

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİGREN HASTALARINDA PROFİLAKTİK İLAÇ
KULLANIMINA UYUMUN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezgi CAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tuğba TUNÇ

ANKARA

Mart 2018

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu
çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul
edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi: 28/03/2018

**BAŞKAN
Tuğba TUNÇ**

**Ünvanı Adı ve Soyadı
Prof.Dr**

Gazi Üniversitesi

ÜYE

Hayrunnisa Bolay BELEN

ÜYE

Levent Ertuğrul İNAN

Unvanı Adı ve Soyadı

Prof.Dr.

Gazi Üniversitesi

Unvanı Adı ve Soyadı

Prof.Dr.

Bozok Üniversitesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi değerli bilgi ve katkılarıyla yöneten, her aşamada bana anlayışla ve sabırla yol gösteren, değerli vaktini hiçbir zaman esirgemeyen, asistanlığım boyunca iyi bir hekim olma yolunda örnek aldığım, tez danışmanım Prof. Dr. Tuğba Tunç'a,

Eğitim sürem boyunca, klinik bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık süresince birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

Tezimin istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen, sevgili arkadaşım Dr. Nihan Ak'a,

Her zaman desteğini ve sonsuz sevgisini hissettiğim annem, babam ve kardeşime,

Desteği, sevgisi, sabrı ve anlayışıyla her zaman yanımda olan, sevgili yol arkadaşım, eşim Fatih Can'a çok teşekkür ederim.

Dr. Ezgi Can

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
EKLER.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Baş Ağrısı Sınıflaması	5
2.2 Migren.....	12
2.2.1. Aurasız migren	15
2.2.2. Auralı migren	16
2.2.3. Migren Varyantları	17
2.2.4. Kronik migren	19
2.2.5. Migren Komplikasyonları	20
2.2.6. Migren fizyopatolojisi	21
2.2.7. Migren tedavisi.....	26
2.3 Migren Tedavisinde Uyum	52
2.3.1. Uyum ve uyumu etkileyen faktörler.....	52
2.3.2. Tedaviye olan uyumun belirlenmesinde kullanılan yöntemler	54

3.	MATERYAL VE METOD	56
3.1	Hastalar	56
3.2	Gereç ve yöntemler	56
3.3	İstatistiksel yöntemler	58
4.	BULGULAR	60
4.1	Tanımlayıcı bulgular	60
4.1.1.	Olguların demografik ve klinik özellikleri	60
4.1.2.	Akut atak ve koruyucu tedavisinde kullanılan ilaçların durumu	66
4.1.3.	Migren koruyucu tedavisine olan uyum (adherens)	68
4.2	Karşılaştırmalı istatistikler	70
5.	TARTIŞMA	82
6.	SONUÇ	104
7.	KAYNAKLAR.....	108
8.	ÖZET	123
9.	SUMMARY.....	125
10.	EKLER.....	127
11.	ÖZGEÇMİŞ	136

KISALTMALAR

WHO	:Dünya sağlık örgütü
NSAİ	:Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç
ICHD	:International Classification of Headache Disorders
IHS	:International Headache Society
AAN	:American Academy of Neurology
FDA	:Food and Drug Administration
TNC	:Trigeminal caudal nükleus
FHM	:Familyal Hemiplejik Migren
CSD	:Cortical spreading depression
CGRP	:Calsitonin gene related peptide
5-HT	:5- Hidroksi triptamin
NO	:Nitrik oksit
TMS	:Transkranial manyetik stimülasyon
PET	:Pozitron emisyon tomografi
fMRI	:Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
BT	:Bilgisayarlı tomografi
HT	:Hipertansiyon
DM	:Diyabetes mellitus
SVO	:Serebrovasküler olay
KOAH	:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
ACE	:Angiotensin converting enzyme

SSRI	:Selektif serotonin gerialım inhibitörü
SNRI	:Serotonin nörepinefrin gerialım inhibitörü
TCA	:Trisiklik antidepresan
ER	:Uzatılmış salınımlı
IQ	:Intelligence Quotient
MARS	:Medication Adherence Report Scale

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Migren patofizyolojisinin kısa şeması	26
Şekil 2. Migren hastalarında ağrıyı hafifleten sebepler.....	63
Şekil 3. Hastaların migren profilaktik tedavisinde kullandığı ilaçlar.....	67
Şekil 4. Migren profilaktik tedavisine olan uyum durumu.....	69
Şekil 5. Migren profilaktik tedavisine olan uyumsuzluğun nedenleri.....	70

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Uluslararası 3. Baş ağrısı sınıflandırma ölçeği (beta sürümü)	6
Tablo 2. Migren Baş ağrısı Sınıflaması (ICHD-III Beta).....	15
Tablo 3. Migren atak tedavisinde kullanılan ilaçlar	33
Tablo 4. Migrene eşlik eden hastalıklar.....	35
Tablo 5. Migren koruyucu tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	40
Tablo 6. Migren koruyucu tedavisinde kullanılan beta blokerler ve antidepresanlar	44
Tablo 7. Migren koruyucu tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçlar ve kalsiyum kanal blokerleri.....	48
Tablo 8. Migren koruyucu tedavisinde kullanılan çeşitli tıbbi ürünler	51
Tablo 9. Tedavide uyumu etkileyen faktörler	54
Tablo 10. Araştırmaya Katılan Bireylerin Demografik Özelliklerinin Dağılımı, Ankara, 2018.	60
Tablo 11. Araştırmaya Katılan Bireylerin Hastalık Sürelerinin Dağılımı, Ankara, 2018.....	61
Tablo 12. Araştırmaya Katılan Bireylerin Migren Durumunun Dağılımı, Ankara, 2018.....	61
Tablo 13. Araştırmaya Katılan Bireylerin Baş Ağrısı Süresi ve Atak Sıklığının Dağılımı, Ankara, 2018.	62

Tablo 14. Araştırmaya Katılan Bireylerde Baş Ağrısını Hafifleten Sebeplerin Dağılımı, Ankara, 2018.	62
Tablo 15. Araştırmaya Katılan Bireylerde GON ve Tetik Nokta Hassasiyeti Varlığının Dağılımı, Ankara, 2018.....	63
Tablo 16. Araştırmaya Katılan Bireylerin Diyetle Uyum, Egzersiz Yapma ve Sigara Kullanım Durumlarının Dağılımı, Ankara, 2018.	64
Tablo 17. Araştırmaya Katılan Bireylerin Uyku Problemi Varlığının Dağılımı, Ankara, 2018.	64
Tablo 18. Araştırmaya Katılan Bireylerin Günlük Kullanılan İlaç Sayılarının Dağılımı, Ankara, 2018.	65
Tablo 19. Araştırmaya Katılan Bireylerde Migrene Eşlik Eden Hastalıkların Dağılımı, Ankara, 2018.	65
Tablo 20. Araştırmaya Katılan Bireylerin Beck Depresyon Ölçeği Puanlarının Dağılımı, Ankara, 2018.	66
Tablo 21. Araştırmaya Katılan Bireylerin Beck Anksiyete Ölçeği Puanlarının Dağılımı, Ankara, 2018.	66
Tablo 22. Araştırmaya Katılan Bireylerin Kullandıkları Migren İlaçlarının Dağılımı, Ankara, 2018.	67
Tablo 23. Araştırmaya Katılan Bireylerin Günlük Migren İlaç Sayılarının Dağılımı, Ankara, 2018.	68
Tablo 24. Araştırmaya Katılan Bireylerin Günlük Kullandıkları İlaçların Dağılımı, Ankara, 2018.	68

Tablo 25. Araştırmaya Katılan Bireylerin İlaç Kullanımına Genel Uyum Durumlarının Dağılımı, Ankara, 2018.	69
Tablo 26. Araştırmaya Katılan Bireylerin İlaç Dozundaki Oynama Nedenlerinin Dağılımı, Ankara, 2018.	70
Tablo 27. Demografik özelliklere göre ilaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hasta gruplarının karşılaştırılması, Ankara 2018.	72
Tablo 28. İlaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hastaların ortalama yaşlarının karşılaştırılması, Ankara 2018.	73
Tablo 29. İlaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hastaların hastalık süreleri açısından karşılaştırılması, Ankara 2018.	74
Tablo 30. Hastalık durumu ve klinik özelliklere göre ilaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hasta gruplarının karşılaştırılması, Ankara 2018.	75
Tablo 31. Koruyucu ilaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hastaların günlük kullandıkları toplam ilaç sayılarının karşılaştırılması, Ankara 2018.	76
Tablo 32. Uyku düzeni, sigara kullanımı, egzersiz ve diyet yapma durumuna göre ilaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hasta gruplarının karşılaştırılması, Ankara 2018.	77
Tablo 33. Nörolojik muayene anormalliğine göre ilaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hasta gruplarının karşılaştırılması, Ankara 2018.	78
Tablo 34. İlaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hastaların Beck Depresyon Ölçeği skorlarının karşılaştırılması, Ankara 2018.	79
Tablo 35. İlaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hastaların Beck Anksiyete Ölçeği skorlarının karşılaştırılması, Ankara 2018.	79

Tablo 36. Eşlik eden kronik hastalık varlığına göre ilaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hasta gruplarının karşılaştırılması, Ankara 2018.	80
Tablo 37. Baş ağrısını hafifleten sebep varlığına göre ilaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hasta gruplarının karşılaştırılması, Ankara 2018.	81

EKLER

Tablo EK-1. Beck anksiyete ve Beck Depresyon Ölçeği

Tablo EK-2. Migren hasta izlem formu

Tablo EK-3. Migren Hastalarında Profilaktik İlaç Kullanımına Uyumun
Değerlendirilmesi Anket Formu

1. GİRİŞ

Baş ağrısı insanlık tarihi boyunca en başta gelen sağlık sorunlarından biri olmuştur. Yaygın olarak görülen bir semptom olan baş ağrısı hekimlerin en sık karşılaştıkları sağlık sorunudur [1]. Baş ve çevresinde ağrıya duyarlı yapıların çok olması bu durumu açıklayabilir. Saçlı deri, baş ve boyun kasları, gözler, kulaklar, burun, boğaz, intrakranial arterlerin proksimal kısımları, menengial arterler, venöz sinüsler ve büyük venler, 5, 9 ve 10. kranial sinirler ile ilk üç servikal spinal sinirler başlıca ağrıya duyarlı olan yapılardır. Bu yapıların basıya uğramaları ve yer değiştirmeleri, iltihabi patolojileri, baş ve boyun kaslarının sürekli kasılmaları, intrakranial ve ekstrakranial arterlerin çap değişiklikleri ve ağrıya duyarlı sinirlerin irritasyonu başlıca ağrı sebeplerindendir [2]. Birinci basamak ve nöroloji poliklinikleri başta olmak üzere, her türlü polikliniğe baş ağrısı nedeniyle başvuru çok sıktır. Baş ağrısının bu kadar sık görülmesi ve pek çok sebebi olması nedeni ile baş ağrısı sınıflaması ve sistematik yaklaşım doğru tanı ve tedavinin en önemli basamağıdır.

Yetişkin nüfusun yaklaşık % 10'unda var olan migren baş ağrısı en sık görülen baş ağrısıdır ve yarım baş ağrıları arasında ilk sırayı almaktadır [3]. Migren kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 3 kat daha sık görülmektedir [4]. En sık 2. ve 3. dekadlarda karşılaşılmaktadır ve atakların en çok görüldüğü yaş aralığı 35-45 yaş arasındır. İlerleyen yaşla birlikte ataklar genellikle azalma eğilimindedir. Hastalık genellikle ataklar halinde seyrederken, hastaların ortalama %4'ünde migren kronikleşmektedir [2].

Ülkemizdeki prevalansı %16.4 olarak bildirilirken, kadınlarda %15-25 erkeklerde ise %6-8 oranında görülmektedir. Yine ülkemizde yapılan çalışmalar yaşlı hastalardaki baş ağrılarının %43'ünü, yarım baş ağrılarının ise %79'unu migren baş ağrısının oluşturduğunu göstermektedir [5] .

En sık 35-45 yaşları arasında ortaya çıkan migren baş ağrıları, kişileri yaşamlarında en verimli oldukları dönemde etkilemektedir ve bu yüzden önemli ölçüde iş gücü kaybına yol açmaktadır [6]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre migren dünyada ağır iş gücü kaybına yol açan ilk 20 hastalık arasında yer alır [7]. Migren hem iş gücü kaybına yol açması, hem de tedavi maliyetlerinin oldukça yüksek olması nedeni ile ülkelere ağır mali yükümlülükler getirmektedir.

Migreni olan hastalar değişen şiddet ve sıklıkta ağrı atakları tariflemektedirler. Migren tedavisi semptomların arttığı dönemde verilen akut tedavi (NSAİ ilaçlar, triptanlar, ergot alkaloidleri gibi) ve sık veya şiddetli atak geçiren hastalarda verilen profilaktik tedaviden oluşmaktadır. Profilaksi amacıyla beta blokerler, antidepresanlar ve antiepileptik ilaçlar gibi çeşitli tedaviler verilebilir. Profilaktik tedavi için evrensel olarak kabul edilmiş bir rehber yoktur fakat, genellikle ayda 3 veya daha fazla sayıda atak geçiren hastalar profilaktik tedaviye adaydırlar [2] .

Pek çok migren hastası bu profilaktik tedavilerden ciddi düzeyde fayda görmektedir fakat bu tedavilerin yan etkileri profilaksinin etkiliğini etkileyebilmektedir. Hastanın toleransı profilaktik tedavi başarısının çok önemli bir komponentidir. Adherens (uyum, bağlılık) bir hastanın öngörülen ve planlanan

tedavisinin zaman, doz ve sıklık açısından nasıl bir yol izlediğini ifade etmektedir. Kronik tedavilerde ilaç kullanımına karşı olan uyum pek çok kronik hastalıkta araştırılmaktadır ve zayıf adherens (önerilen tedavinin <%80'ı kadar uygulama) pek çok hastalık grubunda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [8].

Adherens; sıklıkla spesifik bir periyotta reçete edilen ilaç dozları ile karşılaştırılan programda alınan dozların oranı ile belirlenmektedir. Bu oran gözlemsel çalışmalarda; araştırmacı tarafından alınan ilaçların sayısının belirlenmesi ile veya ilaç alımını belirleyen monitorize sistemler ile belirlenebilir. Belli bir periyotta hasta tarafından alınan ilaçların miktarı ile reçete edilen ilaçların miktarının karşılaştırılması ile gerçekleştirilen ilaç sayımı, adherensin doğru ölçümüne katkıda bulunmaktadır [9].

Sonuç olarak tedavi uyumu migren ve diğer baş ağrılarının tedavi başarısı için önemli bir noktadır. Adherens, hastanın tedavi planı ve ilaç alım alışkanlığı arasındaki uyumu ifade eder. Bu da hasta ve tedaviyi planlayan doktor arasındaki işbirliği ile sağlanır. Başarılı bir farmakoterapi için ilaç adherensinin önemi bilinmesine rağmen, migren ve diğer baş ağrılarında adherens araştırmaları ve incelemeleri yetersizdir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar ise migrenin hem atak, hem de profilaktik tedavisine uyumun düşük seviyelerde olduğunu göstermektedir [10].

Çalışmamızda, migrenin profilaktik tedavisinin başarısı ve etkinliğinde en önemli hususlardan biri olan ilaç adherensi (uyumu), hastalara yapılan bir anket çalışması ile araştırılmıştır. Bu ankette hastaların 1 hafta ara ile 4 kez almış oldukları ilaçların sayısı sorulmuş, eğer alınması gereken ilaç sayısından daha az

miktarda ilaç alımı mevcut ise sebepleri araştırılmıştır. Bu sayede hem hasta ile daha yakından işbirliği sağlanmaya; hem de ilaç alımına karşı uyumda azalma varsa, bu uyumsuzluğun sebepleri belirlenmeye çalışılmıştır. Anket soruları içerisinde hastanın migren hastalık süresi, gün içerisinde migren profilaksisi dışında kullanmakta olduğu ilaç sayısı, eğitim durumu, eşlik eden hastalıkları, mesleği ve anksiyete ve/veya depresyon komorbiditesi de mevcuttur. Bu sayede hastalık süresi ve eğitim durumu ile ilaç uyumu arasındaki ilişki, kullanılan ilaç sayısının ve migren ile sık birliktelik gösteren anksiyete ve depresyon gibi klinik tabloların, hastalık özelliklerinin ve sosyal faktörlerin ilaç adherensine olan etkisini görmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Baş ağrısı insan ırkı var olduğundan beri bilinen bir rahatsızlıktır. Eski Yunan döneminde Hipokrat, bazı hastaların baş ağrılarının kusma ile sonlandığını görmüş ve bunun üzerine bazı bitkisel ilaçlar reçete etmeye başlamıştır. Orta Çağ'da ise sülük uygulaması ve küçük kesiler ile kan akıtılması yöntemlerine başvurulmuştur. 17. yüzyılda Thomas Willis baş ağrısının kafadaki bazı şişmiş kan damarlarına bağlı geliştiğini öne sürmüştür. 19. yüzyılda ise Lieving isimli bir nörolog, baş ağrılarının kan damarlarından ziyade sinirleri etkilediğini savunmuş ve baş ağrısının nöbet benzeri bir _‘sinir fırtınası‘‘ olduğunu savunmuştur. Başa tütün uygulanması, başın sıkı bir bez ile sarılması, sıcak ve soğuk uygulama, akupunktur, sinir blokajları, diyet, lazer tedavileri ve hiperbarik oksijen günümüze kadar denenen çeşitli baş ağrısı tedavi yöntemleridir [11].

Erişkin popülasyonda baş ağrısı en sık karşılaşılan nörolojik hastalıklardan biridir. Uluslararası Başağrısı Derneği Sınıflamasında (ICHD-III) baş ağrıları 14 ana alt grupta sınıflanmıştır. Tüm alt grupları ana gruplarla birlikte değerlendirdiğimizde toplam 257 adet baş ağrısı tipi gözükmemektedir. Bu durum da ayırıcı tanı kaygısı yaratacak bir boyuttur. Bu ayırıcı tanıları arasında subaraknoid kanama, temporal arterit, beyin tümörleri gibi hastalıkların bulunması ve bu hastalıkların kliniğe sadece baş ağrısı ile yansıyabileceği gerçeği, hekimlerdeki ayırıcı tanı kaygısını oldukça artırmaktadır. Bu yüzden primer ve sekonder baş ağrıları birbirinden ayırmak ve primer baş ağrıları arasında da ayırıcı tanı yapabilmek için sistematik bir yaklaşım sergilemek gerekmektedir [2].

2.1 Baş Ağrısı Sınıflaması

Baş ağrısı erişkin popülasyonda en sık karşılaşılan nörolojik hastalıklardan birisidir ve baş ağrısına yol açabilecek pek çok neden bulunmaktadır. Kişinin hayatını tehdit eden bir neden olabileceği gibi, yaşamında iyi gitmeyen bir durumu ifade etme biçimi de olabilir. Bu yüzden, baş ağrısı sınıflaması ve tanısına sistematik bir yaklaşım doğru tanı ve tedavi için çok önemlidir. Bu nedenle baş ağrıları sınıflama ve tanı kriterleri oluşturma ve standardize etme çalışmaları araştırmacıların hep gündeminde olmuştur.

Baş ağrılarının sınıflandırılması konusunda yayınlanan ve kabul gören ilk çalışma 1960'ların başındaki Amerika Birleşik Devletleri Başağrısı Derneği'nin çalışmasıdır. Ancak uluslararası kabul görmüş ve Türkçe dahil birçok dile çevrilmiş olan, Uluslararası Başağrısı Derneği'nin (International Headache

Society- IHS) 1988 sınıflamasıdır [12]. Sınıflandırma 1999'da yeniden gözden geçirilmeye başlanmış ve 2004 yılında ikinci sürümü yayınlanmıştır. Üçüncü sürümü ise 2010 yılında yayınlanmıştır [13]. Final sürüm olan beta sürümü ise 2013 yılında düzenlenmiştir [14].

Tablo 1. Uluslararası 3. Baş ağrısı sınıflandırma ölçeği (beta sürümü)

1.	Migren
1.1	Aurasız migren
1.2	Auralı migren
1.2.1	Tipik auralı migren
1.2.1.1	Ağrılı tipik aura
1.2.1.2	Ağrısız tipik aura
1.2.2	Beyin sapı auralı migren
1.2.3	Hemiplejik migren
1.2.3.1	Ailesel hemiplejik migren (FHM)
1.2.3.1.1	Ailesel hemiplejik migren tip 1(FHM1)
1.2.3.1.2	Ailesel hemiplejik migren tip 2 (FHM2)
1.2.3.1.3	Ailesel hemiplejik migren tip 3 (FHM3)
1.2.3.1.4	Ailesel hemiplejik migren, diğer gen lokusları
1.2.3.2	Kazanılmış hemiplejik migren
1.2.4	Retinal migren
1.3	Kronik migren
1.4	Migren komplikasyonları
1.4.1	Migren statusu
1.4.2	Enfarkt olmadan kalıcı aura
1.4.3	Migrenöz enfarkt
1.4.4	Migren aurasının tetiklediği nöbet
1.5	Olası migren
1.5.1	Aurasız olası migren
1.5.2	Auralı olası migren
1.6	Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
1.6.1	Tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluk
1.6.1.1	Siklik kusma sendromu
1.6.1.2	Abdominal migren
1.6.2	Benign paroksizmal vertigo
1.6.3	Benign paroksizmal tortikollis
2.	Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA)
2.1	Tekrarlamayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.1.1	Perikranial hassasiyet ile ilişkili tekrarlamayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.1.2	Perikranial hassasiyet ile ilişkili olmayan tekrarlamayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.2	Tekrarlayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.2.1	Perikranial hassasiyet ile ilişkili tekrarlayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.2.2	Perikranial hassasiyet ile ilişkili olmayan tekrarlayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.3	Kronik gerilim tipi baş ağrısı

- 2.3.1 Perikranial hassasiyet ile ilişkili kronik gerilim tipi baş ağrısı
- 2.3.2 Perikranial hassasiyet ile ilişkili olmayan kronik gerilim tipi baş ağrısı
- 2.4 Olası gerilim tipi baş ağrısı
 - 2.4.1 Olası tekrarlamayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı
 - 2.4.2 Olası tekrarlayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı
 - 2.4.3 Olası kronik gerilim tipi baş ağrısı
- 3. Trigeminal otonomik sefaljiler (TACs)
 - 3.1 Küme baş ağrısı
 - 3.1.1 Epizodik küme baş ağrısı
 - 3.1.2 Kronik küme baş ağrısı
 - 3.2 Paroksizmal hemikranya
 - 3.2.1 Epizodik paroksizmal hemikranya
 - 3.2.2 Kronik paroksizmal hemikranya
 - 3.3 Kısa süreli tek taraflı nevrojiform baş ağrısı atakları
 - 3.3.1 Konjonktival sulanma ve gözyaşının eşlik ettiği kısa süreli tek taraflı nevrojiform baş ağrısı atakları (SUNCT)
 - 3.3.1.1 Epizodik SUNCT
 - 3.3.1.2 Kronik SUNCT
 - 3.3.2 Kranyal otonomik belirtilerin eşlik ettiği kısa süreli tek taraflı nevrojiform baş ağrısı atakları (SUNA)
 - 3.3.2.1 Epizodik SUNA
 - 3.3.2.2 Kronik SUNA
 - 3.4 Hemikranya kontinua
 - 3.5 Olası trigeminal otonomik sefaljiler
 - 3.5.1 Olası küme baş ağrısı
 - 3.5.2 Olası paroksizmal hemikranya
 - 3.5.3 Olası kısa süreli tek taraflı nevrojiform baş ağrısı atakları
 - 3.5.4 Olası hemikranya kontinua
- 4. Diğer primer baş ağrısı hastalıkları
 - 4.1 Primer öksürük baş ağrısı
 - 4.1.1 Olası primer öksürük baş ağrısı
 - 4.2 Primer egzersiz baş ağrısı
 - 4.2.1 Olası primer egzersiz baş ağrısı
 - 4.3 Seksüel aktivite ile ilişkili primer baş ağrısı
 - 4.3.1 Olası seksüel aktivite ile ilişkili primer baş ağrısı
 - 4.4 Primer göğürtüsü baş ağrısı
 - 4.5 Soğuk indüklediği baş ağrısı
 - 4.5.1 Soğuk uyarının dışarıdan uygulanması ile oluşan baş ağrısı
 - 4.5.2 Soğuk uyarının sindirilmesi veya solunması ile oluşan baş ağrısı
 - 4.5.3 Olası soğuk indüklediği baş ağrısı
 - 4.5.3.1 Soğuk uyarının dışarıdan uygulanması ile oluşan olası baş ağrısı
 - 4.5.3.2 Soğuk uyarının sindirilmesi veya solunması ile oluşan olası baş ağrısı
 - 4.6 Eksternal baskı baş ağrısı
 - 4.6.1 Eksternal kompresyon baş ağrısı
 - 4.6.2 Eksternal traksiyon baş ağrısı
 - 4.6.3 Olası eksternal baskı baş ağrısı
 - 4.6.3.1 Olası eksternal kompresyon baş ağrısı
 - 4.6.3.2 Olası eksternal traksiyon baş ağrısı
 - 4.7 Primer saplanıcı baş ağrısı
 - 4.7.1 Olası primer saplanıcı baş ağrısı
 - 4.8 Numuler baş ağrısı
 - 4.8.1 Olası numuler baş ağrısı
 - 4.9 Hipnik baş ağrısı
 - 4.9.1 Olası hipnik baş ağrısı
 - 4.10 Yeni başlayan günlük ısrarlı baş ağrısı

- 4.10.1 Olası yeni başlayan günlük ısrarlı baş ağrısı
- 5. Baş ve/veya boyun travma veya yaralanmasına bağlı baş ağrısı
 - 5.1 Başın travmatik yaralanmasına bağlı akut baş ağrısı
 - 5.1.1 Başın orta veya ciddi travmatik yaralanmasına bağlı akut baş ağrısı
 - 5.1.2 Başın hafif travmatik yaralanmasına bağlı akut baş ağrısı
 - 5.2 Başın travmatik yaralanmasına bağlı gelişen ısrarlı baş ağrısı
 - 5.2.1 Başın orta veya ciddi travmatik yaralanmasına bağlı ısrarlı baş ağrısı
 - 5.2.2 Başın hafif travmatik yaralanmasına bağlı ısrarlı baş ağrısı
 - 5.3 Omurga incinmesine bağlı gelişen baş ağrısı
 - 5.4 Omurga incinmesine bağlı gelişen olası baş ağrısı
 - 5.5 Kraniyotomiye bağlı gelişen baş ağrısı
 - 5.6 Kraniyotomiye bağlı gelişen olası baş ağrısı
- 6. Kranial veya servikal vasküler hastalıklara bağlı baş ağrısı
 - 6.1 İskemik inme veya transient iskemik ataka bağlı baş ağrısı
 - 6.1.1 İskemik inmeye bağlı baş ağrısı
 - 6.1.2 Transient iskemik ataka bağlı baş ağrısı
 - 6.2 Travmatik olmayan intraserebral hemorajiye bağlı baş ağrısı
 - 6.2.1 Travmatik olmayan intraserebral hemorajiye bağlı baş ağrısı
 - 6.2.2 Travmatik olmayan subaraknoid hemorajiye bağlı baş ağrısı
 - 6.2.3 Travmatik olmayan akut subaraknoid hemorajiye bağlı baş ağrısı
 - 6.3 Rüptüre olmamış vasküler malformasyona bağlı baş ağrısı
 - 6.3.1 Rüptüre olmamış sakküler anevrizmaya bağlı baş ağrısı
 - 6.3.2 Arteriovenöz malformasyona bağlı baş ağrısı
 - 6.3.3 Dural arteriovenöz fistüle bağlı baş ağrısı
 - 6.3.4 Kavernöz anjioma bağlı baş ağrısı
 - 6.3.5 Ensefalotrigeminal veya leptomeningeal anjioma bağlı baş ağrısı (Sturge Weber Sendromu)
 - 6.4 Arterite bağlı baş ağrısı
 - 6.4.1 Dev hücreli arterite bağlı baş ağrısı
 - 6.4.2 Santral sinir sisteminin primer anjitine bağlı baş ağrısı
 - 6.4.3 Santral sinir sisteminin sekonder anjitine bağlı baş ağrısı
 - 6.5 Servikal karotis veya vertebral arter hastalığına bağlı baş ağrısı
 - 6.5.1 Servikal karotis veya vertebral arter disseksiyonuna bağlı baş, boyun veya yüz ağrısı
 - 6.5.2 Endarterektomi sonrası baş ağrısı
 - 6.5.3 Karoits veya vertebral anjioplastiye bağlı baş ağrısı
 - 6.6 Serebral venöz tromboza bağlı baş ağrısı
 - 6.7 Akut intrakranial arteriyel hastalıklara bağlı baş ağrısı
 - 6.7.1 İntrakranial endovasküler girişime bağlı baş ağrısı
 - 6.7.2 Anjiografi baş ağrısı
 - 6.7.3 Geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyona bağlı baş ağrısı
 - 6.7.3.1 Geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyona bağlı olası baş ağrısı
 - 6.7.4 İntrakranial arteriyel disseksiyona bağlı baş ağrısı
 - 6.8 Genetik vaskülopatiye bağlı baş ağrısı
 - 6.8.1 Subkortikal enfarkt ve lökoensefalopatiyle birlikte görülen serebral otozomal dominant arteriyopati
 - 6.8.2 Mitokondrial ensefalopati, laktik asidoz ve stroke benzeri epizodlar
 - 6.8.3 Başka genetik vaskülopatiye bağlı baş ağrısı
 - 6.9 Pituiter apopleksiye bağlı baş ağrısı
- 7. Vasküler olmayan intrakranial hastalıklara bağlı baş ağrısı
 - 7.1 Artmış beyin omurilik sıvı basıncına bağlı baş ağrısı
 - 7.1.1 İdiopatik intrakranial hipertansiyona bağlı baş ağrısı
 - 7.1.2 Metabolik, toksik veya hormonal nedenlere sekonder intrakranial hipertansiyona bağlı baş ağrısı
 - 7.1.3 Hidrosefaliye sekonder artmış intrakranial hipertansiyona bağlı baş ağrısı

- 7.2 Düşük beyin omurilik sıvı basıncına bağlı baş ağrısı
 - 7.2.1 Lomber ponksiyon sonrası gelişen baş ağrısı
 - 7.2.2 Beyin omurilik sıvısının fistülüne bağlı baş ağrısı
 - 7.2.3 Spontan intrakranial hipotansiyona bağlı baş ağrısı
- 7.3 İnfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalıklara bağlı baş ağrısı
 - 7.3.1 Nörosarkoidoza bağlı baş ağrısı
 - 7.3.2 Aseptik menenjitte bağlı baş ağrısı
 - 7.3.3 Diğer infeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalıklara bağlı baş ağrısı
 - 7.3.4 Lenfositik hipofizite bağlı baş ağrısı
 - 7.3.5 Beyin omurilik sıvısında lenfositoz ile birlikte görülen geçici baş ağrısı ve nörolojik defisit sendromu
- 7.4 İntrakranial kitleye bağlı baş ağrısı
 - 7.4.1 İntrakranial kitleye bağlı baş ağrısı
 - 7.4.1.1 3.ventrikülün kolloid kistine bağlı baş ağrısı
 - 7.4.2 Karsinomatöz menenjitte bağlı baş ağrısı
 - 7.4.3 Hipotalamik veya hipofizer hiper veya hiposekresyona bağlı baş ağrısı
- 7.5 İntratekal injeksiyona bağlı baş ağrısı
- 7.6 Epileptik nöbete bağlı baş ağrısı
 - 7.6.1 Hemikranya epileptika
 - 7.6.2 Postiktal baş ağrısı
- 7.7 Tip 1 Chiari malformasyonuna bağlı baş ağrısı
- 7.8 Diğer vasküler olmayan intrakranial hastalıklara bağlı baş ağrısı
- 8. Madde veya madde aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı
 - 8.1 Madde kullanımı veya maruziyetine bağlı baş ağrısı
 - 8.1.1 Nitrik oksit indüklediği baş ağrısı
 - 8.1.1.1 Nitrik oksit indüklediği erken baş ağrısı
 - 8.1.1.2 Nitrik oksit indüklediği geç baş ağrısı
 - 8.1.2 Fosfodiesteraz inhibitörünün indüklediği baş ağrısı
 - 8.1.3 Karbonmonoksitin indüklediği baş ağrısı
 - 8.1.4 Alkolün indüklediği baş ağrısı
 - 8.1.4.1 Alkolün indüklediği erken baş ağrısı
 - 8.1.4.2 Alkolün indüklediği geç baş ağrısı
 - 8.1.5 Yiyecek veya katkı maddesine bağlı baş ağrısı
 - 8.1.5.1 Monosodyum glutamata bağlı baş ağrısı
 - 8.1.6 Kokainin indüklediği baş ağrısı
 - 8.1.7 Histaminin indüklediği baş ağrısı
 - 8.1.7.1 Histaminin indüklediği erken baş ağrısı
 - 8.1.7.2 Histaminin indüklediği geç baş ağrısı
 - 8.1.8 Kalsitonin gen ilişkili peptidin indüklediği baş ağrısı
 - 8.1.8.1 Kalsitonin gen ilişkili peptidin indüklediği erken baş ağrısı
 - 8.1.8.2 Kalsitonin gen ilişkili peptidin indüklediği geç baş ağrısı
 - 8.1.9 Akut basınç artırıcı ajan maruziyetine bağlı baş ağrısı
 - 8.1.10 Baş ağrısına yönelik olmayan nadir ilaç kullanımına bağlı baş ağrısı
 - 8.1.11 Baş ağrısına yönelik olmayan uzun süreli ilaç kullanımına bağlı baş ağrısı
 - 8.1.12 Eksojen hormon alımına bağlı baş ağrısı
 - 8.1.13 Diğer madde kullanımı veya maruziyetine bağlı baş ağrısı
 - 8.2 İlaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı
 - 8.2.1 Ergotamin aşırı kullanım baş ağrısı
 - 8.2.2 Triptan aşırı kullanım baş ağrısı
 - 8.2.3 Basit analjezik aşırı kullanım baş ağrısı
 - 8.2.3.1 Parasetamol (asetaminofen) aşırı kullanım baş ağrısı
 - 8.2.3.2 Asetilsalisilik asit aşırı kullanım baş ağrısı
 - 8.2.3.3 Diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların aşırı kullanım baş ağrısı
 - 8.2.4 Opioid aşırı kullanım baş ağrısı
 - 8.2.5 Kombinasyon analjezik aşırı kullanım baş ağrısı

- 8.2.6 İhtiyaç dahilinde kullanılan çoklu ilaç aşırı kullanım başağrısı
- 8.2.7 Çoklu ilaç sınıfına bağlı olarak aşırı kullanım ile ilişkili başağrısı
- 8.2.8 Diğer ilaç tedavilerine bağlı aşırı kullanım başağrısı
- 8.3 Madde çekilmesine bağlı başağrısı
 - 8.3.1 Kafein çekilme başağrısı
 - 8.3.2 Opioid çekilme başağrısı
 - 8.3.3 Östrojen çekilme başağrısı
 - 8.3.4 Diğer maddelerin kronik kullanımı sonrası çekilmeye bağlı başağrısı
- 9. Enfeksiyona bağlı başağrısı
 - 9.1 İntrakranial enfeksiyona bağlı başağrısı
 - 9.1.1 Bakteriyel menenjit veya meningoensefalite bağlı başağrısı
 - 9.1.1.1 Bakteriyel menenjit veya meningoensefalite bağlı akut başağrısı
 - 9.1.1.2 Bakteriyel menenjit veya meningoensefalite bağlı kronik başağrısı
 - 9.1.1.3 Geçirilmiş bakteriyel menenjit veya meningoensefalite bağlı ısrarlı başağrısı
 - 9.1.2 Viral menenjit veya ensefalite bağlı başağrısı
 - 9.1.2.1 Viral menenjitte bağlı başağrısı
 - 9.1.2.2 Viral ensefalite bağlı başağrısı
 - 9.1.3 İntrakranial fungal veya parazitik enfeksiyona bağlı başağrısı
 - 9.1.3.1 İntrakranial fungal veya parazitik enfeksiyona bağlı akut başağrısı
 - 9.1.3.2 İntrakranial fungal veya parazitik enfeksiyona bağlı kronik başağrısı
 - 9.1.4 Beyin absesine bağlı başağrısı
 - 9.1.5 Subdural empiyeme bağlı başağrısı
 - 9.2 Sistemik enfeksiyona bağlı başağrısı
 - 9.2.1 Sistemik bakteriyel enfeksiyona bağlı başağrısı
 - 9.2.1.1 Sistemik bakteriyel enfeksiyona bağlı akut başağrısı
 - 9.2.1.2 Sistemik bakteriyel enfeksiyona bağlı kronik başağrısı
 - 9.2.2 Sistemik viral enfeksiyona bağlı başağrısı
 - 9.2.2.1 Sistemik viral enfeksiyona bağlı akut başağrısı
 - 9.2.2.2 Sistemik viral enfeksiyona bağlı kronik başağrısı
 - 9.2.3 Diğer sistemik enfeksiyonlara bağlı başağrısı
 - 9.2.3.1 Diğer sistemik enfeksiyonlara bağlı akut başağrısı
 - 9.2.3.2 Diğer sistemik enfeksiyonlara bağlı kronik başağrısı
- 10. Homeostaz bozukluklarına bağlı başağrısı
 - 10.1 Hipoksi ve/veya hiperkapniye bağlı başağrısı
 - 10.1.1 Yüksek rakım başağrısı
 - 10.1.2 Uçak yolculuğuna bağlı başağrısı
 - 10.1.3 Dalış sonrası başağrısı
 - 10.1.4 Uyku apne başağrısı
 - 10.2 Diyaliz başağrısı
 - 10.3 Arteriyel hipertansiyona bağlı başağrısı
 - 10.3.1 Feokromasitomaya bağlı başağrısı
 - 10.3.2 Hipertansif ensefalopati olmaksızın gelişen hipertansif krize bağlı başağrısı
 - 10.3.3 Hipertansif ensefalopatiye bağlı başağrısı
 - 10.3.4 Preeklampsi veya eklampsiye bağlı başağrısı
 - 10.3.5 Otonomik disrefleksiye bağlı başağrısı
 - 10.4 Hipotiroidizme bağlı başağrısı
 - 10.5 Açlığa bağlı başağrısı
 - 10.6 Kardiyak sefalji
 - 10.7 Diğer homeostaz bozukluklarına bağlı başağrısı
- 11. Baş, boyun, göz, kulak, burun, sinüsler, dişler, ağız veya diğer fasyal veya servikal yapıların hastalıklarına bağlı başağrısı
 - 11.1 Kranial kemik hastalığına bağlı başağrısı
 - 11.2 Boyun hastalıklarına bağlı başağrısı
 - 11.2.1 Servikojenik başağrısı

- 11.2.2 Retrefaringeal tendinite bağlı baş ağrısı
- 11.2.3 Kranioservikal distoniye bağlı baş ağrısı
- 11.3 Göz hastalıklarına bağlı baş ağrısı
 - 11.3.1 Akut glokoma bağlı baş ağrısı
 - 11.3.2 Kırma kusurlarına bağlı baş ağrısı
 - 11.3.3 Heteropide veya heterotopilere (latent veya kalıcı şaşılık) bağlı baş ağrısı
 - 11.3.4 Oküler inflamatuvar hastalığa bağlı baş ağrısı
 - 11.3.5 Trokleite bağlı baş ağrısı
- 11.4 Kulak hastalıklarına bağlı baş ağrısı
- 11.5 Burun veya paranazal sinüs hastalıklarına bağlı baş ağrısı
 - 11.5.1 Akut rinosinüzite bağlı baş ağrısı
 - 11.5.2 Kronik veya rekürren rinosinüzite bağlı baş ağrısı
- 11.6 Dişlerin veya çenenin hastalıklarına bağlı baş ağrısı
- 11.7 Temporomandibular hastalığa bağlı baş ağrısı
- 11.8 Stilohiyoid ligamentin inflamasyonuna bağlı baş veya yüz ağrısı
- 11.9 Diğer baş, boyun, göz, kulak, burun, sinüsler, dişler, ağız veya fasiyal veya servikal yapıların hastalıklarına bağlı baş ağrısı
- 12. Psikiyatrik hastalıklara bağlı baş ağrısı
 - 12.1 Somatizasyon bozukluğuna bağlı baş ağrısı
 - 12.2 Psikotik hastalığa bağlı baş ağrısı
- 13. Ağrılı kranial nöropatiler ve diğer yüz ağrıları
 - 13.1 Trigeminal nevralkji
 - 13.1.1 Klasik trigeminal nevralkji
 - Saf paroksizmal klasik trigeminal nevralkji
 - 13.1.1.1 Israrlı yüz ağrısının eşlik ettiği klasik trigeminal nevralkji
 - 13.1.2 Ağrılı trigeminal nöropati
 - 13.1.2.1 Akut Herpes Zoster'e bağlı ağrılı trigeminal nöropati
 - 13.1.2.2 Postherpetik trigeminal nöropati
 - 13.1.2.3 Ağrılı posttravmatik trigeminal nöropati
 - 13.1.2.4 Multipl skleroz plağına bağlı ağrılı trigeminal nöropati
 - 13.1.2.5 Yer kaplayan lezyona bağlı ağrılı trigeminal nöropati
 - 13.1.2.6 Diğer hastalıklara bağlı ağrılı trigeminal nöropati
 - 13.2 Glossofaringeal nevralkji
 - 13.3 Nervus intermedius (fasial sinir dalı) nevralkjisi
 - 13.3.1 Klasik nervus intermedius nevralkjisi
 - 13.3.2 Herpes zostere bağlı nervus intermedius nevralkjisi
 - 13.4 Oksipital nevralkji
 - 13.5 Optik nörit
 - 13.6 İskemik oküler motor sinir palsisine sekonder baş ağrısı
 - 13.7 Tolosa-Hunt Sendromu
 - 13.8 Paratrigeminal okülosempatik (Raeder's) sendrom
 - 13.9 Tekrarlayıcı ağrılı oftalmopleji
 - 13.10 Yanan ağız sendromu
 - 13.11 Israrlı idiyopatik yüz ağrısı
 - 13.12 Santral nöropatik ağrı
 - 13.12.1 Multipl skleroza bağlı santral nöropatik ağrı
 - 13.12.2 Santral inme sonrası ağrı
- 14. Diğer baş ağrısı hastalıkları
 - 14.1 Başka yerde sınıflandırılmayan baş ağrısı
 - 14.2 Spesifiye olmamış baş ağrısı

2.2 Migren

Migren, genetik duyarlılığı olan kişilerde çeşitli tetikleyici faktörler varlığında ortaya çıkan baş ağrısı ataklarıyla karakterize, multifaktöriyel bir nörovasküler sendromdur. Migren, toplumda en sık görülen baş ağrısı tiplerindendir. Erişkinlerde prevalansı genel olarak %10-12 arasındadır. Hayatın ilk iki dekadında migren prevelansı hızlı bir yükselme gösterir. Dördüncü ve beşinci dekadlarda sabit düzeylerde kalır ve ileri yaşlarda düşme eğilimi gözlenmektedir [15].

Migren sıklıkla kalıtsal özellikleri ile karşımıza çıkmaktadır. Auralı migren atakları yaşayan hastaların birinci derece akrabalarında auralı migren riski 4 kat; aurasız migreni olanlarda ise 1,9 kat artmış olarak saptanmıştır [16]. Familial hemiplejik migren ailesel geçiş özelliği ön planda olan bir klinik tablodur ve 12. kromozomda gösterilmiş olan genetik lokus da bu durumu desteklemektedir [17].

Migren periyodik, sıklıkla başın bir yarımında lokalize, ataklar sırasında sıklıkla bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve osmofobinin eşlik ettiği, orta-ağır şiddette, genellikle zonklayıcı vasıfta olan bir baş ağrısı türüdür. Ağrının sıklığı, şiddeti, süresi ve yerleşim yeri açısından değişkenlikler göstermektedir ve en önemli özelliği tekrarlayıcı olmasıdır. Ağrı ataklarına nörolojik, psikofizyolojik ve otonomik belirtiler eşlik edebilir.

Migren atağı sadece baş ağrısından oluşmamaktadır, 1-8 gün arasında sürebilen ve prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom dönemlerinden oluşan 4 evresi mevcuttur [18].

Prodrom Evresi

Baş ağrısından saatler veya günler öncesinde (3 gün öncesine kadar olabilen) ortaya çıkabilen aşırı yorgunluk hissi, konsantrasyon güçlüğü, ensede gerginlik, irritabilite, fonofobi, fotofobi, düşünme güçlüğü, kontrolsüz esneme, belirli yiyecekleri yeme isteği ya da iştahsızlık, sık idrara çıkma, kabızlık ya da ishal gibi belirtilerdir. Bu belirtiler beyin sapı dopaminerjik, serotonerjik merkezleri ve hipotalamus gibi beynin farklı bölgelerini etkileyen işlev değişikliklerine bağlı gelişmektedir [2].

Aura Evresi

Baş ağrısından önce ortaya çıkan geçici nörolojik (görsel, duyuşal, motor) işlev kaybıdır. Her aura ortalama 5-60 dakika arasında sürmektedir [14]. Auralı migreni olan bir hastada her baş ağrısı atağından önce aura olmak zorunda değildir ve migrenli bir hastada auralı atak, aurasız atak ve baş ağrısız aura atakları birlikte görülebilir [18]. Aura döneminde kortikal ve beyinsapı bozuklukları ile ilişkili nörolojik tablolar ortaya çıkmaktadır. En sık görülen aura semptomu görsel olanlardır. Görsel belirtiler yanıp sönen ışık parlamaları şeklinde olan ve basit tip aura olarak kabul edilen ‘fotopsi’ yada şekilsel özellikleri olan ve komplike tip aura olarak kabul edilen ‘scintillating scotom’ olarak görülebilir veya hemianopsi şeklinde olabilir. Motor auralar afazi veya hemiparezi şeklinde; duyuşal auralar ise parestezi, hipoestezi veya hiperestezi şeklinde karşımıza çıkabilir [18]. Görsel auraların oksipital lob disfonksiyonu sonucu geliştiği ve atak sırasında oluşan ‘kortikal yayılan depresyonun’ başlangıç dönemi ile uyumlu olduğu

düşünülmektedir. Aynı şekilde motor ve duyuşal auraların da, kortikal yapıların benzer mekanizmayla etkilenmesiyle ortaya çıktığı düşünölmektedir [19].

Baş ağrısı Evresi

Baş ağrısı genellikle başın arkasında, ensede veya herhangi bir tarafında hafif bir rahatsızlık ve ağırlık hissi ile başlar. Bu dönem nörovasküler değışikliklerin oluştuğı ve ağrı eşığının düştüğü bir dönemdir ve kısa sürer. Ardından şiddetli, genelde zonklayıcı, basınç hissinin hakim olduğı, 4-72 saat arasında sürebilen baş ağrısı dönemi başlar. Tipik migren baş ağrısı unilateral, zonklayıcı, orta-ağır şiddettedir ve fiziksel aktivite baş ağrısını artırır. % 40 kadar hastada ağrı başlangıçtan itibaren bilateral olabilir veya tek taraflı başlayıp başın her tarafına yayılabilir, günün herhangi bir saatinde ortaya çıkabilir [16]. Baş ağrısının şiddeti bir süre sonra hafifler ve künt vasıfta bir ağrıya dönüşerek sonlanır [20]. Baş ağrısına nörolojik, otonomik ve psikofizyolojik belirtiler eşlik edebilir. Bulantı, kusma, ishal, iştahsızlık gibi gastrointestinal belirtiler; fotofobi, bulanık görme gibi görsel belirtiler; depresyon, öfke, yorgunluk, mental küntlük, huzursuzluk gibi emosyonel belirtiler; ataksi, çift görme, baş dönmesi gibi beyinsapı belirtileri; taşikardi, bradikardi, hiper/hipotansiyon, gözlerde sulanma, kızarıklık, burun tıkanıklığı gibi otonomik belirtiler ağrıya eşlik edebilir.

Postdrom Evresi

Belirtilerin azalarak düzelmeye başladığı dönemdir. Diürez, yorgunluk, halsizlik, konsantrasyon güçlüğü sık olarak gözlenir. Bazı hastalarda ise rahatlama hissi olmaktadır. Bazı hastalarda ise iştahın ve özellikle tatlı yeme isteğinin arttığı görölmüşür [18].

Tablo 2. Migren Başağrısı Sınıflaması (ICHD-III Beta)

1.	Migren
1.1	Aurasız migren
1.2	Auralı migren
1.2.1	Tipik auralı migren
1.2.1.1	Ağrılı tipik aura
1.2.1.2	Ağrısız tipik aura
1.2.2	Beyin sapı auralı migren
1.2.3	Hemiplejik migren
1.2.3.1	Ailesel hemiplejik migren (FHM)
1.2.3.1.1	Ailesel hemiplejik migren tip 1 (FHM1)
1.2.3.1.2	Ailesel hemiplejik migren tip 2 (FHM2)
1.2.3.1.3	Ailesel hemiplejik migren tip 3 (FHM3)
1.2.3.1.4	Ailesel hemiplejik migren, diğer gen lokusları
1.2.3.2	Kazanılmış hemiplejik migren
1.2.4	Retinal migren
1.3	Kronik migren
1.4	Migren komplikasyonları
1.4.1	Migren statusu
1.4.2	Enfarkt olmadan kalıcı aura
1.4.3	Migrenöz enfarkt
1.4.4	Migren aurasının tetiklediği nöbet
1.5	Olası migren
1.5.1	Aurasız olası migren
1.5.2	Auralı olası migren
1.6	Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
1.6.1	Tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluk
1.6.1.1	Siklik kusma sendromu
1.6.1.2	Abdominal migren
1.6.2	Benign paroksizmal vertigo
1.6.3	Benign paroksizmal tortikollis

2.2.1. Aurasız migren

Uluslararası Başağrısı Komitesinin ICHD–III sınıflamasına göre aurasız migrenin tanı ölçütleri [14]:

A. B-D'ye uyan en az 5 atağın olması

B. Başağrısı ataklarının 4–72 saat sürmesi (tedavisiz veya başarısız tedaviyle)

C. Başağrısında aşağıdaki özelliklerden en az ikisi bulunur:

-Unilateral lokalizasyon

-Zonklayıcı nitelik

-Orta ya da şiddetli derecede ağrı

-Merdiven çıkma ya da benzeri günlük fizik aktiviteler ile ağırlaşma

D. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az biri bulunur:

-Bulantı ve / veya kusma

-Fotofobi ve fonofobi

E. Altta yatan başka bir sebep olmaması

222. Auralı migren

Uluslararası Başağrısı Komitesinin ICHD–III sınıflamasına göre auralı

migrenin tanı ölçütleri [14]:

A. B-D‘ye uyan en az 2 atağın olması

B. Aura aşağıdaki özelliklerden en az birini kapsar:

-Görsel belirtiler

-Duyusal belirtiler

-Konuşma ve/veya dil bozuklukları

-Motor belirtiler

-Beyinsapı belirtileri

-Retinal belirtiler

C. Aşağıdakilerden en az ikisi vardır:

-En az bir aura belirtisinin ≥ 5 dakikada yavaşça gelişmesi ve/veya farklı aura belirtilerinin ardışık olarak ≥ 5 dakikada oluşması

-Her bir belirtinin ≥ 5 ve ≤ 60 dakikada sonlanması (her aura için ayrı süre geçmesi gerekmektedir)

-En az bir aura belirtisinin unilateral olması (afazi her zaman unilateral belirti olarak kabul edilmektedir, dizatri kabul edilir veya edilmeyebilir)

-Baş ağrısının aura esnasında veya aurayı izleyen 60 dakika içerisinde başlaması

D. Diğer ICHD-3 kıstasları ile karşılanamaması ve transient iskemik atağın ekarte edilmiş olması

223. Migren Varyantları

Hemiplejik migren

Sporadik ve familial olmak üzere iki şekilde görülür. Başlangıç yaşı tipik migrenden daha erkendir. Hemipleji auranın bir parçası olabilir ve bir saatten az sürebilir veya günler hatta haftalar sürebilir. Baş ağrısı hemiplejiden önce olabilir ya da baş ağrısı olmaz.

Familial hemiplejik migren otozomal dominant geçişlidir. Baş ağrısı jeneralize, kontralateral veya ipsilateral olabilir. Nadir görülen, hemiparezi şeklinde auranın olduğu, genetik olarak heterojen, otozomal dominant geçen bir migren alt grubudur. FHM1, FHM2, FHM3 olmak üzere 3 alt tipi mevcuttur. FHM1'de nöronal voltaj kapılı Ca^{++} kanallarının α -1 alt ünitesini kodlayan CACNA1A, FHM2'de nöronal Na^{+} kanallarını kodlayan SCN1A genlerinde mutasyon saptanmıştır. FHM3'de ise Na^{+} - K^{+} ATP az ların α -2 alt ünitesini kodlayan ATP1A geninde mutasyon bulunmuştur [21, 22].

Uluslararası Baş ağrısı Komitesinin ICHD-III sınıflamasına göre hemiplejik migrenin tanı ölçütleri [14]:

- A. B ve C'ye uyan en az 2 atak vardır.
- B. Aura, tamamen geriye dönen motor güçsüzlük ve aşağıdakilerden en az birini içerir:
- Geriye tam dönebilen görme, duyu ve konuşma bozuklukları
 - Geriye tam dönebilen motor güçsüzlük
- C. Aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması:
- En az bir aura belirtisinin ≥ 5 dakikada yavaşça gelişmesi ve/veya farklı aura belirtilerinin ardışık olarak ≥ 5 dakikada oluşması
 - Her non-motor aura belirtisinin 5-60 dk içinde sonlanması, motor belirtilerin 72 saatten kısa sürmesi
 - Aurasız migrenin B ve D ölçütlerini tam dolduran baş ağrısının auranın 60 dakikası içinde başlaması
 - En az bir aura belirtisinin unilateral olması (afazi her zaman unilateral belirti olarak kabul edilmektedir, dizatri kabul edilebilir veya edilmeyebilir.)
- D. Diğer ICHD-3 kriterleri ile karşılanamaması ve transient iskemik atak ile inmenin ekarte edilmiş olması

Beyin sapı auralı migren

Beyin sapından kaynaklanan aura belirtileri görülür, ancak motor belirtiler görülmemektedir [14]. Her iki gözün temporal veya nazal alanlarında görsel belirtiler, dizatri, vertigo, tinnitus, işitme azlığı, diplopi, bilateral parestezi, bilinç değişiklikleri gibi beyin sapı ve her iki hemisferden köken alan aura belirtilerinden birkaçının bir arada bulunduğu migren atakları mevcuttur. Bir aura belirtisi 5 dakikadan uzun, 60 dakikadan kısa sürer ve farklı belirtilerle ardı sıra

olarak gelişir. Aurasız migren, aura esnasında veya aurayı takiben, 60 dk içerisinde gelişir [23].

Retinal migren

Migren başağrısına; tekrarlayan monoküler sintilasyon, skotom veya körlüğü içeren görme bozuklukları eşlik etmektedir. Görme bozuklukları bir saatten kısa sürer ve başağrısı görsel semptomları 60 dakikadan kısa bir intervale izler veya öncesinde başağrısı olabilir. Retinal migren, geçici monoküler görme kaybının nadir bir nedenidir. Migrene bağlı kalıcı monoküler görme kaybı da tanımlanmıştır. Diğer geçici monoküler körlük nedenlerini ekarte etmek için uygun araştırmalar yapılmalıdır [14]. Ataklar arasında göz muayene bulguları normaldir. Tanı konmadan önce oküler veya yapısal bozuklukların dışlanması gerekmektedir [24].

2.2.4. Kronik migren

İlaç aşırı kullanımı olmadığı takdirde, 3 ay ve daha uzun süre boyunca ayda 15 veya daha fazla gün boyunca migren başağrısı varlığında kronik migrenden bahsedilebilir. Bu süreçte ilaç aşırı kullanımının mutlaka ekarte edilmesi gerekir. İlaç aşırı kullanımı başağrısı; basit analjeziklerin 15 gün ve üzerinde, triptan ve ergot preparatlarının 10 gün ve üzerinde kullanımı ile meydana gelir. Eğer hastada ilaç aşırı kullanımı mevcut ise kullanılan ilaç kesilmeli ve hasta 2 ay sonra tekrar değerlendirilmelidir. Ağrıların özelliği değişmemiş ise kronik migren tanısı koyulabilir. Hastaların çoğunda genç erişkin dönemde başlayan epizodik tipte bir başağrısı öyküsü mevcuttur. Ağrılar

sıklaştıkça ise ağrının şiddeti ve eşlik eden fotofobi, fonofobi, bulantı, kusma gibi tipik belirtilerin şiddeti ve sıklığı da azalmaktadır [2] .

2.2.5. Migren Komplikasyonları

ICHHD-III beta sürümü başağrısı sınıflamasında tanımlanan migren komplikasyonları şunlardır:

- Migren statusu
- Enfarkt olmadan kalıcı aura
- Migrenöz enfarkt
- Migren aurasının tetiklediği nöbet

Migren statusunda baş ağrısı ataklarının özelliği aurasız migren başağrısı ile aynı olmakla birlikte; başağrısı 72 saatten uzun sürer ve daha şiddetlidir. Başağrısı başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Enfarktsız kalıcı aura ataklarında; aura belirtisi bir haftadan uzun sürmekte ve radyolojik olarak herhangi bir anormallik saptanmamaktadır.

Migrenöz enfarktta; bir veya daha fazla aura belirtisi bir saatten uzun sürüp, başağrısı auralı migren başağrısının özelliklerini taşımaktadır. Nöroradyolojik olarak uygun iskemik alan görüntülenmektedir.

Aura esnasında veya auradan sonraki bir saat içinde epileptik nöbetin görülmesi durumunda; migren aurasının tetiklediği nöbetten bahsedilebilir [2].

2.2.6. Migren fizyopatolojisi

Migren baş ağrısı, genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya ekzogen faktörlerle tetiklenen nöronal-vasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar zinciri sırasında trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu migren baş ağrısının esasını teşkil etmektedir. Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmakta, bu ise daha fazla trigeminal sinir aktivasyonu ve ağrıya yol açmaktadır.

Migrene sebep olan, aşırı uyarılabilir bir serebral korteks varlığıdır. Bununla birlikte iç veya dış etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyona bağlı -yayılan kortikal depresyon dalgasının (CSD), migrendeki aura ve trigeminovasküler sistem aktivasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir [18].

Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki damarları, intrakranial damarların proksimalini yoğun bir biçimde innerve etmektedir. Bu perivasküler innervasyon nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken; bundan yoksun beyin parankiminde ise ağrı duyusu yoktur.

Trigeminal sinirin aktivasyonu ile ağrı duyusu ortodromik olarak trigeminal gangliyonundan, trigeminal nucleus caudalis (TNC) aracılığı ile beyne iletilmektedir. Aynı zamanda antidromik olarak nöropeptidler (CGRP, substance P) perivasküler alana salınmakta ve buna bağlı olarak vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonu oluşmakta, bu da nörojenik inflamasyona neden olmaktadır [25].

Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açmaktadır. Bugün migren modellerinde

nörojenik inflamasyonun varlığı gösterilmiştir ve etkin bir terapötik ilaç olan triptanlarla nörojenik inflamasyon bloke edilmektedir.

Ağrı duyusu TNC'den çıktıktan sonra beyin sapında orta hattı çaprazlayıp -trigeminal lemniskusul oluşturarak talamusa ulaşp, oradan da birincil somatosensoriyel korteks ve singulat kortekste sonlanmaktadır. Ağrıya eşlik eden diğer afektif ve emosyonel belirtilerden ise parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve insuler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonun sorumlu olduğı düşünölmektedir [2].

Beyin sapı yapıları migren atakları sırasında aktive olmaktadır, bu durum bazı PET ve fMRI çalışmalarıyla gösterilmiştir ve bu çalışmalara dayanarak beyin sapının migren jeneratörü olabileceğı de öne sürölmüştür. Trigeminnovasküler nosiseptif uyarıların modölyasyonunda locus seruleus ve dorsal raphe çekirdekleri gibi aminerjik beyin sapı çekirdeklerinin rolü görüntöleme çalışmaları ile gösterilmiştir. Bu yapılar serebral kan akımını düzenleyip, kortikal nöronların uyarılabilirliğini etkilemektedir. Bu nedenle, bu yapıların trigeminovasküler sistemi dolaylı veya doğrudan etkilemesiyle de ağrının ortaya çıkabileceğı bir olasılık olarak görölmektedir [2]. Ancak başka bazı ağrılı durumlarda da aynı beyin sapı bölgesinde aktivasyonun gözlenmesi, söz konusu bölgenin migrene ne kadar spesifik olduğunun sorgulanmasına yol açmıştır, görüntöleme yöntemleri ile saptanan beyin sapı aktivasyonu ağrının modölyasyonu ile daha ilişkili görönmektedir.

Migren başağrısı olan hastaların bir kısmında, ağrıdan 20-40 dk önce ortaya çıkan görsel ve somatosensoryel semptomlara; ilgili lobdan kaynaklanan,

yayılan nöronal ve glial eksitasyon neden olmaktadır. Son zamanlarda fMRI ve PET çalışmaları ile görsel aura semptomlarının altında yatan patofizyolojik mekanizmanın Leao'nun "yayılan kortikal depresyon" dalgaları olduğu gösterilmiştir. Bu fenomen yayılan kortikal potansiyelde ani azalma, ekstrasellüler iyon ve nörotransmitterlerde geçici artış ve buna eşlik eden hiperemiye takip eden uzun süreli nöronal uyarılabilirlikte ve kan akımında azalma ile karakterize yavaş yayılan (3 mm/dk) bir dalganın korteks boyunca ilerlemesinden oluşmaktadır [26]. Migren ağrısı sırasında da oksipital korteksten başlayarak öne doğru yayılan hiperemi ve ardından oligemi dalgasının görsel semptomlarla korele olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir [26]. Daha ötesi kortekste oligemi migren ağrısı sırasında da sürmekte ve bazı aurasız migren ağrılarında da gözlenebilmektedir. Ayrıca deney hayvanlarında, kortikal yayılan depresyonun nörojenik inflamasyona yol açtığı ve trigeminal sinir uçlarını aktive edebildiği, beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdekleri uyurabildiği, yani migren aurasının baş ağrısını tetikleyebildiği de ileri sürülmüştür [26].

Migren patofizyolojisindeki bir diğer gelişme; serotonin reseptörlerinin alt tiplerinin ve dağılımlarının keşfiyle birlikte, vazokonstriktör özellikleri nedeniyle kullanılan ergot alkaloidlerinin 5HT-1BD reseptör agonisti olduğunun anlaşılmasıdır. Daha sonra bu reseptörlerin spesifik agonisti olan triptanlar etkin migren ilaçları olarak geliştirilmiştir. 5HT-1BD reseptörleri trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunmaktadır. Böylece trigeminal aktivasyonu, nöropeptid salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe etmektedirler [2, 18].

Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve NO'nun migren mekanizmalarında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Plazma protein ekstrasvazasyonunda önemli mediatörlerden biri olan nitrik oksit (NO), konstriksiyona cevaben vasküler hücrelerden salınmaktadır ve nitrogliserin infüzyonu ile 4-6 saat sonra baş ağrısı başlamaktadır [27, 28]. Bunun altında yatan patofizyolojik mekanizma, duramaterde gecikmiş inflamatuvar cevap, iNOS ekspresyonunda artış ve IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin upregulasyonu ile olduğu düşünülmektedir [28].

Kortikal yayılan depresyon ve/veya astrosit kalsiyum dalgalanmaları ile ilişkili olan vazokonstriksiyon, metabolik aktivitede ve kan akımında değişikliğe neden olabilir. Azalmış parankimal kan akımı, nöronal glial aktiviteyi etkileyerek selüler metabolitlerin salınımını ve ekstrasellüler pH'ı düşürerek nosiseptif cevabın tetiklenmesine neden olmaktadır [27].

Trigeminovasküler sistem aktivasyonu rolü, triptan ve son zamanlarda CGRP antagonist etkisine bağlı olarak perivasküler trigeminal nosiseptif inhibisyonuna bağlı olarak değiştiğini güçlendirmektedir. CGRP, migrende önemli bir mediator olarak kabul edilmektedir ve perivasküler nöronlarda vazokonstriksiyona cevap olarak vasküler tonusu korumak için salınmaktadır. CGRP içeren nöronların santral ve periferel sinir sisteminde bulunduğu (beyinsapında trigeminal nükeus kaudalis dahil) ve migren atağı sırasında bunların alternatif CGRP salınım kaynağı olduğu gösterilmiştir [27, 29, 30]. Trigeminovasküler sistemin rolü, serebral vazoregülasyonda rol oynayan CGRP'nin migren atağı sırasında juguler vende artmasının gözlenmesine bağlı olarak desteklenmektedir [31]. CGRP reseptör antagonistleri akut migren

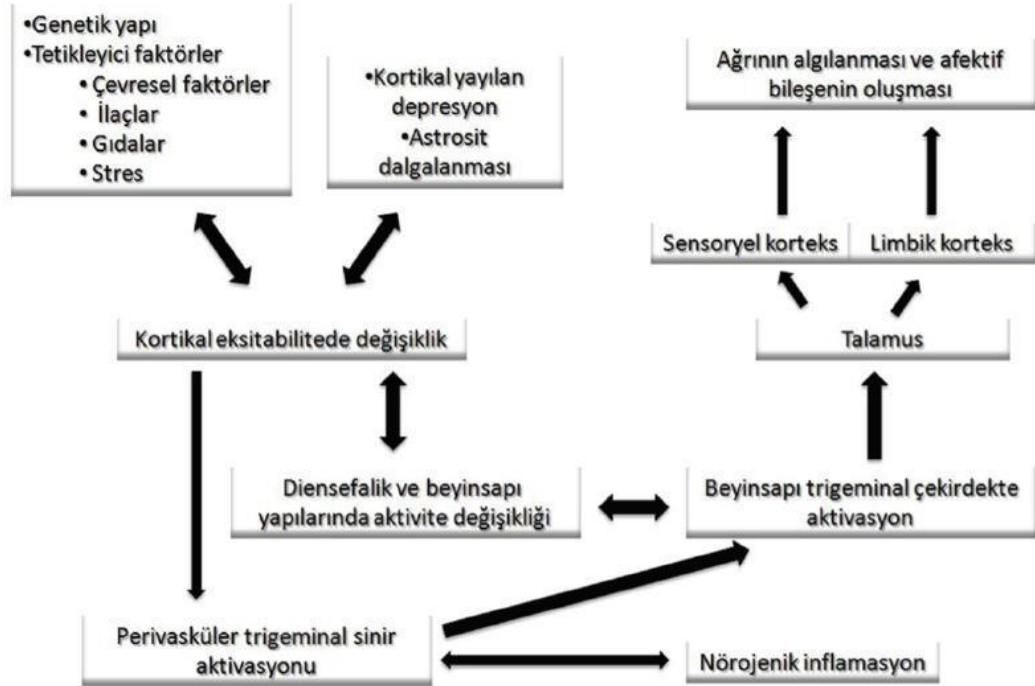
ataklarının tedavisinde etkili olmaktadır. Bu alışmalar birlikte değerlendirildiğinde, CGRP'nin migren atağının başlamasında ve başladıktan sonra da atak boyunca ağrının sürmesinde rol oynadığını göstermektedir.

Migrende kortikal eksitabilite değişikliklerini gösteren klinik elektrofizyolojik çalışmalar bulunmaktadır. Pek çok çalışmada, migrenlilerde interiktal dönemde kontrollere göre, kortikal uyarılmış potansiyellerin amplitüdünde artış ve habituasyonda azalma gösterilmiştir ve iktal dönemde bu farklılıkların ortadan kalktığı görülmüştür [32]. Diğer çalışmalarda ise, migren hastalarında transkranial manyetik stimölasyon (TMS) ile oluşturulan fosfen eşiğinde azalma olduğu gösterilmiştir [33-35]. Migren hastalarında sensoryal korteks, repetitif uyarılara aşırı reaksiyon verirken, sağlıklı kontrollerde zıt şekilde normal habitüasyon izlenmiştir. Migrenlilerde aynı zamanda, bozulmuş kortikal inhibitor cevaplar ve göze çarpan şekilde intrakortikal fasilitasyon bildirilmiştir [36].

Migrende güçlü ailesel ilişki ve hastalığın erken başlangıcı genetik faktörlerin önemini düşündürmektedir, genetik olarak multifaktöriyal bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Migrenli olguların beyinlerinin nitelik ve nicelik açısından migrenli olmayan olgulardan farklı olduğu düşünölmektedir. Auralı migrenin bir alt grubunu oluşturan otozomal dominant geçen ailevi hemiplejik migrende (FHM, geçici hemipleji ataklarını izleyen migren tipi başağrıları) 1. ve 19. kromozoma ait gen mutasyonları tanımlanmıştır. Tüm bu mutasyonların ortak yanı beyinde CSD oluşumunu kolaylaştırmaları ve eksitabiliteyi arttırmalarıdır.

Familyal hemiplejik migrende migrene eğilimin sebebi, nöronal kalsiyum akım yoğunluğunun artışı, CSD eşığının azalmasıdır.

Sonuç olarak, migren atağı; kortikal yayılan depresyon, kortikal eksitabilite, trigeminovasküler sistemin rol oynadığı nöronal ve vasküler değişikliklerle oluşmaktadır ve tüm bu gelişmelere rağmen migren patofizyolojisi hala tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Migren patofizyolojisinin kısa şeması Şekil 1’de özetlenmiştir [27].



Şekil 1. Migren patofizyolojisinin kısa şeması

22.7. Migren tedavisi

Migren sıklığı, şiddeti ve hastaların yaşam kalitesine olan etkisi ile çeşitli farklılıklar gösteren kronik bir nörolojik hastalıktır. Tedavi planı hastanın tanısı,

semptomları ve eşlik eden hastalıkları dikkate alınarak yapıldığı gibi; hastanın beklentileri, ihtiyaçları ve hedefleri de göz önüne alınmalıdır [37].

Etkili bir migren tedavisi; doğru tanı, alternatif sebeplerin dışlanması ve baş ağrısının hastadaki etkisinin bilinmesi ile mümkündür. Ayrıca hastanın tedavi seçenekleri, yan etki profili, tedavi süresi ve tedavi beklentileri hakkında bilgilendirilmesi ve komorbid hastalıklar göz önüne alınarak tedavi planının yapılması tedavinin en önemli basamaklarını oluşturmaktadır [38]. Komorbidite; iki veya daha fazla hastalığın birlikte var olmasıdır. Migren hastalarında inme, göğüs ağrısı, patent foramen ovale, epilepsi ve depresyon, mani, anksiyete ve panik bozukluklar gibi çeşitli psikiyatrik bozuklukların birlikteliği oldukça yüksektir.

Migrenin farmakolojik tedavisi akut (abortif) veya koruyucu (profilaktik) tedavi şeklinde olabilir veya sık ve şiddetli baş ağrısı atakları olan hastalarda bu yaklaşımların ikisi birden gerekebilir. Koruyucu tedavi atakların sıklığı, süresi veya şiddetini azaltmak amacıyla verilmektedir. Aynı zamanda akut atak tedavisinin etkinliğini ve hastanın fonksiyonelliğini de arttırmakta, sağlık harcamalarının azalmasına katkı sağlamaktadır [39]. Sadece akut tedaviye eklenen koruyucu ilaç tedavisinin sağlık harcamalarının azalmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada koruyucu tedavi başlanmasından sonraki 6 ay içinde, önceki 6 ay ile karşılaştırıldığında; migren tanısı ile hastaneye yatan ve ayaktan tedaviye gelen hastalarda % 51,1 azalma, acil servis başvurularında % 81,8 azalma, BT ve MR çekimlerinde % 75 ve % 88,2 azalma olduğu gösterilmiştir [39]. Triptanların tüketimi ve maliyeti de önemli bir sorundur ve koruyucu

tedavilerin eklenmesinden sonra önemli ölçüde azalmıştır. 2645 kişilik bir popülasyonda topiramatin migren profilaksisinde kullanılması ile birlikte medikal kaynakların kullanımı ve toplam maliyet azalmıştır. Topiramat kullanımı sonrası triptanların kullanımı ciddi oranda azalmış, ek olarak acil servislere olan başvurularda % 46, tanısal prosedürlerde % 72, hastane girişlerinde ise % 61 azalma olduğu görülmüştür [39].

Çeşitli çalışmalar migren profilaksisinin hastaların yaşam kalitesi üzerine olan etkisini araştırmıştır. SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği kullanılarak yapılan çalışmalar, en az 6 aylık koruyucu tedavi sonrasında skorlarda anlamlı değişiklikler olduğunu göstermiştir [40].

2.2.7.1. Akut Tedavi

2008 yılında yapılan Türkiye Baş Ağrısı Prevalans çalışması verilerine göre migren hastalarının %80,6'sı akut atak tedavisi almaktadır. Bu hastalarda basit analjezik kullanımı %19,3, kombine analjezik kullanımı %15,8, NSAİ ilaç kullanımı %41,1, ergotamin kullanımı %14,5, triptan kullanımı ise %2,9 oranındadır. Analjezik kullanımına bağlı sürekli baş ağrısı yaşayanların oranı ise %8,2 olarak bulunmuştur. Bu hastaların yarısından fazlası şiddetli ve ayda 4'den fazla atak yaşamakta fakat sadece %5 kadarı profilaksi almaktadır [41]. Bu veriler, ülkemizde migren profilaktik tedavisinin gereğinden az, atak tedavisinin ise gereğinden sık verildiğini ortaya koymaktadır. Migren ataklarının sıklığı ne olursa olsun, atak tedavisi çoğu kez gerekmektedir fakat analjezik aşırı kullanım baş ağrısı gelişme riski nedeniyle haftada iki veya daha az atakta uygulanması daha uygundur.

Atak tedavisinde kullanılan ilaçlar non-spesifik ve spesifik migren ilaçları olarak başlıca iki gruba ayrılabilir.

Non-spesifik ilaçlar; basit analjezikler, kombine analjezikler (kafein veya kodein kombinasyonları), NSAİ ilaçlar, nöroleptik ilaçlar, antiemetikler, steroidler ve opioidlerdir. Spesifik ilaçlar ise ergo grubu ilaçlar (ergotamin tartarat içeren ilaçlar) ve triptan grubu ilaçlar olarak iki gruba ayrılır. Atak tedavisi kişisel özellikler, ağrının özellikleri, atağın ağrı dışı özellikleri göz önünde bulundurularak mutlaka kişiselleştirilmelidir [40].

Akut tedavide amaçlanan iyiliği her hastada her yönüyle sağlayan bir ilaç henüz yoktur. Kullanılan ilaç hangi gruptan olursa olsun, atak ne kadar erken iyileştirilmeye çalışılırsa başarı şansı o denli yüksek olur. Tüm oral preparatların gastrointestinal yoldan emilimi için zamana ihtiyaç vardır. Akut atak tedavisi öncesi verilen bir antiemetik ilaç ile emilim artırılabilir. Triptanlar diğer ilaçlara göre daha hızlı emildikleri için doğrudan kullanılabilirler. Daha hızlı etki başlangıcı istenen durumlarda ise intranazal, subkutan formu olan preparatlar denenebilir. Akut tedavi ilaçlarının etkinliğini ölçmede kullanılan ölçek, uzun süreli iyilik halidir. Bu da ilaç alımından 2-4 saat sonra oluşan iyilik halinin yeni bir atak olmaksızın en az 24 saat sürmesidir [42].

Basit analjezik ilaçlar yan etki bakımından en masum, fakat etkinliği en düşük olan ilaçlardır. Hafif şiddette migren ataklarında kullanılabilirler. NSAİ ilaçların etkinliği daha yüksek olmakla birlikte gastrointestinal yan etki riskleri daha fazladır. Ergotaminlerin kronik kullanımında yan etkileri yaşamı tehdit edici

olabilmektedir. Triptanlar ise komplike migren, koroner arter hastalıkları ve kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar dışında güvenle kullanılabilirler.

Basit analjezikler

Parasetamol veya metamizol gibi antiinflamatuvar etkisi olmayan basit analjezikler; hafif migren ataklarında kullanılabilirler. Bu nedenle akut tedavide öncelikli olarak seçilecek ilaçlardan değildirler. Gebelik, gastrointestinal problem varlığı veya diğer grup ilaçlara allerji gelişmesi durumunda daha öncelikli hale gelirler. Akut atak sırasında; 1000 mg ve üzerindeki dozlarda, bir defada veya gerekirse 2 saat sonra yinelenerek kullanılması önerilmektedir [43].

Kombine analjezikler

Kombine analjezikler, migren atağının hafifletilmesinde basit analjeziklere göre daha etkilidir fakat ilaç aşırı kullanım başağrısına yol açma potansiyelleri daha yüksektir. Ülkemizde bulunan ve sık kullanılan kombinasyonlar

‘parasetamol + kafein’, ‘parasetamol + propifenazon + kafein’, ‘metamizol + kafein’, ‘propifenazon + kafein’, ‘metamizol + kafein’, ‘asetilsalisilik asit + parasetamol + kafein’ kombinasyonlarıdır [43].

Aspirin ve Nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar

Akut tedavide en çok kullanılan ilaç grubudur. NSAİ ilaçların, akut tedavide özellikle hafif ve orta şiddette olan migren ataklarında etkin oldukları kanıtlanmıştır. Şiddetli ataklarda ise etkinlikleri daha azdır. Etkinliği artırmak için genellikle metoklopramid gibi bir antiemetik ilaçla birlikte verilmektedir. Migren atağının ancak erken döneminde alındıklarında etki gösterirler, auralı migrende veya prodrom bulguları belirgin iken verildiklerinde en iyi etkiyi

göstermektedirler. Az ya da çok gastrointestinal yan etkileri bulunması nedeniyle, mide veya duodonal ülseri olan hastalarda kullanımları sakıncalıdır.

Asetilsalisilik asit ile yapılan plasebo kontrollü, çift kör randomize, çok merkezli bir çalışmada, tek doz 1000 mg tableti verilmesi ile 2 saat sonra yanıt oranı % 55 olarak bulunmuş iken, plasebo grubunda bu oran %36,8'dir. 2 saatte tam iyilik durumu ise 1000 mg asetilsalisilik asit alan grupta % 29, plasebo alan grupta ise %16,7'dir [44].

Bir defada alınmak üzere etkin dozlar; asetilsalisilik asit 1000 mg, naproksen sodyum 550-1100 mg, ibuprofen 400-800 mg, diklofenak potasyum 50-100 mg, flurbiprofen 200 mg olarak uygulanmaktadır.

Ergot alkaloidleri

Ülkemizde bulunan ergotamin oral preparatlarının tümü kafein kombinasyonlu ilaçlardır. Ergotamin migren için spesifik bir ilaçtır fakat sadece tedavide agonist etkinin gerektiği 5-HT₁ reseptörlerine spesifik değildir. 5-HT₁ yanında 5-HT₂ reseptörlerine de bağlanır ve bu yüzden vazokonstriksiyon gibi istenmeyen yan etkiler meydana gelir. Gerek periferik damar daraltıcı etkisi, gerek ilaç kötüye kullanımın kolay gelişmesi nedeniyle, migren atak sıklığı fazla olan hastalarda kullanımı sakıncalıdır [43].

Triptanlar

Migren atak tedavisinde kullanılan spesifik ilaç grubundandır ve 5-HT_{1B/1D/1F} reseptörlerine selektif agonistik etkileri bulunduğu için, ergotaminin sebep olduğu periferik damar daraltıcı etkisi bulunmamaktadır. Aynı zamanda ergotamine göre oldukça yüksek düzeyde emilim oranına sahiptirler. Ancak

triptanlar da sık ataklarda kolayca kötüye kullanım geliştirebilecekleri için sık kullanımı sakıncalıdır.

Ülkemizde bulunan triptan preparatları; _‘sumatriptan‘‘ (subkutan enjeksiyon, nazal sprey, 50-100 mg tablet), _‘zolmitriptan‘‘ (2,5 mg yutulan ve 2,5 mg ağızda eriyen tablet), _‘naratriptan‘‘ (2,5 mg tablet), _‘eletriptan‘‘ (40 mg tablet), _‘fravotriptan‘‘ (2,5 mg tablet) ve _‘rizatriptan‘‘ (10 mg ağızda eriyen tablet) olarak sıralanabilir.

Triptanlar, NSAİ ilaçlar gibi migren atağının sadece erken evresinde değil, tüm evrelerinde etkili olurlar. Yüksek emilim oranına sahip olmaları nedeniyle öncesinde antiemetik kullanımına genellikle gerek yoktur. Tüm triptan preparatlarında %20-25 oranında göğüste sıkışma hissi, sersemlik, fenalık hissi gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bu yan etkilerin en az görüldüğü triptan formu ise fravotriptandır. Triptanların akut atak sırasında verilmesiyle ağrıda 2 saat içinde iyileşme olur, ağrı ilerleyen saatlerde tekrarlırsa doz bir kez daha tekrarlanabilir. Triptanların koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon ve komplike migreni olan hastalarda kullanımı sakıncalıdır.

Sumatriptan + Naproksen

Sumatriptan ve naproksen sodyumun tek başına kullanımlarına göre daha yüksek etkinliğe sahip bir preparattır, yalnızca triptan kullanıldığında etkili yanıt alınamayan veya ağrı sırasında allodinin eşlik ettiği olgularda seçilebilir. Sumatriptan 85 mg ve naproksen sodyum 500 mg içeren kombinasyonu mevcuttur.

Tablo 3. Migren atak tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaçlar	Endikasyon	Dozu	Uyarılar/kontrendikasyonlar
<u>NSAİ İlaçlar</u> Parasetamol Asetilsalisilik asit İbuprofen Naproksen Diklofenak Dekstroketoprofen trometamol Metamizol	Tüm primer başağrılarında (küme, SUNCT hariç)	1000 mg 1000 mg 200-800 mg 500-1000 mg 50-100 mg 25 mg 1000 mg	Böbrek ve/veya karaciğer hastalıkları, kanama hastalıkları, peptik ülser, ilaç aşırı kullanım başağrısı riski, hipotansiyon, agranülositoz
<u>Triptanlar</u> Sumatriptan Zolmitriptan Naratriptan Rizatriptan Eletriptan Frovatriptan	Migren ve küme başağrısı atakları	50-100 mg (oral), 6 mg (s.c), 20 mg (nazal) 2,5 mg 2,5 mg 10 mg 20-40 mg 2,5 mg	Göğüs ağrısı, bulantı, distal parestezi, kontrolsüz HT, iskemik kalp, beyin damar, periferik damar hastalığı, gebelik, laktasyon, 18 yaş altı (sumatriptan nazal formu hariç), 65 yaş üstü, şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliği, ilaç aşırı kullanım başağrısı riski
<u>Ergot Alkaloidleri</u> Ergotamin tartarat (parasetamol ve kafeinle farklı kombinasyonlarda)	Migren atağı	0,25-1 mg	Bulantı, kusma, parestezi, kontrolsüz HT, iskemik kalp, beyin damar, periferik damar hastalığı, gebelik, laktasyon, 18 yaş altı (sumatriptan nazal formu hariç), 65 yaş üstü, ilaç aşırı kullanım başağrısı riski
<u>Antiemetikler</u> Metoklopramid Domperidon	Migren atağı Migren atağı	10-20 mg (oral), 10 mg(im, iv) 10 mg (oral, max 20-30 mg)	Diskinezi riski, laktasyon ve çocukluk ve çağında verilmez. Çocukluk çağında verilebilir.

2.2.7.2. Koruyucu tedavi

Koruyucu tedavi önleyici, kısa süreli veya idame tedavi şeklinde düzenlenebilir. Önleyici tedavi egzersiz veya seksüel aktivite gibi ataklara yol açan sebepler varlığında verilmektedir. Hastalar öncelikle baş ağrısı ataklarına yol açan aktivite ve maruziyetin azaltılması konusunda bilgilendirilir. Sonrasında düşük doz indometazin egzersiz ilişkili bir migren atağında kullanılabilir. Kısa süreli koruyucu tedavi ise hastaların provakatif faktörlere (menstruasyon, yüksek rakım gibi) maruziyet süresine göre kullanılabilir, bu hastalar maruziyet boyunca veya sadece öncesinde günlük medikasyon ile tedavi edilebilir. Örneğin, menstruasyon öncesi nonsteroidal antienflamatuar ilaçların veya triptanların 3-5 gün arasında kullanımı menstruasyon ile ilişkili migren gelişimini engelleyebilir. İdame koruyucu tedavi ise hastaların tedavinin devamına ihtiyaç duyması durumunda kullanılmaktadır [40].

Yakın zamanda ABD, Kanada ve Avrupa yönergeleri, migren koruyucu tedavisinin hangi koşullar altında verilebileceğini ortaya koymuştur [45-50]:

- I. Rekürren migren ataklarının, akut tedavilerin kullanımı ve yaşam tarzı modifikasyonuna rağmen hastanın hayat kalitesini etkilemesi
- II. Kronik migrene neden olan sık baş ağrısı ataklarının var olması (Ayda 4 veya daha fazla atak olması veya ayda 8 veya daha fazla günün baş ağrısı ile geçmesi)
- III. Akut tedavilerin fazla kullanımı, tedavi başarısızlığı veya yan etki mevcudiyeti veya akut tedavilerin kontrendike olması

- IV. Hastanın tercihi, yani, mümkün olan en az sayıda akut baş ağrısı atağı isteği
- V. Hemiplejik migren, beyinsapı auralı migren, sık ve uzamış aura semptomları veya migrenöz enfarkt varlığı

Eğer migren ataklarının sıklığı ve baş ağrısı ile geçen gün sayısı, 3 ay boyunca en az % 50 oranında azalmış ise, koruyucu tedavinin başarısından söz edilebilir. Migren koruyucu tedavisinde kullanılabilecek pek çok ilaç seçeneği mevcuttur. Antiepileptik ilaçlar, antidepresanlar, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, serotonin antagonistleri, botulinum nörotoksini ve riboflavin, magnezyum gibi diğer ilaçlar koruyucu tedavi seçenekleri arasındadır. Bir ilaç seçilirken etkinliği, yan etki profili, hastanın tercihi ve komorbid durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Seçilen ilaç en iyi yarar-risk oranına sahip olmalı ve mümkünse yan etki profilinden dahi yararlanılmalıdır. Zayıf bir hastada kilo alımına yol açan trisiklik antidepresanlar gibi ilaçların seçimi faydalı olurken, topiramet gibi kilo kaybına yol açan ilaçlardan kaçınılmalıdır. İnsomniası olan hastalarda trisiklik antidepresanların sedasyon etkisinden faydalanılabilir.

Tablo 4. Migrene eşlik eden hastalıklar

<u>Kardiyovasküler</u> Angina, miyokard enfarktüsü Atrial septal defekt Mitral valv prolapsusu Patent foramen ovale (auralı migren)	<u>Nörolojik</u> İnme Epilepsi Fibromiyalji Pozisyonel vertigo Huzursuz bacak sendromu
<u>Psikiyatrik</u> Bipolar hastalık Depresyon Yaygın anksiyete bozukluğu Panik bozukluğu	<u>Gastrointestinal</u> İrritabl barsak hastalığı Peptik ülser <u>Diğer</u> Allerji Astım

Koruyucu tedavi düzenlenmesinin temel ilkeleri

Koruyucu tedavi düzenlenirken dikkat edilmesi gereken bazı hususlar bulunmaktadır:

- I. Seçilen ilacın düşük dozu ile başlanmalı, terapötik yanıt alınana kadar doz yavaşça artırılmalıdır, doz artışı sırasında yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.
- II. İlaç seçiminde komorbid hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.
- III. Aşırı kullanılan, atakları tetikleyici ve birlikte veya varolan hastalıklardan dolayı kontrendike olan ilaçlardan kaçınılmalıdır.
- IV. Verilen her ilaç yeterli süre denenmelidir. Tam bir terapötik değerlendirme için, bir tedaviye verilen maksimum yanıttan sonra 2-6 ay izlenmelidir. Başarı, atak sıklığı veya baş ağrısı ile geçen günlerde % 50'lik bir azalma veya akut ilaçlara iyi yanıt verilmesi olarak tanımlanmaktadır.
- V. Doğurganlık çağındaki bir kadının muhtemel riskleri fark ettiğinden ve gebelik öncesi ve sırasında muhtemel önleyici ilaçlardan kaçınacağından emin olunmalıdır.
- VI. Uyumunu en üst düzeye çıkarmak için, hastalar bakımlarına dahil edilmelidir. Belli bir tedavinin mantığını, ne zaman ve nasıl kullanılacağını ve olası advers olayların olasılığı tartışılmalıdır. Hastalara gerçekçi hedefler koyulmalıdır.

VII. Yan etkiler konusunda gerçekçi olunmalıdır. Çoğu kendiliğinden sınırlandırılmış ve doza bağımlıdır ve hastalar yeni bir ilaç başladığında gelişebilecek erken olayları tolere etmeye teşvik edilmelidir.

Monoterapi tedavinin ana amacı olmakla birlikte, eşlik eden hastalığın avantajlarından yararlanılarak her iki hastalığı tek bir ilaçla tedavi edebilirken; iki hastalığın tedavisinde tek bir ilaç kullanmak konusunda bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Tek bir ilaç vermek iki farklı hastalığı optimal biçimde tedavi edemeyebilir veya hastalıklardan biri yeterince tedavi edilebilirse de ikinci hastalık için daha yüksek veya daha düşük bir doz gerekebilir. Bu nedenle ikinci hastalığın yeterince tedavi edilememe riski vardır. İlaç etkileşimleri ve advers olayları önlemek, çoklu ilaç kullanımındaki ana hususlardan biridir. Politerapi her hastalığın durumuna göre terapötik ayarlamaları mümkün kılabilir. Örneğin trisiklik antidepresan ilaçlar sıklıkla migren ve depresyon birlikteliği olan hastalarda tercih edilmektedir [51]. Bununla birlikte, depresyon tedavisinde kullanılan daha yüksek trisiklik antidepresan dozları, daha fazla sayıda yan etki ile ilişkili olabilmektedir. Daha iyi bir yaklaşım ise, depresyonu selektif serotonin geri alım inhibitörleri veya selektif norepinefrin geri alım inhibitörleri ile; migreni ise bir antiepileptik ilaç ile tedavi etmektir. Migren ve epilepsi hem topiramate, hem valproik asit gibi antiepileptik ilaçlar ile tedavi edilebilir. Bireylerin birden fazla hastalığı olması; bazı durumlarda belirli tedavi protokollerini kontrendike duruma getirebilir. Örneğin, migreni ve depresyonu olan hastalarda beta bloker ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır; trisiklik antidepresanlar ve nöroleptik ilaçlar nöbet

eşliğini düşürebileceği için migren ve epilepsisi olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Hastalarda öncelikle monoterapi tercih edilmesine rağmen, genellikle istenen terapötik etki sağlanamaz ise koruyucu ilaçları kombine etmek gerekebilir. Antidepresan ilaçlar genellikle beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte kullanılırken, topiramat ve valproik asit kombine edilebilir veya diğer ilaçlar ile birlikte verilebilir.

Koruyucu tedaviyi durdurma protokolleri

Koruyucu migren tedavisi şu durumlarda durdurulmalıdır:

- I. Hasta tolere edemeyeceği ilaç yan etkisi veya şiddetli bir ilaç reaksiyonu geliştirmiştir.
- II. Koruyucu ilaç 2 aylık tedavi sonrası parsiyel bir etki dahi göstermemiştir ve akut tedavi ilacının aşırı kullanımı söz konusu değildir.
- III. Hasta koruyucu ilaçtan önemli ölçüde fayda görmüştür. Baş ağrıları en az 6 ay boyunca iyi kontrol edilmiş ise, ilaç yavaş yavaş azaltılır veya mümkünse ilaç direk kesilir.

Koruyucu tedavi en az 6 ila 9 ay arasında önerilir. Ancak şu ana kadar koruyucu tedavi kesildikten sonra migren sıklığını araştırmak üzere herhangi bir randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır. Bir çalışmada 818 migren hastası, topiramat tedavisinin etkilerini ve kesildikten sonraki etkileri görmek için 6 ay boyunca topiramat ile tedavi edilmişlerdir [52]. Hastalar 26 hafta izlendikten

sonra randomize bir şekilde hastaların bir kısmı topiramat ile tedaviye devam etmiş, geri kalanında ise topiramat kesilip placebo ilaç kullanılmıştır. Çalışma çift kör olarak yapılmıştır. Migren atağı ile geçen gün sayısındaki ortalama artış, topiramat grubuna göre placebo grubunda daha yüksek oranda bulunmuştur. Placebo grubundaki hastalar, topiramat kullanan gruba göre daha fazla akut atak tedavisi kullanmıştır. Topiramat tedavisi kesildikten sonra migren atağı ile geçen gün sayısı artmasına rağmen, devam eden faydanın varlığı rapor edilmiştir. Bir diğer çalışmada ise flunarizin ve beta bloker kullanan bir hasta grubunda ilaçlar kesildikten sonra, migren ataklarında % 75'lik bir artış olduğu görülmüştür [53]. Bu bulgular koruyucu tedavi kesildikten sonra hastalığın nüks edebileceğini göstermektedir. Hastalar bu konuda uyarılmalı ve atak sıklığının artma riskinden dolayı yakın takip edilmelidir. Hangi faktörlerin sürekli remisyon sağladığı veya nüks riskini artırdığı net bilinmemektedir.

Koruyucu tedavide kullanılan spesifik ajanlar

Migren koruyucu tedavisinde kullanılan spesifik ajanlar ve bu tedavilerin Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) kanıt kılavuzuna göre sınıflandırıldığı tablo aşağıda verilmiştir [40].

Tablo 5. Migren koruyucu tedavisinde kullanılan ilaçlar

<u>Sınıf A</u> <u>Etkinliği kanıtlanmış ilaçlar</u> • <u>Antiepileptik ilaçlar</u> Divalproeks sodyum Sodyum valproat Topiramat • <u>Beta blokerler</u> Metoprolol Propranolol Timolol (b) • <u>Triptanlar (c)</u> Frovatriptan	<u>Sınıf B</u> <u>Muhtemel etkili ilaçlar</u> • <u>Antidepresanlar</u> Amitriptilin Venlefasin • <u>Beta blokerler</u> Atenolol (b) Nadolol (b) • <u>Triptanlar</u> Naratriptan Zolmitriptan
<u>Sınıf C</u> <u>Olası etkili ilaçlar</u> • <u>ACE inhibitörleri</u> Lisinopril • <u>Anjiotensin res. blokerleri</u> Kandesartan • <u>Alfa agonistler</u> Klonidin (b) Guanfasin (b) • <u>Antiepileptik ilaçlar</u> Karbamazepin • <u>Beta blokerler</u> Nebivolol Pindolol (b) • <u>Antihistaminikler</u> Siproheptadin	<u>Sınıf U</u> <u>İlaç kullanımını kısıtlayacak ya da destekleyecek yeterli veri yok</u> • <u>Karbonik anhidraz inhibitörleri</u> Asetazolamid • <u>Antitrombotikler</u> Kumadin • <u>Antidepresanlar(SSRI(SNRI)</u> Fluvoksamin Fluoksetin (b) • <u>Antiepileptik ilaçlar</u> Gabapentin • <u>TCA'lar</u> Protriptilin (b) • <u>Beta blokerler</u> Bisoprolol (b) • <u>Kalsiyum kanal blokerleri</u> Nikardipin Nimodipin Verapamil
<u>Diğerleri</u> <u>Etkisiz olduğu kanıtlanmış ilaçlar</u> Lamotrijin <u>Olası etkisiz ilaçlar</u> Klomipramin (b) Asetabulol (b) Klonazepam (b) Nabumeton (b) Okskarbazepin Telmisartan	

b : Sınıflandırma, orijinal kılavuza ve bu raporda bulunmayan yeni verilere dayanmaktadır.

c : Menstruasyon ile ilişkili migrenin kısa süreli profilaksisinde kullanılır.

Beta Bloker İlaçlar

Beta blokerler, migrenin profilaktik tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır ve migren atak sıklığında % 50'den fazla azalma sağlarlar. Çalışmalar nonselektif bir beta bloker olan propranolol ile selektif bir beta bloker olan metoprololün etkinliğini kanıtlamıştır. Atenolol, bisoprolol, nadolol ve timololün de etkili olduğu düşünülmektedir. İntrinsik semptomimetik etkileri olan asetabulol, alprenolol, pindolol gibi beta blokerler ise migren önleyici tedavisinde etkili değildir.

Beta bloker ilaçların migren tedavisinde kullanımına kontrendikasyon oluşturan durumlar; astım, KOAH, atrioventriküler iletim defekti, Reynoud Hastalığı, periferik vasküler hastalık ve şiddetli diyabetes mellitustur.

Tüm beta blokerler yorgunluk, uyku bozukluğu, kabus görme, depresyon, hafıza bozukluğu ve halüsinasyonlar gibi yan etkilere neden olabilmektedir [54]. Diğer olası yan etkiler ise gastrointestinal semptomlar, egzersiz intoleransı, hipotansiyon, bradikardi ve empotanstır.

Auralı migreni olan bazı hastaların beta blokerlere başladıktan sonra inme geçirdikleri rapor edilmiş olsa da, ne auralı ne de aurasız migreni olan hastalar tarafından bu ilaçların kullanımı konusunda mutlak ya da nispi herhangi bir kontrendikasyon bulunmamaktadır.

Antidepresan ilaçlar

Antidepresanlar farklı etki mekanizmalarına sahip çeşitli ilaç gruplarından oluşmaktadır. Depresyon varlığından bağımsız olarak, baş ağrısı dahil birçok kronik ağrı durumunun tedavisinde yararlıdır. Tedaviye yanıt antidepresan bir etki

için beklenenden daha erken ve daha düşük dozlarda ortaya çıkmaktadır. Hayvan ağrı modellerinde kullanılan antidepresanlar, birlikte uygulandıkları opioidlerin etkilerini güçlendirirler.

Baş ağrısının önlenmesinde klinik olarak etkili olan antidepresanlar ya nörepinefrin veya 5-hidroksitriptamin (5-HT) geri alımını engeller ya da 5-hidroksitriptamin-2 (5-HT₂) reseptörlerine antagonistik etkide bulunurlar.

Trisiklik antidepresanlar: TCA'lar migrenin koruyucu tedavisinde sık kullanılan ilaçlardır, fakat sadece bir trisiklik antidepresan ilacın (amitriptilin) migreni önlemede etkinliği kanıtlanmıştır. Trisiklik antidepresan ilaçlar için doz aralığı geniştir ve bireyselleştirilmesi gerekmektedir. Eşlik eden depresyonu olan hastalarda, altta yatan depresyonu da tedavi etmek için bu ilaçların daha yüksek dozlarını vermek gerekebilir.

Amitriptilin ve doksepin sedasyona yol açarlar. Bu ilaçlara gece yatmadan önce düşük dozda başlanmaktadır. Fakat protriptilin uyarıcı etkilere sahip olduğu için sabah saatlerinde verilmesi tavsiye edilmektedir.

Kullanılan TCA hastada fazla sedatif etki yapmış ise, üçüncül bir TCA (amitriptilin, doksepin gibi) ikincil bir TCA'ya (nortriptilin, protriptilin gibi) değiştirilebilir.

TCA kullanımında yan etkiler sık grlmektedir. Antimuskarinik yan etkiler arasında ağız kuruluğu, ağızda metalik tat, epigastrik rahatsızlık, kabızlık, konfüzyon, taşikardi, çarpıntı, bulanık görme ve üriner retansiyon sayılabilir. Diğer yan etkiler ise kilo alımı, ortostatik hipotansiyon, refleks taşikardi, QT aralığında uzama, nöbet eşiğinde azalma ve sedasyondur. Yaşlı hastalarda

konfüzyon ve deliryuma neden olabilir. Bu ilaçların antimuskarinik ve antiadrenerjik etkileri, özellikle yaşlı hastalarda kardiyak iletim anormallikleri için risk artışına sebep olabilir, bu yüzden yaşlı hastalarda daha dikkatli kullanılmalıdır.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin nörepinefrin geri alım anhibitörleri (SNRI)

Migren koruyucu tedavisinde SSRI'ların ve diğer antidepresanların kullanımı konusu karmaşıktır ve genel olarak az bilgi mevcuttur. Bir çalışmada plaseboya nazaran fluoksetin kullanımının açık bir yararı olmadığı belirtilmiştir [54].

Plasebo kontrollü çalışmalarda etkisiz olduğu gösterilen diğer antidepresanlar ise klomipramin ve sertralindir. Diğer antidepresan ilaçlar için ise sadece plasebo kontrollü olmayan veya açık çalışmalar mevcuttur.

Komorbid depresyonu olan hastalarda, TCA'lara göre tolerans profili daha üstün olduğu için SSRI'lar tercih edilebilir. En sık görülen yan etkileri ise cinsel işlev bozukluğu, anksiyete, sinirlilik, uykusuzluk, yorgunluk, terleme, titreme, anoreksi, bulantı, kusma ve baş dönmesidir. SSRI ve TCA kombinasyonu ise refrakter depresyon tedavisinde ve bazı dirençli migren vakalarında faydalı olabilmektedir.

Seçici bir serotonin ve nörepinefrin geri alım inhibitörü olan venlefaksin migren koruyucu tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir [55]. Yan etki olarak uykusuzluk, sinirlilik, midriazis ve nöbetler görülebilir.

Tablo 6. Migren koruyucu tedavisinde kullanılan beta blokerler ve antidepresanlar

<u>Sınıf ve ajan</u>	<u>Günlük Doz</u>	<u>Yorumlar</u>
<u>Beta Blokerler</u>		
Atenolol	50-200 mg	Günde 1 veya 2 doz kullanılır, propranolole göre daha az yan etkisi mevcuttur.
Metoprolol	100-200 mg	Kısa etkili formu günde 2 kez, uzun etkili formu günde 1 kez kullanılır.
Nadolol	20-160 mg	Günde 1 kez kullanılır, uzun yarı ömürlü, propranolole göre daha az yan etkisi vardır.
Propranolol	40-240 mg	Kısa etkili formu günde 2-3 kez, uzun etkili formu günde 1 kez kullanılır.
Timolol	20-60 mg	Günde 2 kez kullanılır, kısa yarı ömrü vardır.
<u>Antidepresanlar (tersiyer aminler)</u>		
Amitriptilin	10-200 mg	Yatmadan önce 10 mg ile başlanır.
Doksepin	10-200 mg	Yatmadan önce 10 mg ile başlanır.
<u>Sekonder aminler</u>		
Nortriptilin	10-150 mg	Yatmadan önce 10 mg ile başlanır, uykusuzluk olursa sabah erken saatte verilebilir.
Protriptilin	5-60 mg	Sabah 5 mg ile başlanır.
<u>SNRI</u>		
Venlefansin	75-225 mg	Sabah 37,5 mg ile başlanır.

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Verapamil, nimodipin, nikardipin, diltiazem gibi seçici olmayan kalsiyum kanal blokerlerinin iyi tasarlanmış klinik çalışmalarda plaseboya üstünlük

göstermedikleri bulunmuştur. Bu yüzden kalsiyum kanal antagonistleri migren profilaksisinde önerilmemektedir.

Antiepileptik İlaçlar

Antiepileptik ilaçlar iyi yürütülen plasebo kontrollü çalışmalar ile migren koruyucu tedavisinde daha çok önerilmeye başlamıştır.

Gabapentin

Gabapentinin 1800-2400 mg doz aralığında, plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada etkinliği gösterilmiştir. Bir Cochrane çalışması dahil olmak üzere yapılan son çalışmalarda klinik uygulamaya yönelik olarak gabapentinin migren profilaksisi için daha ileri değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır [56].

Silberstein ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gabapentinin sürekli doza bağlı maruziyetini sağlayan bir ön ilaç olan gabapentin enakarbilin randomize çift kör plasebo kontrollü çalışması yürütülmüştür. Aktif tedavi ile plasebo arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır [57].

Valproik asit

Basit bir 8 karbonlu, 2 zincirli yağ asididir. Divalproeks sodyum; valproik asit ve sodyum valproatın bir kombinasyonudur. Birkaç ardışık randomize plasebo kontrollü çalışma günde 500 mg'dan 1500 mg'a kadar değişen dozlarda, %43 ila %48 arasında tedavi yanıtı olduğunu doğrulamıştır. Uzatılmış salınımlı (ER) divalproeks sodyumun migreni önlemede etkili olduğu gösterilmiş ve bu formülasyon ile uyum ve yan etki profili açısından daha olumlu olacağı düşünülmüştür.

2000 yılında AAN kılavuzunda yayınlanan 12 haftalık bir plasebo kontrollü çift kör randomize çalışmada, uzatılmış salınlı (ER) divalproeks sodyumun tedaviye bağlı gelişen advers olaylar bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık olmaksızın üstün olduğu gösterilmiştir [58].

Çoğu baş ağrısı çalışmasında divalproeks sodyum ve sodyum valproat kullanan hastalarda plasebo kullanımına göre daha fazla advers olay bildirilmemiştir. Bununla birlikte, kilo alımı divalproeks sodyumun uzun süreli kullanımı ile sık olarak gözlemlenmiştir. Bulantı, kusma ve diğer gastrointestinal problemler en sık karşılaşılan yan etkiler olmakla birlikte, insidansı özellikle 6 aylık kullanımdan sonra azalmaktadır. Tremor ve alopesi ilerleyen dönemlerde gelişebilmektedir. Bu ajanlarla tedavi edilen hastalarda pankreatit, karaciğer yetmezliği, teratojenite, trombositopeni ve diğer kan diskrazileri açısından dikkatli takip gerekir. Nöral tüp defekti gibi teratojen etkiler yanında, FDA tarafından gebelikte valproik asit içeren ilaçlar kullanan annelerin çocuklarında azalmış IQ skorlarına neden olabileceğini belirten bir uyarı yayınlanmıştır. Valproik asit içeren ilaçların gebelerde migren profilaksisinde kullanılması kontrendikedir. Aynı zamanda, doğurganlık çağındaki kadınlarda sodyum valproat ve ilgili tüm ilaçların dikkatli kullanılması gerekmektedir. Hiperandrojenizm, polikistik over sendromu ve obezite valproik asit kullanan epilepsili genç kadınlarda da endişe kaynağı olmaktadır.

Valproik asit kullanımında mutlak kontrendikasyonlar gebelik ve hepatik bir bozukluk ve pankreatit öyküsüdür. Diğer kontrendikasyonlar ise trombositopeni, pansitopeni ve kanama bozukluklarıdır.

Topiramat

Topiramat ve divalproeks sodyum; migrenin profilaktik tedavisinde FDA onayına sahip olan iki antiepileptik ilaçtır. Çok sayıda çalışma topiramatin günde 50 mg ila 200 mg doz aralığında kullanıldığında, migren profilaksisinde etkili olduğunu bildirmektedir. Etkinliği amitriptilin ile karşılaştırılabilir [59].

Topiramat kullanımında en sık görülen yan etki paretezilerdir. Diğer sık görülen yan etkiler ise konsantrasyon ve hafıza problemleri, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, diyare, böbrek taşı oluşumu, kilo kaybı, tad bozukluğu ve karın ağrısıdır. Migren çalışmalarında vücut ağırlığı topiramat 50 mg alan grupta ortalama %2,3, 100 mg alan grupta %3,2 ve 200 mg alan grupta ise %3,8 oranında azalmıştır. Topiramat kullanımı ile böbrek taşı oluşabilir, bildirilen oran yaklaşık olarak %1,5 olarak bildirilmiştir. Bu da genel popülasyona göre riskin 2 ila 4 kat arttığını göstermektedir. Çok nadiren görülen bir diğer yan etki ise sekonder açı kapanması glokomu ile ilişkili akut miyopidir.

2011 yılında FDA tarafından, gebelik sırasında topiramat ile tedavi edilen kadınların bebeklerinde yarık damak ve dudak gelişme riskinin artabileceği konusunda uyarıda bulunulmuştur. Bu yüzden topiramat gebelikte D kategorisine yerleştirilmektedir.

Lamotrijin

Açık etiketli çalışmalar lamotrijinin sık ve uzamış auralı migren atakları olan hastaların tedavisinde belli bir role sahip olabileceğini öne sürmesine

rağmen, aurasız migrende plasebo kontrollü bir çalışmanın sonuçları negatif bulunmuştur [60].

Tablo 7. Migren koruyucu tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçlar ve kalsiyum kanal blokerleri

<u>Sınıf ve ajan</u>	<u>Günlük doz</u>	<u>Yorumlar</u>
• <u>Selektif kalsiyum kanal blokerleri</u> Verapamil	120-480 mg	Günde 2 veya 3 doz, 80 mg ile başlanır, sürekli salınımlı formu günde 1 veya 2 kez verilebilir.
Flunarizin	5-10 mg	Gece yatmadan verilir, en sık yan etkisi kilo alımıdır.
• <u>Selektif antiepileptik ilaçlar</u> Karbamazepin	600-1200 mg	Günde 3 kez verilir. Gece yatmadan 15-25 mg ile başlanır, her hafta 15-25 mg artırılabilir. Kilo kaybı yapabilir.
Gabapentin	600-3600 mg	
Topiramat	50-200 mg	
Valproat/divalproeks sodyum	500-2000 mg	250-500 mg ile başlanır, valproik asit düzeyi ile takip edilir. Maksimum doz 60 mg/kg/gündür.

Diğer İlaçlar

Migrenin profilaktik tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin 2 reseptör antagonistleri, histamin, antihistaminikler, lökotrien reseptör antagonistleri, aspirin ve diğer nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar, şifalı otlar ve vitaminlerdir.

ACE inhibitörleri ve anjiotensin 2 reseptör antagonistleri

ACE inhibitörü olan lizinoprilin migren profilaksisindeki etkisini göstermek için yapılan plasebo kontrollü çift kör randomize bir çalışmada; plaseboya göre lizinopril kullanan grupta baş ağrılı gün sayısının % 50 oranında azaldığı bulunmuştur [61].

Başka bir plasebo kontrollü çift kör çalışmada anjiotensin 2 reseptör antagonisti olan kandesartanın migren profilaksisindeki yeri araştırılmıştır. 12 haftalık bir periyotta baş ağrısı ile geçen ortalama gün sayısı plasebo grubunda 18,5 gün iken kandesartan kullanan grupta 13,6 gün olarak bulunmuştur. Advers olayların sıklığı her iki grupta benzerdir [61].

Propranolol ile yapılan bir başka randomize üçlü çift kör plasebo kontrollü çalışma ise kandesartanın koruyucu tedavideki etkinliğini doğrulamıştır. Kandesartan propranololden daha az etkili değildir. Tedaviye cevap veren hastaların oranı plaseboya kıyasla, kandesartan ve propranolol grubunda anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Günlük 16 mg kandesartanın, günlük 160 mg propranolole benzer etkisi olduğu sonucuna varılmıştır [62].

Histamin, antihistaminikler ve lökotrien reseptör antagonistleri

Histamin

3 adet faz 2 tek merkezli çalışma; migren koruyucu tedavisinde histaminin etkili olduğunu göstermektedir [63]. N-metil histaminin haftada 1 mg'dan 10 mg'a kadar olan dozlarının subkutan enjeksiyonu, plasebo ile karşılaştırıldığında başlangıçtan itibaren atak sıklığını azaltmıştır. Histamin 12 haftalık vizitler boyunca migren sıklığı, şiddeti ve süresini; plaseboya göre istatistiksel olarak

anlamalı ölçüde azaltmaktadır. Enjeksiyon bölgesindeki geçici kaşıntı bildirilen tek yan etkisidir.

Siproheptadin

5-HT₂, histamin H₁ ve muskarinik kolinerjik reseptörlere antagonistik etkisi olan siproheptadin çocuklarda migrenin profilaktik tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. 4 mg'lık tablet formu mevcuttur. Toplam doz günde 12-36 mg arasında değişir. Günde 2-3 kez, yatmadan önce verilir. Sık görülen yan etkiler sedasyon ve kilo alımıdır; ağız kuruluğu, bulantı, baş dönmesi, ayak bileği ödemi ve diyare ise daha az sıklıkta görülen yan etkilerdir.

Tek bir faz 2 çalışma, migren sıklığı ve şiddetini azaltmada günde 4 mg siproheptadinin; günde 80 mg propranolol kadar etkili olduğunu göstermiştir [64].

Montelukast

Bir faz 1 çalışma, migren ataklarının sıklığında % 50 azalma olan hasta sayısında; günde 20 mg dozda kullanılan montelukastın plasebo ile benzer etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Aspirin ve diğer nonstereoidal antienflamatuar ilaçlar

Migren koruyucu tedavisinde nonsteroidal antienflamatuar ilaçların etkinliği AAN kılavuzunda belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda naproksen sodyum, ketoprofen, flurbiprofen ve mefenamik asidi içeren 10 nonsteroidal antienflamatuar ilacın migreni önlemede ılımlı faydası olduğu gösterilmiştir. Aspirin ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Orijinal kılavuzdan sonra yapılan iki faz 2 çalışmada aspirinin migren profilaksisinde metoprolol kadar etkili olduğu bulunmuştur [31]. Başka bir çalışmada ise günde 100 mg aspirin ve

E vitamini kombinasyonu ile plasebo ve E vitamini kombinasyonu karşılaştırılmış; aspirin ve plasebo tedavileri arasında 12. ve 36. aylarda migren sıklığı ve şiddeti açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır [65].

Tablo 8. Migren koruyucu tedavisinde kullanılan çeşitli tıbbi ürünler

Sınıf ve ajan	Günlük doz	Yorumlar
• ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri Lizinopril Kandesartan	10-40 mg 16-32 mg 400 mg	Pozitif küçük kontrollü çalışma Pozitif küçük kontrollü çalışma
• Riboflavin	300 mg	2 pozitif kontrollü çalışma
• Koenzim Q10	400-600 mg	Tartışmalı kanıt
• Magnezyum sitrat		

Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) antikorları

Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), migren tedavi hedefleri arasında bulunan önemli bir proteindir. CGRP trigeminovasküler sistemde güçlü vazodilatör etkiye sahip olan önemli bir nörotransmitterdir. Migren atakları sırasında salınımı artar ve triptan verilmesi ile düzeyi azalır. Sistemik infüzyonla verilmesi migren ataklarını tetikler. CGRP'yi hedef alan monoklonal antikorlar 2 plasebo kontrollü randomize çalışmada rapor edilmiştir.

ALD-403 bir anti-CGRP IgG1 antikorudur, günde 1000 mg tek doz IV kullanım ile migren koruyucu tedavisinde, herhangi bir güvenlik endişesi olmadan kullanılmıştır [66]. Subkutan olarak, 3 ay boyunca, her iki haftada bir verilen CGRP antikoru olan LY2951742'nin de benzer etkinlik ve tolerabiliteye sahip

olduğu görülmüştür [67]. Bu ajanların ikisi de uzun yarılanma ömrüne sahiptir (sırasıyla 31 ve 28 gün). Sistemik toksisite beklenmeyen bu ajanların faz 3 çalışmalarının artması durumunda tedavide kullanımı daha çekici hale gelecektir.

Sonuç olarak, koruyucu tedavi migren tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Tedaviye koruyucu ilaç eklenmesi ile atak sıklığı azalır ve akut tedaviye yanıt artar. Böylece sağlık hizmetleri kaynak kullanımı azalır ve hastaların yaşam kalitesi önemli ölçüde artar. Migren hastalarının büyük bir kısmının koruyucu tedavi adayı olduğu gösterilmesine karşın, hastaların yalnızca küçük bir kısmı koruyucu tedavi almaktadır. Birçok koruyucu ilaç seçeneği mevcuttur ve bu ilaçlar seçilirken hastaların komorbid tıbbi ve psikolojik hastalıkları da göz önünde bulundurularak tedavi planı yapılmalıdır. Migren koruyucu tedavilerine yanıtı gösteren belirli bir biyolojik belirteç bulunmamaktadır.

2.3 Migren Tedavisinde Uyum

2.3.1. Uyum ve uyumu etkileyen faktörler

İlaç kullanımına olan uyum yani adherens; hasta bakımının çok önemli bir parçasıdır ve klinik hedeflere ulaşmada vazgeçilmezdir. Dünya Sağlık Örgütü ilaç uyumuna ilişkin yayınladığı 2003 yılı raporunda ‘‘uyum etkinliğinin artırılmasının nüfusun sağlığı üzerinde; spesifik tıbbi tedavilerden daha büyük bir etkisi olabileceğini’’ belirtmiştir [68].

Reçete edilen tedavi rejimlerine uyumsuzluk, kronik hastalıkların tedavisinde önemli ve yaygın olarak görülen bir davranışsal sağlık sorunudur.

Tedaviye uyumsuzluk oranları, kronik hastalığı olan erişkinlerde %50'den %60'a, çocuklarda ise %50'den %88'e kadar değişmektedir [69-71]. Reçete edilen tedavi rejimlerine olan uyumsuzluk; hastalık şiddetinde ve nüks sıklığında artışa, daha fazla sağlık hizmeti kullanımına ve suboptimal semptom yönetimine neden olmaktadır [72]. Tedavi rejimini belirlemede klinik karar hastalar tarafından bildirilen semptomlarda iyileşme veya fonksiyonelliğin artmasına göre verilir ve hastanın uyumu hakkında kesin bir bilgi sahibi olmaksızın artış veya değişikliğe neden olur.

Tedaviye olan uyum (adherens) ; _'bir kişinin davranışının tıbbi öneriler ile ne oranda örtüştüğü_' ile ilgilidir. Akut tedavi stratejilerine olan uyum, akut tedavi ilaçlarının ne zaman ve nasıl kullanılacağına yanı sıra, farklı ilaç rejimlerini düzenlemek ve planlamak için gereken bir davranış becerisi gerektirir. Bireyler baş ağrılarının başlangıcını tanıyabilmeli ve uygun NSAİ ilacın uygun dozunu belirlemeyi ve ilaç alma sıklığını izlemeyi öğrenmelidir [73]. Baş ağrılarının önlenmesinde akut stratejilere ek olarak genellikle günlük koruyucu ilaçlar ve biyodavranışsal tekniklerin kombinasyonu gerekir [70]. Profilaktik tedaviler ve davranışsal yaşam tarzı değişikliklerine olan uyumsuzluk; tedavi planını daha da karmaşık hale getirir ve başarılı bir tedavi yanıtı için bilinen engellerdir [72].

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre zayıf ilaç uyumuna yol açan pek çok faktör bulunmaktadır ve sosyoekonomik faktörler, tedavi ile ilişkili faktörler, hastayla ilgili faktörler, sağlık sistemi ve sağlık bakımı ile ilişkili faktörler ve hastalığın durumu ile ilişkili faktörler olmak üzere 5 kategoride ele alınabilir.

Tablo 9. Tedavide uyumu etkileyen faktörler

Kategoriler	Faktörler
Demografik özellikler	Yaş, ırk, cinsiyet, meslek, eğitim durumu, sağlık bilgisi
Hastalık	Hastalık tipi, süresi ve şiddeti, komplikasyon varlığı, hastaneyi kullanma sıklığı, sağlık bakım sunucularından memnuniyet, bakımın kalitesi
Tedavi	İlacın dozu, tipi, başka ilaç varlığı, ilaç temini, tedavinin gerektirdiği diyet, yan etki varlığı
Davranış	Doktor-hasta etkileşimi, hastanın bilgi düzeyi, kavrama durumu, hastalığı ve tedavisi ile ilgili inanışları, bakım sunanın bilgi düzeyi ve inanışları
Ekonomik Özellikler	Ekonomik durum, sağlık sigortası ve sigorta tipi, tedavi ve ilaç fiyatları, hastanın geliri

Uyumsuzluk; hastalarda klinik sonuçların kötü olmasına, morbidite ve mortalitenin artmasına ve gereksiz sağlık harcamalarının artmasına yol açmaktadır. Bu yüzden uyumun doğru yöntemlerle ölçümü son derece önemlidir.

2.3.2. Tedaviye olan uyumun belirlenmesinde kullanılan yöntemler

İlaç tedavisine uyumun objektif olarak belirlenmesi güçtür. Uyumun tanımlanmasında, her biri farklı avantaj ve dezavantajlara sahip doğrudan ve dolaylı yöntemler kullanılmaktadır. İlaç tedavisine uyumun değerlendirilmesinde standart bir yöntem bulunmadığı için çalışmalarda birden fazla yöntem kullanılması önerilmektedir.

Doğrudan yöntemler:

- 1.Kan basıncı düzeyleri
- 2.Üriner atıklar ve yıkım ürünleri
- 3.İlaç metabolitleri
- 4.Markerlar

Dolaylı yöntemler:

- 1.Tedavi sonucu
- 2.Hasta bildirimi
- 3.İlaç sayısı
- 4.Randevulara uyma
- 5.Reçetelerin takibi
- 6.Hekimin görüşü

Dolaylı yöntemlerden olan hasta bildirim yöntemi için geliştirilmiş bazı ölçekler mevcuttur (Örneğin ilaç tedavisine bağlılık/uyum öz etkililik ölçeği, Kısa İlaç Anketi ve Morisky İlaç Uyum Skalası). Ayrıca son zamanlarda teknolojinin gelişmesi ile birlikte eczane ile bağlantılı takip sistemi, elektronik monitor, çipli ilaç kutuları gibi elektronik takip sistemleri oluşturulmuştur [74, 75].

Bizim çalışmamızda, hastaların profilaktik migren tedavisine olan uyumunu değerlendirmek için; dolaylı ve objektif bir yöntem olan ilaç sayımı (tablet sayısı) yöntemi kullanılmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Hastalar

2016-2017 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Genel Nöroloji Polikliniği ve Baş ağrısı Polikliniği'ne başvuran 18 yaş ve üstü hastalar içinden, ICHD-III beta tanı kriterlerine göre migren tanısı almış ve migren için profilaktik tedavi kullanan 80 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Migren baş ağrısı için profilaktik tedavi gereksinimi olmayan, sadece akut atak tedavisi alan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Sekonder baş ağrısı tespit edilen ve çalışma süresi boyunca belirlenen zamanlarda kontrole gelemeyecek ya da irtibat kurulamayacak hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2 Gereç ve yöntemler

Migren tanısı alan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 80 migren hastası çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalardan öncelikle bilgilendirilmiş onam formu alınmış, sonrasında ekteki _‘Migren hasta izlem formu‘na göre ayrıntılı klinik bilgi alınmıştır (EK1).

İlk görüşmede hastalara bu forma göre yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, medeni hali, hastalık süresi, migren atak sıklığı, kronik migren varlığı, baş ağrısı süresi, baş ağrısını tetikleyen ve hafifleten sebepler, aura ve/veya prodrom varlığı, eşlik eden hastalık varlığı, uyku düzeni, geçirilmiş ameliyat veya ciddi hastalık, sigara kullanımı, egzersiz ve diyet uyumu, günlük kullanılan toplam ilaç sayısı,

kullanılan migren ilaçları ve her ilaç için bir haftalık toplam doz sorularak kaydedilmiştir.

Hastaların nörolojik muayenesi yapılarak, anormal bulgu varsa kaydedilmiştir. Aynı zamanda her hastada GON ve tetik nokta hassasiyeti varlığına bakılmıştır. Hastalara aynı görüşmede ekte verilen Beck Anksiyete ve Depresyon Ölçeği uygulanarak, elde edilen skorlar kaydedilmiştir (EK2). İlk görüşmeden bir hafta sonra hastalar ile tekrar görüşme yapılarak ilaç kutusunda bulunan ilaç sayısı öğrenilmiştir. Aynı görüşmeler bir hafta aralıklar ile üç kez daha tekrarlanmış ve hastaya her seferinde ilaç kutusunda bulunan ilaç sayısı sorulmuştur. Bu süreçte hastanın ilaç dozunda herhangi bir oynama mevcut ise, bu oynamanın sebepleri öğrenilmiş ve kaydedilmiştir. Bu sebepler arasında; ilaç alımının unutulması, evden ilaçsız çıkma, ilaç yan etkisi sebebi ile almama, ilacın bitmesi, direktifleri yanlış anlama, ilaçları yutmakta güçlük, ilacın gerekliliği hakkında şüphe duyma, ilaç kullanım şeklinin zor olması, ilaç almayı sevmeme gibi sebepler bulunmaktadır ve eğer bunların dışında bir sebep varsa kaydedilmiştir (EK3).

Nörolojik muayeneler ve formların doldurulması aynı hekim tarafından yapılmıştır.

Hastaların 1 ay boyunca her hafta kontrole gelmeleri sağlanmış, kontrole gelemeyeceğini beyan eden hastalarla ise telefonla görüşülmüştür.

Hastaların migren baş ağrısı için kullanmış oldukları ilaçların haftalık dozu hesaplanıp kaydedilmiştir. Hastaların 1 ay boyunca her hafta için ayrı ayrı dozlarının hesaplanmasının nedeni ise; bazı hastalarda tedaviye ilk başladığında

düşük dozda başlanıp artırma şeklinde titre edilmesi ve bazen de ilacın dozunun yetersiz olduğunun düşünüldüğü durumlarda dozunun artırılma gerekliliği idi.

Bu yüzden hastaların her hafta kullanmış oldukları doz sayıları, her hafta için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Böylece hastalar daha kısa aralıklarla daha düzenli olarak takip edilebilmiştir. Bu süreçte eğer hastaların ellerinde artan ilaç olduysa, ilaç almama sebepleri ayrı ayrı sorgulanmıştır.

3.3 İstatistiksel yöntemler

Verilerin analizi IBM SPSS 23,0 paket programında yapıldı. Hastaların demografik verilerini değerlendirirken tanımlayıcı ve sıklık değerlendirilmeleri kullanıldı. _‘Tedaviye uyumlu grup‘ ile _‘tedaviye uyumsuz grup‘ların yaş, cinsiyet, meslek, medeni hal, eğitim durumları, hastalık süresi, günlük kullanılan toplam ilaç sayısı, günlük kullanılan migren ilaç sayısı, kullanılan migren ilacı, baş ağrısı süresi, aylık baş ağrısı atağı sıklığı, migren çeşidi, doz oynama nedenleri, eşlik eden hastalıklar, baş ağrısını hafifleten sebepler, egzersiz ve diyet uyumu ve sigara kullanımı ile ilişkilerinin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi, Fisher’s Ki-Kare Testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilkis testleri) kullanılarak değerlendirildi. Tedaviye uyumlu ve uyumsuz olan hasta gruplarının Beck Depresyon Ölçeği, Beck Anksiyete Ölçeği ve günlük kullanılan toplam ilaç sayısına göre istatistiksel analizi yapılırken ise; normal dağılıma uymadığı için non parametrik testlerden Mann Whitney U Testi kullanıldı.

En küçük anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup, 11.04.2016 tarihinde 207 karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Tanımlayıcı bulgular

4.1.1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Çalışmamıza yaşları 20 – 66 yaş arasında 69'u kadın (%86,2), 11'i erkek (%13,8) olmak üzere 80 hasta dahil edildi. Ortalama yaş $37,6 \pm 9,9$ olarak değerlendirildi. Hastaların % 38,8'i 20-34 yaş arasında, %30'u 35-44 yaş arasında ve %31,2'si 45 yaş ve üzerindeydi.

Hastaların %52,5'i ev hanımı, %32,5'i çalışan, % 12,5'i öğrenci ve %2,5'i ise emekliydi. Hastaların %71,2'si evli, %28,8'i bekar. Hastaların %48,7'si ilkokul, % 20'si lise, %31,3'ü ise yüksek öğretim mezunu idi.

Tablo 10. Araştırmaya Katılan Bireylerin Demografik Özelliklerinin Dağılımı, Ankara, 2018.

	Sayı	(%)*
Yaş Grupları (n=80)		
20-34 yaş	31	38,8
35-44 yaş	24	30,0
45 yaş ve üstü	25	31,2
Cinsiyet (n=80)		
Kadın	69	86,2
Erkek	11	13,8
Meslek (n=80)		
Ev hanımı	42	52,5
Çalışan	26	32,5
Öğrenci	10	12,5
Emekli	2	2,5
Medeni hali (n=80)		
Evli	57	71,2
Bekar	23	28,8
Eğitim(n=80)		
İlkokul	39	48,7
Lise	16	20,0
Yüksek eğitim	25	31,3

*: Sütun yüzdesidir

Hastaların %55'i 10 yıl ve altı, %22,5'i 11-19 yıl ve %22,5'i ise 20 yıl ve üzerinde migren başağrısına sahipti.

Tablo 11. Araştırmaya Katılan Bireylerin Hastalık Sürelerinin Dağılımı, Ankara, 2018.

	Sayı	(%)*
Hastalık süresi (n=80)		
10 yıl ve altı	44	55,0
11-19 yıl	18	22,5
20 yıl ve üstü	18	22,5

*: Sütun yüzdesidir

Hastaların %77,5'inde aurasız, %22,5'i ise auralı migren mevcuttu. Migren başağrısı hastaların %90'ında ataklar şeklinde seyrederken, %10'unda sürekliydi.

Tablo 12. Araştırmaya Katılan Bireylerin Migren Durumunun Dağılımı, Ankara, 2018.

	Sayı	(%)*
Migren çeşidi (n=80)		
Aurasız migren	62	77,5
Auralı migren	18	22,5
Migrenin seyri (n=80)		
Ataklar halinde	72	90,0
Sürekli	8	10,0

*: Sütun yüzdesidir

Hastaların % 91,3'ünde başağrısı atakları 12 saat ve üstünde sürerken, %7'sinde ise başağrısı atakları 12 saatten önce sonlanmaktaydı. Tedavi altındaki hastaların % 63,8'inde bir ayda yaşanan başağrısı atağı 5 ve altında, % 20'sinde

10 ve üstü, % 16,2'sinde ise aylık başağrısı atağı sayısı 6 ila 9 atak arasında değişmekteydi.

Tablo 13. Araştırmaya Katılan Bireylerin Baş Ağrısı Süresi ve Atak Sıklığının Dağılımı, Ankara, 2018.

	Sayı	(%)*
Baş ağrısı süresi (n=80)		
12 saat ve üstü	73	91,3
12 saat altı	7	8,7
Atak sıklığı/ay (n=80)		
5 ve altı	51	63,8
6-9	13	16,2
10 ve üstü	16	20,0

*: Sütun yüzdesidir

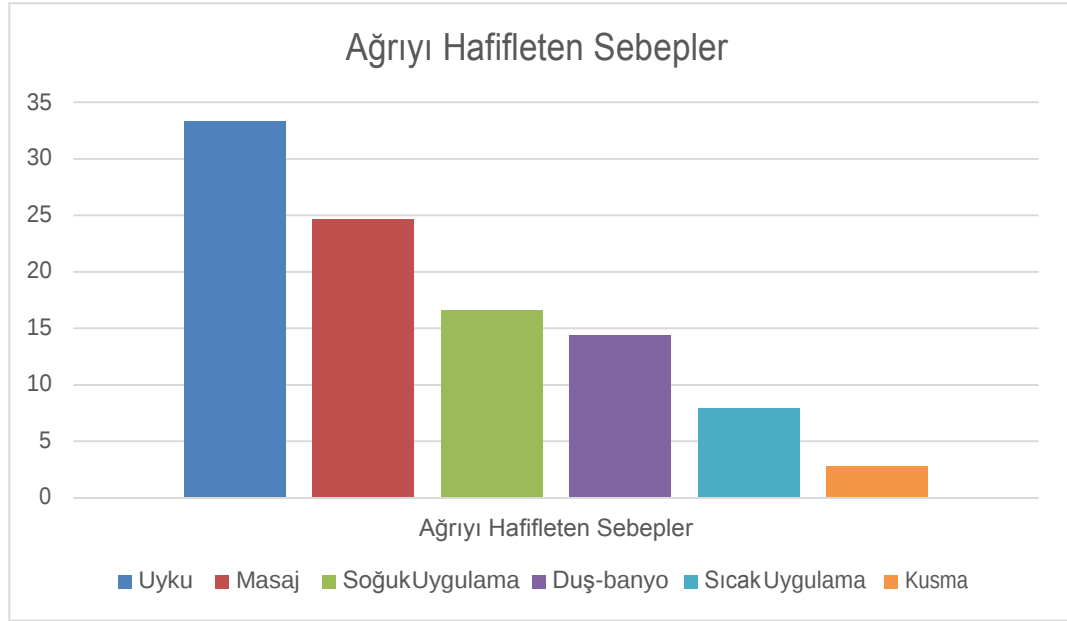
Hastaların %33,3'ünün başağrısı uyku ile hafiflerken; bunu %24,6 ile masaj, %16,6 ile soğuk uygulama ve %14,4 ile duş-banyo ile sıcak uygulama takip etmekteydi. Diğer hafifletici sebepler arasında ise kusma ile rahatlama mevcuttu.

Tablo 14. Araştırmaya Katılan Bireylerde Baş Ağrısını Hafifleten Sebeplerin Dağılımı, Ankara, 2018.

	Sayı	(%)*
Ağrıyı hafifleten sebepler (n=80) ≠		
Uyku	46	33,3
Masaj	34	24,6
Soğuk uygulama	23	16,6
Duş-banyo	20	14,4
Sıcak uygulama	11	7,9
Kusma	4	2,8

*: Sütun yüzdesidir

≠ Birden fazla seçenek işaretlenmiştir



Şekil 2. Migren hastalarında ağrıyı hafifleten sebepler

İlk klinik görüşme sırasında nörolojik muayeneleri de yapılan hastaların %73,8'inde büyük oksipital sinir bölgesinde ve pek çok sayıda tetik noktada hassasiyet olduğu saptandı.

Tablo 15. Araştırmaya Katılan Bireylerde GON ve Tetik Nokta Hassasiyeti Varlığının Dağılımı, Ankara, 2018.

	Sayı	(%)*
GON ve tetik nokta hassasiyeti (n=80)		
Yok	21	26,2
Var	59	73,8

*: Sütun yüzdesidir

Hastaların %48,8'inin diyetine uyum göstermediği, %51,3'ünün ise egzersiz yapmadığı saptandı. Sigara kullanım oranı ise %16,2 idi.

Tablo 16. Araştırmaya Katılan Bireylerin Diyetle Uyum, Egzersiz Yapma ve Sigara Kullanım Durumlarının Dağılımı, Ankara, 2018.

	Sayı	(%)*
Diyete uyum durumu (n=80)		
Dikkat etmiyor	39	48,8
Kısmen	32	40,0
Özen gösteriyor	9	11,2
Egzersiz yapma durumu (n=80)		
Dikkat etmiyor	41	51,3
Kısmen	31	38,2
Özen gösteriyor	8	10,0
Sigara kullanımı (n=80)		
Kullanmıyor	67	83,8
Kullanıyor	13	16,2

*: Sütun yüzdesidir

Çalışmamıza alınan hastaların %56,2'sinde uyku problemi varlığı bildirildi. Hastalarda bildirilen uyku problemlerinin büyük çoğunluğu ise; uykuya dalmada zorluk, sabah erken uyanma ve gece uykusunun sık bölünmesi şeklinde idi.

Tablo 17. Araştırmaya Katılan Bireylerin Uyku Problemi Varlığının Dağılımı, Ankara, 2018.

	Sayı	(%)*
Uyku problemi		
Var	45	56,3
Yok	35	43,7
Total	80	100

*: Sütun yüzdesidir

Hastaların %57,5'i günde tek ilaç olarak migren koruyucu tedavi ilacını kullanmaktaydı. Geri kalan hastaların ise migren koruyucu ilacına ek olarak, komorbid hastalıkları nedeniyle ek ilaçlar kullanmakta olduğu saptandı.

Tablo 18. Araştırmaya Katılan Bireylerin Günlük Kullanılan İlaç Sayılarının Dağılımı, Ankara, 2018.

	Sayı	(%)*
Günlük kullanılan toplam ilaç sayısı (n=80)		
1 ilaç	46	57,5
2 ilaç	18	22,5
3 ilaç	9	11,3
4 ilaç	2	2,5
5 ilaç	1	1,3
6 ilaç	2	2,5
7 ilaç	1	1,3
8 ilaç	1	1,3

*: Sütun yüzdesidir

Hastaların %37,5'inde migrene eşlik eden başka bir komorbid durum bulunmaktaydı. Migrene en sık eşlik eden hastalık %16,6 oranla hipertansiyon ve guatrıdır. Diğer en sık eşlik eden hastalıklar ise %10 oranla depresyon ve gastritti.

Tablo 19. Araştırmaya Katılan Bireylerde Migrene Eşlik Eden Hastalıkların Dağılımı, Ankara, 2018.

	Sayı	(%)*
Migrene eşlik eden hastalıklar (n=30) ≠		
Hipertansiyon	5	16,6
Guatr	5	16,6
Depresyon	3	10,0
Gastrit	3	10,0
Anksiyete	2	6,6
Epilepsi	2	6,6
SVO	2	6,6
Anemi	2	6,6
DM	2	6,6
Koroner arter hastalığı	1	3,3
Hiperlipidemi	1	3,3
Panik atak	1	3,3
Astım	1	3,3

*: Sütun yüzdesidir

≠ Birden fazla seçenek işaretlenmiştir

Hastaların %42,5'inde depresyon ölçeği puanı 0-13 arasında saptanmış olup, bu grupta depresyonu düşündürecek düzeyde skorlar saptanmadı. %17,5'inde yüksek düzeyde, %10'unda orta düzeyde, %30'unda ise düşük düzeyde depresif semptom varlığına işaret eden skorlar elde edildi.

Tablo 20. Araştırmaya Katılan Bireylerin Beck Depresyon Ölçeği Puanlarının Dağılımı, Ankara, 2018.

	Sayı	(%)*
Beck Depresyon Ölçeği Puanları (n=80)		
0-13 Puan (Depresyon yok)	34	42,5
14-19 Puan (Düşük)	24	30,0
20-28 Puan (Orta)	8	10,0
29-63 Puan (Yüksek)	14	17,5

*: Sütun yüzdesidir

Hastaların %55'inde düşük düzeyde anksiyete puanları mevcutken; %28,7'inde yüksek, %16,3'ünde ise orta düzeyde anksiyete skorları elde edildi.

Tablo 21. Araştırmaya Katılan Bireylerin Beck Anksiyete Ölçeği Puanlarının Dağılımı, Ankara, 2018.

	Sayı	(%)*
BeckAnksiyete Ölçeği Puanları (n=80)		
0-17 Puan (Düşük)	44	55,0
18-24 Puan (Orta)	13	16,3
25-63 Puan (Yüksek)	23	28,7

*: Sütun yüzdesidir

4.1.2. Akut atak ve koruyucu tedavisinde kullanılan ilaçların durumu

Migren nedeni ile koruyucu tedavi kullanan hastaların en büyük kısmını %29,1 oranında amitriptilin kullanan hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların %21,5'i topiramet, %19,3'ü duloksetin, %16,1'i propranolol, %7,5'i sodyum

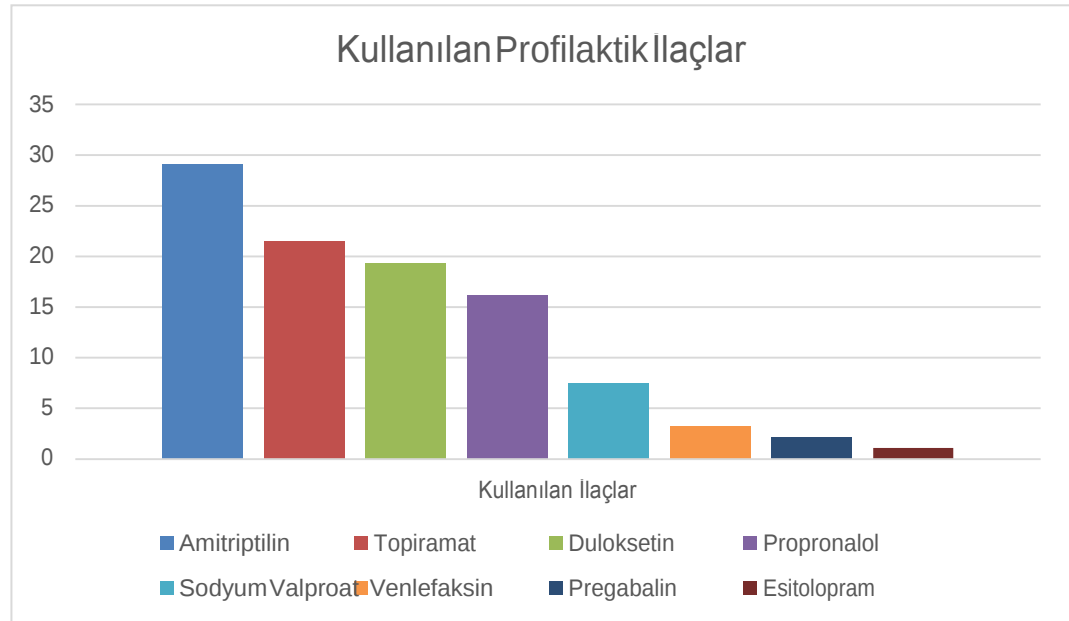
valproat kullanmaktaydı. Hastaların geri kalanı ise venlefaxsin, esitalopram ve pregabalin kullanmaktaydı.

Tablo 22. Araştırmaya Katılan Bireylerin Kullandıkları Migren İlaçlarının Dağılımı, Ankara, 2018.

	Sayı	(%)*
Kullanılan ilaç (n=93) ≠		
Amitriptilin	27	29,1
Topiramat	20	21,5
Duloksetin	18	19,3
Propranolol	15	16,1
Sodyum valproat	7	7,5
Venlefaxsin	3	3,2
Pregabalin	2	2,1
Esitalopram	1	1,1

*: Sütun yüzdesidir

≠ Birden fazla seçenek işaretlenmiştir



Şekil 3. Hastaların migren profilaktik tedavisinde kullandığı ilaçlar

Migren başağrısı için koruyucu tedavi kullanan hastaların %83,3'ü günde 1 çeşit profilaktik ilaç kullanırken, %13'ü birden fazla profilaktik ilacı birlikte kullanmaktaydı.

Tablo 23. Araştırmaya Katılan Bireylerin Günlük Migren İlaç Sayılarının Dağılımı, Ankara, 2018.

	Sayı	(%)*
Kullanılan migren ilaç sayısı (n=80)		
Bir adet profilaktik ilaç	67	83,8
Birden fazla profilaktik ilaç	13	16,3

%%: Sütun yüzdesidir

Hastaların %73,8'i profilaktik tedavi yanında, başağrısı atakları sırasında akut atak tedavisine gereksinim duymaktaydı. Hastaların geri kalan %26,2'si ise sadece profilaktik tedavi almakta, başağrısı atağı sırasında ek ilaç almamaktaydı.

Tablo 24. Araştırmaya Katılan Bireylerin Günlük Kullandıkları İlaçların Dağılımı, Ankara, 2018.

	Sayı	(%)*
Güncel kullanılan ilaçlar (n=80)		
Koruyucu ilaç ve akut ilaç	59	73,8
Sadece koruyucu ilaç	21	26,2

%%: Sütun yüzdesidir

4.1.3. Migren koruyucu tedavisine olan uyum (adherens)

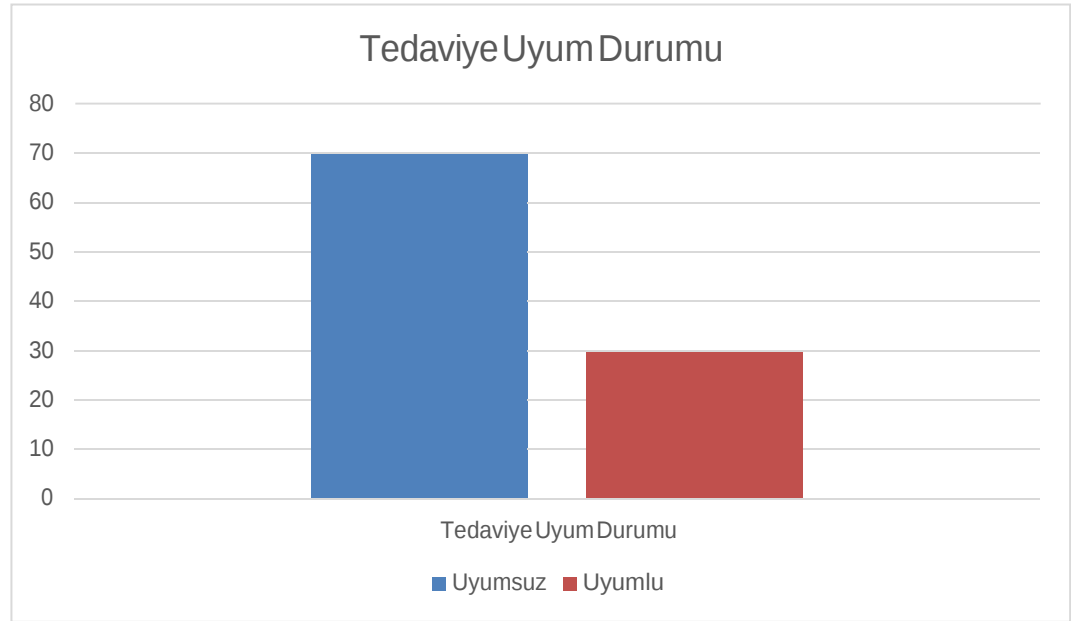
Haftalık olarak ilaç kutularında bulunan ilaç sayılarının, 4 haftalık takibi ile izlenen hastaların %30'u 4 hafta boyunca ilaç kullanımına uyumlu olarak bulundu. Geri kalan %70'lik kısım ise haftalık kullanması gereken ilaç sayısından

daha az sayıda ilaç alması nedeniyle ilaç kullanımına uyumsuz grup olarak değerlendirildi.

Tablo 25. Araştırmaya Katılan Bireylerin İlaç Kullanımına Genel Uyum Durumlarının Dağılımı, Ankara, 2018.

		Sayı	(%)*
İlaç kullanımına uyum (n=80)			
	Uyumsuz	56	70,0
	Uyumlu	24	30,0

%%: Sütun yüzdesidir



Şekil 4. Migren profilaktik tedavisine olan uyum durumu

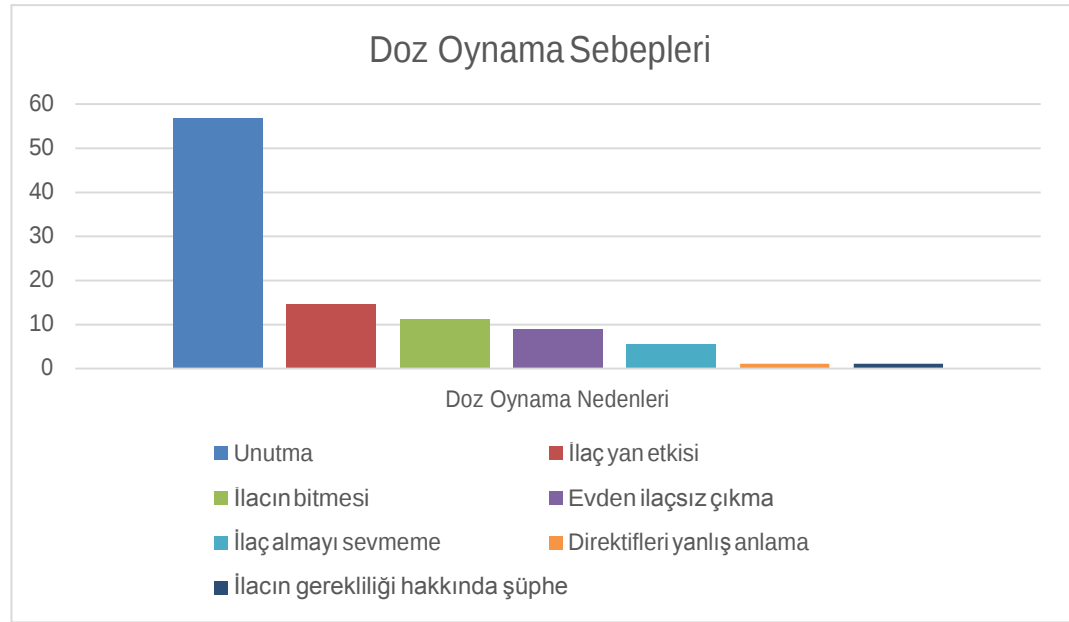
İlaç kullanımına uyumsuz olan hastaların, 4 haftalık takip süresince ilaç dozundaki oynamaların nedeni sorgulandı. %55,8 oran ile ilaç alımının unutulması en sık sebep olarak bulunurken; bunu sırasıyla %14,7 ile ilaç yan etkisi görülmesi, %11,3 ile ilacın bitmesi, %9 ile evden ilaçsız çıkma ve %5,6 ile ilaç almayı sevmeme takip etti.

Tablo 26. Araştırmaya Katılan Bireylerin İlaç Dozundaki Oynama Nedenlerinin Dağılımı, Ankara, 2018.

	Sayı	(%)*
Doz oynama nedeni ≠		
Unutma	50	56,8
İlaç yan etkisi	13	14,7
İlacın bitmesi	10	11,3
Evden ilaçsız çıkma	8	9
İlaç almayı sevmeme	5	5,6
Direktifleri yanlış anlama	1	1,1
İlacın gerekliliği hakkında şüphe	1	1,1
Total	88	100

*: Sütun yüzdesidir

≠ Birden fazla seçenek işaretlenmiştir



Şekil 5. Migren profilaktik tedavisine olan uyumsuzluğun nedenleri

4.2 Karşılaştırmalı istatistikler

Hastalar dört haftalık takip periyodunda izlendi ve haftalık kullanımları gereken ilaç sayısı dikkate alınarak; ilaç kutusundaki olması gereken ilaç sayısı

ile; görüşme esnasında ilaç kutularında mevcut olan ilaç sayıları karşılaştırıldı. Hastalar _‘ilaç kullanımına uyumlu‘‘ ve _‘ilaç kullanımına uyumsuz‘‘ olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Araştırmaya katılan erkek hastaların %45,5‘i ilaç kullanımına uyumsuz, %54,5‘i ilaç kullanımına uyumlu; kadın hastaların ise %73,9‘u ilaç kullanımına uyumsuz, %26,1‘i ise ilaç kullanımına uyumlu olarak saptandı. Cinsiyete göre ilaç kullanımına olan uyum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hastalar 20-34 yaş, 35-44 yaş ve 45 yaş ve üstü olmak üzere üç yaş grubuna ayrılarak, ilaç kullanımına uyum açısından değerlendirildi. 20-34 yaş grubundaki migren hastalarının %54,8‘i ilaç kullanımına uyumsuz, %45,2‘si ilaç kullanımına uyumlu; 35-44 yaş grubundaki migren hastalarının %79,2‘si ilaç kullanımına uyumsuz, %20,8‘i ilaç kullanımına uyumlu; 45 yaş ve üstündeki migren hastalarının ise %80‘i ilaç kullanımına uyumsuz, %20‘si ilaç kullanımına uyumlu olarak bulundu. Yaş grupları ile ilaç kullanımına olan uyum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların uyum durumu medeni hale göre karşılaştırıldığında; evli olan hastaların %77,2‘sinin ilaç kullanımına uyumsuz, %22,8‘inin uyumlu olduğu; bekar hastaların ise %52,2‘sinin ilaç kullanımına uyumsuz, %47,8‘inin uyumlu olduğu saptandı. Medeni hale göre uyum durumunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu, bekar hastaların ilaç kullanımına uyumunun daha yüksek oranda olduğu görüldü ($p=0,030$).

Eğitim durumu ile ilaç kullanımına olan uyum karşılaştırıldı. İlkokul mezunu olan hastaların %82,1'inin ilaç kullanımına uyumsuz, %17,9'unun uyumlu; lise mezunu olan hastaların %81,3'ünün uyumsuz, %18,7'sinin uyumlu; yüksek öğretim mezunu olan hastaların ise %44'ünün uyumsuz, %56'sının ise uyumlu olduğu saptandı. Eğitim durumu ile ilaç kullanımına olan uyum arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve eğitim seviyesi düştükçe ilaç kullanımına olan uyumun azaldığı görüldü ($p=0,003$).

Hastaların meslek grupları öğrenci, ev hanımı ve çalışan olarak ayrıldı, ev hanımı olan hastaların %76,2 oranı ile en uyumsuz hasta grubu olduğu; öğrenci ve çalışan hasta grubunun ise ilaç kullanımına olan uyum durumunun benzer olduğu görüldü. Meslek grupları ile ilaç kullanımına olan uyum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 27. Demografik özelliklere göre ilaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hasta gruplarının karşılaştırılması, Ankara 2018.

		İlaç kullanım uyum durumu			
		Uyumsuz		Uyumlu	
		Sayı	%*	Sayı	%*
Yaş Grupları (n=80)					
	20-34 yaş	17	54,8	14	45,2
	35-44 yaş	19	79,2	5	20,8
	45 yaş ve üstü	20	80,0	5	20,0
P=0,063**					
Cinsiyet (n=80)					
	Erkek	5	45,5	6	54,5
	Kadın	51	73,9	18	26,1
P=0,078***					
Medeni Durum (n=80)					
	Evli	44	77,2	13	22,8
	Bekâr	12	52,2	11	47,8
P=0,030****					

Eğitim Durumu(n=80)					
	İlkokul mezunu	32	82,1	7	17,9
	Lise mezunu	13	81,3	3	18,7
	Yüksek öğretim	11	44,0	14	56,0
P=0,003**					
Meslek (n=80)					
	Öğrenci	6	60,0	4	40,0
	Ev hanımı	32	76,2	10	23,8
	Çalışan	16	61,5	10	38,5
P=0,354**					

*Satır yüzdesi

** Pearson Ki Kare Testi

*** Fisher's Ki Kare Testi

**** Yates Düzeltmeli Ki Kare Testi

Tedaviye uyumlu olan hastalar ile uyumsuz olan hastalar; ortalama yaş açısından değerlendirildi. İlaç kullanımına uyumsuz olan hastaların yaş ortancası 40 iken, uyumlu olan hastaların yaş ortancası 32,5 idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 28. İlaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hastaların ortalama yaşlarının karşılaştırılması, Ankara 2018.

		Yaş
		Ortanca(Min-Maks)
İlaç Kullanımına Uyum Durumu (n=80)		
	Uyumsuz	40,0(20,0-51,0)
	Uyumlu	32,5(20,0-66,0)
		P=0,089*

*Mann Whitney U Testi

Hastalar, hastalık sürelerine göre ilaç kullanımına uyum açısından değerlendirildi. İlaç kullanımına uyumsuz olan grupta ortanca hastalık süresi 8 yıl

iken, uyumlu olan grupta 8,5 yıl idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 29. İlaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hastaların hastalık süreleri açısından karşılaştırılması, Ankara 2018.

		Hastalık süresi (yıl)
		Ortanca(Min-Maks)
İlaç Kullanımına Uyum Durumu (n=80)		
	Uyumsuz	8,0(1,0-38,0)
	Uyumlu	8,5(1,0-39,0)
		P=0,658*

*Mann Whitney U Testi

Hastalar, hastalık süreleri gruplanıktan sonra da uyum açısından karşılaştırıldı. 10 yıl ve altında migren baş ağrısı var olan hastaların %68,8'i tedaviye uyumsuz iken, %31,8'i uyumluydu. 11-19 yıl arasında ve 20 yıl ve üstünde migren baş ağrısı mevcut olan hastaların ise ilaç kullanımına olan uyum durumu benzerdi, bu hastaların %72,2'sinin ilaç kullanımına uyumsuz olduğu görüldü. Hastalık süresi grupları ile uyum durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına karşın ($p>0,05$); hastalık süresi arttıkça uyumsuzluğun bir miktar arttığı gözlemlendi.

Aurasız migreni olan hastaların %66,1'i ilaç kullanımına uyumsuz iken, auralı migreni olan hastaların %83,3'ü ilaç kullanımına uyumsuz olarak saptandı. Aura varlığı ile ilaç kullanımına olan uyum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,95$).

Baş ağrısı kronikleşmiş olan migren hastalarla, baş ağrısı ataklar halinde seyreden hastaların tedavi uyumları benzer olup; istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların aylık baş ağrısı atağı sıklığı ile koruyucu ilaç kullanımına olan uyum karşılaştırıldığında, ayda <5 atak geçiren hastalar ile 5 ve üstünde atak geçiren hastaların ilaç kullanımına olan uyum oranları birbirine benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Baş ağrısı atağı süreleri ile ilaç kullanımına olan uyum açısından hastalar değerlendirildiğinde; baş ağrısı atağı <12 saat süren hastalar ile 12 saat ve üstünde süren hastalar arasında ilaç kullanımına uyum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 30. Hastalık durumu ve klinik özelliklere göre ilaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hasta gruplarının karşılaştırılması, Ankara 2018.

		İlaç kullanım uyum durumu			
		Uyumsuz		Uyumlu	
		Sayı	%*	Sayı	%*
Hastalık Süresi Grup (n=80)					
	10 yıl ve altı	30	68,2	14	31,8
	11-19 yıl arası	13	72,2	5	27,8
	20 yıl ve üstü	13	72,2	5	27,8
P=0,926**					
Migren çeşidi (n=80)					
	Aurasız migren	41	66,1	21	33,9
	Auralı migren	15	83,3	3	16,7
P=0,144****					
Migrenin kronikleşme durumu (n=80)					
	Kronik migren yok	42	66,7	21	33,3
	Kronik migren var	14	82,4	3	17,6
P=0,193****					

Migren atak sıklığı/ay (n=80)					
	<5 atak/ay	36	70,6	15	29,4
	5 ve üstünde atak/ay	20	69,0	9	31,0
P=0,879****					
Migren başağrısı atağı süresi (n=80)					
	<12 saat	4	57,1	3	42,9
	12 saat ve üstü	52	71,2	21	28,8
P=0,423***					

*Satır yüzdesi

** Pearson Ki Kare Testi

*** Fisher's Ki Kare Testi

**** Yates Düzeltmeli Ki Kare Testi

Hastalar, gün içinde kullanmış oldukları toplam ilaç sayısına göre uyum açısından değerlendirildi. İlaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz grupların günlük kullandıkları ilaç sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05)

Tablo 31. Koruyucu ilaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hastaların günlük kullandıkları toplam ilaç sayılarının karşılaştırılması, Ankara 2018.

		Günlük kullanılan toplam ilaç sayısı
		Ortanca(Min-Maks)
İlaç Kullanımına Uyum Durumu (n=80)		
	Uyumsuz	1,0(1,0-7,0)
	Uyumlu	1,0(1,0-8,0)
		P=0,119*

*Mann Whitney U Testi

Uyku problemi olduğunu bildiren hastaların %82,2'si ilaç kullanımına uyumsuz iken; uyku problemi olmayan hastaların ise %54,3'ü ilaç kullanımına uyumsuz olarak saptandı ve uyku düzeni ile koruyucu ilaç kullanımına olan uyum arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,007).

Sigara kullanan ve kullanmayan migren hastalarının ilaç kullanımına uyum durumları benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Diyet ve egzersiz yapma alışkanlıklarına göre gruplanan hastaların ilaç kullanımına olan uyum durumları değerlendirildi. Diyetine dikkat etmeyen hastaların %84,6'sı ilaç kullanımına uyumsuz olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,021$).

Benzer şekilde egzersiz yapmayan migren hastalarının %85,4'ü koruyucu ilaç kullanımına uyumsuzdu ve egzersiz yapan hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,009$).

Tablo 32. Uyku düzeni, sigara kullanımı, egzersiz ve diyet yapma durumuna göre ilaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hasta gruplarının karşılaştırılması, Ankara 2018.

		İlaç kullanım uyum durumu			
		Uyumsuz		Uyumlu	
		Sayı	%*	Sayı	%*
Uyku düzeni (n=80)					
	Sorun yok	19	54,3	16	45,7
	Sorun var	37	82,2	8	17,8
P=0,007****					
Sigara kullanım durumu (n=80)					
	Sigara kullanımı yok	47	70,1	20	29,9
	Sigara kullanımı var	9	69,2	4	30,8
P=0,592***					
Diyete uyum durumu (n=80)					
	Dikkat etmiyor	33	84,6	6	15,4
	Kısmen	18	56,3	14	43,8
	Özen gösteriyor	5	55,6	4	44,4
P=0,021**					
Egzersiz yapma durumu (n=80)					
	Dikkat etmiyor	35	85,4	6	14,6
	Kısmen	17	54,8	14	45,2
	Özen gösteriyor	4	50,0	4	50,0
P=0,009**					

*Satır yüzdesi

** Pearson Ki Kare Testi

*** Fisher's Ki Kare Testi

**** Yates Düzeltmeli Ki Kare Testi

Araştırmaya katılan migren hastalarında, genel nörolojik muayene ile birlikte GON ve tetik nokta hassasiyeti varlığına bakıldı. GON ve/veya tetik nokta hassasiyeti olan ve olmayan hastaların tedavi uyumu birbirine benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 33. Nörolojik muayene anormalliğine göre ilaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hasta gruplarının karşılaştırılması, Ankara 2018.

		İlaç kullanım uyum durumu			
		Uyumsuz		Uyumlu	
		Sayı	%*	Sayı	%*
GON/tetik nokta hassasiyeti varlığı (n=80)					
	Hassasiyet yok	16	76,2	5	23,8
	Hassasiyet var	40	67,8	19	32,2
P=0,464**					

*Satır yüzdesi

** Yates Düzeltmeli Ki Kare Testi

Araştırmaya katılan tüm hastalara Beck Depresyon Ölçeği uygulanarak, hastalarda migrene eşlik eden depresyon varlığı, eğer varsa depresyonun ilaç kullanımına olan uyuma etkisi araştırıldı. İlaç kullanımına uyumsuz olan grupta ortalama Beck Depresyon Ölçeği skoru 16,0 iken, ilaç kullanımına uyumlu olan

grupta bu skor 11,0 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,01)

Tablo 34. İlaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hastaların Beck Depresyon Ölçeği skorlarının karşılaştırılması, Ankara 2018.

		Beck Depresyon Ölçeği
		Ortanca(Min-Maks)
İlaç Kullanımına Uyum Durumu (n=80)		
	Uyumsuz	16,0(2,0-47,0)
	Uyumlu	11,0(4,0-31,0)
		P=0,01*

*Mann Whitney U Testi

Araştırmaya katılan tüm hastalara Beck Anksiyete Ölçeği de uygulanarak, hastalarda migrene eşlik eden anksiyete varlığı, eğer varsa anksiyetenin ilaç kullanımına olan uyuma etkisi araştırıldı. İlaç kullanımına uyumsuz olan grupta ortanca Beck Anksiyete Ölçeği skoru 20,0 iken, ilaç kullanımına uyumlu olan grupta bu skor 7,0 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,01).

Tablo 35. İlaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hastaların Beck Anksiyete Ölçeği skorlarının karşılaştırılması, Ankara 2018.

		Beck Anksiyete Ölçeği
		Ortanca(Min-Maks)
İlaç Kullanımına Uyum Durumu (n=80)		
	Uyumsuz	20,0(1,0-63,0)
	Uyumlu	7,0(1,0-36,0)
		P=0,01*

*Mann Whitney U Testi

Hastalarımızın çoğunda migrene eşlik eden başka hastalıklar bulunmaktaydı. Eşlik eden hastalık varlığının profilaktik ilaç kullanımına olan uyuma etkisi araştırıldı. Eşlik eden kronik hastalığı olan ve olmayan hasta grupları arasında ilaç kullanımına uyum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 36. Eşlik eden kronik hastalık varlığına göre ilaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hasta gruplarının karşılaştırılması, Ankara 2018.

		İlaç kullanım uyum durumu			
		Uyumsuz		Uyumlu	
		Sayı	%*	Sayı	%*
Eşlik eden hastalık varlığı (n=80)					
	Eşlik eden hastalık yok	33	71,7	11	28,3
	Eşlik eden hastalık var	23	67,6	13	32,4
P=0,693****					

*Satır yüzdesi

**** Yates Düzeltmeli Ki Kare Testi

Hastalarımızda uyku, masaj ve soğuk uygulama gibi sebepler başta olmak üzere; migren atağı sırasında atağı hafifleten sebepler saptandı. Hastalarda baş ağrısını hafifleten bir sebep mevcutken veya değilken; ilaç kullanımına olan uyumdaki değişiklik araştırıldı. Hafifleten sebebi olan hastalar ile olmayan hastalar arasında uyum açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 37. Başağrısını hafifleten sebep varlığına göre ilaç kullanımına uyumlu ve uyumsuz olan hasta gruplarının karşılaştırılması, Ankara 2018.

		İlaç kullanım uyum durumu			
		Uyumsuz		Uyumlu	
		Sayı	%*	Sayı	%*
Başağrısını hafifleten sebep varlığı (n=80)					
	Hafifleten sebep yok	4	66,7	2	33,3
	Hafifleten sebep var	52	70,3	22	29,7
P=0,587**					

*Satır yüzdesi

** Pearson Ki Kare Testi

5. TARTIŞMA

Yetişkin nüfusun yaklaşık % 10'unda var olan migren başağrısı en sık görülen başağrıları içindedir ve yarım başağrıları arasında ilk sırada yer almaktadır [3]. Migren kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 3 kat daha sık görülmektedir [4]. En sık 2. ve 3. dekadlarda ortaya çıkan migren başağrıları, kişileri yaşamlarının en verimli döneminde etkilemektedir ve bu yüzden önemli ölçüde iş gücü kaybına yol açmaktadır [6]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre migren dünyada ağır iş gücü kaybına yol açan ilk 20 hastalık arasında yer almaktadır [7]. Migreni olan hastalar değişen şiddet ve sıklıkta ağrı atakları tariflemektedirler. Migren tedavisi semptomların arttığı dönemde verilen akut tedavi ve sık veya şiddetli atak geçiren hastalarda verilen profilaktik tedaviden oluşmaktadır. Profilaktik tedavi için evrensel olarak kabul edilmiş bir rehber yoktur fakat, genellikle ayda 3 veya daha fazla sayıda atak geçiren hastalar profilaktik tedaviye adaydırlar [3]. Pek çok migren hastası bu profilaktik tedavilerden ciddi düzeyde fayda görmektedir, fakat bu tedavilerin yan etkileri profilaksinin etkililiğini etkileyebilmektedir. Hastanın toleransı migrenin profilaktik tedavi başarısının çok önemli bir komponentidir. Adherens (uyum, bağlılık) bir hastanın öngörülen ve planlanan tedavisinin zaman, doz ve sıklık açısından nasıl bir yol izlediğini ifade etmektedir. Kronik tedavilerde ilaç kullanımına karşı olan uyum pek çok kronik hastalıkta araştırılmaktadır ve zayıf adherens (önerilen tedavinin <%80'ı kadar uygulama) pek çok hastalık grubunda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da migren başağrısı nedeni ile profilaktik tedavi gereksinimi olan hastalar, ilaç kullanımına olan uyum (adherens) açısından değerlendirildi. Bu hastalarda ilaç kullanımına olan uyumu ve bu uyumu etkileyen; hastanın yaşı, eğitim durumu, cinsiyeti, hastalık süresi, atak sıklığı, başağrısı süresi, günlük kullanılan ilaç sayısı, kullanılan migren profilaktik ilaç sayısı, diyet ve egzersiz uyumu, sigara kullanımı, eşlik eden hastalıkları, başağrısını hafifleten sebeplerin varlığı, depresyon ve/veya anksiyete varlığı ve derecesini, bu durumların ilaç kullanımına olan uyuma etkisini ve uyumsuzluğun nedenlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza yaşları 20–66 arasında değişen, ortalama yaşı $37,6 \pm 9,9$ olan 69'u kadın, 11'i erkek olmak üzere 80 hasta dahil edildi. Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması literatürle uyumluydu [76]. Pek çok çalışmada migren başağrısının kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 3 kat fazla olduğu belirtilmektedir [4], çalışmamızda; literatüre göre bir miktar daha fazla kadın hasta yer almaktaydı. Bu durumun; hasta sayısının diğer çalışmalara göre daha az sayıda olmasına ve kadın hastaların başağrısı nedeni ile hastane başvurularının daha sık olmasına bağladık. Hastalarımızın %68,8'i 20-45 yaş arasındaydı ve literatürle uyumlu olduğu görüldü [4].

Hastalarımızın %77,5'inde aurasız migren; %22,5'inde auralı migren atakları mevcuttu ve literatürde belirtilen %10-15 arasında görülen auralı migren oranları ile kısmen uyumluydu [4].

Migren hastalarının büyük bir kısmında ek komorbid hastalıklar bulunur ve hastaların tedavisinin düzenlenmesinde ve ilaca olan uyumlarında büyük etkisi

bulunmaktadır. Hastalarımızın büyük bir kısmında komorbid hastalıklar mevcuttu. Migrene en sık eşlik eden hastalıklar %16,6 ile hipertansiyon ve guatr iken; bunu depresyon ve gastrit izlemekteydi. Buse DC ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, epizodik migreni olan hastalarda en sık komorbid hastalıkların sırasıyla alerji, hipertansiyon, depresyon, artrit, anksiyete ve obezite olduğu belirtilmektedir [77]. Literatürde migrene sık olarak eşlik eden alerji ve artrit yakınması ise bizim hastalarımızda mevcut değildi.

Hastalarımızın %57,5'i sadece migren tedavisi almaktayken, geri kalanı eşlik eden hastalıkları nedeni antihipertansif ilaç, tiroid hormon replasmanı ve proton pompa inhibitörü gibi ek ilaçlar alıyordu.

Çalışmamızda hastalara uygulanan Beck Anksiyete ve Beck Depresyon Envanteri skorlarına bakıldığında; hastaların %57,5'inde depresif semptomlar mevcutken; %55'inde hafif, %16,3'ünde orta ve %28,7'sinde ağır derecede anksiyete belirtilerinin mevcut olduğu saptandı. Lucchesi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; kronik migren hastalarına; epizodik migren hastalarına kıyasla anksiyete ve depresif belirtilerin daha sık eşlik ettiği belirtilmiştir [78]. Sauro KM ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise stresin migren hastalarını birçok düzeyde etkileyebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Stres; migren ataklarını tetikleyebildiği gibi, migrenin kronikleşmesine de yol açabilir [79]. Lanteri Minet ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise; migren hastalarının %50,6'sının depresif ve/veya anksiyeteli olduğu bildirilmiştir [80]. Bu çalışmanın sonuçlarının bizim hastalarımıza eşlik eden anksiyete ve depresyon skorları ile uyumlu olduğu görüldü. H. Hüseyin Kozak ve arkadaşları tarafından

yapılan, migren ve psikiyatrik komorbiditenin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise, migren hastalarının üçte birinde en az bir psikiyatrik hastalık olduğu sonucuna varılmıştır [81]. Genel olarak, hastalarımızda literatürde belirtilen diğer verilere göre bir miktar daha yüksek oranda depresyon ve anksiyete skorları olduğu dikkati çekti [82]. Hastalarımızda mevcut olan yüksek depresyon ve anksiyete skorları; hastalarımızın büyük bir kısmının kadın hastalardan oluşmasına, kadınlarda anksiyete ve depresyon birlikteliğinin daha yüksek olmasına ve hastalarımızın çoğunun sosyoekonomik düzeyinin düşük olmasına bağlandı. Beck Anksiyete ve Depresyon ölçekleri hastalar tarafından doldurulan testler olduğu için, test skorlarının beklenenden yüksek sonuçlanmış olabileceği de düşünüldü.

Çalışmaya alınan hastaların %56,3'ünde uykuya dalmada zorluk, sabah erken uyanma ve gece uykusunun sık bölünmesi gibi çeşitli uyku problemleri mevcuttu. Literatürde uyku ve migren başağrısı arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Uykunun migren ataklarını rahatlattığı ve aynı zamanda tetikleyebildiği uzun zamandır bilinmektedir [83]. Epidemiyolojik çalışmalar uyku bozuklukları ile sık ve şiddetli başağrıları arasında ilişki olduğunu göstermektedir [84]. Uykuya dalmada zorluk ve gece uyku süresinin kısa olması gibi uyku problemleri ile migren arasında belirgin ilişki bulunmaktadır ve bu durumlar migren ataklarını tetikleyebilmektedir [83, 85]. Lucchesi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; kronik migren hastalarına; epizodik migren hastalarına kıyasla kötü uyku kalitesi ve yorgunluğun daha sık eşlik ettiği saptanmıştır [78]. H. Hüseyin Kozak ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, migren hastalarında ortalama melatonin

düzeylerinin daha düşük olduğu ve bu hastaların daha fazla sayıda uyku problemi bildirdiği saptanmıştır [81]. Bir diğer çalışmada ise, melatonin agonisti olan ramelteon kullanımıyla, migren şiddeti ve uykusuzluk probleminde önemli ölçüde iyileşme olduğu gösterilmiştir [78]. Bizim hastalarımızda mevcut olan uyku problemlerinin literatür ile benzer oranda olduğu dikkati çekti.

Hastalarımızın hepsi migren için profilaktik tedavi almaktayken, %73,8'i ise profilaktik ilaca ek olarak, akut atak sırasında ek medikasyon da alıyordu. Profilaktik tedavide en sık kullanılan ilaç %29,1 oran ile amitriptilin idi. Bunu sırasıyla %21,5 ile topiramat, %19,3 ile duloksetin, %16,1 ile propranolol ve %7,5 ile sodyum valproat izlemekteydi. Hastalarımızın profilaksi amacıyla kullanmış olduğu ilaçlar, Amerikan Nöroloji Akademisi kanıt kılavuzuna göre etkinliği kanıtlanmış ve muhtemel etkili olan ilaç grupları içinde; en sık kullanılan ilaçlar arasında yer almaktaydı [40]. Hastalarımızın %83,8'i bu ilaç grubundan sadece bir ilaç alıyorken, %16,2'si ise koruyucu tedavi amaçlı iki adet ilaç alıyordu. Bu nedenle hastaların büyük bir kısmının monoterapi ile şikayetlerinin kontrol altına alınabildiğini; daha az bir kısmının ise politerapiye gereksinim yaratacak ölçüde başağrısı olduğunu düşündük.

Hastalarımız, migren koruyucu tedavisine olan uyumları açısından değerlendirildi. Çalışmamızda, 1 aylık periyod boyunca, 4 haftanın 4'ünde de uyumlu olan hastalar __‘tedaviye uyumlu grup‘, geri kalan hastalar ise __‘tedaviye uyumsuz grup‘ olarak değerlendirildi. Profilaktik tedavi alan migren hastalarında tablet sayımı yöntemi ile tedaviye olan uyumu değerlendirmeyi amaçladığımız

çalışmamızda; 4 hafta sonunda yapılan değerlendirme sonucunda hastalarımızın %70'inin tedaviye uyumsuz olduğu saptandı.

Reçete edilen tedavi rejimlerine olan uyumsuzluk, kronik hastalıkların tedavisinde önemli ve yaygın olarak görülen davranışsal bir sağlık sorunudur. 2020'de bulaşıcı olmayan ve zihinsel hastalıkların küresel hastalık yükü oranının %65'i aşması beklenirken, özellikle kronik hastalığı olan hastaların yaklaşık %50-60'ının reçete edilen tedaviye uyumsuz olduğu görülmektedir [86, 87] ve ilaç ilişkili hastane yatışlarının %30'undan fazlası ilaç uyumsuzluğuna bağlıdır [88, 89].

Tedaviye olan uyum (adherens) ; _'bir kişinin davranışının tıbbi öneriler ile ne oranda örtüştüğü_' ile ilgilidir ve bu süreç; tedavinin başlatılması, reçete edilen tedavi rejiminin uygulanması ve tedavinin durdurulmasını kapsar [90]. Bazı çalışmalar adherensi primer ve sekonder olarak sınıflandırmaktadır. Primer uyumsuzluk; hastaya yeni bir tedavi reçete edildiğinde, buna tam olarak uymaması ve dolayısıyla tedavinin başlatılmasıyla ilgili uyumsuzluktur. Sekonder uyumsuzluk ise ilaçların reçete edildiği ve önerildiği gibi alınmaması olarak tanımlanır [91]. Adherens (uyum) yerine komplyans terimi de kullanılabilmektedir.

Uyumsuzluk oranları, kronik hastalığı olan yetişkinlerde %50'den %60'a, çocuklarda ise %50'den %88'e kadar değişmektedir [69-71]. Başağrılarının önlenmesinde, akut tedavi stratejilerine ek olarak genellikle günlük koruyucu ilaçlar ve biyodavranışsal tekniklerin kombinasyonu gerekmektedir. Günlük tedaviler ve davranışsal yaşam tarzı değişikliklerine olan uyumsuzluk, tedavi

planını daha da karmaşık hale getirir ve başarılı bir tedavi yanıtı için büyük bir engeldir.

Rains ve arkadaşları, erişkinlerde başağrısı tedavisine olan uyum konusunda literatürün güzel bir derlemesini sunmuşlardır ve mevcut çalışmalarda benzer adherens oranları olduğunu belirtmişlerdir [92]. Başağrısı olan yetişkin hastaların %25-50'si koruyucu tedaviye uyum göstermezken, %70 kadar ise akut tedavi ilaçlarını optimal şekilde kullanmamışlardır [56, 93]. Daha az sayıda çalışma olmakla birlikte; diyet, egzersiz, uyku, stres yönetimi için gevşeme ve benzeri davranışsal yaşam tarzı değişikliklerine olan uyum oranları da %22 ile %85 arasında değişmektedir [94]. Bizim hastalarımızda da egzersiz ve diyet uyumunun düşük olduğu grupta, ilaç kullanımına uyumun daha kötü olması, bu veriler ile uyumaktaydı.

Pek çok çalışma, başağrısı bulunan erişkinlerde koruyucu tedavi ilaçlarına olan uyumu; başağrısı günlükleri ve yüzyüze görüşmeler gibi çeşitli yöntemlerle araştırmıştır [93, 95-98]. Dökümente edilen uyum oranları %48'den %94'e kadar değişmektedir.

Migreni olan yetişkinlerde yapılan bir prospektif çalışmada, görüşmeler yoluyla, hastalar tarafından bildirilen, reçeteli ilaçlara olan uyum değerlendirilmiş ve hastaların sadece %48'inin tedaviye uyumlu olduğu görülmüştür [93]. Başlangıçta tedaviye uyumlu olan grubun %75'inin uyum oranları ise takip eden 3 ay içinde azalmıştır. Yine kronik migreni olan yetişkin hastaları kapsayan uzunlamasına bir çalışma, hastaların %78,4'ünün yüzyüze veya telefon görüşmeleri yoluyla, reçete edilen ilaçlara uyumlu olduğunu bildirmiştir fakat,

başlangıçta uyumlu olan hastaların %89,4'ünün ortalama bir yıl içinde ilaçlarını aniden kestiği görülmüştür [99]. Benzer şekilde, Krymchantowski ve Tavares, uyumu değerlendirmek için başağrısı günlüklerini kullanmış ve başlangıçta hastaların %76,6'sının koruyucu tedaviye uyumlu olduğunu; izleyen 3 ay içinde %4'ünün uyumsuz hale geldiğini ve %19,4'ünün ise takiplere gelmediğini belirtmiştir [100]. Bu sonuçlar, migren koruyucu tedavisine olan uyumun başlangıçta iyi düzeyde olsa da zamanla azaldığını; sonuç olarak adherensin kötü olduğunu göstermektedir.

Daha yakın tarihli bir çalışmada ise, migrenli erişkinlerin kendilerinin doldurduğu bir ankete göre %65'inin uyumlu olduğu rapor edilmiştir [101]. Ek analizler ise, koruyucu ajan kullanan hastalar arasında beta bloker grubu ilaç kullanan hastaların, kullanmayanlara göre daha uyumlu olduğunu ve TCA kullananların, kullanmayanlara göre daha az uyumlu olduğunu ortaya koymuştur [101]. Başağrısı günlükleri yoluyla beta blokerlere olan uyumu inceleyen uzunlamasına bir çalışma ise, 5 aylık bir dönemde, 30 günün en az 25'inde, hastaların %94'ünün ilacı kullanmış olduğunu bildirmiştir [96]. Biz çalışmamızda, tedaviye olan uyumu değerlendirirken, hastaları kullandıkları koruyucu ajana göre uyum konusunda değerlendirmedik.

Rothrock ve arkadaşları, migrenli hastaların akut ve koruyucu tedavi ilaçlarına olan uyum oranlarını; Başağrısı Okulu'nda migren semptomları, tanısı, tedavisi ve önlenmesi konusunda eğitim alan ve almayan gruplar arasında karşılaştırmıştır. Bu karşılaştırma için başağrısı günlük raporlarını kullanmışlardır. Eğitim alan hastaların %96'sının, eğitim almayanların ise %58'inin koruyucu

ilaçlara uyumlu olduğunu saptamışlardır [102]. Bizim hastalarımızdaki düşük adherens oranları, hastalarımızın büyük bir kısmının eğitim düzeyinin düşük olmasına bağlı olabilir.

İlaç kullanımına uyum (adherens), hasta bakımının çok önemli bir parçasıdır ve klinik hedeflere ulaşmada vazgeçilmez bir noktadır. Çünkü uyumsuzluk klinik sonuçların beklenenden kötü olması yanı sıra, morbidite ve mortalite oranlarının artmasına ve gereksiz sağlık harcamalarına da yol açmaktadır. Bu nedenle uyumun ölçülmesi hem araştırmacılar, hem de klinisyenler için çok önemlidir. İlaç uyumunun yanlış tahmin edilmesi, potansiyel olarak masraflı ve tehlikeli olan birçok probleme neden olabilir. Etkili tedaviler etkisiz olarak değerlendirilebilir, pahalı tanı yöntemleri kullanılabilir ve gereksiz tedaviler uygulanabilir. Bunlara ek olarak, klinik araştırmaların sonuçları uyum bilgileri olmadan gerçekçi olarak yorumlanamamaktadır [75]. İlaç uyumunun doğru ölçümü; tedavi sonuçlarına, risk faktörlerine ve ilaç bağlılığını geliştirmeye yönelik stratejilere ilişkin daha iyi kanıt sağlayacaktır. Bununla birlikte ilaç uyumunun ölçümü oldukça zor olabilir, bu yüzden uyum parametreleri dikkatli bir şekilde tanımlanmalı ve bireysel özellikler de göz önüne alınmalıdır. Bu ölçümler için çok sayıda araç mevcuttur, ancak bunların geçerli, güvenilir ve değişime duyarlı oldukları kanıtlanmalıdır [103].

Mevcut yöntemlerin hiçbirisi altın standart olarak görülmemektedir ve bu yöntemlerin kombinasyonu önerilmektedir. Bununla birlikte, onlarca yıllık araştırmadan sonra bile, en uygun uyum ölçüm yöntemlerini seçmek için çok az sayıda kaynak ve rehber bulunmaktadır.

İlaç uyum ölçümleri, DSÖ tarafından subjektif ve objektif ölçümler olarak kategorize edilmiştir [68]. Subjektif ölçümler; ilacı veren kişinin veya hastanın ilaç alma davranışını değerlendirmesini gerektiren ölçümleri içerir. İlaça uyumu derecelendirmek için kullanılan, kişinin kendisinin verdiği rapor en yaygın kullanılan araçlardandır. En sık dezavantajı ise, hastaların sağlık hizmeti sağlayan kişilerden onay almak için, uyumsuz davranıyorsa da bunu rapor etmemeleridir [104]. Objektif ölçümler ise tablet sayısı, elektronik işleme, veritabanı analizleri ve biyokimyasal yöntemler gibi ölçümlerdir ve daha hedefe yöneliktir [105]. Bu nedenle subjektif yöntemleri doğrulamak ve bunlarla ilişkilendirmek için objektif yöntemler kullanılabilir. Bununla birlikte, uyum sonuçlarına ilişkin bir metaanalizde, çoklu subjektif ölçüm yaklaşımının, tek bir objektif ölçüm yöntemine göre daha sensitif olabileceği, fakat daha yüksek doğruluğa sahip olmadığı belirtilmektedir [106].

Uyum ölçüm yöntemlerinin subjektif ve objektif olarak sınıflandırılmasına ek olarak, birçok çalışma direk ve dolaylı yöntemler olarak ayırmaktadır [75, 89, 107]. Direk yöntemler arasında; ilaç veya metabolitin konsantrasyonunun vücut sıvılarındaki ölçümü ve ilaca verilen biyolojik cevabın varlığının değerlendirilmesi ve hastanın ilaç alma davranışının doğrudan gözlemlenmesi sayılabilir. Direk ölçümlerin en doğru ölçüm yöntemi olduğu ve hastanın ilacı aldığını gösteren net bir kanıt olduğu düşünülse de kullanımıyla ilgili birçok dezavantaj bulunmaktadır [75]. Çünkü bu yöntemler, uyumsuzluğun nedenini göstermeden, direk sonucu gösterirler. Dahası, direk ölçüm yöntemlerinde birçok teknisyen ve uzman süreci izlemek ve testleri yapmak zorunda olduğu için zor ve

pahalı yöntemlerdir. İndirek ölçüm yöntemleri ise ilaçların hastalar tarafından kullanılacağını kabul eder. Hastanın kendi kendine yaptığı bildirimler, ilaç ölçümü (tablet sayısı gibi), elektronik izlem cihazlarının kullanımı, reçete kayıtlarının gözden geçirilmesi, tedavi sonucu, randevulara uyma ve hekimin görüşü gibi yöntemlerdir.

Biz çalışmamızda, migren hastalarının profilaktik ilaç tedavisine uyumunu değerlendirmek için, indirek ölçüm yöntemlerinden olan tablet sayma yöntemini kullandık. Bu indirek, objektif ölçüm yönteminde; iki programlı randevu veya klinik ziyaret arasında alınan doz birimlerinin sayısı hesaba katılmaktadır. Bu sayı, adherens oranını hesaplamak için hasta tarafından alınan toplam birim sayısı ile karşılaştırılır [75]. Bu yöntemin sadeliği ve düşük maliyetli olması popülerliğini artırmaktadır. Bununla birlikte bu yöntemde de çeşitli kısıtlamalar tespit edilmiştir. Örneğin bu yöntem sadece tablet, kapsül ve çeşitli inhaler formülasyonlar için kullanılabilir. Ayrıca kronik hastalıkları olan hastalar için, ilaç bitmeden önce yeniden ilaç almak yaygın bir durumdur [104]. Bu da hastanın uyumu ile çalışmalardaki ilaç uyumunu karşılaştırırken tutarsızlıklara neden olabilmektedir [75]. İlaç sayımı uyum paternini karakterize edebilmesi yanında, uyumsuzluğun nedenlerini belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden biz çalışmamızda, her görüşmede hastalara; uyumsuzluk mevcut ise sebeplerini de sorarak bu kısıtlılığı gidermeye çalıştık. Böylece ilaç uyumsuzluğunun sebepleri hakkında da bilgi edinmeyi amaçladık.

Seçilen uyum ölçüm yöntemi ne olursa olsun, ilaç izlemini monitörize etmenin bütün yöntemleri mükemmel değildir. Anketler atlanmış olan ilaç

dozlarını tam olarak gösteremeyebilir veya zamansız alınan dozları belirleyemeyebilir. Tablet sayısı ile uyum ölçümü; eksik dozu gösterirken, dozun zamanlamasını gösteremez [108]. Biz de çalışmamızda tablet sayımı yöntemini kullandık, dolayısıyla dozun zamanlamasını değil, sadece eksik alınan dozları gösterebildik.

Hem tablet sayısı, hem de yapılan anketler; ilaç kullanımına olan uyum oranını yanlış tahmin etme eğilimi taşırlar. Pek çok çalışmada tablet sayısı ile elektronik izlem yöntemi arasında iyi bir korelasyon olduğu bildirilmektedir, bazı

çalışmalarda ise ilaç uyumunu tespit için tercih edilen metod elektronik izlem yöntemi olmuştur. Bununla birlikte, elektronik izlem metodu uygulanırken; hasta

alması gereken dozdan fazla doz aldığı veya açılan ilaç kutusu tamamen bitmeden bırakıldığında başarısız olunmaktadır [108]. Botelho ve arkadaşlarının yaptığı, yaşlı hastalarda uzun dönem ilaç kullanımına uyumun değerlendirildiği

bir çalışmada ise, yaşlı hastalar evlerinde ziyaret edilerek, ilaç kutularındaki tabletler sayılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, elektronik tablet sayımı kullanılarak

yapılan çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırılabilir seviyede bulunmuştur [109].

Bir çalışmada ise tablet sayımı ile hipertansiyon hastalarının ilaç kullanımına olan

uyumu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastaların tablet sayısını manipüle edebilecekleri veya tabletlerini kullanmadan boşaltabilecekleri yorumu yapılmıştır

[110]. Bu veriler ilaca uyumu değerlendirmede tablet sayımı metodunun kullanılmasının doğruluğu ve kısıtlılıkları hakkında kaygılar doğurmaktadır [109].

Profilaktik tedavi alan migren hastalarında tedaviye uyumu değerlendirdiğimiz bu çalışmada, cinsiyet ile tedaviye uyum-uyumsuzluk arasında

anlamli bir iliski saptanmadı. Linde M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, profilaktik tedavi alan migren hastaları bir anket (MARS- Medication Adherence Repot Scale) ile ilaç kullanımına uyum açısından değerlendirilmiştir. Ankete 188 migren hastası katılmış olup, bunların %84'ünü kadın hastalar oluşturmaktadır. Ankete katılanlara kıyasla, anketi doldurmayan erkek hastaların oranı daha yoksektir. İstatistiksel olarak anlamli bulunmasa da, erkek hastaların anket doldurma aşamasında, kadın hastalara göre daha uyumsuz olduğunun dikkati çektiği vurgulanmıştır. Bu çalışmada kullanılan yöntem olan anket ile uyum belirleme yönteminin, bizim çalışmamızda kullanmış olduğumuz tablet sayımı ve plazma ilaç konsantrasyonu analizi gibi diğer yöntemler ile orta-yüksek oranda uyumlu olduğu saptanmıştır [95]. Fakat sonuç olarak; bizim çalışmamızda olduğu gibi, bu çalışmada da cinsiyet ve uyum arasında anlamli iliski saptanmamıştır. Hollanda'da migren profilaksisi üzerine yapılan bir araştırmada, kadın hastalar ile erkek hastalar arasında uyum açısından anlamli farklılık saptanmamıştır [97]. Bir diğer çalışmada ise, cinsiyet kaynaklı migren şiddetindeki farklılıklar nedeni ile; migren ve diğer ağrı belirtileri için, kadın hastaların erkek hastalara göre daha fazla tıbbi tavsiye aldıkları; buna bağlı olarak reçete edilen ilaçlara daha uyumlu olabilecekleri belirtilmiştir. Bununla birlikte, profilaktik ilaç kullanımına uyum ile cinsiyet arasında anlamli iliski bulunamamıştır [111].

Diğer hastalık gruplarında da pek çok kez cinsiyet ile uyum arasındaki iliski araştırılmıştır. Kjellgren ve arkadaşlarının, antihipertansif ilaç kullanımına uyum ile ilgili yaklaşık 30 yıllık bir süreçte yayınlanan çalışmaları derledikleri bir

gözden geçirme yazısında, ilaca uyumda cinsiyetin bir faktör olduğunu gösteren tek bir referans bulmuşlardır [112].

Profilaktik tedavi alan migren hastalarında tedaviye uyumu değerlendirdiğimiz bu çalışmada, hastaların yaşı ile tedaviye uyum arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastalar öncelikle yaş gruplarına göre ayrılarak (20-34, 35-44, 45 yaş ve üstü şeklinde) uyum açısından değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tedaviye uyumlu hastaların yaş ortalaması 32,5 olarak; uyumsuz hastaların yaş ortalaması ise 40 yaş olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da, biz yaş ortalaması arttıkça, uyumun zorlaştığı kanaatindeyiz. Linde M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, migren hastalarında profilaktik ilaç kullanımına olan uyum ve yaş arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [95]. Bizim çalışmamızdaki veriler, bu çalışmanın verileri ile uyumluydu. Rahimtoola H. ve arkadaşları tarafından migren profilaksisi ve uyum üzerine yapılan çalışmada da uyum ile ana yaş grupları arasında sadece küçük farklılıklar olduğu görülmüştür [97]. Bazı çalışmalarda uyumsuzlukla ilgili en büyük risk faktörlerinden biri olarak yaşlılık bildirilmiştir. Bunun da muhtemel nedeni ileri yaşla birlikte kognisyonun sıklıkla bozulması ve dolaylı olarak uyumun azalmasıdır. Fakat Jordan J. Elm ve arkadaşlarının Parkinson Hastalığında ilaç kullanımına uyumu araştırdıkları bir çalışmada, yaşı ileri olan hastalarda uyumun daha iyi olduğu ve ileri yaşın tedaviye uyumu olumsuz yönde etkilemediği sonucuna varılmıştır [113]. Richardson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, yaşlıların çoklu ilaç kullanma, hafıza, anlama

problemleri ve azalmış fiziksel yetenek nedeni ile daha uyumsuz olabilecekleri belirtilmiştir [114].

Profilaktik tedavi alan migren hastalarında tedaviye uyumu değerlendirdiğimiz bu çalışmada, hastaların eğitim düzeyinin uyumu istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilediği sonucuna vardık. Eğitim düzeyi yükseldikçe ilaç kullanımına olan uyum artmaktaydı ve özellikle yüksek öğretim mezunu olan hastaların, ilkokul ve lise mezunu olan hastalara göre çok daha yüksek oranda uyumlu olduklarını saptadık ($p=0,003$). Bu verilere ek olarak, hastalarımızı meslek gruplarına ayırarak da uyum açısından değerlendirdik. Ev hanımı olan hastalarımızın, öğrenci olan ve çalışan hastalara göre daha uyumsuz oldukları görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Linde M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, profilaktik migren tedavisine olan uyum ile eğitim düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durumu ise, çalışmaya aldıkları hasta popülasyonunun büyük çoğunluğunun yüksek eğitim düzeyine sahip olması ile açıklamışlardır [95]. Yapılan diğer pek çok çalışmanın sonuçlarıyla ise bizim çalışmamızın sonuçları uyumluydu. Bu çalışmaların çoğunda eğitim seviyesinin ilaca uyumu etkilediği bildirilmiştir. Leopold ve arkadaşlarının Parkinson hastalarında yaptığı bir çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi birçok sosyodemografik ve hastalıkla ilişkili faktör incelenmiş ve bu faktörlerden sadece cinsiyet ve eğitim düzeyinin uyum üzerinde anlamlı etkisi olduğu bildirilmiştir. Eğitim seviyesi yükseldikçe ilaç kullanımına olan uyum artmıştır [108].

Hastalarımız medeni hallerine göre uyum açısından değerlendirildiğinde, bekar hastaların ilaç kullanımına uyumunun evli hastalara göre daha yüksek

olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,03$). Literatürde medeni durumun uyuma olan etkisi hakkında bir çalışma mevcut değildi.

Profilaktik tedavi alan migren hastalarında tedaviye uyumu değerlendirdiğimiz bu çalışmada, hastalık süresi ile tedaviye uyum arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tedaviye uyumlu hastaların ortalama hastalık süresi 8,5 yıl, uyumsuz olan hastaların ise 8 yıl idi. Linde M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise hastalık özellikleri ile uyum arasındaki ilişki incelenmiş; bizim çalışmamız ile uyumlu olarak, uyumlu ve uyumsuz grubun hastalık süreleri birbirine çok yakın bulunmuştur [95]. Biz de çalışmamıza hastalık süresi kısa ve uzun olan hastaları dahil etmemize rağmen, hastalık süresinin uyumu önemli ölçüde etkilemediği sonucuna vardık.

Hastalarımız auralı migren varlığı/yokluğu ve kronik migren varlığı/yokluğu ile uyum arasındaki ilişki açısından da değerlendirildi. Auralı ve aurasız migreni olan veya kronik migreni olan ve olmayan hastaların tedavi uyumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi. Çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak literatürde de bu durumlar ile tedavi uyumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır [95]. Çalışmamızda ek olarak, aylık migren atak sıklığı ve baş ağrısı süresi açısından hastalar gruplandıktan sonra tedaviye uyum açısından incelendi. Aylık atak sayısı 5'in altında olan ve 5 ve üzerinde atak geçiren ve baş ağrısı süresi 12 saat altında ve 12 saat üstünde olan hastaların profilaktik tedaviye uyumu benzer oranlarda saptandı. Literatürle benzer olarak; atak sayısı ve ağrı süresiyle tedavi uyumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu [95].

Migren hastalarında en sık saptanan nörolojik muayene anormallikleri GON ve tetik nokta hassasiyetidir ve akut ve profilaktik tedavi gereksinimini önemli ölçüde artırmaktadır. Literatür ile uyumlu olarak, hastalarımızın %73,8'i gibi büyük bir kısmında, nörolojik muayenede bu bölgelerde hassasiyet saptandı. Fakat mevcut hassasiyet ile tedaviye olan uyum arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Profilaktik tedavi alan migren hastalarında tedaviye uyumu değerlendirdiğimiz bu çalışmada, migren dışında ek hastalıkları nedeniyle profilaktik migren ilacından başka ek ilaç kullanım durumunun tedaviye uyumu etkilemediği sonucuna vardık. Tedaviye uyumlu ve uyumsuz olan hasta gruplarının bir günde kullandıkları ilaç sayılarının ortalaması benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Biz durumu hastalarımızın gün içinde kullandıkları ilaç sayısının büyük farklılıklar göstermemesine ve hasta sayımızın nispeten az olmasına bağladık. Ek olarak hastalarımız migrene eşlik eden komorbid hastalık varlığının ilaç uyumuna olan etkisi açısından da değerlendirildi. Eşlik eden hastalığı olan ve olmayan hasta gruplarının profilaktik tedaviye olan uyum oranları benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Fakat pek çok hastalık grubunda, ilaç kullanımını gerektirecek ek kronik hastalık varlığının tedaviye uyumu etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur [108].

Profilaktik tedavi alan migren hastalarında tedaviye uyumu değerlendirdiğimiz bu çalışmada hastalarımız; uyku problemi varlığı, egzersiz ve diyet yapma durumlarına göre tedaviye uyumları açısından değerlendirildi.

Literatür verileri ile uyumlu olarak, hastalarımızda mevcut olan uyku problemi ve düşük düzeyde egzersiz ve diyet yapma alışkanlığının; tedaviye olan uyumu azalttığını saptadık. Bulgularımız uyku problemi, egzersiz ve diyet için istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,007$, $p=0,009$, $p=0,021$). Uyku bozuklukları migren hastalarında sık karşılaşılan ve migren ataklarının sıklığını artıran bir durumdur. Özellikle kronik migreni olan hastalar tarafından çeşitli uyku problemleri sıkça bildirilmektedir [115]. Migren hastalarında sık görülen değiştirilebilir risk faktörlerinden biri de obezitedir ve özellikle üreme çağındaki kadınlarda kronik migren riski ile ilişkilendirilmiştir. Obezitenin sistemik inflamasyon ve insülin direncine neden olarak, migreni kronikleşme yoluna götürdüğünü destekleyen veriler mevcuttur [116]. Bu durum egzersiz yapma alışkanlığı ile de bağlantılı olduğu için, sedanter bir hayat da dolaylı olarak migren için risk oluşturmaktadır. Migrenin kontrolünü zorlaştıran obezite ve sedanter yaşam tarzı gibi risk faktörleri ve uyku problemleri; baş ağrısının nüksetmesini hızlandıran kısır döngüyü kırmak için derhal tanınmalı ve yönetilmelidir. Migren hastalarında akut ve/veya koruyucu tedaviye olan uyumun düşük seviyelerde olduğunu da düşünecek olursak, bu daha da zorunludur [117]. Bu yüzden, bilişsel ve davranışsal müdahaleler tedaviye uyumu teşvik ederek, hastaların yaşam kalitesini artırabilir. Zsolt H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kronik migreni olan hastalarda kullanılan profilaktik ajana bakılmaksızın; tedaviye uyumun zayıf olduğu bildirilmiştir. Bir yıl sonunda hastaların tedaviye uyumu %17 ila %20 arasında saptanmıştır. Epizodik migrenli hastalarda uyumu değerlendiren önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında, uyumun

kronik migrende daha düşük seviyelerde olduğu görülmektedir [118]. Dolayısıyla kronik migrene yatkınlığı arttıran diyet ve egzersiz uyumsuzluğu ve sonuçları, uyku problemi varlığı, tedaviye uyumu daha da güçleştirmektedir. Sonuç olarak çalışmamızda bulduğumuz sonuçların literatür ile uyumlu olduğu dikkati çekti. Hastalarımızın büyük kısmını epizodik migrenli hastalar oluşturmalarına rağmen, risk faktörlerinin fazla olmasının uyumu daha da kötüleştirdiği kanaatindeyiz.

Migren hastalarının çoğunda olduğu gibi çalışmamıza alınan hastalarda da baş ağrısını hafifleten pek çok sebep bulunmaktaydı. En sık uyku, masaj, soğuk uygulama ve sıcak uygulama-duş alma gibi sebepler bizim hastalarımız tarafından bildirildi. Profilaktik tedaviye olan uyum hafifletici sebep varlığı açısından da değerlendirildi. Baş ağrısını hafifleten sebeplere sahip olan ve olmayan hastaların ilaç kullanımına olan uyumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Profilaktik tedavi alan migren hastalarında tedaviye uyumu değerlendirdiğimiz bu çalışmada, hastalarımıza Beck Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri yapılarak, anksiyete ve depresyon ölçek skoru yüksekliğiyle uyum arasındaki ilişki de incelendi. Anksiyete ve depresif semptomları olan hastalarda, profilaktik tedaviye uyumun daha düşük olduğu görüldü. Uyumsuz hastaların Beck Anksiyete ve Beck Depresyon skorları, uyumlu hastaların skorlarına göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,01$). Bulgularımız pek çok literatürün verileri ile uyumluydu. Bilindiği üzere anksiyete ve depresyon başta olmak üzere çeşitli duygudurum bozuklukları; klinik pratikte çok sık karşılaşılan bozukluklar arasında yer alır. Medikal tedavi alan, özellikle de

önemli sağlık problemi olan hastalarda daha fazla olmak üzere, en az %25 hastada depresyona rastlanmaktadır. Daha az sıklıkta, bu hastalara anksiyete de eşlik etmektedir. Anksiyete ve depresyon, sağlık durumunu olumsuz etkiler ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açar [119]. Anksiyete ve depresyon diğer medikal hastalıkların tedavisini komplike hale getirir. Kişisel enerji ve motivasyonu, kognitif fonksiyonları bozan duygudurum bozukluklarının; hastanın tedavi olma isteğini, verilen tedaviyi sürdürebilme yeteneğini ve dolayısıyla adherensi olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir [119]. Bu yüzden, tedavi uyumsuzluğunun anksiyete ve depresyon gibi tedavi edilebilir durumlarla olan birlikteliğini tanımak ve tedavi etmek; hasta uyumunun, hekim ile hasta arasındaki terapötik işbirliğinin ve klinik sonlanımın iyileştirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Alberto R. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, migren hastalarında mevcut olan psikososyal problemler ve bunların hasta yönetimine etkileri incelenmiştir. Migren hastalarına anksiyete ve depresyon gibi duygudurum bozukluklarının sık eşlik ettiği ve bu hastalardaki tedavi uyumunu, zaten duygudurum bozukluklarında %40 oranında var olan uyumsuzluk ile daha da artacağı belirtilmiştir [120]. Bu yüzden bilişsel ve davranışsal müdahalelerin, psikososyal stres faktörleriyle başa çıkma stratejilerini geliştirerek tedaviye uyumu ve yaşam kalitesini artırabileceği belirtilmektedir [117]. Çalışmamız ile benzer şekilde; Ayla B. ve arkadaşlarının Parkinson hastalarında tedaviye uyumu değerlendirdikleri çalışmada, tedaviye uyumsuz olan grupta Hamilton depresyon puanlarının tedaviye uyumlu gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür [121]. Biz de hastaların depresif veya anksiyeteli olabileceğini bilmenin, hekimlerin

verdikleri tedaviye olan uyumu öngörmeleri konusunda fikir sağlayacağı kanaatindeyiz. Ek olarak bu bilgi hasta hekim ilişkisini pozitif yönde etkileyecek ve bu durumların erkenden tanınıp tedavi edilmesi uyumu da artıracaktır.

Çalışmamızda migren hastalarının profilaktik tedaviye uyumsuzluk nedenleri de araştırıldı. Hastalar tarafından en sık bildirilen uyumsuzluk nedeni %56,8 ile ilaç almayı unutmak olarak bildirilirken; bunu %14,7 ile ilaç yan etkileri ve % 11,3 ile ilacın bitmesi gibi nedenler izliyordu. Daha az sıklıkta olmak üzere bildirilen diğer uyumsuzluk nedenleri ise evden ilaçsız çıkma, ilaç almayı sevmeme, direktifleri yanlış anlama ve ilacın gerekliliği hakkında şüphe idi. Yapılan bir anket çalışmasında hastaların genel olarak ilaç kullanımına uyumsuzluk nedenleri sorgulanmıştır ve bizim çalışmamızın veriler ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. En sık uyumsuzluk nedeni %30 ile ilaç almayı unutma olarak bildirilmiştir, diğer nedenler ise %16 diğer öncelikler, %11 doz atlama kararı almak, %9 bilgi eksikliği ve %7 ile duygusal faktörlerdir. Ankete katılanların %27'si ise ilaç kullanımına olan uyumsuzluk için bir sebep göstermemiştir [122]. Ayrıca uyumsuzluğun bir nedeni olarak da hekimlerin karmaşık tedavi rejimleri reçete etmeleri, yan etki ve faydaları konusunda hastaları yeterince bilgilendirmemeleri, hastanın yaşam tarzını ve ilacın maliyetini göz önüne almamaları gösterilmektedir [123]. Ayla B. ve arkadaşlarının Parkinson hastalarında tedaviye uyumu değerlendirdikleri çalışmada, hastalar tarafından en sık bildirilen uyumsuzluk nedenleri ise ilaç almayı unutma-çok meşgul olma, direktifleri yanlış anlama ve ilaç yan etkileri olarak bulunmuştur [121].

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre zayıf ilaç uyumuna yol açan pek çok faktör bulunmaktadır ve sosyoekonomik faktörler, tedavi ile ilişkili faktörler, hastayla ilgili faktörler, sağlık sistemi ve sağlık bakımı ile ilişkili faktörler ve hastalığın durumu ile ilişkili faktörler olmak üzere 5 kategoride ele alınabilir. Yaş, ırk, cinsiyet, meslek, eğitim durumu ve sağlık bilgisi gibi sosyodemografik özellikler; hastalık tipi, süresi ve şiddeti, komplikasyon varlığı, hastaneyi kullanma sıklığı, sağlık bakım sunucularından memnuniyet, bakımın kalitesi gibi hastalıkla ilgili faktörler; kullanılan ilacın dozu, tipi, kullanılan ek ilaç varlığı, ilaç temini, tedavinin gerektirdiği diyet, yan etki varlığı gibi tedaviyle ilgili faktörler; hasta-hekim iletişimi, hastanın bilgi düzeyi, kavrama durumu, hastalığı ve tedavisiyle ilgili inanışları, bakım sunanın bilgi düzeyi ve inanışları gibi davranış ile ilgili faktörler ve ekonomik durum, sağlık sigortası ve tipi, tedavi ve ilaç fiyatları, hastanın geliri gibi ekonomik faktörler gibi pek çok faktör ilaç kullanımına olan uyumu etkilemektedir.

Sonuç olarak hastanın tedavi rejimini takip etme kabiliyetini ve dolayısıyla uyumunu arttırmak için, uyuma yönelik tüm potansiyel engeller göz önüne alınmalıdır. Hastanın kontrolü altındaki faktörleri ve hastayla hekim ve hastayla sağlık hizmeti arasındaki etkileşimi dikkate alan önlemler, ilaca uyumu iyileştirmek için en büyük etkiye sahip olacaktır.

6. SONUÇ:

1. Migren, toplumda en sık görülen başağrısı tiplerindendir. Erişkinlerde prevalansı genel olarak %10-12 arasındadır. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 2-3 kat daha sık ortaya çıkmaktadır. En sık 35-45 yaşları arasında görülmektedir.

2. Çalışmamıza yaşları 20 – 66 yaş arasında 69'u kadın (%86,2), 11'i erkek (%13,8) olmak üzere 80 hasta dahil edilmiştir ve ortalama yaş $37,6 \pm 9,9$ olarak değerlendirilmiştir.

3. Ayda 3 veya daha fazla sayıda başağrısı atağı geçiren hastalara profilaktik tedavi başlanmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların %26,8'i sadece koruyucu tedavi alırken, %73,8'i hem koruyucu tedavi, hem de atak tedavisi almaktadır.

4. Tedaviye koruyucu ilaç eklenmesi ile atak sıklığı azalır ve akut tedaviye yanıt artar. Böylece sağlık hizmetleri kaynak kullanımı azalır ve hastaların yaşam kalitesi önemli ölçüde artar.

5. Birçok profilaktik ilaç seçeneği mevcuttur ve bu ilaçlar seçilirken hastaların komorbid tıbbi ve psikolojik hastalıkları da göz önünde bulundurularak tedavi planı yapılmalıdır. Bizim hastalarımızda % 29,1 ile amitriptilin en sık kullanılan ilaç iken, ikinci sırada %21,3 ile topiramet ve üçüncü sırada %19,5 ile duloksetin bulunmaktadır.

6. İlaç kullanımına uyum (adherens), hasta bakımının çok önemli bir parçasıdır ve klinik hedeflere ulaşmada vazgeçilmez bir noktadır. Çünkü uyumsuzluk klinik sonuçların beklenenden kötü olması yanı sıra, morbidite ve

mortalite oranlarının artmasına ve gereksiz sağlık harcamalarına da yol açmaktadır.

7. İlaç uyumunun doğru ölçümü; tedavi sonuçlarına, risk faktörlerine ve ilaç bağlılığını geliştirmeye yönelik stratejilere ilişkin daha iyi kanıt sağlayacaktır.

8. İlaç uyum ölçümleri, subjektif/objektif ölçümler olarak ve direk/indirek yöntemler kategorize edilmektedir. Subjektif ölçümler; ilacı veren kişinin veya hastanın ilaç alma davranışını değerlendirmesini gerektiren ölçümleri içerir. Kişinin kendisinin verdiği rapor en yaygın kullanılan araçlardandır. Objektif ölçümler ise tablet sayısı, elektronik işleme, veritabanı analizleri ve biyokimyasal yöntemler gibi ölçümlerdir. Direk yöntemler arasında; ilaç veya metabolitinin konsantrasyonunun vücut sıvılarındaki ölçümü ve ilaca verilen biyolojik cevabın varlığının değerlendirilmesi ve hastanın ilaç alma davranışının doğrudan gözlemlenmesi sayılabilir. İndirek yöntemler ise hastanın kendi kendine yaptığı bildirimler, ilaç ölçümü (tablet sayısı gibi), elektronik izlem cihazlarının kullanımı, reçete kayıtlarının gözden geçirilmesi, tedavi sonucu, randevulara uyma ve hekimin görüşü gibi yöntemlerdir. Çalışmamızda, migren hastalarının profilaktik ilaç tedavisine uyumunu değerlendirmek için, indirek ve objektif ölçüm yöntemlerinden olan tablet sayma yöntemi kullanılmıştır.

9. Başağrısı olan yetişkin hastaların yaklaşık %25-50'si koruyucu tedaviye uyum göstermemektedir. Çalışmamızda profilaktik tedavi alan migren hastalarının %70'inin tedaviye uyumsuz olduğu saptanmıştır. Literatür verilerine daha yüksek olan uyumsuzluk oranı, hastalarımızın büyük bir kısmının eğitim düzeyinin düşük olmasına bağlanmışır.

10. Hastaların eğitim seviyesi yükseldikçe, profilaktik ilaç kullanımına olan uyumun arttığı saptanmıştır ($p<0,05$).

11. Hastalar, medeni hallerine göre uyum açısından değerlendirildiğinde, bekar hastaların ilaç kullanımına uyumunun evli hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

12. Hastalarımızın %56,2' sinde uyku problemi olduğu bildirilmiştir ve %48,8'i diyetine özen göstermemekte ve %51,3'ü ise egzersiz yapmamaktadır. Hastalarımızın mevcut olan uyku problemi ve düşük düzeyde egzersiz ve diyet yapma alışkanlığının; tedaviye olan uyumu azalttığı saptanmıştır ($p<0,05$).

13. Hastalarımızda migrene en sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon, guatr, depresyon, anksiyete ve gastrit olarak tespit edilmiştir. Anksiyete ve depresif semptomları olan hastalarda, profilaktik tedaviye uyumun daha düşük olduğu saptanmıştır. Uyumsuz hastaların Beck Anksiyete ve Beck Depresyon skorlarının, uyumlu hastaların skorlarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

14. Hastalarımızın yaşı, cinsiyeti, mesleği, hastalık süresi, başağrısı atağı süresi, aylık atak sıklığı, aura varlığı, nörolojik muayene anormalliği varlığı, günlük kullandıkları toplam ilaç sayısı, eşlik eden kronik hastalık varlığı, başağrısını hafifleten sebep varlığı ve sigara kullanımı ile profilaktik ilaç kullanımına olan uyum arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

15. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre zayıf ilaç uyumuna yol açan pek çok faktör bulunmaktadır ve sosyoekonomik faktörler, tedavi ile ilişkili faktörler,

hastayla ilgili faktörler, sağlık sistemi ve sağlık bakımı ile ilişkili faktörler ve hastalığın durumu ile ilişkili faktörler olmak üzere 5 kategoride ele alınabilir.

16. Çalışmamızda ilaç kullanımına olan uyumsuzluğun en sık 3 nedeni olarak; ilaç almayı unutma, ilaç yan etkisi görülmesi ve ilacın bitmesi gibi sebepler bildirilmiştir.

17. Hastanın tedavi rejimini takip etme kabiliyetini ve dolayısıyla uyumunu arttırmak için, uyuma yönelik tüm potansiyel engeller göz önüne alınmalıdır. Hastanın kontrolü altındaki faktörleri ve hastayla hekim ve hastayla sağlık hizmeti arasındaki etkileşimi dikkate alan önlemler, ilaca uyumu iyileştirmek için en büyük etkiye sahip olacaktır. Bu durum da klinik sonuçların daha iyi olmasını ve mortalite, morbidite ve gereksiz sağlık harcamalarının azalmasını sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. A., S., Baş ağrısı epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri, 2003. 1: p. 97-104.
2. LE, İ., Nörolojide yeni ufuklar: Baş ağrıları. Ankara: Ayrıntı basımevi, 2011.
3. Obermann, M. and Z. Katsarava, Epidemiology of unilateral headaches. Expert review of neurotherapeutics, 2008. 8(9): p. 1313-1320.
4. Téllez-Zenteno, J.F., et al., Demographic, clinical and comorbidity data in a large sample of 1147 patients with migraine in Mexico City. The journal of headache and pain, 2005. 6(3): p. 128-134.
5. Yıldız, D., et al., Yaşlılarda baş ağrısı. 2007.
6. Lipton, R.B., et al., Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2001. 41(7): p. 646-657.
7. Leonardi, M., et al., The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). The journal of headache and pain, 2005. 6(6): p. 429-440.
8. Hepp, Z., L.M. Bloudek, and S.F. Varon, Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. Journal of Managed Care Pharmacy, 2014. 20(1): p. 22-33.

9. Berger, A., et al., Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Headache*, 2013. 53(6): p. 1009-1010.
10. Stovner, L., et al., The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 2007. 27(3): p. 193-210.
11. Yıldırım, İ., Başağrısı Yakınması İle Başvuran Geriatri Yaş Grubu Hastaların 3. Uluslar Arası Başağrısı Sınıflandırma Ölçeğine Göre Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. 2014.
12. Society, H.C.C.o.t.I.H., Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*, 1988. 8(7): p. 10-41.
13. Society, H.C.S.o.t.I.H., The international classification of headache disorders. *cephalalgia*, 2004. 24(1): p. 9-160.
14. Ducros, A., et al., The international classification of headache disorders, (beta version). *Cephalalgia*, 2013. 33(9): p. 629-808.
15. Saper, J.R., Diagnosis and symptomatic treatment of migraine. *Headache*, 1996. 37: p. S1-14.
16. Russell, M.B. and J. Olesen, Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *Bmj*, 1995. 311(7004): p. 541-544.
17. Joutel, A., et al., A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nature genetics*, 1993. 5(1): p. 40-45.
18. Silberstein, S.D., et al., Klinik Uygulamada baş ağrısı. 2004: Yelkovan Yayıncılık.

19. Barkley, G., et al., Magnetoencephalographic studies of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 1990. 30(7): p. 428-434.
20. Silberstein, S.D., Migraine Symptoms: Results of a Survey of Self-Reported Migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 1995. 35(7): p. 387-396.
21. Ducros, A., et al., The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *New England Journal of Medicine*, 2001. 345(1): p. 17-24.
22. Vanmolkot, K.R., et al., Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Annals of neurology*, 2003. 54(3): p. 360-366.
23. Kirchmann, M., L.L. Thomsen, and J. Olesen, Basilar-type migraine Clinical, epidemiologic, and genetic features. *Neurology*, 2006. 66(6): p. 880-886.
24. Evans, R.W. and B.M. Grosberg, Expert Opinion: Retinal Migraine: Migraine Associated With Monocular Visual Symptoms (CME). *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2008. 48(1): p. 142-145.
25. Cutrer, F.M. Pathophysiology of migraine. in *Seminars in neurology*. 2010. © Thieme Medical Publishers.
26. Bolay, H., et al., Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature medicine*, 2002. 8(2): p. 136-142.

27. Evren BORAN, H. and H. BOLAY, Migren Patofizyolojisi. Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi, 2013.
28. Olesen, J., H.K. Iversen, and L.L. Thomsen, Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain. Neuroreport, 1993. 4(8): p. 1027-1030.
29. Jenkins, D.W., et al., Regulation of calcitonin gene-related peptide release from rat trigeminal nucleus caudalis slices in vitro. Neuroscience letters, 2004. 366(3): p. 241-244.
30. Offenhauser, N., et al., CGRP release and c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis of the rat following glyceryltrinitrate infusion. Cephalalgia, 2005. 25(3): p. 225-236.
31. Goadsby, P.J. and L. Edvinsson, Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. Brain, 1994. 117(3): p. 427-434.
32. Schoenen, J., Neurophysiological features of the migrainous brain. Neurological Sciences, 2006. 27: p. s77-s81.
33. Aurora, S., et al., The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 1999. 39(7): p. 469-476.
34. Aurora, S., K. Welch, and F. Al-Sayed, The threshold for phosphenes is lower in migraine. Cephalalgia, 2003. 23(4): p. 258-263.

35. Gerwig, M., et al., Visual cortex excitability in migraine evaluated by single and paired magnetic stimuli. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2005. 45(10): p. 1394-1399.
36. Chadaide, Z., et al., Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia*, 2007. 27(7): p. 833-839.
37. Silberstein, S.D., Migraine. *Lancet*, 2004. 363: p. 381-391.
38. Lipton, R.B. and S.D. Silberstein, Why study the comorbidity of migraine? *Neurology*, 1994.
39. Silberstein, S.D., P.K. Winner, and J.J. Chmiel, Migraine preventive medication reduces resource utilization. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2003. 43(3): p. 171-178.
40. Silberstein, S.D., Preventive migraine treatment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 2015. 21(4, Headache): p. 973-989.
41. Ertaş, M., et al., A comparative ID migraine™ screener study in ophthalmology, ENT and neurology out-patient clinics. *Cephalalgia*, 2009. 29(1): p. 68-75.
42. Newman, L., Treatment of Migraine: Acute, preventive, and future therapies. *American Academy of Neurology*, 2009.
43. M., E., Migrenin Akut Tedavisi. *Klinik Gelişim*, 2009: p. 78-81.
44. Lange, R., J. Schwarz, and M. Hohn, Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (Aspirin®) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia*, 2000. 20(7): p. 663-667.

45. Silberstein, S.D., Headaches in pregnancy. *Neurologic clinics*, 2004. 22(4): p. 727-756.
46. Lipton, R., et al., Migraine Prevention Patterns in a Community Sample. *Headache*, 2005. 45(6): p. 792.
47. Silberstein, S., et al., Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 2012. 78(17): p. 1337-1345.
48. Holland, S., et al., Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 2012. 78(17): p. 1346.
49. Pringsheim, T., et al., Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci*, 2012. 39(2 Suppl 2): p. S1-59.
50. Carville, S., et al., Diagnosis and management of headaches in young people and adults: summary of NICE guidance. *Bmj*, 2012. 345: p. e5765.
51. Silberstein, S., R. Lipton, and N. Breslau, Migraine: association with personality characteristics and psychopathology. *Cephalalgia*, 1995. 15(5): p. 358-369.
52. Diener, H.-C., et al., Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 2007. 6(12): p. 1054-1062.

53. Wöber, C., et al., Long-term results of migraine prophylaxis with flunarizine and beta-blockers. *Cephalalgia*, 1991. 11(6): p. 251-256.
54. Gray RN, E.a., Drug treatments for the prevention of migraine headache. Agency for Health Care Policy and Research, 1999.
55. Ozyalcin, S.N., et al., The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2005. 45(2): p. 144-152.
56. Mulleners, W. and E. Chronicle, Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. *Cephalalgia*, 2008. 28(6): p. 585-597.
57. Silberstein, S., et al., Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of gabapentin enacarbil for migraine prophylaxis. *Cephalalgia*, 2013. 33(2): p. 101-111.
58. Silberstein, S.D. and U.H. Consortium, Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2000. 55(6): p. 754-762.
59. Dodick, D.W., et al., Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clinical therapeutics*, 2009. 31(3): p. 542-559.
60. Steiner, T., L. Findley, and A. Yuen, Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia*, 1997. 17(2): p. 109-112.

61. Schrader, H., et al., Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *Bmj*, 2001. 322(7277): p. 19.
62. Stovner, L.J., et al., A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*, 2014. 34(7): p. 523-532.
63. Diener, H., et al., Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*, 2009. 29(9): p. 921-927.
64. Rao, B., et al., A double blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine prophylaxis. *Neurology India*, 2000. 48(3): p. 223.
65. Bensenor, I., et al., Low-dose aspirin for migraine prophylaxis in women. *Cephalalgia*, 2001. 21(3): p. 175-183.
66. Dodick, D.W., et al., Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 2014. 13(11): p. 1100-1107.
67. Dodick, D.W., et al., Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Neurology*, 2014. 13(9): p. 885-892.
68. Sabaté, E., Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003: World Health Organization.

69. Drotar, D., Promoting adherence to medical treatment in chronic childhood illness: Concepts, methods, and interventions. 2000: Psychology Press.
70. Dunbar-Jacob, J. and M. Mortimer-Stephens, Treatment adherence in chronic disease. *Journal of clinical epidemiology*, 2001. 54(12): p. S57-S60.
71. Hommel, K.A., C.M. Davis, and R.N. Baldassano, Objective versus subjective assessment of oral medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 2009. 15(4): p. 589-593.
72. Sokol, M.C., et al., Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Medical care*, 2005. 43(6): p. 521-530.
73. Ramsey, R.R., et al., Treatment adherence in patients with headache: a systematic review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2014. 54(5): p. 795-816.
74. Lee, J.K., et al., How should we measure medication adherence in clinical trials and practice? *Therapeutics and clinical risk management*, 2007. 3(4): p. 685.
75. Farmer, K.C., Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical therapeutics*, 1999. 21(6): p. 1074-1090.
76. Woldeamanuel, Y.W. and R.P. Cowan, 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: p. 307-315.

77. Buse, D.C., M.F. Rupnow, and R.B. Lipton. Assessing and managing all aspects of migraine: migraine attacks, migraine-related functional impairment, common comorbidities, and quality of life. in Mayo Clinic Proceedings. 2009. Elsevier.
78. Lucchesi, C., et al., P041. Analysis of body mass index, psychiatric comorbidity, sleep-wake pattern and occurrence of fatigue in episodic and chronic migraine patients. The journal of headache and pain, 2015. 16(1): p. A188.
79. Sauro, K.M. and W.J. Becker, The stress and migraine interaction. Headache: The journal of head and face pain, 2009. 49(9): p. 1378-1386.
80. Lantéri-Minet, M., et al., Anxiety and depression associated with migraine: influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management. Pain, 2005. 118(3): p. 319-326.
81. Kozak, H.H., et al., Sleep quality, morningness–eveningness preference, mood profile, and levels of serum melatonin in migraine patients: a case–control study. Acta Neurologica Belgica, 2016: p. 1-9.
82. Lampl, C., et al., Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. The journal of headache and pain, 2016. 17(1): p. 59.
83. Palma, J.-A., E. Urrestarazu, and J. Iriarte, Sleep loss as risk factor for neurologic disorders: a review. Sleep Medicine, 2013. 14(3): p. 229-236.
84. Rains, J.C., J.S. Poceta, and D.B. Penzien, Sleep and headaches. Current neurology and neuroscience reports, 2008. 8(2): p. 167-175.
85. Haque, B., et al., Precipitating and relieving factors of migraine versus tension type headache. BMC neurology, 2012. 12(1): p. 82.

86. Lavsa, S.M., A. Holzworth, and N.T. Ansani, Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *Journal of the American Pharmacists Association*, 2011. 51(1): p. 90-94.
87. Svarstad, B.L., et al., The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient education and counseling*, 1999. 37(2): p. 113-124.
88. McDonnell, P.J. and M.R. Jacobs, Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Annals of Pharmacotherapy*, 2002. 36(9): p. 1331-1336.
89. Osterberg, L. and T. Blaschke, Adherence to medication. *New England Journal of Medicine*, 2005. 353(5): p. 487-497.
90. Prados-Torres, A. and C. Cahir, *Interventional Tools to Improve Prescription and Adherence to Medical Plans*.
91. Solomon, M.D. and S.R. Majumdar, *Primary non-adherence of medications: lifting the veil on prescription-filling behaviors*. 2010, Springer.
92. Rains, J.C., D.B. Penzien, and G.L. Lipchik, Behavioral facilitation of medical treatment for headache—part II: theoretical models and behavioral strategies for improving adherence. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2006. 46(9): p. 1395-1403.
93. Packard, R.C. and P. O'Connell, Medication compliance among headache patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 1986. 26(8): p. 416-419.

94. Hoodin, F., et al., Behavioral Self-management in an Inpatient Headache Treatment Unit: Increasing Adherence and Relationship to Changes in Affective Distress. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2000. 40(5): p. 377-383.
95. Linde, M., P. Jonsson, and T. Hedenrud, Influence of disease features on adherence to prophylactic migraine medication. *Acta neurologica Scandinavica*, 2008. 118(6): p. 367-372.
96. Taylor, F.R., S.H. Landy, and R.G. Kaniecki, Holroyd Ka, Cottrell Ck, O'donnell Fj, et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: Randomised controlled trial. *bmj*. 2010; 341: c4871. *Headache*, 2011. 51(3): p. 460-461.
97. Rahimtoola, H., et al., Migraine prophylactic medication usage patterns in The Netherlands. *Cephalalgia*, 2003. 23(4): p. 293-301.
98. Rahimtoola, H., et al., Patterns of ergotamine and sumatriptan use in the Netherlands from 1991 to 1997. *Cephalalgia*, 2001. 21(5): p. 596-603.
99. Seok, J.I., H.I. Cho, and C.S. Chung, From transformed migraine to episodic migraine: Reversion factors. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2006. 46(7): p. 1186-1190.
100. Krymchantowski, A. and C. Tavares, Weight variations in patients receiving topiramate migraine prophylaxis in a tertiary care setting. *Medscape General Medicine*, 2004. 6(3).

101. Hedenrud, T., P. Jonsson, and M. Linde, Beliefs about medicines and adherence among Swedish migraineurs. *Annals of Pharmacotherapy*, 2008. 42(1): p. 39-45.
102. Rothrock, J.F., et al., The Impact of Intensive Patient Education on Clinical Outcome in a Clinic-Based Migraine Population. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2006. 46(5): p. 726-731.
103. Vitolins, M.Z., et al., Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Controlled clinical trials*, 2000. 21(5): p. S188-S194.
104. Vik, S.A., C.J. Maxwell, and D.B. Hogan, Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Annals of Pharmacotherapy*, 2004. 38(2): p. 303-312.
105. Velligan, D.I., et al., Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications. *Psychiatric Services*, 2007. 58(9): p. 1187-1192.
106. Dew, M.A., et al., Meta-analysis of medical regimen adherence outcomes in pediatric solid organ transplantation. *Transplantation*, 2009. 88(5): p. 736.
107. Jimmy, B. and J. Jose, Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J*, 2011. 26(3): p. 155-9.
108. Leopold, N.A., M. Polansky, and M.R. Hurka, Drug adherence in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2004. 19(5): p. 513-517.

109. Botelho, R.J. and I. Richard Dudrak, Home assessment of adherence to long-term medication in the elderly. *Journal of family practice*, 1992. 35(1): p. 61-66.
110. Rudd, P., et al., Pill count measures of compliance in a drug trial: variability and suitability. *American journal of hypertension*, 1988. 1(3 Pt 1): p. 309-312.
111. Lipton, R.B., W.F. Stewart, and D. Simon, Medical consultation for migraine: results from the American Migraine Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 1998. 38(2): p. 87-96.
112. Kjellgren, K.I., J. Ahlner, and R. Säljö, Taking antihypertensive medication—controlling or co-operating with patients? *International journal of cardiology*, 1995. 47(3): p. 257-268.
113. Elm, J.J., et al., Self-reported adherence versus pill count in Parkinson's disease: The NET-PD experience. *Movement disorders*, 2007. 22(6): p. 822-827.
114. Richardson, J., Perspectives on compliance with drug regimens among the elderly. *Journal of Compliance in Health Care*, 1986. 1(1): p. 33-45.
115. Andress-Rothrock, D., W. King, and J. Rothrock, An Analysis of Migraine Triggers in a Clinic-Based Population. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2010. 50(8): p. 1366-1370.
116. Evans, R.W., et al., The association of obesity with episodic and chronic migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2012. 52(4): p. 663-671.

117. Pistoia, F., S. Sacco, and A. Carolei, Behavioral therapy for chronic migraine. *Current pain and headache reports*, 2013. 17(1): p. 304.
118. Hepp, Z., et al., Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*, 2015. 35(6): p. 478-488.
119. DiMatteo, M.R., H.S. Lepper, and T.W. Croghan, Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Archives of internal medicine*, 2000. 160(14): p. 2101-2107.
120. Raggi, A., et al., A systematic review of the psychosocial difficulties relevant to patients with migraine. *The journal of headache and pain*, 2012. 13(8): p. 595-606.
121. Ayla Bozbaş, T.T., İdiyopatik Parkinson Hastalarında ilaç kullanımına uyumun araştırılması, in *Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi*. 2009: Ankara.
122. Morisky, D.E., L.W. Green, and D.M. Levine, Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*, 1986. 24(1): p. 67-74.
123. Ickovics, J.R. and C. Meade, Adherence to HAART among patients with HIV: breakthroughs and barriers. *AIDS care*, 2002. 14(3): p. 309-318.

8. ÖZET

Biz çalışmamızda migren nedeniyle profilaktik tedavi alan 80 hastayı, ilaç kullanımına olan uyum açısından değerlendirdik. Çalışmamızda ilaç kullanımına olan uyumu etkileyen faktörleri ve uyumsuzluğa yol açan sebepleri değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla migren tanısı alıp, profilaktik tedavi gereksinimi olan hastaların ayrıntılı sosyodemografik ve klinik öyküleri alınıp, nörolojik muayeneleri yapıldı. Her hastaya migrene sık eşlik etmesi ve uyumu etkileyebileceği düşüncesiyle Beck Anksiyete ve Beck Depresyon Ölçeği uygulandı. Hastalar 4 hafta süresince, haftalık vizitler ile değerlendirilerek; indirek ve objektif bir ölçüm yöntemi olan tablet sayma yöntemiyle adherens açısından incelendi.

Çalışmamızın sonucunda migren nedeniyle profilaktik tedavi alan hastalarımızın %70'inin tedaviye uyumsuz olduğu; ilaç kullanımında uyumsuzluğa yol açan en sık 3 sebebin ilaç almayı unutma, ilaç yan etkisi ve ilacın bitmesi olduğu görüldü.

Uyuma etki eden sosyodemografik ve klinik faktörlere bakıldığında; eğitim seviyesinin düşüklüğü, evli olmak, diyet ve egzersiz uyumsuzluğu ve uyku problemi, depresyon ve anksiyete belirtilerinin fazla olmasının profilaktik ilaç kullanımına olan uyumu istatistiksel olarak anlamlı şekilde, olumsuz yönde etkilediği görüldü.

Sonuç olarak hastanın tedaviye uyumunu arttırmak için, uyuma yönelik tüm potansiyel engeller göz önüne alınmalıdır. Hastanın kontrolü altındaki

faktörleri ve hastayla hekim ve hastayla sağlık hizmeti arasındaki etkileşimi dikkate alan önlemler, ilaca uyumu iyileştirmek için en büyük etkiye sahip olacaktır. Bu durum da klinik sonuçların daha iyi olmasını ve mortalite, morbidite ve gereksiz sağlık harcamalarının azalmasını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Migren, adherens, profilaksi

9. SUMMARY

In our study, we evaluated 80 patients who received prophylactic treatment for migraine in terms of compliance with drug use. We aimed to evaluate the factors that affect compliance with drug use in our study and the causes that lead to discordance. For this purpose, detailed sociodemographic and clinical stories of patients with migraine diagnosis and who need prophylactic treatment were taken in the study and neurological examinations were performed. Beck Anxiety and Beck Depression Scale were administered to each patient with frequent migraines and thought to affect compliance. Patients were evaluated weekly for 4 weeks; was investigated in terms of adherence by using an indirect and objective measurement method of tablets.

We concluded that 70% of our patients who received prophylactic treatment for migraine as a result of our study were incompatible with treatment. The main three reasons leading to incompatibility in the use of medications were forgetting the drug intake, the side effects of the medication and the consumption of their drug box.

When sociodemographic and clinical factors affecting adherence were examined; low level of education, marital status, dietary and exercise incompatibility and sleep problems, depression and anxiety symptoms were found to be statistically significant and adversely affecting compliance with the use of prophylactic drugs.

As a result, increasing the patient's compliance with treatment, all potential obstacles to compliance should be considered. Measures that take into account the factors under the control of the patient and the interaction between the patient and the physician, also patient and the health care service will have the greatest influence to improve the compliance. This will lead to better clinical outcomes and reduced mortality, morbidity and unnecessary health expenditures.

Key words: Migraine, adherence, prophylaxis

10.EKLER

Tablo EK-1: Beck Anksiyete ve Beck Depresyon Ölçeği

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 belirtiniz.

	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. Titreklik				
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:.....

BECK DEPRESYON ENVANTERİ

- 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 düzelmeyecekmiş 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) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Her şeyden 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 memnunuz.
(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) Hatalarından dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Her şeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimde 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 olduğundan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkıyor ve kızıyorum.
(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.

REVİZYON KAPSAMI:

- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğini kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.

- (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiye 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) Ufacık 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) Eskiye 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 ilgisimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla seксе ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarından dolayı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

Tablo EK-2: Migren Hasta İzlem Formu

GÜTF Nöroloji	MİGREN HASTA İZLEM FORMU	Dr. Bolay
--------------------------------	---------------------------------	-----------

MİGREN TANISI		
Ekte bulunan ICHD-II kriterlerine göre uygun olan bir ya da birden fazla seçeneği işaretleyiniz ☐ Aurasız migren ☐ Auralı migren ☐ Küme tipi ☐ Epizodik gerilim tipi ☐ Kronik gerilim tipi ☐ Kronik günlük baş ağrısı ☐ İlaç aşırı kullanım baş ağrısı ☐ Sekonder baş ağrısı ☐ Diğer:		
+		
☐ Yok ☐ HT ☐ KAH ☐ Hiperlipemi ☐ SVO ☐ DM ☐ Homosisteinemi ☐ Anksiyete ☐ Depresyon ☐ Panik atak ☐ Obsesyon ☐ Epilepsi ☐ Astım ☐ Anemi ☐ Diğer		
TARİH: / / 201.	PROTOKOL NO:	TC NO:
SİGORTA TİPİ:		

SOSYODEMOGRAFI	
Hastanın adı-soyadı: Mesleği: Eğitimi:	
Doğum tarihi:/...../..... Yaşı:	Cinsiyeti: ☐ Kadın ☐ Erkek Medeni hali: Çocuk sayısı:
Adresi:	Ev Tel: Cep: İş Tel:
	Yaşadığı yer: ☐ Şehir ☐ Kasaba ☐ Köy

BAŞAĞRISI ÖYKÜSÜ	
Kısa öykü	
Başlangıç tarihi	/...../.....
Atak/sürekli	☐ Ataklar halinde ☐ Sürekli
baş ağrısında kronikleşme	☐ Yok ☐ Var (etkili stres faktörü: ☐ Yok ☐ Var)
Sıklık (ayda kaç kez)	 / ay
Ağrının ortalama süresi (ilaçsız/ yetersiz dozda ilaç ile)	

Lokalizasyonu (Başlangıçta ve şiddetlenince)	☐ Yarım başağrısı ☐ İki taraflı ☐ Ağrı taraf değiştirimi ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Ense-okspital ☐ vertex ☐ paryetal ☐ Temporal ☐ retroorbital
Karakteri ve eşlik edenler(birden fazla işaretlenebilir)	☐ Zonklayıcı ☐ baskılayıcı/sıkıştırıcı ☐ oyucu ☐ yanıcı ☐ Hareketle artış ☐ Bulantı ☐ Kusma ☐ Işıktan rahatsızlık ☐ Sesten rahatsızlık ☐ Kokudan rahatsızlık ☐ Taktıl allodini ☐ hiperestezi
Ağrıya eşlik eden otonom bulgular	☐ yok ☐ var ☐ ipsilateral ☐ kontralateral ☐ bilateral ☐ pitoz ☐ konjunktival hiperemi ☐ lakrimasyon ☐ burun tıkanıklığı/akıntısı ☐ midriasis ☐ yüzde kızarma
Ağrıya eşlik eden diğer bulgular (interiktal, prodromal ve atak sırasında olup olmadığını belirtiniz)	Dizinezz ☐ Yok ☐ İktal ☐ interiktal Vertigo ☐ Yok ☐ İktal ☐ interiktal Hareket eden/oblik cisimlere hassasiyet ☐ Yok ☐ İktal ☐ interiktal ☐ bulanık görme ☐ diplopi ☐ disfazi ☐ dizartri ☐ istemsiz hareketler ☐ akatizi ☐ Diğer :.....
Genelde Ağrı Şiddeti	☐ 1 Günlük aktiviteleri etkilemeyen hafif ağrı ☐ 2 Günlük aktiviteleri kısmen engelleyen orta derecede ağrı ☐ 3 Günlük aktiviteleri tamamen engelleyen şiddetli ağrı
VAS (10 üzerinden ağrı)	☐
Tetikleyenler (birden fazla olabilir)	☐ Rüzgar/Lodos ☐ Güneş/floresan ışık ☐ soğuk hava ☐ cereyanda kalma ☐ Koku ☐ Sigara ☐ Gürültülü ortam ☐ Stres ☐ Alerjik atak ☐ ekzersiz ☐ Öğün atlama ☐ Oruç ☐ Uykusuzluk ☐ Fazla uyku ☐ Tatil günleri ☐ menstruasyon ☐ hormon replasmanı ☐ Banyo sonrası ıslak saç ☐ İlaçlar ☐ Alkol ☐ Besin maddeleri... ☐ Diğer:.....
Ağrıyı gideren/hafifleten yöntemler	☐ masaj ☐ soğuk uygulama ☐ sıcak/ılık uygulama ☐ Duş/banyo ☐ uyuma ile rahatlama ☐ gece uykusu ☐ Kusma ile rahatlama ☐ içecekler ☐ Diğer:....
Kullanılmış ilaçlar	☐ Yok ☐ Var ☐ Koruyucu:.... ☐ Atak:....
Güncel Kullanılan İlaçlar	☐ Yok ☐ Var ☐ Koruyucu ☐ Atak ☐ Günlük analjezik kullanımı ☐ Diğer

Aura (Ağrıdan yaklaşık 1 saat önce ortaya çıkan, 5-60 dk süren ağrı dışında belirtiler) (Geçici Nörolojik defisit; sıklıkla görsel hallüsinasyonlar, duyuşsal, motor belirtiler, disfazi)	☐ Yok ☐ Var:..... ☐ Auranın başlayacağını hissettirecek bir semptom var mı (korku vb): ☐ Görsel ☐ scintillasyon ☐ skotom ☐ ikisi birada ☐ önce scintillasyon ☐ önce skotom ☐ tek gözde ☐ her iki gözde ☐ bilinmiyor ☐ homonim ☐ tam görme kaybı ☐ Görsel aura süresi (toplam ve her bir semptomun): ☐ somatosensoriel ☐ Karıncalanma ☐ Uyuşma/Keçeleşme ☐ Önce karıncalanma ☐ önce uyuşma/ keçeleşme ☐ el ☐ kol ☐ yüz ☐ dudak ☐ göz ☐ ağız ☐ damak ☐ boğaz ☐ ayak ☐ bacak ☐ gövde ☐ omuz ☐ boyun ☐ Duyusal aura süresi (toplam ve her bir semptomun): ☐ motor ☐ kuvvet kaybı ☐ istemsiz sıçramalar ☐ Bir vucut yarısında ☐ iki taraflı ☐ el ☐ kol ☐ yüz ☐ dil ☐ ayak ☐ bacak ☐ motor kayıp süresi süresi: ☐ afazi ☐ afazi süresi: ☐ bulantı ☐ kusma ☐ Aura kaçkez oldu ☐ Aura hangi yıllar arasında oldu ☐ yayılıyor mu (☐ evet ☐ hayır) ☐ Semptomların yayılma sırası (.....) ☐ Toplam aura süresi (birden fazla duyuşsal aura için) : ☐ Ağrı takip etmiyor. (%.....) ☐ Ağrı ile eş zamanlı (%.....) ☐ Ağrıdan önce (%.....) ☐ Aura sonrası baş ağrısı ☐ hafif ☐ orta ☐ şiddetli ☐ VAS (0-10) ☐ Aura belirtileri baş ağrısı ile ☐ aynı tarafta ☐ karşı tarafta ☐ bilateral ☐ Aura ile baş ağrısı arasında geçen süre: ☐ Migren ağrısı ☐ Gerilim tipi baş ağrısı ☐ Küme baş ağrısı ☐ Diğer
Prodrom (Ağrıdan 1 gün öncesine dek görülebilen belirtiler)	☐ Yok ☐ Var (Öfori, depresyon, irritasyon, hiperaktivite, uyku hali, foto-fonofobi, osmofobi, belirli yemeklere karşı konulmaz istek, aşırı esneme)

Tıbbi Öykü	
Baş ağrısı/migren dışında var olan hastalıkları ve başlangıç yılı	☐ Ht ☐ Ateroskleroz ☐ KAH ☐ Hiperlipemi ☐ SVO ☐ DM ☐ Tromboemboli ☐ Guatr ☐ Epilepsi ☐ Astım ☐ Ürtiker ☐ Anksiyete ☐ Depresyon ☐ Kanser ☐ Diğer 1.....yılı 1.....yılı 2.....yılı
Depresif belirtiler:	☐ Var ☐ Yok
Uyku düzeni	☐ uykuya dalmada zorluk ☐ sık uyanma ☐ sabah erken uyanma ☐ uykuda hareket ☐ kabus görme ☐ horlama ☐ aşırı uyku
Adetler Menarş yaşı Adet siklus süresi Menapoz yaşı OKS/HRT	☐ Düzenli... ☐ Düzensiz... ☐ Menapoz.....
Geçirmiş olduğu önemli travma/hastalıklar/ameliyatlar ve tarihleri	1.....yılı 2.....yılı 3.....yılı
Doğum şekli ve neonatal öykü	Premature doğum (37 haftadan önce) ☐ Evet ☐ Hayır Doğum haftası..... Doğum şekli ☐ Sezaryan ☐ Normal Vajinal doğum İnfanıl kolik (ilk 3 ayda gece boyunca şiddetli ağlama) ☐ var ☐ yok Anne sütü (ilk 4 ay) ☐ Almadı ☐ Tek aldı ☐ Destek olarak aldı
Yakın akrabalarında önemli hastalıklar	☐ Yok ☐ Migren ☐ Küme ☐ Ht ☐ Ateroskleroz ☐ KAH ☐ Hiperlipemi ☐ Astım ☐ Anksiyete ☐ Depresyon ☐ Epilepsi ☐ SVO ☐ DM ☐ Guatr ☐ Kanser ☐ Diğer Kimde: Hastalık: Kimde: Hastalık: Kimde: Hastalık: Kimde: Hastalık: Kimde: Hastalık:
Ailede ani ölüm veya by-pass öyküsü	☐ Yok ☐ Var, yakınlık derecesi:
Sigara kullanımı	☐ Yok ☐ Var

Diğer alışkanlıkları:	
Yaşam tarzı:	☐ Diyet ☐ Özen gösteriyor ☐ Kısmen ☐ dikkat etmiyor ☐ Hareket ☐ Özen gösteriyor ☐ Kısmen ☐ dikkat etmiyor

VİTAL BULGULAR VE NÖROLOJİK MUAYENE			
Muayene			
TA:	Nabız:	Kilo (kg):	Boy(cm):
Anormal NM bulgusu ☐ Yok ☐ Var (.....)			
Perikranial kas hassasiyeti/ tetik noktalar		☐ Var	☐ Yok
Süperfisyal temporal arter nabızı		☐ Var	☐ Yok

Tablo EK-3: Migren Hastalarında Profilaktik İlaç Kullanımına Uyumun Değerlendirilmesi

Migren Hastalarında Profilaktik İlaç Kullanımına Uyumun Değerlendirilmesi				
Hasta Adı:				
Yaş:				
Cinsiyet:				
Telefon:				
Eğitim Durumu:	Okuryazar değil	İlkokul	Lise mezunu	Yüksek öğrenim
Hastalık Süresi:				
Depresyon ve Anksiyete Ölçek Skoru:				
Günlük Kullanılan Toplam İlaç Sayısı:				
Kullanılan Migren İlaçları:				
Her ilaç için 1 haftalık toplam doz:				
2. Hafta sonunda her ilaçtan elde kalanlar:				
3. Hafta sonunda her ilaçtan elde kalanlar:				
4. Hafta sonunda her ilaçtan elde kalanlar:				
İlaç dozundaki oynama nedenleri:				
Unutma		Evden ilaçsız çıkma		
İlacın bitmesi		Direktifleri yanlış anlama		
İlaçları yutmada güçlük		İlaç almayı sevmeme		
İlacın gerekliliği hakkında şüphe		İlaç yan etkisi		
İlacın kullanım şeklinin zor olması		Diğer		

11.ÖZGEÇMİŞ

Adı : Ezgi

Soyadı : Can

Doğum Yeri ve Tarihi : Niğde / 11.02.1989

Eğitimi

2003-2007 Niğde Fen Lisesi

2007-2013 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

2012-2017 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Nöroloji Derneği