında; sol alına uygulana fırça5, fırça10, fırça 15 NRS değerleri arasında ,soğuk allodini değerlendirilmesi için sol alın ve sol ön kola uygulanan buz testinde NRS değerleri arasında; tekrarlayan pinprick uyarı ile değerlendirilen temporal sumasyon testinde, sol alın uygulamada ve sol ön kol temp_sum 20 temp_sum 30, temp_sum 40, temp_sum 50 NRS değerleri ile korelasyon olduğu görülmüştür (tüm $p<0.05$). Ancak, sol alına uygulanan fırça allodini testi NRS değerleri ile ASC-12 anketi arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 14).

ASC-12 anketinde yer alan “*küpe takarken*” soru maddesinde “benim için geçerli değil” ve “hiçbir zaman” allodini tarifleyen hastaların sol alın buz_3 ,tem.sum 50 değeri, sol önkol pinp1 ve buz_1 NRS değerleri arasında korelasyon saptanmıştır (Tablo 15).

ASC-12 anketinde yer alan “*kolye takarken*” soru maddesinde “nadiren” ve “yarısından azında” allodini tarifleyen hastaların sol alın ve sol ön kol pinp1 ve pinp7 NRS değerleri arasında: soğuk allodini değerlendirilmesi için sol alın uygulanan buz testinde NRS değerleri arasında; tekrarlayan pinprick uyarı ile değerlendirilen sol alın temporal sumasyon testinde, NRS değerleri ile korelasyon olduğu görülmüştür (tüm $p<0.05$). Ancak, sol alınve sol ön kola uygulanan fırça allodini testi , sol ön kol buz teesti ve temporal sumasyon testi NRS değerleri ile ASC-12 anketi arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 16).

ASC-12 anketinde yer alan “*dar kıyafet giyerken*” soru maddesinde “nadiren” veya “yarısından azında” allodini tarifleyen hastaların sol alın ve sol ön kol pinp1 ve pinp7 NRS değerleri arasında: soğuk allodini değerlendirilmesi için sol alına uygulanan buz testinde NRS değerleri arasında; tekrarlayan pinprick uyarı ile değerlendirilen sol alın temporal sumasyon testinde, NRS değerleri ile korelasyon olduğu görülmüştür (tüm $p<0.05$). Ancak, sol alın ve sol ön kola uygulanan fırça allodini testi, sol ön kol buz testi ve temporal sumasyon testi NRS değerleri ile ASC-12 anketi arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 17).

ASC-12 anketinde yer alan “*Duş alırken, banyo yaparken*” soru maddesi ile yapılan allodini muayene NRS değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 18).

ASC-12 anketinde yer alan “*Yüzünüzü veya kafanızı yastığa koyduğunuzda*” soru maddesinde “yarısından daha sık” allodini tarifleyen hastaların sol alın pinp1 ve pinp7 NRS değerleri arasında korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0.05$) (Tablo 19). Diğer allodini muayeneleri ile korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

ASC-12 anketinde yer alan “*Isıya maruz kaldığınızda (örneğin yemek yaparken, sıcak su ile yüzünüzü yıkarken)*” soru maddesinde “yarısından fazlasında” allodini tarifleyen hastaların sol alın pinp7 NRS değeri arasında korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0.05$) (Tablo 20). Diğer allodini muayeneleri ile korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

ASC-12 anketinde yer alan “*Soğuğa Maruz Kaldığınızda (örneğin buz kıracağı kullanırken, soğuk su ile yüzünüzü yıkarken)*” soru maddesinde “yarısından azında” veya “yarısından daha sık” allodini tarifleyen hastaların sol alın ve sol ön kol pinp1 ve pinp7 NRS değerleri arasında; soğuk allodini değerlendirilmesi için uygulanan sol alın ve sol ön kol buz testi NRS değerleri arasında; tekrarlayan pinprick uyarı ile değerlendirilen sol alın temporal sumasyon testi NRS değerleri ile korelasyon olduğu görülmüştür (tüm $p<0.05$). Ancak, sol ön kola ve sol alına uygulanan fırça allodinisini, sol ön kol temporal sumasyon testi NRS değerleri ile ASC-12 anketi arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 21).

Allodini semptom kontrol listesi ile yapılan muayene bulgularının korelasyonu Tablo 22’de özetlenmiştir. ASC-12 anketinde orta ve ciddi derecede duyarlılık belirten hastalar ile pinprick hiperaljzisi, sol alın ve sol ön kol soğuk allodinisini ve sol alın pinprick temporal sumasyon NRS değerleri arasında korelasyon olduğunu görülmüştür ($p<0.05$) (Tablo 22).

Tablo 10. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Saç Tararken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon

<i>Saçınızı tararken</i>	Benim için	Hiçbir	Nadiren	Yarisından	Yarisından	P
	geçerli	zaman		azında	fazlasında	
	değil					
	<i>Ortanca,</i>	<i>Ortanca,</i>	<i>Ortanca,</i>	<i>Ortanca,</i>	<i>Ortanca,</i>	
	<i>25-75</i>	<i>25-75</i>	<i>25-75</i>	<i>25-75</i>	<i>25-75</i>	
	<i>persentil</i>	<i>persentil</i>	<i>persentil</i>	<i>persentil</i>	<i>persentil</i>	
pinp1_alın	0,5 (0-1)	0 (0-1)	1,5 (1-2)	2 (2-3)	3 (2-3)	<0.05
pinp7_alın	2 (1-2)	2 (0-2)	2 (2-3)	3 (3-4)	4 (3-5)	<0.05
firça1_alın	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.842
firça5_alın	1 (1-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (0-1)	0.042
firça10_alın	1 (1-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	1 (0-2)	0.055
firça15_alın	2 (1-2)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	1 (0-2)	0.082
buz0_alın	2 (1-2)	0 (0-2)	1 (0-2)	3 (2-3)	3 (2-4)	<0.05
buz1_alın	2 (2-2)	1 (0-3)	3 (2-4)	4 (3-5)	4 (3-5)	<0.05
buz2_alın	3 (3-3)	3 (2-4)	4 (2-4)	5 (4-6)	5 (5-6)	<0.05
buz3_alın	5 (4-5)	3 (2-5)	4 (3-5)	7 (5-7)	7 (6-7)	<0.05
temp.sum1_alın	1 (0-2)	2 (1-3)	3 (2-4)	3 (2-5)	4 (2-5)	0.019
temp.sum10_alın	2 (1-2)	2 (2-3)	4 (3-4)	4 (3-5)	5 (3-6)	0.003
temp.sum20_alın	2 (1-3)	3 (2-4)	4 (3-4)	4 (3-6)	6 (5-7)	0.001
temp.sum30_alın	3(2-3)	3(2-5)	5(4-5)	5(4-7)	7(5-8)	<0.05
temp.sum40_alın	5(3-6)	4(3-5)	6(5-6)	5(5-8)	7(5-8)	0.001
temp.sum50_alın	5(3-7)	4(3-6)	6(5-7)	7(6-9)	9(6-9)	<0.05
pinp1_önkol	1(0-1)	0(0-2)	1(0-1)	2(2-3)	2(2-3)	<0.05
pinp7_önkol	1(1-1)	1(0-3)	1(0-2)	3(2-3)	3(3-4)	0.001
firça1_önkol	1(0-1)	0(0-2)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.633
firça5_önkol	1(1-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-1)	0.152
firça10_önkol	1(1-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	1(0-2)	0.054
firça15_önkol	2(1-2)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	1(0-2)	0.057
buz0_önkol	1(1-1)	0(0-2)	1(0-2)	2(0-2)	2(1-3)	0.052
buz1_önkol	2(1-3)	2(0-3)	2(1-3)	3(2-3)	3(2-4)	0.079
buz2_önkol	3(2-3)	3(0-3)	3(3-4)	4(2-5)	4(3-5)	0.019
buz3_önkol	4(4-4)	3(1-4)	4(4-5)	5(3-5)	5(3-6)	0.017
temp.sum1_önkol	1(0-1)	1(1-3)	2(0-4)	2(0-2)	1(1-4)	0.619
temp.sum10_önkol	1(1-1)	2(1-3)	3(1-4)	2(0-4)	3(2-5)	0.205
temp.sum20_önkol	3(2-3)	2(1-3)	3(2-5)	2(0-4)	4(3-5)	0.128
temp.sum30_önkol	3(2-4)	2(2-4)	3(2-5)	3(1-4)	5(3-6)	0.103
temp.sum40_önkol	4(3-5)	2(2-5)	4(3-6)	4(2-5)	5(4-6)	0.090
temp.sum50_önkol	5(4-6)	3(2-5)	4(3-7)	4(2-5)	6(4-7)	0.091

Not. pinp1: ilk kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, pinp7: yedinci kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, firça1: ilk firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça5: beşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça10: onuncu firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça15: onbeşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, buz0: ilk buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz1: 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz2: ikinci 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz3: üçüncü kez 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, temp.sum1: ilk kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum10: on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum20: ikinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum30: üçüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum40: dördüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum50: beşinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri

Tablo 11. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Saç Toplarken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon

<i>Saçınızı toplarken</i>	Benim için	Hiçbir	Nadiren	Yarisından	Yarisından	p
	geçerli değil	zaman		azında	fazlasında	
	<i>Ortanca,</i> 25-75 <i>persentil</i>	<i>Ortanca,</i> 25-75 <i>persentil</i>	<i>Ortanca,</i> 25-75 <i>persentil</i>	<i>Ortanca,</i> 25-75 <i>persentil</i>	<i>Ortanca,</i> 25-75 <i>persentil</i>	
pinp1_alın	1(0-2)	1(0-1)	1(0-2)	2(1-3)	3(2-3)	<0.05
pinp7_alın	2(1-3)	2(1-2)	2(0-3)	3(2-4)	4(3-5)	<0.05
firça1_alın	0(0-0)	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0.410
firça5_alın	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-1)	0.803
firça10_alın	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-2)	0.791
firça15_alın	0(0-1)	0(0-1)	1(0-2)	0(0-0)	1(0-2)	0.437
buz0_alın	1(0-2)	0(0-2)	1(0-2)	2(2-3)	3(2-4)	<0.05
buz1_alın	2(1-3)	2(0-3)	3(1-3)	4(3-5)	4(3-5)	<0.05
buz2_alın	3(1-5)	3(1-4)	3(3-5)	5(4-5)	5(4-6)	<0.05
buz3_alın	4(2-6)	4(2-5)	4(4-6)	6(5-7)	7(6-7)	<0.05
temp.sum1_alın	1(0-3)	2(0-3)	3(2-4)	2(1-3)	4(2-5)	0.009
temp.sum10_alın	2(1-3)	3(2-4)	4(3-5)	3(2-3)	5(3-5)	0.002
temp.sum20_alın	3(1-4)	3(2-4)	4(3-6)	3(2-4)	6(5-7)	0.002
temp.sum30_alın	3(2-5)	4(2-5)	5(3-6)	4(3-4)	6(5-7)	0.003
temp.sum40_alın	5(3-5)	5(2-6)	5(4-7)	5(4-5)	7(5-8)	0.006
temp.sum50_alın	5(3-7)	5(2-6)	5(4-8)	6(5-7)	9(7-9)	0.001
pinp1_önkol	1(0-2)	0(0-1)	2(0-3)	1(1-2)	2(2-3)	<0.05
pinp7_önkol	2(1-3)	1(0-2)	3(0-4)	2(1-3)	3(3-4)	0.001
firça1_önkol	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.664
firça5_önkol	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0.916
firça10_önkol	0(0-1)	0(0-1)	1(0-1)	0(0-0)	0(0-1)	0.888
firça15_önkol	0(0-2)	0(0-1)	1(0-2)	0(0-0)	0(0-1)	0.789
buz0_önkol	0(0-1)	0(0-2)	1(1-3)	2(1-3)	2(1-3)	0.039
buz1_önkol	1(0-3)	2(0-3)	2(1-4)	3(1-3)	3(2-4)	0.148
buz2_önkol	2(1-3)	3(0-4)	3(3-4)	4(3-4)	4(2-5)	0.086
buz3_önkol	4(1-4)	4(1-4)	4(3-5)	4(3-5)	5(3-7)	0.207
temp.sum1_önkol	1(0-2)	2(1-4)	2(1-3)	1(0-1)	2(1-3)	0.746
temp.sum10_önkol	1(1-4)	2(1-4)	2(1-4)	2(0-2)	2(2-5)	0.557
temp.sum20_önkol	2(1-4)	2(2-4)	3(2-5)	2(1-3)	3(2-5)	0.513
temp.sum30_önkol	4(2-4)	3(2-4)	4(2-5)	2(1-3)	4(3-6)	0.170
temp.sum40_önkol	4(2-5)	3(2-5)	4(3-6)	2(1-3)	5(3-7)	0.083
temp.sum50_önkol	5(3-6)	3(2-6)	4(3-7)	3(2-4)	5(3-8)	0.092

Not. pinp1: ilk kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, pinp7: yedinci kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, firça1: ilk firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça5: beşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça10: onuncu firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça15: onbeşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, buz0: ilk buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz1: 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz2: ikinci 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz3: üçüncü kez 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, temp.sum1: ilk kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum10: on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum20: ikinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum30: üçüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum40: dördüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum50: beşinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri

Tablo 12. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Yüzünüzü tıraş ederken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon

<i>Yüzünüzü tıraş ederken</i>	Benim için	Hiçbir	Nadiren	Yarisından	Yarisından	p
	geçerli değil	zaman		azında	fazlasında	
	<i>Ortanca,</i> 25-75 <i>persentil</i>	<i>Ortanca,</i> 25-75 <i>persentil</i>	<i>Ortanca,</i> 25-75 <i>persentil</i>	<i>Ortanca,</i> 25-75 <i>persentil</i>	<i>Ortanca,</i> 25-75 <i>persentil</i>	
pinp1_alın	1.5 (1-2)	1(0-1)	3(3-3)	2,5(2-3)	-	0.168
pinp7_alın	2(2-3)	2(1-2)	4(4-4)	3(2-4)	-	0.226
firça1_alın	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	-	0.558
firça5_alın	0(0-1)	1(0-1)	1(0-2)	0(0-0)	-	0.459
firça10_alın	0(0-1)	1(0-1)	1(0-2)	0(0-0)	-	0.645
firça15_alın	0(0-1)	1(0-1)	1(0-2)	0(0-0)	-	0.688
buz0_alın	2(0-3)	2(0-2)	2(1-2)	3(2-3)	-	0.737
buz1_alın	3(2-4)	2(1-3)	3(2-4)	4(3-4)	-	0.690
buz2_alın	4(3-5)	3(2-5)	5(4-5)	5(5-5)	-	0.525
buz3_alın	5(4-7)	5(2-7)	6(5-6)	7(6-7)	-	0.644
temp.sum1_alın	3(1-4)	3(1-3)	2(1-2)	3(1-4)	-	0.731
temp.sum10_alın	3(2-5)	3(2-5)	3(2-3)	3(2-4)	-	0.798
temp.sum20_alın	4(3-5)	4(2-7)	3(3-3)	4(3-4)	-	0.876
temp.sum30_alın	5(3-6)	4(3-8)	4(3-4)	5(5-5)	-	0.779
temp.sum40_alın	5(4-7)	6(3-8)	4(4-4)	5(5-5)	-	0.635
temp.sum50_alın	6(5-8)	6(3-9)	5(5-5)	7(6-7)	-	0.805
pinp1_önkol	2(0-2)	1(1-3)	3(2-3)	1(1-2)	-	0.646
pinp7_önkol	2(1-3)	2(1-4)	4(3-4)	3(2-3))	-	0.633
firça1_önkol	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	1(0-1)	-	0.446
firça5_önkol	0(0-1)	1(0-1)	1(0-2)	1(0-1)	-	0.514
firça10_önkol	0(0-1)	1(0-1)	1(0-2)	1(0-2)	-	0.515
firça15_önkol	0(0-1)	1(0-1)	1(0-2)	1(0-2)	-	0.532
buz0_önkol	1(0-2)	1(0-3)	1(1-1)	1(0-2)	-	0.989
buz1_önkol	3(1-3)	2(1-3)	2(1-2)	2(0-3)	-	0.746
buz2_önkol	3(2-4)	3(2-4)	4(3-4)	3(1-5)	-	0.940
buz3_önkol	4(3-5)	4(4-5)	4(3-5)	4(2-5)	-	0.988
temp.sum1_önkol	1(0-3)	2(1-4)	1(0-1)	2(1-2)	-	0.647
temp.sum10_önkol	2(1-4)	3(1-4)	1(0-2)	3(2-4)	-	0.657
temp.sum20_önkol	2(2-4)	4(2-5)	2(0-3)	4(3-4)	-	0.565
temp.sum30_önkol	3(2-5)	5(2-6)	2(1-3)	4(4-4)	-	0.444
temp.sum40_önkol	3(2-5)	6(3-7)	3(2-3)	5(4-5)	-	0.394
temp.sum50_önkol	4(2-6)	7(4-7)	3(2-3)	6(5-6)	-	0.292

Not. pinp1: ilk kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, pinp7: yedinci kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, firça1: ilk firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça5: beşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça10: onuncu firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça15: onbeşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, buz0: ilk buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz1: 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz2: ikinci 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz3: üçüncü kez 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, temp.sum1: ilk kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum10: on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum20: ikinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum30: üçüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum40: dördüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum50: beşinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri

Tablo 13. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Gözlük takarken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon

<i>Gözlük takarken</i>	Benim için	Hiçbir	Nadiren	Yarisından	Yarisından	p
	geçerli değil	zaman		azında	fazlasında	
	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	
pinp1_alın	2(1-3)	0.5(0-1)	3(3-3)	2(2-3)	5(5-5)	0.004
pinp7_alın	3(2-4)	2(1-2)	4(4-4)	3(3-5))	6(6-6)	0.003
firça1_alın	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.022
firça5_alın	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.182
firça10_alın	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.085
firça15_alın	1(0-2)	0(0-0)	0(0-0)	1(0-1)	0(0-0)	0.227
buz0_alın	2(2-3)	0(0-1)	1(1-1)	3(2-4)	4(4-4)	0.001
buz1_alın	3(3-5)	1(1-3)	2(2-2)	4(4-5)	5(5-5)	<0.05
buz2_alın	4(4-5)	2(1-4)	4(4-4)	5(4-6)	6(6-6)	0.001
buz3_alın	5(4-7)	3(2-5)	5(5-5)	7(6-7)	6(6-6)	0.002
temp.sum1_alın	3(2-4)	2(0-3)	2(2-2)	2(2-3)	7(7-7)	0.070
temp.sum10_alın	4(3-5)	2(2-4)	3(3-3)	3(3-5)	7(7-7)	0.068
temp.sum20_alın	5(3-6)	3(2-4)	3(3-3)	3(3-6)	7(7-7)	0.018
temp.sum30_alın	5(4-7)	3(2-5)	4(4-4)	5(4-7)	7(7-7)	0.065
temp.sum40_alın	6(5-7)	4(3-6)	4(4-4)	5(5-7)	8(8-8)	0.036
temp.sum50_alın	7(5-9)	4(3-6)	5(5-5)	7(6-8)	9(9-9)	0.015
pinp1_önkol	2(1-3)	0(0-1)	2(2-2)	2(2-2)	3(3-3)	0.001
pinp7_önkol	3(1-4)	1(0-2)	3(3-3)	3(3-3)	3(3-3)	0.005
firça1_önkol	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.418
firça5_önkol	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.748
firça10_önkol	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.431
firça15_önkol	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.599
buz0_önkol	2(1-3)	0(0-1)	1(1-1)	2(0-2)	2(2-2)	0.009
buz1_önkol	3(2-3)	1(0-2)	2(2-2)	2(0-3)	2(2-2)	0.020
buz2_önkol	4(3-5)	2(0-3)	4(4-4)	3(0-3)	2(2-2)	0.003
buz3_önkol	4(3-5)	3(1-4)	5(5-5)	4(3-6)	2(2-2)	0.005
temp.sum1_önkol	2(1-4)	1(0-1)	0(0-0)	2(0-2)	2(2-2)	0.105
temp.sum10_önkol	3(2-5)	2(1-2)	0(0-0)	2(0-2)	2(2-2)	0.068
temp.sum20_önkol	3(2-5)	2(1-3)	0(0-0)	2(0-3)	3(3-3)	0.065
temp.sum30_önkol	4(2-6)	2(2-4)	1(1-1)	3(1-4)	3(3-3)	0.113
temp.sum40_önkol	4(3-7)	3(2-5)	2(2-2)	3(2-4)	4(4-4)	0.079
temp.sum50_önkol	5(3-8)	3(2-5)	2(2-2)	4(2-5)	4(4-4)	0.072

Not. pinp1: ilk kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, pinp7: yedinci kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, firça1: ilk firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça5: beşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça10: onuncu firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça15: onbeşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, buz0: ilk buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz1: 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz2: ikinci 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz3: üçüncü kez 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, temp.sum1: ilk kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum10: on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum20: ikinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum30: üçüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum40: dördüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum50: beşinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri

Tablo 14. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Lens takarken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon

<i>Lens takarken</i>	Benim için geçerli değil	Hiçbir zaman	Nadiren	Yarisından azında	Yarisından fazlasında	p değeri
	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	
pinp1_alın	2(1-3)	0(0-1)	-	3(2-4)	-	0.001
pinp7_alın	3(2-4)	1(0-2)	-	4(3-5)	-	0.001
firça1_alın	0(0-0)	0(0-0)	-	0(0-0)	-	0.153
firça5_alın	0(0-1)	0(0-0)	-	0(0-0)	-	0.016
firça10_alın	0(0-1)	0(0-0)	-	0(0-0)	-	0.006
firça15_alın	1(0-2)	0(0-0)	-	0(0-0)	-	0.010
buz0_alın	2(2-3)	0(0-1)	-	3(2-4)	-	<0.05
buz1_alın	3(3-5)	1(0-2)	-	5(4-5)	-	<0.05
buz2_alın	4(4-5)	2(1-3)	-	6(5-6)	-	<0.05
buz3_alın	6(5-7)	3(2-4)	-	7(7-7)	-	<0.05
temp.sum1_alın	3(2-4)	1(0-2)	-	4(2-5)	-	0.010
temp.sum10_alın	3(3-5)	2(2-3)	-	5(2-7)	-	0.020
temp.sum20_alın	4(3-6)	2(2-3)	-	5(3-7)	-	0.002
temp.sum30_alın	5(4-7)	3(2-5)	-	6(4-8)	-	0.008
temp.sum40_alın	6(5-7)	3(2-5)	-	7(5-8)	-	0.002
temp.sum50_alın	7(6-9)	3(3-5)	-	8(7-9)	-	<0.05
pinp1_önkol	2(1-3)	0(0-1)	-	2(2-2)	-	<0.05
pinp7_önkol	3(2-4)	1(0-1)	-	3(3-3)	-	0.001
firça1_önkol	0(0-0)	0(0-0)	-	0(0-0)	-	0.688
firça5_önkol	0(0-1)	0(0-0)	-	0(0-0)	-	0.390
firça10_önkol	0(0-1)	0(0-0)	-	0(0-0)	-	0.135
firça15_önkol	0(0-2)	0(0-0)	-	0(0-0)	-	0.159
buz0_önkol	2(0-3)	0(0-1)	-	3(2-4)	-	0.001
buz1_önkol	3(1-3)	2(0-2)	-	4(3-5)	-	0.010
buz2_önkol	3(3-4)	2(0-3)	-	5(5-5)	-	0.003
buz3_önkol	4(3-5)	3(1-4)	-	6(6-6)	-	0.002
temp.sum1_önkol	2(1-3)	1(0-1)	-	3(1-4)	-	0.054
temp.sum10_önkol	2(1-5)	2(1-2)	-	3(1-4)	-	0.076
temp.sum20_önkol	3(2-5)	2(1-2)	-	3(1-4)	-	0.040
temp.sum30_önkol	4(2-6)	2(1-3)	-	3(1-4)	-	0.045
temp.sum40_önkol	5(3-7)	2(2-5)	-	3(2-4)	-	0.038
temp.sum50_önkol	5(3-7)	2(2-5)	-	4(3-5)	-	0.029

Not. pinp1: ilk kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, pinp7: yedinci kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, firça1: ilk firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça5: beşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça10: onuncu firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça15: onbeşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, buz0: ilk buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz1: 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz2: ikinci 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz3: üçüncü kez 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, temp.sum1: ilk kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum10: on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum20: ikinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum30: üçüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum40: dördüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum50: beşinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri

Tablo 15. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Küpe takarken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon

<i>Küpe takarken</i>	Benim için geçerli değil	Hiçbir zaman	Nadiren	Yarisından azında	Yarisından fazlasında	p değeri
	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	
pinp1_alın	1.5 (0-3)	1(0-2)	1.5(1-3)	2(1-2)	1(1-1)	0.519
pinp7_alın	3(1-4)	2(1-3)	3(2-4)	3(2-3)	2(2-2)	0.517
fırça1_alın	0(0-0)	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0.428
fırça5_alın	0(0-1)	0(0-0)	0(0-1)	0(0-1)	1(1-1)	0.462
fırça10_alın	0(0-1)	0(0-1)	1(0-1)	0(0-2)	1(1-1)	0.684
fırça15_alın	0(0-1)	0(0-1)	1(0-1)	0(0-3)	1(1-1)	0.755
buz0_alın	2(0-2)	1(0-3)	2(0-4)	2(2-3)	2(2-2)	0.323
buz1_alın	2(1-3)	3(1-4)	3(3-6)	4(3-5)	3(3-3)	0.076
buz2_alın	2(2-3)	4(2-4)	4(3-7)	5(4-5)	4(4-4)	0.095
buz3_alın	3(2-3)	4(3-6)	6(4-8)	7(5-7)	5(5-5)	0.025
temp.sum1_alın	3(3-4)	3(1-3)	3(2-2)	3(2-5)	3(3-3)	0.433
temp.sum10_alın	2(2-3)	3(2-4)	4(3-5)	5(2-5)	4(4-4)	0.242
temp.sum20_alın	3(3-4)	4(2-5)	5(3-6)	6(3-8)	6(6-6)	0.207
temp.sum30_alın	4(3-5)	5(3-5)	5(4-6)	6(4-8)	7(7-7)	0.238
temp.sum40_alın	5(3-5)	5(3-6)	6(5-7)	7(5-8)	8(8-8)	0.102
temp.sum50_alın	5(3-7)	6(3-7)	6(5-9)	8(7-9)	8(8-8)	0.047
pinp1_önkol	2(0-3)	1(0-2)	2(1-3)	2(1-3)	2(2-2)	0.026
pinp7_önkol	3(1-4)	1(0-3)	3(2-4)	3(2-4)	3(3-3)	0.052
fırça1_önkol	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	1(1-1)	0.213
fırça5_önkol	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-1)	2(2-2)	0.239
fırça10_önkol	1(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	2(2-2)	0.404
fırça15_önkol	1(0-2)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	2(2-2)	0.465
buz0_önkol	1(0-1)	1(0-2)	3(2-3)	2(1-2)	2(2-2)	0.151
buz1_önkol	2(1-3)	2(1-3)	4(3-4)	3(2-3)	5(5-5)	0.042
buz2_önkol	3(2-4)	3(2-4)	5(3-6)	4(3-5)	7(7-7)	0.071
buz3_önkol	4(3-5)	4(2-4)	5(3-8)	5(3-5)	8(8-8)	0.117
temp.sum1_önkol	1(0-2)	1(1-3)	2(0-3)	1(0-4)	3(3-3)	0.708
temp.sum10_önkol	2(1-4)	2(1-3)	2(0-5)	2(1-5)	3(3-3)	0.895
temp.sum20_önkol	3(1-4)	2(2-4)	3(1-5)	3(2-5)	5(5-5)	0.849
temp.sum30_önkol	4(2-4)	3(2-4)	3(2-5)	4(2-5)	6(6-6)	0.730
temp.sum40_önkol	4(2-5)	3(2-5)	3(2-6)	5(3-7)	6(6-6)	0.667
temp.sum50_önkol	5(3-6)	4(2-6)	3(2-6)	5(3-7)	8(8-8)	0.435

Not. pinp1: ilk kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, pinp7: yedinci kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, fırça1: ilk fırça uygulaması sonrası NRS değeri, fırça5: beşinci fırça uygulaması sonrası NRS değeri, fırça10: onuncu fırça uygulaması sonrası NRS değeri, fırça15: onbeşinci fırça uygulaması sonrası NRS değeri, buz0: ilk buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz1: 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz2: ikinci 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz3: üçüncü kez 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, temp.sum1: ilk kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum10: on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum20: ikinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum30: üçüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum40: dördüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum50: beşinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri

Tablo 16. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Kolye takarken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon

<i>Kolye takarken</i>	Benim için geçerli değil	Hiçbir zaman	Nadiren	Yarisından azında	Yarisından fazlasında	p değeri
	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	
pinp1_alın	2(0-3)	1(0-2)	3(2.5-4)	2(2-3)	1(1-1)	0.003
pinp7_alın	3(1-4)	2(1-2)	5(4-6)	3(3-4)	3(2-3)	0.003
firça1_alın	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	0.274
firça5_alın	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-1)	1(0-1)	0.708
firça10_alın	0(0-1)	0(0-1)	1(0-2)	0(0-2)	1(0-1)	0.946
firça15_alın	0(0-1)	0(0-1)	1(0-2)	0(0-3)	1(0-1)	0.674
buz0_alın	2(0-2)	0(0-2)	3(2-6)	2(2-3)	3(2-3)	0.014
buz1_alın	2(1-4)	3(1-3)	5(3-7)	4(3-5)	5(3-6)	0.009
buz2_alın	4(2-5)	3(2-4)	6(5-8)	5(4-5)	6(4-7)	0.002
buz3_alın	5(2-6)	4(3-5)	8(7-9)	7(6-7)	7(5-8)	<0.05
temp.sum1_alın	3(3-4)	3(1-3)	5(3-6)	3(2-5)	4(3-4)	0.057
temp.sum10_alın	2(1-3)	3(2-4)	5(4-5)	5(3-6)	5(4-5)	0.038
temp.sum20_alın	3(2-3)	4(2-5)	6(5-7)	6(3-7)	6(5-6)	0.025
temp.sum30_alın	4(3-5)	5(2-5)	7(5-8)	7(4-8)	7(6-7)	0.013
temp.sum40_alın	4(3-5)	5(3-6)	8(6-8)	7(5-8)	8(8-8)	0.006
temp.sum50_alın	5(3-7)	5(3-6)	9(8-9)	8(7-9)	9(8-9)	<0.05
pinp1_önkol	2(0-3)	1(0-2)	2(2-4)	2(2-3)	3(2-3)	0.003
pinp7_önkol	3(1-4)	1(0-3)	3(3-4)	3(2-4)	4(3-4)	0.012
firça1_önkol	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	1(0-1)	0.658
firça5_önkol	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-1)	1(0-2)	0.579
firça10_önkol	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	1(0-2)	0.843
firça15_önkol	0(0-2)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	1(0-2)	0.866
buz0_önkol	1(0-1)	1(0-2)	3(2-5)	2(0-2)	5(2-7)	0.199
buz1_önkol	1(0-3)	2(1-3)	4(4-6)	3(2-3)	4(2-5)	0.026
buz2_önkol	3(1-4)	3(2-4)	6(5-7)	4(2-5)	5(2-7)	0.015
buz3_önkol	4(2-5)	4(3-4)	8(6-8)	5(3-5)	6(3-8)	0.027
temp.sum1_önkol	1(0-2)	1(1-3)	1(0-4)	2(1-4)	2(0-3)	0.476
temp.sum10_önkol	1(0-4)	2(1-3)	3(0-6)	2(1-5)	2(1-3)	0.751
temp.sum20_önkol	3(0-4)	3(2-4)	4(1-7)	3(2-5)	4(2-5)	0.948
temp.sum30_önkol	3(2-5)	3(2-4)	5(1-8)	3(2-5)	5(3-6)	0.856
temp.sum40_önkol	3(2-5)	3(2-5)	5(1-8)	4(3-7)	5(4-6)	0.842
temp.sum50_önkol	4(2-6)	3(2-6)	6(1-9)	5(3-7)	6(4-8)	0.716

Not. pinp1: ilk kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, pinp7: yedinci kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, firça1: ilk firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça5: beşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça10: onuncu firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça15: onbeşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, buz0: ilk buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz1: 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz2: ikinci 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz3: üçüncü kez 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, temp.sum1: ilk kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum10: on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum20: ikinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum30: üçüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum40: dördüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum50: beşinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri

Tablo 17. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Dar kıyafet giyerken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon

<i>Dar kıyafet giyerken</i>	Benim için geçerli değil	Hiçbir zaman	Nadiren	Yarisından azında	Yarisından fazlasında	p değeri
	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	
pinp1_alın	0(0-1)	1(0-2)	2(1-3)	2(2-3)	-	0.001
pinp7_alın	2(1-2)	2(1-3)	3(2-5)	3(3-4)	-	0.003
firça1_alın	0(0-0)	0(0-0)	0(0-2)	0(0-0)	-	0.557
firça5_alın	0(0-1)	0(0-1)	0(0-2)	0(0-0)	-	0.569
firça10_alın	0(0-1)	0(0-1)	2(0-2)	0(0-0)	-	0.274
firça15_alın	0(0-1)	0(0-1)	2(0-2)	0(0-1)	-	0.300
buz0_alın	0(0-1)	2(0-3)	2(2-2)	2(2-3)	-	0.015
buz1_alın	1(0-2)	3(1-4)	3(3-3)	4(3-5)	-	0.002
buz2_alın	2(1-3)	4(2-5)	5(3-5)	5(4-6)	-	0.002
buz3_alın	2(1-4)	5(3-7)	7(4-7)	6(6-7)	-	0.002
temp.sum1_alın	1(0-2)	3(1-4)	5(3-7)	3(2-4)	-	0.034
temp.sum10_alın	2(1-2)	3(2-5)	5(3-6)	3(3-5)	-	0.019
temp.sum20_alın	2(1-3)	4(2-5)	7(4-7)	4(3-6)	-	0.033
temp.sum30_alın	3(2-3)	5(3-6)	7(4-8)	5(4-7)	-	0.026
temp.sum40_alın	3(2-5)	5(3-7)	7(5-8)	5(5-8)	-	0.086
temp.sum50_alın	3(3-5)	6(3-8)	8(5-9)	7(6-9)	-	0.028
pinp1_önkol	0(0-1)	1(0-2)	2(2-3)	2(2-3)	-	0.008
pinp7_önkol	1(0-1)	2(0-3)	3(3-4)	3(3-4)	-	0.013
firça1_önkol	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	-	0.866
firça5_önkol	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-1)	-	0.627
firça10_önkol	0(0-1)	0(0-1)	2(0-2)	0(0-1)	-	0.333
firça15_önkol	0(0-1)	0(0-1)	2(0-2)	0(0-1)	-	0.374
buz0_önkol	1(1-2)	1(0-2)	1(0-2)	2(1-3)	-	0.121
buz1_önkol	3(2-3)	2(1-3)	3(2-3)	3(2-4)	-	0.280
buz2_önkol	3(3-4)	3(2-4)	3(3-5)	4(3-5)	-	0.112
buz3_önkol	4(3-4)	4(3-5)	3(3-7)	5(3-6)	-	0.481
temp.sum1_önkol	1(0-2)	1(1-3)	3(1-4)	1(0-3)	-	0.353
temp.sum10_önkol	1(1-2)	2(1-4)	5(5-5)	2(0-4)	-	0.043
temp.sum20_önkol	2(1-3)	3(2-4)	5(5-6)	3(1-4)	-	0.068
temp.sum30_önkol	2(2-4)	3(2-5)	6(5-8)	3(1-4)	-	0.070
temp.sum40_önkol	3(2-5)	4(2-5)	7(6-8)	3(2-5)	-	0.075
temp.sum50_önkol	4(3-6)	4(2-6)	7(6-9)	3(2-6)	-	0.163

Not. pinp1: ilk kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, pinp7: yedinci kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, firça1: ilk firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça5: beşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça10: onuncu firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça15: onbeşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, buz0: ilk buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz1: 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz2: ikinci 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz3: üçüncü kez 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, temp.sum1: ilk kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum10: on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum20: ikinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum30: üçüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum40: dördüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum50: beşinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri

Tablo 18. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Duş alırken, banyo yaparken” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon

<i>Duş alırken, banyo yaparken</i>	Benim için geçerli değil	Hiçbir zaman	Nadiren	Yarisından azında	Yarisından fazlasında	p değeri
	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	
pinp1_alın	0(0-0)	1(1-2)	2(2-2)	3(3-3)	3(3-3)	0.166
pinp7_alın	1(0-1)	2(2-3)	3(3-3)	4(4-4)	5(5-5)	0.140
firça1_alın	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.919
firça5_alın	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.723
firça10_alın	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.632
firça15_alın	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.473
buz0_alın	0(0-0)	2(0-3)	2(2-2)	2(2-2)	2(2-2)	0.520
buz1_alın	0(0-0)	3(2-4)	4(4-4)	3(3-3)	3(3-3)	0.241
buz2_alın	2(1-2)	4(3-5)	5(5-5)	4(4-4)	4(4-4)	0.368
buz3_alın	2(1-2)	5(4-7)	7(7-7)	6(6-6)	6(6-6)	0.195
temp.sum1_alın	1(0-2)	3(1-4)	2(2-2)	4(4-4)	2(2-2)	0.513
temp.sum10_alın	2(1-2)	3(2-5)	2(2-2)	5(5-5)	3(3-3)	0.266
temp.sum20_alın	2(1-3)	4(3-5)	3(3-3)	6(6-6)	3(3-3)	0.412
temp.sum30_alın	3(2-3)	5(3-6)	4(4-4)	7(7-7)	5(5-5)	0.396
temp.sum40_alın	3(2-3)	5(4-7)	5(5-5)	7(7-7)	5(5-5)	0.328
temp.sum50_alın	3(3-3)	6(5-8)	7(7-7)	9(9-9)	6(6-6)	0.296
pinp1_önkol	0(0-0)	1(0-3)	2(2-2)	2(2-2)	2(2-2)	0.418
pinp7_önkol	1(0-1)	2(1-4)	3(3-3)	3(3-3)	3(3-3)	0.523
firça1_önkol	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.878
firça5_önkol	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.690
firça10_önkol	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.566
firça15_önkol	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.566
buz0_önkol	0(0-0)	1(0-2)	2(2-2)	3(3-3)	2(2-2)	0.268
buz1_önkol	1(0-2)	2(1-3)	3(3-3)	4(4-4)	2(2-2)	0.458
buz2_önkol	2(0-3)	3(2-4)	5(5-5)	6(6-6)	2(2-2)	0.169
buz3_önkol	2(0-3)	4(3-5)	6(6-6)	8(8-8)	3(3-3)	0.113
temp.sum1_önkol	0(0-0)	1(1-3)	1(1-1)	0(0-0)	2(2-2)	0.231
temp.sum10_önkol	1(0-1)	2(1-4)	1(1-1)	0(0-0)	2(2-2)	0.186
temp.sum20_önkol	1(0-1)	3(2-5)	1(1-1)	1(1-1)	2(2-2)	0.124
temp.sum30_önkol	1(0-1)	3(2-5)	2(2-2)	2(2-2)	3(3-3)	0.363
temp.sum40_önkol	2(2-2)	4(2-6)	3(3-3)	2(2-2)	3(3-3)	0.306
temp.sum50_önkol	3(2-3)	4(2-7)	3(3-3)	2(2-2)	4(4-4)	0.522

Not. pinp1: ilk kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, pinp7: yedinci kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, firça1: ilk firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça5: beşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça10: onuncu firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça15: onbeşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, buz0: ilk buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz1: 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz2: ikinci 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz3: üçüncü kez 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, temp.sum1: ilk kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum10: on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum20: ikinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum30: üçüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum40: dördüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum50: beşinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri

Tablo 19. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Yüzünüzü veya Kafanızı Yastığa Koyduğunuzda” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon

<i>Yüzünüzü veya kafanızı yastığa koyduğunuzda</i>	Benim için geçerli değil	Hiçbir zaman	Nadiren	Yarisından azında	Yarisından fazlasında	p değeri
	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	
pinp1_alın	0(0-0)	1(0-2)	1(0.5-1.5)	3(2-3)	2(1-3)	0.029
pinp7_alın	0(0-0)	2(2-3)	2(1-3)	4(2-4)	3(2-5)	0.024
firça1_alın	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-2)	0(0-0)	0.311
firça5_alın	0(0-0)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0.962
firça10_alın	0(0-0)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0.853
firça15_alın	0(0-0)	0(0-2)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-1)	0.712
buz0_alın	0(0-0)	2(0-3)	2(1-2)	2(2-3)	2(1-4)	0.207
buz1_alın	0(0-0)	3(1-4)	3(2-4)	3(3-5)	3(2-5)	0.274
buz2_alın	2(2-2)	4(3-5)	4(3-5)	4(4-5)	5(2-6)	0.178
buz3_alın	2(2-2)	5(3-7)	5(4-6)	5(5-6)	6(3-7)	0.190
temp.sum1_alın	2(2-2)	3(1-3)	3(1-3)	2(2-5)	2(1-4)	0.589
temp.sum10_alın	2(2-2)	3(2-5)	3(1-4)	3(3-5)	3(2-5)	0.306
temp.sum20_alın	3(3-3)	4(2-5)	4(2-5)	4(3-5)	3(2-6)	0.260
temp.sum30_alın	3(3-3)	5(3-5)	5(3-6)	4(4-6)	5(3-7)	0.326
temp.sum40_alın	3(3-3)	5(4-7)	5(3-7)	5(4-7)	5(3-7)	0.458
temp.sum50_alın	3(3-3)	6(5-7)	6(4-8)	6(5-8)	6(4-9)	0.324
pinp1_önkol	0(0-0)	1(0-3)	1(0-2)	2(2-3)	2(1-2)	0.264
pinp7_önkol	0(0-0)	2(1-4)	2(0-3)	3(2-3)	3(2-3)	0.375
firça1_önkol	0(0-0)	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0.813
firça5_önkol	0(0-0)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-1)	0.563
firça10_önkol	0(0-0)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-1)	0.340
firça15_önkol	0(0-0)	0(0-2)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-1)	0.318
buz0_önkol	0(0-0)	1(0-2)	2(1-2)	1(1-2)	1(0-2)	0.734
buz1_önkol	2(2-2)	2(1-3)	3(2-4)	3(2-3)	2(0-3)	0.733
buz2_önkol	3(3-3)	3(2-4)	5(3-6)	4(4-5)	3(1-4)	0.242
buz3_önkol	3(3-3)	4(3-5)	5(4-7)	5(5-5)	4(2-5)	0.286
temp.sum1_kol	0(0-0)	1(0-3)	1(1-2)	1(1-2)	1(1-2)	0.651
temp.sum10_kol	0(0-0)	2(1-4)	1(1-2)	2(1-2)	2(1-3)	0.192
temp.sum20_kol	0(0-0)	3(2-4)	1(1-3)	2(2-2)	3(2-4)	0.156
temp.sum30_kol	0(0-0)	3(2-5)	2(2-4)	2(2-3)	3(2-4)	0.149
temp.sum40_kol	2(2-2)	4(2-6)	3(2-5)	3(3-4)	4(2-5)	0.471
temp.sum50_kol	2(2-2)	4(2-6)	3(2-6)	4(3-4)	5(2-6)	0.613

Not. pinp1: ilk kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, pinp7: yedinci kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, firça1: ilk firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça5: beşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça10: onuncu firça uygulaması sonrası NRS değeri, firça15: onbeşinci firça uygulaması sonrası NRS değeri, buz0: ilk buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz1: 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz2: ikinci 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz3: üçüncü kez 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, temp.sum1: ilk kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum10: on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum20: ikinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum30: üçüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum40: dördüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum50: beşinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri

Tablo 20. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Isıya maruz kaldığınızda (Örneğin Yemek Yaparken, Sıcak Su ile Yüzünüzü Yıkarken)” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon

<i>Isıya maruz kaldığınızda (örneğin yemek yaparken, sıcak su ile yüzünüzü yıkarken)</i>	Benim için geçerli değil	Hiçbir zaman	Nadiren	Yarisından azında	Yarisından fazlasında	p değeri
	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	
pinp1_alın	-	1(0-2)	1(0-3)	1.5(1-2)	3(2.5-3.5)	0.095
pinp7_alın	-	1(0-3)	2(2-4)	3(2-3)	5(4-6)	0.018
firça1_alın	-	0(0-0)	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	0.166
firça5_alın	-	0(0-0)	0(0-1)	1(0-1)	0(0-1)	0.107
firça10_alın	-	0(0-0)	0(0-1)	1(0-2)	0(0-1)	0.092
firça15_alın	-	0(0-0)	0(0-1)	1(0-2)	0(0-1)	0.098
buz0_alın	-	1(0-2)	2(0-2)	2(0-3)	3(2-5)	0.241
buz1_alın	-	2(0-3)	3(1-3)	3(3-5)	4(3-6)	0.178
buz2_alın	-	3(2-4)	4(3-4)	4(3-5)	6(5-8)	0.125
buz3_alın	-	4(3-5)	5(4-5)	5(4-7)	7(6-8)	0.220
temp.sum1_alın	-	2(0-3)	3(2-4)	3(2-4)	5(3-5)	0.574
temp.sum10_alın	-	3(1-4)	3(3-5)	3(2-5)	5(4-6)	0.789
temp.sum20_alın	-	3(1-4)	4(3-6)	5(3-5)	6(6-7)	0.489
temp.sum30_alın	-	4(2-5)	5(4-7)	5(3-6)	7(6-7)	0.629
temp.sum40_alın	-	4(2-5)	6(5-7)	6(5-7)	7(6-8)	0.253
temp.sum50_alın	-	4(2-6)	6(5-8)	7(6-8)	9(7-9)	0.226
pinp1_önkol	-	0(0-2)	1(0-2)	2(1-3)	2(2-2)	0.188
pinp7_önkol	-	1(0-3)	1(0-3)	3(2-4)	3(3-3)	0.122
firça1_önkol	-	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-1)	0.753
firça5_önkol	-	0(0-0)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0.301
firça10_önkol	-	0(0-0)	0(0-2)	0(0-1)	0(0-1)	0.233
firça15_önkol	-	0(0-0)	0(0-2)	0(0-1)	0(0-1)	0.191
buz0_önkol	-	1(0-3)	1(0-2)	2(1-2)	2(1-4)	0.738
buz1_önkol	-	3(1-3)	3(1-3)	3(2-3)	3(2-4)	0.503
buz2_önkol	-	3(3-4)	3(2-5)	3(3-4)	4(3-5)	0.807
buz3_önkol	-	4(3-4)	4(3-5)	4(3-5)	4(3-7)	0.897
temp.sum1_önkol	-	1(1-2)	2(0-3)	2(0-4)	3(1-5)	0.891
temp.sum10_önkol	-	2(1-2)	2(1-4)	3(1-5)	4(1-5)	0.682
temp.sum20_önkol	-	2(1-2)	3(1-5)	3(2-5)	4(2-6)	0.507
temp.sum30_önkol	-	2(2-2)	4(2-5)	3(2-6)	5(3-6)	0.386
temp.sum40_önkol	-	3(2-3)	5(2-6)	4(3-6)	6(4-7)	0.304
temp.sum50_önkol	-	3(2-4)	6(2-7)	4(3-7)	6(4-7)	0.355

Not. pinp1: ilk kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, pinp7: yedinci kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, firça1: ilk fırça uygulaması sonrası NRS değeri, firça5: beşinci fırça uygulaması sonrası NRS değeri, firça10: onuncu fırça uygulaması sonrası NRS değeri, firça15: onbeşinci fırça uygulaması sonrası NRS değeri, buz0: ilk buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz1: 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz2: ikinci 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz3: üçüncü kez 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, temp.sum1: ilk kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum10: on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum20: ikinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum30: üçüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum40: dördüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum50: beşinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri

Tablo 21. ASC-12 Anket Sorgulamasında “Soğuğa Maruz Kaldığımızda (Örneğin Buz Kıracağı Kullanırken, Soğuk Su ile Yüzünüzü Yıkarken)” Tetiklenen Allodini Semptomu ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Testleri NRS Değerleri Arasındaki Korelasyon

<i>Soğuğa Maruz Kaldığımızda (örneğin buz kıracağı kullanırken, soğuk su ile yüzünüzü yıkarken)</i>	Benim için geçerli değil	Hiçbir zaman	Nadiren	Yarisından azında	Yarisından fazlasında	p değeri
	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	<i>Ortanca, 25-75 persentil</i>	
pinp1_alın	-	1(0-1)	1(0-2)	3(1-4)	2.5(2-3)	<0.05
pinp7_alın	-	2(1-2)	2(1-3)	4(2-5)	4(3-5)	<0.05
fırça1_alın	-	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.424
fırça5_alın	-	0(0-1)	0(0-0)	0(0-1)	0(0-1)	0.512
fırça10_alın	-	0(0-1)	0(0-0)	0(0-1)	1(0-2)	0.166
fırça15_alın	-	1(0-1)	0(0-1)	0(0-2)	1(0-2)	0.155
buz0_alın	-	0(0-2)	2(0-2)	3(2-4)	3(2-4)	<0.05
buz1_alın	-	2(1-3)	3(1-3)	5(3-5)	5(3-5)	<0.05
buz2_alın	-	3(2-4)	4(2-4)	5(4-6)	5(5-6)	<0.05
buz3_alın	-	4(2-5)	4(3-5)	7(5-7)	7(6-8)	<0.05
temp.sum1_alın	-	3(1-3)	2(0-3)	4(2-5)	4(2-5)	0.005
temp.sum10_alın	-	3(2-4)	3(1-3)	5(2-5)	5(3-5)	0.001
temp.sum20_alın	-	4(2-4)	3(2-4)	6(3-8)	6(4-7)	<0.05
temp.sum30_alın	-	4(3-5)	4(2-5)	7(5-8)	7(5-8)	<0.05
temp.sum40_alın	-	5(3-6)	5(2-6)	8(6-8)	7(5-8)	<0.05
temp.sum50_alın	-	5(3-6)	5(3-7)	9(7-9)	9(6-9)	<0.05
pinp1_önkol	-	1(0-1)	1(0-2)	2(1-3)	2(2-3)	<0.05
pinp7_önkol	-	1(0-2)	2(1-3)	3(1-4)	3(3-4)	<0.05
fırça1_önkol	-	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.904
fırça5_önkol	-	0(0-1)	0(0-1)	1(0-1)	0(0-1)	0.674
fırça10_önkol	-	0(0-2)	0(0-1)	1(0-1)	0(0-1)	0.560
fırça15_önkol	-	0(0-2)	0(0-1)	1(0-2)	0(0-2)	0.510
buz0_önkol	-	1(0-2)	1(0-2)	2(1-4)	2(1-3)	0.049
buz1_önkol	-	2(0-3)	3(1-3)	3(1-5)	3(2-4)	0.146
buz2_önkol	-	3(1-3)	3(2-4)	5(3-5)	4(2-5)	0.019
buz3_önkol	-	3(1-4)	4(3-4)	5(4-6)	5(3-5)	0.024
temp.sum1_önkol	-	1(1-3)	1(0-3)	3(1-4)	1(0-2)	0.516
temp.sum10_önkol	-	2(1-3)	2(1-3)	3(2-4)	2(1-5)	0.483
temp.sum20_önkol	-	3(2-4)	2(1-3)	4(3-4)	3(2-5)	0.211
temp.sum30_önkol	-	3(2-4)	2(2-3)	4(4-7)	4(2-6)	0.123
temp.sum40_önkol	-	4(2-5)	3(2-3)	5(4-7)	5(3-6)	0.083
temp.sum50_önkol	-	4(2-6)	3(2-4)	6(5-7)	5(3-7)	0.142

Not. pinp1: ilk kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, pinp7: yedinci kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, fırça1: ilk fırça uygulaması sonrası NRS değeri, fırça5: beşinci fırça uygulaması sonrası NRS değeri, fırça10: onuncu fırça uygulaması sonrası NRS değeri, fırça15: onbeşinci fırça uygulaması sonrası NRS değeri, buz0: ilk buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz1: 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz2: ikinci 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz3: üçüncü kez 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, temp.sum1: ilk kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum10: on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum20: ikinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum30: üçüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum40: dördüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum50: beşinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri

Tablo 22. Allodini Semptom Kontrol Listesi (ASC-12) Dereceleri ile Ağrı Duyarlılığı Muayene Test NRS Değerlerinin Korelasyonu

<i>Allodini semptom kontrol listesi Derecesi</i>	Hiç (0-2)	Hafif (3-5)	Orta (6-8)	Ciddi (≥ 9)	P değeri
pinp1_alın	0.5(0-1)	1(1-3)	2(2-3)	3(2-3)	<0.05
pinp7_alın	2(1-2)	2(2-4)	3(3-5)	4(3-5)	<0.05
fırça1_alın	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.621
fırça5_alın	0(0-1)	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	0.647
fırça10_alın	0(0-1)	0(0-0)	0(0-2)	0(0-0)	0.285
fırça15_alın	0(0-1)	0(0-3)	1(0-2)	0(0-1)	0.769
buz0_alın	0(0-2)	1(1-2)	3(2-4)	3(2-4)	<0.05
buz1_alın	2(1-3)	2(2-4)	4(3-5)	5(3-5)	<0.05
buz2_alın	3(2-4)	2(2-5)	5(3-6)	5(5-6)	<0.05
buz3_alın	4(3-5)	2(1-2)	7(6-7)	7(6-7)	<0.05
temp.sum1_alın	2(1-3)	2(2-3)	3(2-5)	4(2-5)	0.016
temp.sum10_alın	3(2-4)	2(2-3)	5(3-5)	5(3-5)	0.004
temp.sum20_alın	3(2-4)	2(2-4)	6(3-7)	5(4-6)	0.001
temp.sum30_alın	4(2-5)	3(2-4)	6(4-8)	6(5-7)	<0.05
temp.sum40_alın	5(3-6)	3(3-4)	7(4-8)	7(5-7)	<0.05
temp.sum50_alın	5(3-6)	3(3-5)	8(6-9)	8(6-9)	<0.05
pinp1_önkol	0(0-1)	1(0-2)	2(2-3)	2(2-3)	<0.05
pinp7_önkol	1(0-2)	2(0-3)	2(2-4)	3(3-3)	<0.05
fırça1_önkol	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0.749
fırça5_önkol	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0.584
fırça10_önkol	0(0-1)	0(0-1)	1(0-2)	0(0-0)	0.204
fırça15_önkol	0(0-1)	0(0-1)	1(0-2)	0(0-0)	0.181
buz0_önkol	2(1-3)	1(0-1)	2(1-3)	2(1-2)	0.032
buz1_önkol	3(2-3)	2(0-2)	3(2-5)	2(2-3)	0.044
buz2_önkol	4(3-4)	3(0-4)	4(3-5)	3(2-5)	0.016
buz3_önkol	1(0-3)	3(1-5)	5(3-7)	3(3-5)	0.035
temp.sum1_önkol	2(1-3)	1(0-1)	2(1-4)	1(1-2)	0.565
temp.sum10_önkol	2(1-4)	2(0-2)	3(2-5)	2(1-2)	0.478
temp.sum20_önkol	2(2-4)	2(0-3)	4(2-5)	2(2-3)	0.327
temp.sum30_önkol	2(2-4)	2(1-4)	4(2-6)	3(2-4)	0.240
temp.sum40_önkol	3(2-5)	2(2-5)	5(3-7)	4(3-5)	0.260
temp.sum50_önkol	3(2-6)	2(2-5)	6(4-8)	4(3-5)	0.120

Not. pinp1: ilk kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, pinp7: yedinci kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, fırça1: ilk fırça uygulaması sonrası NRS değeri, fırça5: beşinci fırça uygulaması sonrası NRS değeri, fırça10: onuncu fırça uygulaması sonrası NRS değeri, fırça15: onbeşinci fırça uygulaması sonrası NRS değeri, buz0: ilk buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz1: 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz2: ikinci 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz3: üçüncü kez 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, temp.sum1: ilk kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum10: on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum20: ikinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum30: üçüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum40: dördüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum50: beşinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri

5.8. Ağrı Duyarlılığı (Sensitizasyon) Muayene Test Sonuçlarının Migreni Olan Hasta Grupları Arasında Karşılaştırılması

İAKB+KM ve EM gruplarının sol alına uygulanan pinprick hiperalejisi, soğuk allodinişi ve temporal sumasyon sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (tüm $p < 0.05$). İAKB+KM grubundaki NRS değerlerinin, EM grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 23).

Sol ön kola uygulanan pinprick hiperalejisi ve soğuk allodinişi sonuçlarında da istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (tüm $p < 0.05$). NRS değerlerinin İAKB+KM grubunda daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 23). Ancak, temporal sumasyon sonuçları incelendiğinde, 2 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 23).

Bu sonuçlara dayanarak, pinprick hiperalejisi ve soğuk allodinişi muayene sonuçlarının gruplar arasında farklılıkları yansıttığı ve İAKB+KM grubunda daha yüksek NRS değerlerinin olduğu sonucuna varabiliriz.

Tablo 23. EM ve İAKB+KM için Allodini Muayene Bulguları Karşılaştırma Tablosu

	Epizodik Migren	İAKB+KM	p değeri
pinp1_alın	1,00(0-1)	2,50(2-3)	<0.05
pinp7_alın	2 (1-2)	4(3-5)	<0.05
fırça1_alın	0(0-0)	0(0-0)	>0.05
fırça5_alın	0(0-1)	0(0-1)	>0.05
fırça10_alın	0(0-1)	0(0-1)	>0.05
fırça15_alın	0(0-1)	0(0-2)	>0.05
buz0_alın	0(0-2)	3(2-4)	<0.05
buz1_alın	2(1-3)	4(3-5)	<0.05
buz2_alın	3(2-4)	5(4-6)	<0.05
buz3_alın	4(2-4)	7(6-7)	<0.05
temp.sum1_alın	2(1-3)	3(2-5)	0.002
temp.sum10_alın	3(2-3)	5(3-5)	<0.05
temp.sum20_alın	3(2-4)	5(3-7)	<0.05
temp.sum30_alın	4(2-5)	6(4-7)	<0.05
temp.sum40_alın	5(3-6)	7(5-8)	<0.05
temp.sum50_alın	5(3-6)	8(6-9)	<0.05
pinp1_önkol	0(0-1)	2(2-3)	<0.05
pinp7_önkol	1(0-2)	3(3-4)	<0.05
fırça1_önkol	0(0-0)	0(0-0)	>0.05
fırça5_önkol	0(0-1)	0(0-1)	>0.05
fırça10_önkol	0(0-1)	0(0-1)	>0.05
fırça15_önkol	0(0-1)	0(0-1)	>0.05
buz0_önkol	0(0-2)	2(1-3)	0.004
buz1_önkol	2(0-3)	3(2-4)	0.009
buz2_önkol	3(1-3)	4(3-5)	0.001
buz3_önkol	4(2-4)	5(3-6)	0.003
temp.sum1_önkol	1(0-3)	2(0-4)	0.49
temp.sum10_önkol	2(1-3)	2(1-4)	0.44
temp.sum20_önkol	2(2-3)	3(2-5)	>0.05
temp.sum30_önkol	2(2-4)	4(2-6)	>0.05
temp.sum40_önkol	3(2-5)	4(3-6)	>0.05
temp.sum50_önkol	3(2-6)	5(3-7)	>0.05

Not. pinp1: ilk kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, pinp7: yedinci kürdan uygulaması sonrası NRS değeri, fırça1: ilk fırça uygulaması sonrası NRS değeri, fırça5: beşinci fırça uygulaması sonrası NRS değeri, fırça10: onuncu fırça uygulaması sonrası NRS değeri, fırça15: onbeşinci fırça uygulaması sonrası NRS değeri, buz0: ilk buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz1: 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz2: ikinci 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, buz3: üçüncü kez 10 saniye süreyle buz uygulaması sonrası NRS değeri, temp.sum1: ilk kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum10: on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum20: ikinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum30: üçüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum40: dördüncü on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri, temp.sum50: beşinci on kez ardışık kürdan uygulaması sonrası temporal sumasyon NRS değeri

5.9. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları

İAKB+KM ve EM hastaları için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 24'te gösterilmiştir.

Yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda, total kolesterol değerindeki bir birimlik artışın kişinin ilaç aşırı kullanım riskini 1.019 kat artırdığı (OR: 1.019) bulunmuştur. Ancak, güven aralığına bakıldığında, bu oranın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 24).

Total kolesterol değerindeki artışın ilaç aşırı kullanım riski üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varabiliriz.

Alına uygulanan soğuk allodinisi muayenesinde ilk seferde buz uygulamasına verilen NRS cevabındaki bir birimlik artışın İAKB+KM grubunda olma riskini 2.614 kat artırdığı saptanmıştır (OR: 2.614).

Ön kola uygulanan pinprick hiperaljezi muayenesinde ilk kürdan uygulamasına verilen NRS cevabındaki bir birimlik artışın İAKB+KM grubunda olma riskini 3.336 kat artırdığı saptanmıştır (OR: 3.336).

Tablo 24. İlaç Aşırı Kullanım ve Epizodik Migren Hastaları için Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% GA	
							ÜS	AS
Total kolesterol	.018	.011	2.802	1	.094	1.019	.997	1.041
Buz0_alın	.961	.420	5.233	1	.022	2.614	1.148	5.956
Pinp1_önkol	1.205	.490	6.056	1	.014	3.336	1.278	8.711
Sabit	7.390	2.736	7.297	1	.007	.001		

Not. B: Bağımsız değişkenlerin regresyon katsayıları, S.E.: Standart hatalar, Wald: Wald test istatistiği, df: Serbestlik derecesi, Sig.: İstatistiksel anlamlılık düzeyi, Exp(B): Expotansiyel (odds) oranları, 95% GA: %95 güven aralığı, ÜS: üst sınır, AS: alt sınır.

6. TARTIŞMA

Kronik migren ve ilaç aşırı kullanımı başağrısı (İAKB), önemli bir sağlık sorunudur. Migren hastalarında başağrısında kronikleşme mekanizmalarının değerlendirilmesi, risk faktörlerin tanımlanması ve santral duyarlılaşmanın nicelendirilmesi hastaların yönetimi açısından önemlidir.(229, 248) Bu çalışmada, kronik migren ve ilaç aşırı kullanım başağrısı (İAKB+KM) hastalarının demografik, klinik ve başağrısı özellikleri ile eşlik eden hastalıklar incelenmiş, ağrı duyarlılığı ve kronikleşme ile ilişkili faktörler, epizodik migreni (EM) olan hastalar ve sağlıklı kontrol (K) gruplarıyla karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızdaki gruplar sosyodemografik özellikler açısından incelendiğinde, cinsiyet, yaş, çocuk sayısı gibi faktörlerde benzerlikler gözlenmiştir. Bu faktörlerin çalışma sonuçları üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Eğitim düzeyi analizine göre, ilkokul mezunu hastaların %50'sinin ilaç aşırı kullanım grubunda olduğu gözlemlenmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yani, gruplar arasında eğitim düzeyine bağlı olarak belirgin bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmalarda daha düşük eğitim düzeyine sahip bireylerde migren riskinin daha yüksek olduğu ve eğitim düzeyinin yükseldikçe migren riskinin azaldığı gösterilmiştir.(265)

Meslek durumu analizi sonucunda, katılımcıların %41,1'i meslek sahibi ve aktif çalışırken, %58,9'u çalışmamakta ve meslek sahibi olma açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, meslek durumunun migren üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu ve diğer farklılıkların çalışmamızda önemli olabileceğini göstermektedir. Geriye dönük olarak ülkemizde yapılan bir araştırmada düşük gelir ve eğitim düzeyine sahip bireylerin, migren tedavisinde ilaç aşırı kullanımına daha yatkın olabileceğini ve bu durumun migrenin epizodikten kronik hale ilerlemesine katkıda bulunabileceğini bildirilmiştir.(266) Daha düşük eğitim düzeyi, düşük gelir düzeyi ve ilaç aşırı kullanımı gibi faktörler migren riskini arttırabilir ve hastalığın kronikleşmesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle, migren tedavisinde hastaların sosyoekonomik durumunun dikkate alınması önemlidir.

Çalışmamızda, migrenli hasta grupları arasında menstrüasyon durumu (adet görme veya menopoz) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, kadın hastalar premenstrüel dönemde baş ağrılarının arttığını belirtmişlerdir. Nitekim, menstrüasyon (adet dönemi) ve migren arasında sıkı bir ilişki olduğu, birçok kadının adet dönemlerinde migren atağı yaşadığı veya mevcut migren semptomlarının şiddetlendiği bildirilmektedir. Östrojen hormonu seviyesindeki dalgalanmaların, adet döngüsünün farklı evrelerinde migren atağına neden olduğu gösterilmiştir.(267, 268)

Hastalarda bakılan sistolik kan basıncı değeri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Epizodik migren grubu, İAKB+KM grubu ve kontrol grubu arasında sistolik kan basıncı açısından bir farklılık olmadığını göstermektedir. Bu bulgu, hastaların sistolik kan basıncı değerlerinin gruplar arasında benzer olduğunu ve bu faktörün çalışma sonuçları üzerinde bir etkisi olmadığını göstermektedir. Migren ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi anlamak için birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalar, migrenin hipertansiyon riskini artırabileceğini öne sürmektedir, özellikle kadınlarda migrenin hipertansiyon gelişme riskini artırdığına dair bulgular mevcuttur. Ancak, diğer çalışmalar migrenin hipertansiyon riskini artırmadığı veya tersine bir ilişki olduğunu göstermektedir.(269-271)

Çalışmamızda İAKB+KM grubu ve epizodik migren grubu ile kontrol grubu arasında vücut kitle indeksi (BMİ) açısından farklılık bulunmuştur. İAKB+KM grubu ve epizodik migren grubu, kontrol grubuna göre daha yüksek BMİ değerlerine sahiptir. Ancak, İAKB+KM grubu ile epizodik migren grubu arasında BMİ değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır, yani bu iki grup benzer BMİ değerlerine sahiptir. Özgeçmişleri incelendiğinde, İAKB+KM grubunda daha sık gastrit ve obezite öyküsü bulunduğu gözlemlenmiştir. İAKB+KM grubu, epizodik migren (EM) grubuyla karşılaştırıldığında ($p=0.009$) ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ($p=0.032$), gastrit ve obezite öyküsünün daha yaygın olduğu görülmüştür. Bu bulgular, İAKB+KM hastalarının diğer gruplara göre daha fazla gastrit ve obezite komorbiditesine sahip olduğunu göstermektedir. Nitekim epidemiyolojik çalışmalar da obezite ile migren arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Örneğin, bir çalışmada (American Migraine Prevalence and Prevention Study), obezitenin migrenin kronikleşmesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur.(176) Aynı zamanda, yapılan bir kesitsel

çalışmada, kronik migren (KM) hastalarında serum leptin ve adiponektin seviyelerinin epizodik migrene (EM) göre belirgin bir şekilde yükseldiği görülmüştür. Bu bulgular, obezitenin migrenin kronikleşmesine katkıda bulunabileceğini ve adipokinlerin inflamatuvar süreçlere etkisiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.(272)

İAKB+KM grubundaki katılımcıların %83'ünde (25 hasta), EM grubundaki katılımcıların ise %70'inde (21 hasta) birinci derece akrabalarında başağrısı öyküsü tespit edilmiştir. İAKB+KM grubu, EM grubu ve kontrol grubu arasında birinci derece akrabalarda başağrısı öyküsü açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu sonuçlar, İAKB+KM hastalarında başağrısı öyküsünün aile geçmişi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. İAKB+KM'nin genetik yatkınlığın etkili olduğu bir hastalık olduğu ve aile geçmişinin başağrısı için bir risk faktörü olduğu düşünülebilir. Bu bulgular, daha önce yapılan araştırmalarla uyumlu bir şekilde, başağrısı ve migrenin ailevi bir bileşeni olduğunu desteklemektedir. Birinci derece akrabalarında başağrısı öyküsü olan bireylerin migren sıklığı ve kronikleşmesi açısından daha yüksek bir risk altında olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, ikinci derece akrabalarda da başağrısı ile anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir, ancak bu ilişki daha zayıf olabilir. Migrenin genetik yatkınlığın önemli bir faktör olduğunu ve aile geçmişinin migren riskini artırdığını göstermektedir. Bu nedenle, migren tanısı konan bireylerin aile geçmişi hakkında bilgi edinmek, hastalığın daha iyi anlaşılması ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için önemlidir.

Kafa travması öyküsü olan hastaların %75'i İAKB grubunda, %20'si EM grubunda olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0.025$). Benzer şekilde yapılan araştırmalar, baş veya boyun bölgesinde meydana gelen hafif bir travmanın kronik migren atağını tetikleyebileceğini göstermektedir.(273) Ayrıca, sporcuların kafa travması geçirdikten sonra migren atağı yaşama riskinin arttığı belirtilmektedir.(274)

İAKB+KM grubunda başağrısı süresi, atak süresi, atak sıklığı ve son 3 ayda ağrılı gün sayısı EM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun ve sık olarak bulunmuştur. Ayrıca, İAKB+KM grubunda analjezik kullanımı ve dozu da EM grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. MİDAS (Migraine Disability Assessment) skoru İAKB+KM grubunda EM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. İAKB+KM grubunda incelendiğinde, orta ve

ciddi düzeyde MIDAS skoruna sahip hastaların oranı EM grubuna göre daha fazladır. Ciddi düzeyde MIDAS skoruna sahip hastaların tamamı İAKB+KM grubunda bulunurken, orta düzeyde MIDAS skoruna sahip hastaların %66.7'si İAKB+KM grubunda tespit edilmiştir. Bu bulgular, İAKB+KM hastalarının başağrısı süresi, şiddeti ve etkilerinin EM hastalarına göre daha fazla olduğunu ve yüksek MIDAS skoruna sahip İAKB+KM hastalarının günlük yaşam aktivitelerinde daha fazla kısıtlama/engellilik yaşadığını göstermektedir. Bu durum, İAKB+KM'nin hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Yapılan araştırmalar, MIDAS ölçeğinin kronik migren ve ilaç aşırı kullanım başağrısı olan hastalar üzerinde etkinliğini değerlendirmek amacıyla kullanıldığını göstermektedir. Bu araştırmaların sonuçları incelendiğinde, MIDAS ölçeğinin başağrısı şiddeti, etkilenme derecesi ve günlük yaşam aktivitelerine olan etkilerini ölçmede kullanışlı olduğu ortaya çıkmıştır. Bu ölçek, kronik migren ve ilaç aşırı kullanım başağrısı olan hastaların başağrısının etkilerini değerlendirmek için faydalı bir araç olabileceği vurgulanmıştır.(275) MIDAS ölçeği, hastaların başağrısı tedavisi için sağlık hizmeti sağlayıcılarıyla iletişim kurmalarını kolaylaştırabilir ve tedavi planlarının belirlenmesine yardımcı olabilir. Yüksek MIDAS skoruna sahip hastalar, başağrısının daha fazla etkilerine sahip olabilir ve daha yoğun tedavi veya yönetim stratejilerine ihtiyaç duyabilirler. Ancak MIDAS ölçeği, tek başına hastaların deneyimlediği diğer semptomları veya yaşam kalitesini değerlendirmemektedir. Bu nedenle, hastaların genel durumunu tam olarak anlamak ve tedavi planını buna göre oluşturmak için MIDAS ölçeği diğer klinik değerlendirme yöntemleriyle birlikte kullanılmalıdır.

Hem İAKB+KM grubunda hem de EM grubunda başağrısının sabah başladığı ve gün boyunca devam ettiği gözlenmiştir. Gece uyku sırasında başağrısı yaşayan hastaların %80'i İAKB+KM grubunda bulunurken, gün boyunca başağrısı yaşayan hastaların %54.8'i EM grubunda ve %45.2'si İAKB+KM grubunda bulunmuştur. Her iki grupta da ağrı zonklayıcı bir karaktere sahip olup, başağrısına bastırıcı ve sıkıştırıcı bir his eşlik etmiştir. İAKB+KM grubunda hastaların %60'ında, EM grubunda ise %50'sinde tek taraflı başağrısı olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, her iki grupta da başağrısına bulantı, kusma, ışığa duyarlılık (fotofobi), sese duyarlılık (fonofobi) ve fiziksel aktiviteyle artış gibi semptomların eşlik ettiği belirlenmiştir. Bu bulgular,

İAKB+KM grubunda ve EM grubunda başağrısı özelliklerinin benzer olduğunu göstermiştir.

Her iki grupta da stres, açlık, uykusuzluk, menstrüasyon gibi faktörlerin başağrısını tetiklediği gözlenmiştir. Ayrıca, bazı gıdaların (et, peynir, çikolata, alkol gibi) da başağrısını tetiklediği katılımcılar tarafından belirtilmiştir. Bu bulgular, hem İAKB+KM grubunda hem de EM grubunda başağrısı tetikleyicilerinin benzer olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler, başağrısı tedavisinde tetikleyici faktörlerin dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Ağrıyı azaltıcı faktörler açısından her iki grupta da katılımcıların ağrı kesici ilaç kullandığını belirtmiştir. Bu nedenle, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Katılımcılar genel olarak ağrıyı hafifletmek için ağrı kesici ilaçlar aldıklarını, sessiz ve karanlık bir ortama geçtiklerini ve uyduklarını ifade etmişlerdir. Bu bulgular, İAKB+KM grubuyla EM grubu arasında ağrıyı azaltma yöntemleri açısından benzerlik olduğunu göstermektedir. Hem İAKB+KM hem de EM hastalarının ağrıyı hafifletmek için benzer stratejileri tercih ettikleri ve ağrı kesici ilaçların sıklıkla kullanıldığı görülmektedir.

Çalışmanızda, migren hastaları arasında her iki grupta da en yaygın olarak kullanılan analjezik ilacın parasetamol olduğu belirlenmiştir. İAKB+KM grubunda triptan kullanımının daha yaygın olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, İAKB+KM grubunda kombine analjezik ilaçların daha sık kullanıldığı gözlenmiştir, ancak gruplar arasında analjezik ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Katılımcıların çoğu (%61) EM grubunda, %39'u ise İAKB+KM grubunda kullandıkları analjezik ilaçların tam etkin olduğunu belirtmiştir. İlaçların etkinliği açısından yapılan değerlendirmede her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgular, İAKB+KM grubu ve EM grubu arasında kullanılan analjezik ilaçlar ve ilaçların etkinliği açısından benzerlik olduğunu göstermektedir. Her iki grupta da parasetamolün en yaygın kullanılan ilaç olduğu bildirilmiştir. Bireysel tercihler ve farklı kültürel, ekonomik ve politik faktörler ilaç kullanımında farklılıklara neden olabilir. Örneğin, farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda başağrısı tedavisinde kullanılan ilaç tercihlerinde farklılıklar gözlenmiştir. İspanya'da yapılan bir epidemiyolojik çalışma, kronik günlük başağrısı ve ilaç aşırı kullanımı olan hastalarda en çok tüketilen ilaçların basit analjezikler olduğunu ve bunu ergotaminlerin

izlediğini bildirmiştir. (276) İskandinav çalışmaları ise basit ve kombine analjeziklerin daha çok tercih edildiğini belirtmektedir. (277) ABD'de yapılan bir çalışmada ise İAKB'li hastaların diğer ülkelere kıyasla daha fazla opioid ve barbitürat kullandığı bildirilmiştir.(278) Bu farklılıklar, başağrısı tedavisinde kullanılan ilaçların tercihlerinin bölgesel, kültürel, sağlık politikaları ve ticari faktörlere bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Bu çalışmada analjezik ilaçların kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

İAKB+KM grubundaki hastalar, ağrı kesici ilacı düzenli olarak almalarının gerekliliğini hissettiklerini belirtmişlerdir. Ayrıca, ağrı kesici ilacının bir dozunu kaçırma ihtimali onları rahatsız etmektedir. Bu grup hastalar, ağrı kesicilerin potansiyel zararlı etkileri konusunda bilgi eksikliği yaşadıklarını ifade etmişlerdir ve ağrı kesici ilacı kesmeyi denememişlerdir. Bu parametreler, İAKB+KM grubundaki hastalar arasında Epizodik Migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, İAKB+KM hastalarının ağrı kesici ilaçlarına bağımlılık hissi yaşadıklarını, doz kaçırmamanın endişesini taşıdıklarını ve zararlı etkiler konusunda bilgi eksikliği yaşadıklarını göstermektedir. Ayrıca, ağrı kesici ilacı kesme konusunda isteksizlikleri olduğu görülmektedir. Bu noktada, hastaların ağrı kesici ilaç kullanımı ve yönetimi konusunda daha fazla bilgilendirilmesi ve desteklenmesi önemlidir.

Üç grup arasında yapılan kan değerleri incelendiğinde, hemoglobin, nötrofil, lenfosit, trombosit, AST, ALT, BUN, kreatinin, HDL, LDL, trigliserit, TFT, sedim, CRP, B12, folik asit ve ferritin laboratuvar değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak, gruplar arasında açlık kan şekeri (AKŞ), GGT (Gamma-glutamyl transferaz), total kolesterol ve demir bağlama açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Çalışmamızda açlık kan şekeri (AKŞ) değerlerinin kronik migren hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki farkını incelemiştir. İstatistiksel analizler, gruplar arasında AKŞ değerleri arasında anlamlı bir fark olduğunu ortaya koymuştur. Bonferroni post hoc analizi, bu farkın kontrol grubundan kaynaklandığını göstermiştir. İAKB+KM grubu ve EM grubu, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek AKŞ değerlerine sahip olarak bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalar, kronik migren hastalarında insülin direncinin sık görüldüğünü ve migrenin glikoz metabolizmasının bozulmasına katkıda bulunabileceğini

göstermiştir.(279) Bu hastalar, insülin direnci ile ilişkili olarak yüksek glukoz ve insülin seviyelerine, düşük HDL kolesterol seviyelerine ve yüksek trigliserit seviyelerine sahip olabilirler. Ayrıca, migren süresi ve şiddeti arttıkça insülin direncinin de arttığı gözlenmiştir.(280) GGT (Gamma-glutamyl transferaz) değeri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Yapılan posthoc analiz sonucunda bu farkın epizodik migren grubundan kaynaklandığı görülmüştür. İAKB+KM grubunda GGT değeri normal değerler aralığında olsa da, epizodik migren grubundan daha yüksek olarak saptanmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada, migren hastalarında düşük serum bilirubin düzeyleri ve yüksek gamma-glutamyl transferaz aktivitesi gözlemlenmiştir. Düşük serum bilirubin düzeyleri, migren hastalarında nörojenik inflamasyona bağlı olarak artmış oksidatif stresin bir göstergesi olabilir.(281) Bu bulgular, migren ve GGT arasında bir ilişki olduğunu gösterse de, detaylı mekanizmanın anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Total kolesterol değeri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Yapılan posthoc analiz sonucunda bu farkın İAKB+KM grubundan kaynaklandığı görülmüştür. İAKB+KM grubunda ortanca total kolesterol değeri daha yüksek olarak bulunmuştur. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda migrenli hastalarda (özellikle auralı migrenli olanlarda) kontrol grubuna kıyasla yüksek kolesterol değerleri olduğu gösterilmiştir.(282) Migrenin Genetik Epidemiyolojisi (GEM) çalışması da auralı migrenin genellikle en yüksek total kolesterol seviyeleriyle ilişkili bir başağrısı alt tipi olduğunu ortaya koymuştur. Migren şiddeti ile lipit profili arasındaki kesin bağlantı mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak, daha sık ve şiddetli migren ataklarının artmış endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve inflamasyona yol açabileceği düşünülmektedir.(143) Bu sonuçlar, İAKB+KM hastalarında lipit profili ve migren şiddeti arasında potansiyel bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak, bu ilişkinin mekanizması hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Üç grup arasında demir bağlama kapasitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Bonferroni posthoc testi sonuçlarına göre, bu farklılık İAKB+KM grubundan kaynaklanmaktadır. İAKB+KM grubunda demir bağlama kapasitesi daha düşük olarak bulunmuştur. Çeşitli araştırmalar, migren hastalarında demir metabolizmasında değişikliklerin olduğunu ve demir eksikliği anemisi görülme sıklığının arttığını

göstermektedir. Ayrıca, transferrin saturasyonu gibi demir bağlama kapasitesini gösteren bir parametre, migren hastalarında düşük bulunmuştur. Demir eksikliği anemisi olan migren hastalarının tedavi edilmesi ve demir takviyesi alması, migren semptomlarının yönetiminde yardımcı olduğu gösterilmiştir.(283, 284)

Bu bulgular, migren hastaları arasında bazı laboratuvar değerleri açısından farklılıklar olduğunu göstermektedir. Ancak, bu farklılıkların klinik anlamını değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Kronik migren (KM) hastalarında beyaz cevher lezyonlarının (BCL) varlığı önemli bir bulgudur. BCL'ler vasküler tetikleyici risk faktörleri ve yaşlanma süreciyle ilişkilidir ve migrenli hastalarda normal kontrollere kıyasla 2 ila 4 kat daha sık görülür.(285) Çalışmamızda İAKB+KM grubunda 13 hastada normal görüntüleme bulguları, 15 hastada nonspesifik T2 hiperintens lezyonlar, EM grubunda ise 8 hastada normal görüntüleme bulguları, 25 hastada nonspesifik T2 hiperintens lezyonlar saptanmıştır. Bu bulgu, beyaz cevher lezyonlarının kronik migren hastalarında sıkça görüldüğünü desteklemektedir.

Migren hastalarında depresyon riskinin yüksek olduğu belirtilmektedir. Bu ilişki altında ortak genetik faktörlerin yattığı düşünülmektedir. Bu bulgu, migren ve depresyon arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için önemli bir adımdır.(286) Yapılan popülasyon çalışmaları, migrenle anksiyete ve depresyon bozuklukları arasında komorbidite eğilimi olduğunu göstermektedir. (287) Ayrıca, birçok çalışma, kronik migrenin epizodik migrene kıyasla önemli ölçüde daha yüksek oranda depresif ve anksiyete bozuklukları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.(176) Çalışmamızda Beck depresyon ölçeği testinde 3 grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir İAKB+KM grubunda, orta (%83,3) ve ciddi (%75) düzeyde depresyon skoru olan katılımcılar daha fazla bulunmuştur. Aynı şekilde, Beck anksiyete ölçeği sonuçlarına göre İAKB+KM grubunda orta (%63) ve şiddetli (%80) düzeyde anksiyete belirtileri daha sık görülmüştür. Çalışmamızda elde edilen bulgular, ilaç aşırı kullanım başağrısı (İAKB) ve migren (EM) hastalarında depresif bozuklukların, farklı ölçüde olsa da, baskın olduğunu ve oranların sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, daha önce yapılan çalışmalardaki bulgularla uyumlu olarak, majör depresyon, panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğunun ilaç aşırı kullanım başağrısı ve migren hastalarında en sık görülen tanılar olduğunu

göstermektedir.(44) Bu bulgular, migren hastalarının psikolojik değerlendirmelerinin önemini vurgulamakta ve uygun psikolojik destek ve tedavi yaklaşımlarının gerekliliğini göstermektedir.

Çalışmamızda her üç grupta da allodini sorgulaması için ASC-12 anketi kullanılmıştır. İAKB+KM grubundaki migren hastalarının saç tararken, saç toplarken, gözlük takarken, takı ve dar kıyafet kullanırken, duş alırken, soğuk ve sıcak uyarılara maruz kaldıklarında allodini yaşama olasılığının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Allodini semptom kontrol listesinde (ASC-12) orta ve ciddi allodini skoru olan hastaların tamamı İAKB+KM grubunda bulunmuştur ($p<0.05$). Bu da İAKB+KM grubundaki migren hastalarının genel olarak allodini semptomlarına diğer gruplardan daha fazla maruz kaldığını göstermektedir. Sonuç olarak, İAKB+KM grubundaki migren hastalarının allodini semptomları açısından diğer gruplara göre daha yüksek risk altında olduğu görülmektedir. Bu bulgular, migren hastalarının allodini semptomlarının değerlendirilmesinin önemini vurgulamakta ve uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde önemli olacağını düşündürmektedir. Nitekim, 4.000 kişi üzerinde gerçekleştirilen bir nüfus çalışması allodinin baş ağrısı olan kişiler arasında yaygın bir sorun olduğunu ve migren tipi baş ağrısı olanların daha yüksek risk altında olduğunu göstermiştir. (70)

Sefalik (sol alın bölgesi) ve ekstrasefalik (sol ön kol anterior yüzeyi) santral sensitizasyona ait ağrı duyarlılığı muayenelerine göre gruplar arasında farklılıklar gözlemlenmiştir. Alın bölgesindeki NRS (Numerical Rating Scale) değerleri, ön kola göre daha yüksek bulunmuştur. Pinprick hiperaljezi muayenesinde, İAKB+KM grubunda pinprick uyarısı sonucunda ortaya çıkan hiperlajezi (aşırı ağrı duyarlılığı) daha belirgin olarak rapor edilmiştir. Fırça allodini (dinamik mekanik allodini) muayenesinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Soğuk allodini muayenesinde hem alın bölgesinde hem de ön kolda yapılan buz uygulamasında gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. İAKB+KM grubunda özellikle alın bölgesinde uygulanan buz testinde hastaların ağrı şiddeti diğer gruplara göre daha yüksek rapor edilmiştir. Tekrarlayan pinprick uyarıları ile değerlendirilen temporal sumasyon testinde, alın bölgesindeki NRS değerleri İAKB+KM grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Sol ön kol temporal sumasyon NRS değerleri incelendiğinde ise İAKB+KM ve EM gruplarının kontrol grubuna göre daha yüksek

NRS değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar, İAKB+KM grubundaki hastalarda ağrı duyarlılığının diğer gruplara göre daha belirgin ve şiddetli olduğunu göstermektedir. Literatürde de benzer şekilde, tekrarlayan ağrılı uyarılara karşı migren hastalarının cilt ağrı algısının artmış olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, migren hastalarının ağrısız dönemlerinde bile cilt üzerinde tekrarlayan ağrılı uyarılara maruz kalmalarının, merkezi trigeminovasküler nöronların membran uyarılabilirliğinde sürekli bir eşik üzerinde artış olduğunu göstermektedir.(288) Epizodik migren hastalarında kutanöz allodini (KA) varlığını, lokalizasyonunu ve özelliklerini bir anket kullanarak değerlendiren çalışmada hastaların %73'ünde KA gözlenmiş, sefalik allodini genellikle mekanik özellik gösterirken, ekstrasefalik allodini genellikle termal özellik gösterdiği bulunmuştur.(289) Çalışmamızda ise alın alın bölgesinde uygulanan buz testinde hastaların ağrı şiddeti diğer gruplara göre daha yüksek rapor edilmiştir. Literatürde epizodik migrenli hastaların dört farklı migren döngüsü fazında trigeminal ve servikal duyarlılıkları incelenmiştir. Migren döngüsünün tüm fazlarında trigeminal ve servikal bölgede artmış duyarlılık belirtileri, mekanik allodini ve 'temporal sumasyon'da artış gözlenmiştir.(290) Ağrı duyarlılığını von Frey filamanlarıyla değerlendiren Cooke ve ark. hastaların %75'inde mekanik uyaranlara karşı allodini tespit edilmiştir.(291) Bu çalışmada, Von Frey filmanları ve pamuklu çubuk kullanılarak migren hastalarının trigeminal sinir, servikal paraspinal kaslar, trapezius kasları, ventral önkol ve alt bacak bölgelerindeki ağrı eşikleri ölçülmüştür. Bulgular, migren hastalarının kontrol grubuna göre tüm test alanlarında daha düşük ağrı eşiklerine sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, mekanik, ısı ve soğuk duyuşal testlerde alodini eşiklerini tanımlayan ve üç alodini modalitesini test ederek alodini tespiti için daha yüksek bir duyarlılık elde eden Burstein ve ark. (229) ile verilerimiz uyumludur. Epizodik migren (EM) ve transforme migren (TM) hastalarının ağrı eşikleri arasındaki farkı belirlemek için sekiz farklı bölgede (bilateral oftalmik, maksiller, C4/boyun arkası ve önkol) amacıyla Kantitatif Duyusal Test (QST) ve Semmes-Weinstein monofilamentleri kullanılmış ve TM hastalarının EM hastalarına göre daha düşük ağrı eşiklerine sahip olduğu ve TM hastalarının merkezi sensitizasyon ile ilişkili olarak triptanlara dirençli olabileceğini bildirilmiştir.(292) Diğer kronik ağrı çalışmalarındaki literatür sonuçları da bulgularımızla uyumludur. Örneğin, elektronik bir ağrı algometresi kullanarak, kronik gerilim tipi başağrısı olan hastaların baş üzerinde ağrı

toleransının azaldığı ve ağrı tespiti için eşiklerinin daha düşük olduğu bulunmuştur.(293) Benzer şekilde, irritabl bağırsak sendromu olan hastaların, termal uyarılara karşı el ve ayak üzerinde hiperaljezi ve viseral uyarılara karşı artmış hassasiyeti olduğu bulunmuştur.(294) Bu bulgular, migren hastalarında ağrı eşiklerinin ekstra-sefalik bölgelerde bile daha düşük olabileceğini göstermektedir. Yakın bir tarihte sonuçlanan prospektif bir çalışmada, galcanezumab tedavisine yanıt veren hastalarda tedavi öncesi non-iktal sefalik allodini görülme oranının %21 olduğu, yanıt vermeyen hastalarda ise bu oranın %85 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, kronik migren ve yüksek frekanslı epizodik migren grupları arasında non-iktal sefalik allodini görülme oranı açısından benzerlikler olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, galcanezumab tedavisine yanıt veren hastaların belirlenmesinde non-iktal sefalik allodininin kullanılabilceğini göstermektedir.(295)

Çalışmamızda, İAKB+KM ve EM gruplarındaki hastaların ASC-12 anketindeki allodini sorularına verdikleri cevaplar ile ağrı duyarlılığını ölçmek için yapılan muayene testleri arasında bazı korelasyonlar bulunmuştur. Allodini semptom kontrol listesi (ASC-12) ile, pinprick testi ve buz testi hiperaljezisi ve soğuk allodini gibi ağrı duyarlılığını muayene eden objektif ölçümlerle desteklenebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda, çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, alına uygulanan soğuk allodini muayenesinde kullanılan buz uygulaması ile tetiklenen NRS değerindeki her bir birimlik artışın İAKB+KM grubunda olma riskini arttırdığı (OR: 2.614) saptanmıştır. Benzer şekilde, ön kola uygulanan pinprick hiperaljezi muayenesinde kürdan uyarısı ile tetiklenen NRS değerindeki her bir birimlik artışın İAKB+KM grubunda olma riskini daha da yükselttiği (OR: 3.336) bulunmuştur. Bu bulgulara göre, epizodik migrenden İAKB+KM grubuna dönüşümde soğuk allodini ve pinprick hiperaljezisinin varlığı belirleyici bir risk faktörü (biyobelirteç) olarak kullanılabilir. Allodinin varlığı, triptanlara zayıf bir yanıtla ilişkili olduğundan, allodini muayenesi migren hastalarında klinik olarak pratik bir yöntem olabilir.(238) Triptanlarla yapılan tedavinin başarı oranı, allodininin yokluğuyla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir.(296) Bu nedenle, allodininin varlığı, migren tedavisi etkinliği, başağrısının tekrarlama riski, ilaçlara olan yanıtın öngörülmesi ve migrenin kronikleşmesi gibi faktörlerin değerlendirilmesi açısından klinik önem taşır. Çalışmamıza ait bazı kısıtlılıklar da vardır. Daha kesin çıkarımlar yapabilmek bundan

sonraki çalışmalarda tedaviye klinik cevaplılıkların da incelendiği ve daha buyk sayıda temsilci örneklem gruplarıyla çalışılmasının sonuçların güvenilirliğini arttırabileceği dşnlmektedir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışmamızda başağrısı hastalarında allodini semptomlarının sorgulaması ve ağrı duyarlılığı ile ilgili muayeneler arasında sefalik ve ekstrasefalik pinprick hiperlajezisi, fırça allodisinisi, soğuk allodinisini ve temporal sumasyon varlığının araştırılmasının önemi vurgulanmak istenmiştir.
- Başağrısı hastalarının obesite, depresyon, anksiyete, ilaç aşırı kullanım başağrısı, allodini varlığı hakkında bilgilendirilmesi önemlidir.
- Başağrısı hastalarının bu risk faktörlerinin varlığı açısından hekimler tarafından sorgulanması ve muayene edilmesi gereklidir.
- Özellikle sefalik soğuk allodinisini ve ekstrasefalik pinprick hiperlajezisi muayenelerinin, migrenin kronikleşme sürecinde dikkate alınması gereken muayene yöntemleri olduğu düşünülmektedir.
- Bu muayene yöntemlerinin, standart QST protokollerine göre daha az zaman gerektirmesi, basit bir fırça, kürdan ve buz ile maaliyetsiz, kolay ulaşılabilir olması ve sayısal ağrı derecelendirmelerini de içermesi nedeniyle gerek günlük klinik pratikte gerekse klinik araştırmalarda kullanım sağlayabilir olmaları nedeniyle önemli üstünlük sağlayacakları da düşünülmektedir.
- Bundan sonraki çalışmalarda ağrı duyarlılığı muayene parametreleri için ROC analizlerin yapılarak, eşik değerlerin belirlenmesi yoluyla bu testlerin birer biyobelirteç olarak kullanımının da mümkün olabileceği düşünülmektedir.
- Kronisite ile ilişkili risk faktörlerin belirlenmesi ve santral duyarlılaşmanın nicelendirilmesinin, kronik başağrısı hastalarında patogeneze ışık tutması yanında kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerini belirlemede de değerli olacağını düşündürmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210.
2. Arnold M. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
3. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(8):1157-68.
4. Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*. 2013;136(Pt 11):3489-96.
5. Mínguez-Olaondo A, Quintas S, Morollón Sánchez-Mateos N, López-Bravo A, Vila-Pueyo M, Grozeva V, et al. Cutaneous allodynia in migraine: a narrative review. *Frontiers in Neurology*. 2022;12:831035.
6. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):954-76.
7. Leonardi M, Raggi A. A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life. *The journal of headache and pain*. 2019;20(1):1-11.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
9. Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. 2015;35(7):563-78.

10. Rattanawong W, Rapoport A, Srikiatkachorn A. Neurobiology of migraine progression. *Neurobiology of Pain*. 2022:100094.
11. Natoli J, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel C, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30(5):599-609.
12. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008;71(8):559-66.
13. Westergaard ML, Glumer C, Hansen EH, Jensen RH. Prevalence of chronic headache with and without medication overuse: associations with socioeconomic position and physical and mental health status. *Pain*. 2014;155(10):2005-13.
14. Lanteri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. *Cephalalgia*. 2011;31(7):837-50.
15. Schwedt TJ, Hentz JG, Sahai-Srivastava S, Spare NM, Martin VT, Treppendahl C, et al. Headache characteristics and burden from chronic migraine with medication overuse headache: Cross-sectional observations from the Medication Overuse Treatment Strategy trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2021;61(2):351-62.
16. Schwedt TJ, Alam A, Reed ML, Fanning KM, Munjal S, Buse DC, et al. Factors associated with acute medication overuse in people with migraine: results from the 2017 migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *The journal of headache and pain*. 2018;19(1):1-9.
17. Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology*. 2008;71(11):848-55.
18. Munakata J, Hazard E, Serrano D, Klingman D, Rupnow MF, Tierce J, et al. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2009;49(4):498-508.

19. Manack A, Buse D, Serrano D, Turkel C, Lipton R. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology*. 2011;76(8):711-8.
20. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
21. Xu J, Kong F, Buse DC. Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Cephalalgia*. 2020;40(5):503-16.
22. Sun-Edelstein C, Rapoport AM, Rattanawong W, Srikiatkachorn A. The evolution of medication overuse headache: history, pathophysiology and clinical update. *CNS drugs*. 2021;35(5):545-65.
23. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Annals of neurology*. 2008;63(2):148-58.
24. Lovati C, D'Amico D, Rosa S, Suardelli M, Mailland E, Bertora P, et al. Allodynia in different forms of migraine. *Neurological Sciences*. 2007;28:S220-S1.
25. Goadsby P, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1990;28(2):183-7.
26. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The journal of pain*. 2009;10(9):895-926.
27. Ashkenazi A, Sholtzow M, Shaw J, Burstein R, Young WB. Identifying cutaneous allodynia in chronic migraine using a practical clinical method. *Cephalalgia*. 2007;27(2):111-7.
28. Su M, Ran Y, Han X, Liu Y, Zhang X, Tan Q, et al. Rizatriptan overuse promotes hyperalgesia induced by dural inflammatory stimulation in rats by modulation of the serotonin system. *European Journal of Neuroscience*. 2016;44(4):2129-38.

29. Edvinsson J, Warfvinge K, Edvinsson L. Modulation of inflammatory mediators in the trigeminal ganglion by botulinum neurotoxin type A: an organ culture study. *The Journal of Headache and Pain*. 2015;16(1):1-11.
30. Olesen J. International classification of headache disorders. *The Lancet Neurology*. 2018;17(5):396-7.
31. Lipton R, Schwedt T, Friedman B. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. 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.
32. Diener H-C, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *The Lancet Neurology*. 2004;3(8):475-83.
33. Dowson AJ, Dodick DW, Limmroth V. Medication overuse headache in patients with primary headache disorders: epidemiology, management and pathogenesis. *CNS Drugs*. 2005;19(6):483-97.
34. Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ, Lee MJ, Porreca F, Tassorelli C, et al. Medication overuse headache. *Nature Reviews Disease Primers*. 2023;9(1):5.
35. Grazzi L, Andrasik F. Medication-overuse headache: description, treatment, and relapse prevention. *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10(1):71-7.
36. Chen PK, Wang SJ. Medication Overuse and Medication Overuse Headache: Risk Factors, Comorbidities, Associated Burdens and Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatment Approaches. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(8):60.
37. Saper JR, Da Silva AN. Medication overuse headache: history, features, prevention and management strategies. *CNS Drugs*. 2013;27(11):867-77.
38. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *European journal of neurology*. 2012;19(5):703-11.
39. Westergaard ML, Glumer C, Hansen EH, Jensen RH. Medication overuse, healthy lifestyle behaviour and stress in chronic headache: Results from a population-based representative survey. *Cephalalgia*. 2016;36(1):15-28.

40. Lauwerier E, Paemeleire K, Van Damme S, Goubert L, Crombez G. Medication use in patients with migraine and medication-overuse headache: the role of problem-solving and attitudes about pain medication. *Pain*. 2011;152(6):1334-9.
41. Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache: a focus on analgesics, ergot alkaloids and triptans. *Drug Saf*. 2001;24(12):921-7.
42. Rapoport AM. Medication overuse headache: awareness, detection and treatment. *CNS Drugs*. 2008;22(12):995-1004.
43. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia*. 2016;36(4):371-86.
44. Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, Lafittau M, Irachabal S, Dousset V, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2005;25(7):519-22.
45. Radat F, Lanteri-Minet M. What is the role of dependence-related behavior in medication-overuse headache? *Headache*. 2010;50(10):1597-611.
46. Sarchielli P, Corbelli I, Messina P, Cupini LM, Bernardi G, Bono G, et al. Psychopathological comorbidities in medication-overuse headache: a multicentre clinical study. *Eur J Neurol*. 2016;23(1):85-91.
47. Bigal ME, Lipton RB, Winner P, Reed M, Diamond S, Stewart WF. Migraine in adolescents: association with socioeconomic status and family history. *Neurology*. 2007;69(1):16-25.
48. Organization WH. Headache disorders. 2016. Available online at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>. 2018.
49. Gelfand AA, Goadsby PJ, Allen IE. The relationship between migraine and infant colic: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2015;35(1):63-72.
50. Wöber C, Wöber-Bingöl Ç, Uluduz D, Aslan TS, Uygunoglu U, Tüfekçi A, et al. Undifferentiated headache: broadening the approach to headache in children and adolescents, with supporting evidence from a nationwide school-based cross-sectional survey in Turkey. *The journal of headache and pain*. 2018;19:1-9.

51. Manandhar K, Risal A, Steiner TJ, Holen A, Linde M. The prevalence of primary headache disorders in Nepal: a nationwide population-based study. *The journal of headache and pain*. 2015;16(1):1-10.
52. Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, Mansournia MA, Khodayari MT, Sullman MJ, et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain*. 2022;163(2):e293-e309.
53. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(5):459-80.
54. Bonafede M, Sapra S, Shah N, Tepper S, Cappell K, Desai P. Direct and indirect healthcare resource utilization and costs among migraine patients in the United States. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2018;58(5):700-14.
55. Buse DC, Scher AI, Dodick DW, Reed ML, Fanning KM, Adams AM, et al., editors. *Impact of migraine on the family: perspectives of people with migraine and their spouse/domestic partner in the CaMEO study*. Mayo Clinic Proceedings; 2016: Elsevier.
56. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2012;52(10):1456-70.
57. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45:S3-S13.
58. Blumenfeld A, Varon S, Wilcox T, Buse D, Kawata A, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011;31(3):301-15.
59. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015;55:103-22.

60. 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;34(6):409-25.
61. ÖZGE A, DOMAÇ S, BAYKAL B, Uludüz D, BELEN H. Baş ağrısı Bozukluklarının uluslararası sınıflaması. 2021.
62. Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain*. 1996;119(2):355-61.
63. Petrusic I, Zidverc-Trajkovic J, Podgorac A, Sternic N. Underestimated phenomena: higher cortical dysfunctions during migraine aura. *Cephalalgia*. 2013;33(10):861-7.
64. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia*. 2016;36(3):216-24.
65. Karsan N, Prabhakar P, Goadsby P. 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;17:1-7.
66. Calhoun AH, Ford S, Millen C, Finkel AG, Truong Y, Nie Y. The prevalence of neck pain in migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2010;50(8):1273-7.
67. Gori S, Lucchesi C, Baldacci F, Bonuccelli U. Preferential occurrence of attacks during night sleep and/or upon awakening negatively affects migraine clinical presentation. *Functional neurology*. 2015;30(2):119.
68. Silberstein SD. Migraine symptoms: Results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1995;35(7):387-96.
69. Friedman DI, Evans RW. Are blurred vision and short-duration visual phenomena migraine aura symptoms. *Headache*. 2017;57(4):643-7.
70. Bigal M, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology*. 2008;70(17):1525-33.
71. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome: an electronic diary study. *Neurology*. 2016;87(3):309-13.
72. Ducros A. Familial hemiplegic migraine: a model for the genetic studies of migraine. Sage Publications Sage UK: London, England; 2014. p. 1035-7.

73. Society HCCotIH. The international classification of headache disorders, (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
74. Goadsby PJ, Holland PR. An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurologic clinics*. 2019;37(4):651-71.
75. Santoro G, Bernasconi F, Sessa F, Venco A. Premonitory symptoms in migraine without aura: a clinical investigation. *Functional neurology*. 1990;5(4):339-44.
76. Quintela E, Castillo J, Munoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia*. 2006;26(9):1051-60.
77. Giffin N, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein S, Tvedskov J, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*. 2003;60(6):935-40.
78. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2014;137(1):232-41.
79. Karsan N, Bose P, Goadsby PJ. The migraine premonitory phase. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2018;24(4):996-1008.
80. Holland P, Goadsby PJ. The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches: CME. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2007;47(6):951-62.
81. Holland PR, Bartsch T. Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication overuse headache: findings from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia*. 2008;28(7):681-2.
82. Martins-Oliveira M, Tavares I, Goadsby PJ. Was it something I ate? Understanding the bidirectional interaction of migraine and appetite neural circuits. *Brain research*. 2021;1770:147629.
83. Oliveira M-M, Akerman S, Tavares I, Goadsby PJ. Neuropeptide Y inhibits the trigeminovascular pathway through NPY Y1 receptor: implications for migraine. *Pain*. 2016;157(8):1666.
84. Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine: what's new in migraine? *Current opinion in neurology*. 2010;23(3):275-81.

85. Charbit AR, Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Neurons of the dopaminergic/calcitonin gene-related peptide A11 cell group modulate neuronal firing in the trigeminocervical complex: an electrophysiological and immunohistochemical study. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(40):12532-41.
86. Serra G, Collu M, Loddo S, Celasco G, Gessa G. Hypophysectomy prevents yawning and penile erection but not hypomotility induced by apomorphine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1983;19(6):917-9.
87. Waelkens J. Domperidone in the prevention of complete classical migraine. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 1982;284(6320):944.
88. Burstein R, Jakubowski M. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *Journal of comparative neurology*. 2005;493(1):9-14.
89. Lampl C, Rudolph M, Deligianni CI, Mitsikostas DD. Neck pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack? *The journal of headache and pain*. 2015;16(1):1-5.
90. Goadsby PJ, Knight YE, Hoskin KL. Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat. *Pain*. 1997;73(1):23-8.
91. Johnston MM, Jordan SE, Charles AC. Pain referral patterns of the C1 to C3 nerves: implications for headache disorders. *Annals of neurology*. 2013;74(1):145-8.
92. Gazerani P, Cairns BE. Dysautonomia in the pathogenesis of migraine. *Expert review of neurotherapeutics*. 2018;18(2):153-65.
93. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Archives of Neurology & Psychiatry*. 1941;46(2):331-9.
94. Leao AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of neurophysiology*. 1944;7(6):359-90.
95. Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2001;98(8):4687-92.
96. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiological reviews*. 2001;81(3):1065-96.

97. Timm FP, Houle TT, Grabitz SD, Lihn A-L, Stokholm JB, Eikermann-Haerter K, et al. Migraine and risk of perioperative ischemic stroke and hospital readmission: hospital based registry study. *bmj*. 2017;356.
98. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiological reviews*. 2017.
99. Bartsch T, Goadsby P. Anatomy and physiology of pain referral patterns in primary and cervicogenic headache disorders. *Headache Currents*. 2005;2(2):42-8.
100. Weiller C, May A, Limmroth Va, Jüptner M, Kaube H, Schayck R, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature medicine*. 1995;1(7):658-60.
101. Pozo-Rosich P, Storer R, Charbit A, Goadsby P. Periaqueductal gray calcitonin gene-related peptide modulates trigeminovascular neurons. *Cephalalgia*. 2015;35(14):1298-307.
102. Zhang L, Lu C, Kang L, Li Y, Tang W, Zhao D, et al. Temporal characteristics of astrocytic activation in the TNC in a mice model of pain induced by recurrent dural infusion of inflammatory soup. *The Journal of Headache and Pain*. 2022;23(1):1-11.
103. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(17):6619-29.
104. Levy D, Burstein R, Kainz V, Jakubowski M, Strassman AM. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache. *Pain*. 2007;130(1-2):166-76.
105. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2019;59(5):659-81.
106. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010;30(10):1179-86.
107. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2015;55:533-52.

108. Thalakoti S, Patil VV, Damodaram S, Vause CV, Langford LE, Freeman SE, et al. Neuron–glia signaling in trigeminal ganglion: implications for migraine pathology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2007;47(7):1008-23.
109. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nature Reviews Neurology*. 2010;6(10):573-82.
110. Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms. *Journal of Neuroscience*. 2011;31(40):14204-17.
111. Nosedá R, Borsook D, Burstein R. Neuropeptides and neurotransmitters that modulate thalamo-cortical pathways relevant to migraine headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2017;57:97-111.
112. Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, Hargreaves R, et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Annals of neurology*. 2010;68(1):81-91.
113. Suzuki K, Suzuki S, Shiina T, Kobayashi S, Hirata K. Central sensitization in migraine: a narrative review. *Journal of Pain Research*. 2022:2673-82.
114. Amin FM, Hougaard A, Magon S, Sprenger T, Wolfram F, Rostrup E, et al. Altered thalamic connectivity during spontaneous attacks of migraine without aura: a resting-state fMRI study. *Cephalalgia*. 2018;38(7):1237-44.
115. Puledda F, Shields K. Non-pharmacological approaches for migraine. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):336-45.
116. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1981;9(4):344-52.
117. Barral E, Martins Silva E, García-Azorín D, Viana M, Puledda F. Differential Diagnosis of Visual Phenomena Associated with Migraine: Spotlight on Aura and Visual Snow Syndrome. *Diagnostics*. 2023;13(2):252.
118. Messina R, Filippi M, Goadsby PJ. Recent advances in headache neuroimaging. *Current opinion in neurology*. 2018;31(4):379-85.

119. Dobrynina LA, Suslina AD, Gubanova MV, Belopasova AV, Sergeeva AN, Evers S, et al. White matter hyperintensity in different migraine subtypes. *Scientific Reports*. 2021;11(1):10881.
120. Ahmed SR, Mohamed AAM, Salem HH, Helmy S, Moustafa RR, Borham SMF. Association of white matter hyperintensities with migraine phenotypes and response to treatment. *Acta Neurologica Belgica*. 2022:1-9.
121. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, Bostic R, Dodick DW, Schwedt TJ, et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *The journal of headache and pain*. 2020;21(1):1-16.
122. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006;46(9):1334-43.
123. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(8):455-64.
124. Torres-Ferrús M, Ursitti F, Alpuente A, Brunello F, Chiappino D, de Vries T, et al. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *The journal of headache and pain*. 2020;21(1):1-12.
125. Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *Am J Manag Care*. 2019;25(2 Suppl):S23-S34.
126. Hipolito Rodrigues M, Maitrot-Mantelet L, Plu-Bureau G, Gompel A. Migraine, hormones and the menopausal transition. *Climacteric*. 2018;21(3):256-66.
127. Pakalnis A, editor *Migraine and hormones*. *Seminars in Pediatric Neurology*; 2016: Elsevier.
128. Lay CL, Broner SW. Migraine in women. *Neurologic clinics*. 2009;27(2):503-11.
129. Barth C, Villringer A, Sacher J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Frontiers in neuroscience*. 2015;9:37.
130. Ornello R, Caponnetto V, Frattale I, Sacco S. Patterns of migraine in postmenopausal women: a systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2021;17:859.

131. Nierenburg HdC, Ailani J, Malloy M, Siavoshi S, Hu NN, Yusuf N. Systematic review of preventive and acute treatment of menstrual migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015;55(8):1052-71.
132. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *Jama*. 2006;295(15):1824-30.
133. Sheikh HU, Pavlovic J, Loder E, Burch R. Risk of stroke associated with use of estrogen containing contraceptives in women with migraine: a systematic review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2018;58(1):5-21.
134. Lippi G, Mattiuzzi C. Cortisol and migraine: a systematic literature review. *Agri*. 2017;29(3):95-9.
135. Baksa D, Gecse K, Kumar S, Toth Z, Gal Z, Gonda X, et al. Circadian variation of migraine attack onset: a review of clinical studies. *BioMed Research International*. 2019;2019.
136. Spanou I, Bougea A, Liakakis G, Rizonaki K, Anagnostou E, Duntas L, et al. Relationship of Migraine and Tension-Type Headache With Hypothyroidism: A Literature Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2019;59(8):1174-86.
137. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
138. Pavlovic JM, Vieira JR, Lipton RB, Bond DS. Association between obesity and migraine in women. *Current pain and headache reports*. 2017;21(10):1-6.
139. Peterlin BL, Sacco S, Bernecker C, Scher AI. Adipokines and migraine: a systematic review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2016;56(4):622-44.
140. Rainero I, Govone F, Gai A, Vacca A, Rubino E. Is migraine primarily a metaboloendocrine disorder? *Current pain and headache reports*. 2018;22(5):1-9.

141. Hosseinpour M, Maleki F, Khoramdad M, Sullman MJ, Nejadghaderi SA, Kolahi A-A, et al. A systematic literature review of observational studies of the bilateral association between diabetes and migraine. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(3):673-8.
142. Fagermaes C, Heuch I, Zwart JA, Winsvold B, Linde M, Hagen K. Blood pressure as a risk factor for headache and migraine: A prospective population-based study. *European Journal of Neurology*. 2015;22(1):156-e11.
143. Scher A, Terwindt G, Picavet H, Verschuren W, Ferrari M, Launer L. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005;64(4):614-20.
144. Onderwater GL, Ligthart L, Bot M, Demirkan A, Fu J, van der Kallen CJ, et al. Large-scale plasma metabolome analysis reveals alterations in HDL metabolism in migraine. *Neurology*. 2019;92(16):e1899-e911.
145. Polderman TJ, Benyamin B, De Leeuw CA, Sullivan PF, Van Bochoven A, Visscher PM, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nature genetics*. 2015;47(7):702-9.
146. Gormley P, Kurki MI, Hiekkala ME, Veerapen K, Häppölä P, Mitchell AA, et al. Common variant burden contributes to the familial aggregation of migraine in 1,589 families. *Neuron*. 2018;98(4):743-53. e4.
147. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996;87(3):543-52.
148. Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *The Lancet Neurology*. 2015;14(1):65-80.
149. Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, Kurth T, Bettella F, McMahon G, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nature genetics*. 2013;45(8):912-7.
150. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nature genetics*. 2016;48(8):856-66.

151. Eising E, A Datson N, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD. Epigenetic mechanisms in migraine: a promising avenue? *BMC medicine*. 2013;11(1):1-6.
152. Gerring ZF, McRae AF, Montgomery GW, Nyholt DR. Genome-wide DNA methylation profiling in whole blood reveals epigenetic signatures associated with migraine. *BMC genomics*. 2018;19(1):1-10.
153. Radat F, Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: a review. *Cephalalgia*. 2005;25(3):165-78.
154. Peroutka SJ. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Current pain and headache reports*. 2014;18(10):1-6.
155. Dresler T, Caratozzolo S, Guldolf K, Huhn J-I, Loiacono C, Niiberg-Pikksööt T, et al. Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications. *The journal of headache and pain*. 2019;20:1-17.
156. Peterlin BL, Gupta S, Ward TN, MacGregor A. Sex matters: evaluating sex and gender in migraine and headache research. *Wiley Online Library*; 2011. p. 839-42.
157. Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Negro A, Ornello R, Raffaelli B, et al. Male and female sex hormones in primary headaches. *The journal of Headache and Pain*. 2018;19:1-12.
158. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1):1-13.
159. Boardman HF, Thomas E, Millson DS, Croft P. Psychological, sleep, lifestyle, and comorbid associations with headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45(6):657-69.
160. Mustelin L, Raevuori A, Kaprio J, Keski-Rahkonen A. Association between eating disorders and migraine may be explained by major depression. *International Journal of Eating Disorders*. 2014;47(8):884-7.
161. Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Martelletti P, Lampl C, Togha M, Federation SoASotEH. Association of diet and headache. *The journal of Headache and Pain*. 2019;20:1-11.

162. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2009;339.
163. Lee MJ, Lee C, Chung C-S. The migraine–stroke connection. *Journal of stroke*. 2016;18(2):146.
164. Alqaqa A. The Association of cardiovascular disease and migraine: review. *J Clini Exp Cardiol*. 2016;7(8):465.
165. Burch R, Rizzoli P, Loder E. The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: figures and trends from government health studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2018;58(4):496-505.
166. Abu Bakar N, Tanprawate S, Lambru G, Torkamani M, Jahanshahi M, Matharu M. Quality of life in primary headache disorders: a review. *Cephalalgia*. 2016;36(1):67-91.
167. Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM, Goadsby PJ, Buse DC, Varon SF, et al. Direct and indirect costs of chronic and episodic migraine in the United States: a web-based survey. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2016;56(2):306-22.
168. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Morganstein D, Lipton R. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *Jama*. 2003;290(18):2443-54.
169. Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: a systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *Journal of the neurological sciences*. 2017;372:307-15.
170. Robbins L. Precipitating factors in migraine: a retrospective review of 494 patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1994;34(4):214-6.
171. Zhang Q, Shao A, Jiang Z, Tsai H, Liu W. The exploration of mechanisms of comorbidity between migraine and depression. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2019;23(7):4505-13.
172. Kim S-Y, Park S-P. The role of headache chronicity among predictors contributing to quality of life in patients with migraine: a hospital-based study. *The journal of headache and pain*. 2014;15(1):1-8.

173. Beghi E, Bussone G, D'Amico D, Cortelli P, Cevoli S, Manzoni GC, et al. Headache, anxiety and depressive disorders: the HADAS study. *The journal of headache and pain*. 2010;11:141-50.
174. Samaan Z, Farmer A, Craddock N, Jones L, Korszun A, Owen M, et al. Migraine in recurrent depression: case-control study. *The British Journal of Psychiatry*. 2009;194(4):350-4.
175. Baskin SM, Lipchik GL, Smitherman TA. Mood and anxiety disorders in chronic headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006;46:S76-S87.
176. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *Journal of neurology*. 2013;260:1960-9.
177. Mercante JP, Peres MF, Bernik MA. Primary headaches in patients with generalized anxiety disorder. *The Journal of Headache and Pain*. 2011;12:331-8.
178. Pompili M, Di Cosimo D, Innamorati M, Lester D, Tatarelli R, Martelletti P. Psychiatric comorbidity in patients with chronic daily headache and migraine: a selective overview including personality traits and suicide risk. *The journal of headache and pain*. 2009;10:283-90.
179. Buse D, Manack A, Serrano D, Reed M, Varon S, Turkel C, et al. Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2012;52(1):3-17.
180. Scher A, Stewart W, Ricci J, Lipton R. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106(1-2):81-9.
181. Buse D, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton R. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;81(4):428-32.
182. Mathew NT, Reuveni U, Perez F. Transformed or evolutive migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1987;27(2):102-6.

183. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Cady R, Buse DC. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015;84(7):688-95.
184. He Z, Dong L, Zhang Y, Kong Q, Tan G, Zhou J. Metabolic syndrome in female migraine patients is associated with medication overuse headache: a clinic-based study in China. *European journal of neurology*. 2015;22(8):1228-34.
185. Kitamura E, Kanazawa N, Hamada J. Hyperleptinemia increases the susceptibility of the cortex to generate cortical spreading depression. *Cephalalgia*. 2015;35(4):327-34.
186. Vieira D, Masruha M, Gonçalves A, Zukerman E, Senne Soares C, da Graça Naffah-Mazzacoratti M, et al. Idiopathic intracranial hypertension with and without papilloedema in a consecutive series of patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2008;28(6):609-13.
187. De Simone R, Ranieri A. The role of intracranial hypertension in the chronification of migraine. *Neurological Sciences*. 2015;36:23-8.
188. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *The journal of headache and pain*. 2012;13:615-24.
189. Welch MK, Goadsby PJ. Chronic daily headache: nosology and pathophysiology. *Current opinion in neurology*. 2002;15(3):287-95.
190. Hovaguimian A, Roth J. Management of chronic migraine. *bmj*. 2022;379.
191. Silberstein S, Lipton R, Dodick D, Freitag F, Mathew N, Brandes J, et al. Topiramate treatment of chronic migraine: A randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2009;49(8):1153-62.
192. Pascual J, Rivas M, Leira R. Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. *Acta neurologica scandinavica*. 2007;115(2):81-3.
193. Silberstein S, Dodick D, Lindblad A, Holroyd K, Harrington M, Mathew N, et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology*. 2012;78(13):976-84.

194. Costa C, Tozzi A, Rainero I, Cupini LM, Calabresi P, Ayata C, et al. Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents. *The journal of headache and pain*. 2013;14(1):1-18.
195. Volpe FM. An 8-week, open-label trial of duloxetine for comorbid major depressive disorder and chronic headache. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69(9):1449.
196. Urits I, Jones MR, Gress K, Charipova K, Fiocchi J, Kaye AD, et al. CGRP antagonists for the treatment of chronic migraines: a comprehensive review. *Current pain and headache reports*. 2019;23:1-10.
197. Schwedt TJ, Kuruppu DK, Dong Y, Standley K, Yunes-Medina L, Pearlman E. Early onset of effect following galcanezumab treatment in patients with previous preventive medication failures. *The Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1):1-9.
198. Tajti J, Szok D, Csáti A, Vécsei L. The pharmacotherapeutic management of episodic and chronic migraine with gepants. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2023;24(8):947-58.
199. Aurora S, Dodick D, Turkel C, DeGryse R, Silberstein S, Lipton R, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):793-803.
200. Diener H, Dodick D, Aurora S, Turkel C, DeGryse R, Lipton R, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804-14.
201. Hollanda L, Monteiro L, Melo A. Botulinum toxin type a for cephalic cutaneous allodynia in chronic migraine: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Neurology International*. 2014;6(4):5133.
202. Tao H, Wang T, Dong X, Guo Q, Xu H, Wan Q. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The journal of headache and pain*. 2018;19(1):1-10.

203. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, Kuca B, Case MG, Aurora SK, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain*. 2019;142(7):1894-904.
204. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, et al. Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial. *Jama*. 2019;322(19):1887-98.
205. Srikiatkachorn A, le Grand SM, Supornsilpchai W, Storer RJ. Pathophysiology of medication overuse headache--an update. *Headache*. 2014;54(1):204-10.
206. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache: The Journal of head and face pain*. 2003;43(3):179-90.
207. Roeckel L-A, Le Coz G-M, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience*. 2016;338:160-82.
208. Atasoy HT, Atasoy N, Unal AE, Emre U, Sumer M. Psychiatric comorbidity in medication overuse headache patients with pre-existing headache type of episodic tension-type headache. *Eur J Pain*. 2005;9(3):285-91.
209. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1984;16(2):157-68.
210. Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *The Lancet Neurology*. 2019;18(8):795-804.
211. Ma W, Zheng W-H, Kar S, Quirion R. Morphine treatment induced calcitonin gene-related peptide and substance P increases in cultured dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience*. 2000;99(3):529-39.
212. Chatchaisak D, Srikiatkachorn A, Maneesri-le Grand S, Govitrapong P, Chetsawang B. The role of calcitonin gene-related peptide on the increase in transient receptor potential vanilloid-1 levels in trigeminal ganglion and trigeminal nucleus caudalis activation of rat. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2013;47:50-6.

213. Supornsilpchai W, le Grand SM, Srikiatkachorn A. Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2010;30(9):1101-9.
214. Green AL, Gu P, De Felice M, Dodick D, Ossipov MH, Porreca F. Increased susceptibility to cortical spreading depression in an animal model of medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2014;34(8):594-604.
215. Wanasuntronwong A, Jansri U, Srikiatkachorn A. Neural hyperactivity in the amygdala induced by chronic treatment of rats with analgesics may elucidate the mechanisms underlying psychiatric comorbidities associated with medication-overuse headache. *BMC neuroscience*. 2017;18(1):1-12.
216. Srikiatkachorn A, Puangniyom S, Govitrapong P. Plasticity of 5-HT_{2A} serotonin receptor in patients with analgesic-induced transformed migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1998;38(7):534-9.
217. Ayzenberg I, Obermann M, Leineweber K, Franke L, Yoon MS, Diener HC, et al. Increased activity of serotonin uptake in platelets in medication overuse headache following regular intake of analgesics and triptans. *J Headache Pain*. 2008;9(2):109-12.
218. Hagen K, Vatten L, Stovner L, Zwart J, Krokstad S, Bovim G. Low socioeconomic status is associated with increased risk of frequent headache: a prospective study of 22718 adults in Norway. *Cephalalgia*. 2002;22(8):672-9.
219. Jonsson P, Linde M, Hensing G, Hedenrud T. Sociodemographic differences in medication use, health-care contacts and sickness absence among individuals with medication-overuse headache. *J Headache Pain*. 2012;13(4):281-90.
220. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart JA. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. *The Nord-Trøndelag Health Studies*. *Pain*. 2012;153(1):56-61.
221. Diener H-C, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(10):575-83.
222. Wang Y-F, Yu C-C, Kuan AS, Chen S-P, Wang S-J. Association between suicidal risks and medication-overuse headache in chronic migraine: a cross-sectional study. *The Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1):36.

223. Cargnin S, Viana M, Sances G, Tassorelli C, Terrazzino S. A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2018;38(7):1361-73.
224. Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, Kanters S, Ebrahim S, Bhambri R, et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *J Headache Pain*. 2016;17(1):107.
225. Manzoni GC, Russo M, Taga A, Torelli P. Neurobiology of chronicization. *Neurological Sciences*. 2017;38(1):81-4.
226. Evers S, Jensen R, European Federation of Neurological S. Treatment of medication overuse headache--guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1115-21.
227. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):391-401.
228. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(22):2113-22.
229. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2000;47(5):614-24.
230. Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006;46:S182-S91.
231. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *pain*. 2011;152(3):S2-S15.
232. Suzuki K, Haruyama Y, Kobashi G, Sairenchi T, Uchiyama K, Yamaguchi S, et al. Central sensitization in neurological, psychiatric, and pain disorders: a multicenter case-controlled study. *Pain Research and Management*. 2021;2021:1-8.
233. Nijs J, Torres-Cueco R, Van Wilgen P, Lluch Girbés E, Struyf F, Roussel N, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain physician*. 2014;17(5):447-57.
234. Scerbo T, Colasurdo J, Dunn S, Unger J, Nijs J, Cook C. Measurement properties of the central sensitization inventory: a systematic review. *Pain Practice*. 2018;18(4):544-54.

235. Starkweather AR, Heineman A, Storey S, Rubia G, Lyon DE, Greenspan J, et al. Methods to measure peripheral and central sensitization using quantitative sensory testing: A focus on individuals with low back pain. *Applied Nursing Research*. 2016;29:237-41.
236. Lee MC, Zambreanu L, Menon DK, Tracey I. Identifying brain activity specifically related to the maintenance and perceptual consequence of central sensitization in humans. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(45):11642-9.
237. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature medicine*. 2002;8(2):136-42.
238. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2004;55(1):19-26.
239. Fox AW, Davis RL. Migraine chronobiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1998;38(6):436-41.
240. Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *Journal of Neuroscience*. 2011;31(6):1937-43.
241. Young WB, Richardson ES, Shukla P. Brush allodynia in hospitalized headache patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45(8):999-1003.
242. LoPinto C, Young W, Ashkenazi A. Comparison of dynamic (brush) and static (pressure) mechanical allodynia in migraine. *Cephalalgia*. 2006;26(7):852-6.
243. Benatto MT, Florencio LL, Carvalho GF, Dach F, Bigal ME, Chaves TC, et al. Cutaneous allodynia is more frequent in chronic migraine, and its presence and severity seems to be more associated with the duration of the disease. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2017;75:153-9.
244. Schwedt TJ, Krauss MJ, Frey K, Gereau IV RW. Episodic and chronic migraineurs are hypersensitive to thermal stimuli between migraine attacks. *Cephalalgia*. 2011;31(1):6-12.

245. Maleki N, Szabo E, Becerra L, Moulton E, Scrivani SJ, Burstein R, et al. Ictal and interictal brain activation in episodic migraine: neural basis for extent of allodynia. *PloS one*. 2021;16(1):e0244320.
246. Delussi M, Vecchio E, Libro G, Quitadamo S, De Tommaso M. Failure of preventive treatments in migraine: an observational retrospective study in a tertiary headache center. *BMC neurology*. 2020;20:1-12.
247. Guven H, Cilliler AE, Comoglu SS. Cutaneous allodynia in patients with episodic migraine. *Neurol Sci*. 2013;34(8):1397-402.
248. Landy S, Rice K, Lobo B. Central sensitisation and cutaneous allodynia in migraine: implications for treatment. *CNS Drugs*. 2004;18(6):337-42.
249. Levy D, Jakubowski M, Burstein R, editors. Differential effects of sumatriptan on peripheral and central trigeminovascular neurons reveal site of action critical for terminating migraine. *Cephalalgia*; 2003: BLACKWELL PUBLISHING LTD 9600 GARSINGTON RD, OXFORD OX4 2DG, OXON, ENGLAND.
250. Lewis T. Experiments relating to cutaneous hyperalgesia and its spread through somatic nerves. *Clin Sci*. 1936;2:373-421.
251. LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai E. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *Journal of neurophysiology*. 1991;66(1):190-211.
252. Kilo S, Schmelz M, Koltzenburg M, Handwerker H. Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. *Brain*. 1994;117(2):385-96.
253. Coste J, Voisin DL, Luccarini P, Dallel R. A role for wind-up in trigeminal sensory processing: intensity coding of nociceptive stimuli in the rat. *Cephalalgia*. 2008;28(6):631-9.
254. Herrero JF, Laird JM, Lopez-Garcia JA. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Progress in neurobiology*. 2000;61(2):169-203.
255. Aspinall SL, Leboeuf-Yde C, Etherington SJ, Walker BF. Feasibility of using the Neuropen for temporal summation testing. *Pain Manag*. 2019;9(4):361-8.
256. Beck AT, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561-71.

257. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. The Beck anxiety inventory: psychometric properties. *J Cogn Psychother*. 1998;12(2):163-72.
258. Ertas M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, Inan L, et al. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache*. 2004;44(8):786-93.
259. Gedikoglu U, Coskun O, Inan LE, Ucler S, Tunc T, Emre U. Validity and reliability of Turkish translation of Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire in patients with migraine. *Cephalalgia*. 2005;25(6):452-6.
260. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology*. 1999;53(5):988-.
261. yalin. Identification of Allodynic Migraine Patients with the Turkish Version of the Allodynia Symptom Checklist: Reliability and Consistency Study.
262. Florencio LL, Chaves TC, Branisso LB, Gonçalves MC, Dach F, Speciali JG, et al. 12 item Allodynia Symptom Checklist/Brasil: cross-cultural adaptation, internal consistency and reproducibility. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2012;70:852-6.
263. Rolke R, Baron R, Maier Ca, Tölle T, Treede R-D, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123(3):231-43.
264. Maxwell S, Sterling M. An investigation of the use of a numeric pain rating scale with ice application to the neck to determine cold hyperalgesia. *Manual therapy*. 2013;18(2):172-4.
265. Le H, Tfelt-Hansen P, Skytthe A, Kyvik KO, Olesen J. Association between migraine, lifestyle and socioeconomic factors: a population-based cross-sectional study. *The journal of headache and pain*. 2011;12(2):157-72.
266. Atasoy HT, Unal AE, Atasoy N, Emre U, Sumer M. Low income and education levels may cause medication overuse and chronicity in migraine patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45(1):25-31.
267. Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. *Cephalalgia*. 2014;34(4):280-8.

268. MacGregor A. Migraine associated with menstruation. *Functional neurology*. 2000;15:143-53.
269. Wang Y-F, Wang S-J. Hypertension and migraine: Time to revisit the evidence. *Current Pain and Headache Reports*. 2021;25:1-9.
270. Rist PM, Winter AC, Buring JE, Sesso HD, Kurth T. Migraine and the risk of incident hypertension among women. *Cephalalgia*. 2018;38(12):1817-24.
271. Agostoni E, Aliprandi A. Migraine and hypertension. *Neurological Sciences*. 2008;29:37-9.
272. Dominguez C, Vieites-Prado A, Perez-Mato M, Sobrino T, Rodriguez-Osorio X, Lopez A, et al. Role of adipocytokines in the pathophysiology of migraine: a cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2018;38(5):904-11.
273. Weiss HD, Stern BJ, Goldberg J. Post-traumatic migraine: chronic migraine precipitated by minor head or neck trauma. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1991;31(7):451-6.
274. Bennett DR, Fuenning SI, Sullivan G, Weber J. Migraine precipitated by head trauma in athletes. *The American Journal of Sports Medicine*. 1980;8(3):202-5.
275. Raggi A, Grazi L, Grignani E, Leonardi M, Sansone E, Scaratti C, et al. The use of MIDAS in patients with chronic migraine and medication-overuse headache: should we trust it? *Neurol Sci*. 2018;39(Suppl 1):125-7.
276. 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.
277. Kristoffersen ES, Grande RB, Aaseth K, Lundqvist C, Russell MB. Management of primary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *The journal of headache and pain*. 2012;13(2):113-20.
278. Scher A, Lipton R, Stewart W, Bigal M. Patterns of medication use by chronic and episodic headache sufferers in the general population: results from the frequent headache epidemiology study. *Cephalalgia*. 2010;30(3):321-8.
279. Siva ZO, Uluduz D, Keskin FE, Erenler F, Balcı H, Uygunoğlu U, et al. Determinants of glucose metabolism and the role of NPY in the progression of insulin resistance in chronic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(11):1773-81.

280. Fava A, Pirritano D, Consoli D, Plastino M, Casalinuovo F, Cristofaro S, et al. Chronic migraine in women is associated with insulin resistance: a cross-sectional study. *European journal of neurology*. 2014;21(2):267-72.
281. Munir A, Akbar M. Serum Bilirubin and G-Glutamyl Transferase in Female Patients Suffering from Migraine. *National Editorial Advisory Board*. 2020;31(12):110.
282. Tana C, Santilli F, Martelletti P, di Vincenzo A, Cipollone F, Davì G, et al. Correlation between migraine severity and cholesterol levels. *Pain Practice*. 2015;15(7):662-70.
283. Tayyebi A, Poursadeghfard M, Nazeri M, Pousadeghfard T. Is there any correlation between migraine attacks and iron deficiency anemia? A case-control study. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*. 2019;13(3):164.
284. Pamuk GE, Top MŞ, Uyanık MŞ, Köker H, Akker M, Ak R, et al. Is iron-deficiency anemia associated with migraine? Is there a role for anxiety and depression? *Wiener klinische Wochenschrift*. 2016;128:576-80.
285. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Archives of neurology*. 2004;61(9):1366-8.
286. Schur EA, Noonan C, Buchwald D, Goldberg J, Afari N. A twin study of depression and migraine: evidence for a shared genetic vulnerability. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2009;49(10):1493-502.
287. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner T, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology*. 2000;55(5):629-35.
288. Weissman-Fogel I, Sprecher E, Granovsky Y, Yarnitsky D. Repeated noxious stimulation of the skin enhances cutaneous pain perception of migraine patients in-between attacks: clinical evidence for continuous sub-threshold increase in membrane excitability of central trigeminovascular neurons. *Pain*. 2003;104(3):693-700.

289. Guy N, Marques AR, Orliaguet T, Lanteri-Minet M, Dallel R, Clavelou P. Are there differences between cephalic and extracephalic cutaneous allodynia in migraine patients? *Cephalalgia*. 2010;30(7):881-6.
290. Di Antonio S, Castaldo M, Ponzano M, Bovis F, Hugo Villafaña J, Torelli P, et al. Trigeminal and cervical sensitization during the four phases of the migraine cycle in patients with episodic migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2022;62(2):176-90.
291. Cooke L, Eliasziw M, Becker WJ. Cutaneous allodynia in transformed migraine patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2007;47(4):531-9.
292. Kitaj MB, Klink M. Pain thresholds in daily transformed migraine versus episodic migraine headache patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45(8):992-8.
293. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Decreased pain detection and tolerance thresholds in chronic tension-type headache. *Archives of neurology*. 1996;53(4):373-6.
294. Verne GN, Robinson ME, Price DD. Hypersensitivity to visceral and cutaneous pain in the irritable bowel syndrome. *Pain*. 2001;93(1):7-14.
295. Ashina S, Melo-Carrillo A, Szabo E, Borsook D, Burstein R. Pre-treatment non-ictal cephalic allodynia identifies responders to prophylactic treatment of chronic and episodic migraine patients with galcanezumab: A prospective quantitative sensory testing study (NCT04271202). *Cephalalgia*. 2023;43(3):03331024221147881.
296. Mathew NT, Kailasam J, Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology*. 2004;63(5):848-52.

8. EKLER

EK 1: MIDAS ÖLÇEĞİ

"MIDAS Ölçeği" nasıl doldurulur?

MIDAS Ölçeği'ndeki baş ağrısı ile ilgili soruları, **son 3 ayı** düşünerek yanıtlamalısınız.

MIDAS Ölçeği'ni doldururken **dikkat edilmesi gereken bir nokta** vardır:

Örneğin baş ağrınız olduğu gün işinizi yapamadıysanız ve eve gelip ev işinizi de yapamadıysanız, bu hem işte hem de evde migrenin olumsuz etkisi olduğu anlamına gelir ve 1 gün yerine 2 gün kaybediyorsunuz demektir. Aynı akşam bir programınız var ve baş ağrınız nedeniyle bu planı da ertelemek zorunda kalıyorsanız, kaybettiğiniz gün 3'e çıkacaktır.

Bu şekilde, toplam kayıp gün puanınızda ortaya çıkacak değer, migren ağrısı çektiğiniz gün sayısından fazla olabilir. Böyle bir sonuç yanlış değildir ve beklenen bir durumdur.

Aşağıdaki **sorulardan ilk 5'i** MIDAS puanınızı hesaplamak üzere kullanılır. **A ve B soruları** ise baş ağrınızın şiddetini belirlemede kullanılır. Bu 2 soru MIDAS puanının hesaplanmasında kullanılmaz, ancak doktorunuz tedavi planı yaparken bu yanıtlardan yararlanacaktır.

*1 ve 2 numaralı sorularda: İŞ, ücret alınan iş, OKUL ise lise ya da üniversite eğitimi anlamına gelir.

**3 ve 4 numaralı sorularda: Ev işleri evde yapılan iş, evin bakımı ve onarımı ile ilgili işler, alışveriş, çocukların ve yakınların bakımı gibi işleri kapsar.

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

Kaybedilen toplam gün sayısı (Skor)

- A. Son 3 ay içinde kaç gün baş ağrınız oldu? (Eğer herhangi bir baş ağrınız 1 günden uzun sürdüyse, her günü sayın)
- B. Son 3 ay içinde baş ağrılarınızın ortalama şiddetini aşağıdaki 0-10 arası değerlerden birini seçerek belirtiniz. "0" hiç ağrı olmaması, "10" ise dayanamayacağınız kadar şiddetli ağrıyı işaret etmektedir.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

MIDAS Değerlendirmesi

MIDAS derecesi	Tanımı	MIDAS puanı
I	Hiç kayıp yok ya da çok az	0-5
II	Hafif kayıp	6-10
III	Orta derecede kayıp	11-20
IV	Ciddi kayıp	21

EK 2: ALLODİNİ SEMPTOM KONTROL LİSTESİ-12 Türkçe Anketi (ASC-12)

Soru: Yaşadığınız şiddetli başağrısı sırasında aşağıdakileri yaparken cildinizde ne sıklıkta artan bir ağrı veya rahatsızlık hissi yaşarsınız?	Benim için geçerli değil	Hiçbir zaman	Nadiren	Yarisından azında	Yarısı veya yarisından daha sık
Saçınızı tararken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saçınızı toplarken (örneğin at kuyruğu yaparken)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yüzünüzü tıraş ederken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gözlük takarken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lens takarken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Küpe takarken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kolye takarken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dar kıyafet giyerken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Duş alırken/banyo yaparken (su yüzünüze çarptığında)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yüzünüzü veya kafanızı yastığa koyduğunuzda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isıya maruz kaldığınızda (örneğin yemek yaparken, sıcak su ile yüzünüzü yıkarken)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soğuğa maruz kaldığınızda (örneğin buz kıracağı kullanırken, soğuk su ile yüzünüzü yıkarken)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EK 3: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyeceğim gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiyeye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufak bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uyku her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiyeye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilgilim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarından dolayı cezalandırılabilirliğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

EK 4: BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ**Beck Anksiyete Ölçeği**

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın- calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklilik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Toplam BECK-A skoru:.....