

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

**KRONİK MİGREN HASTALARINDA VENLAFKSİN VE
TOPİRAMAT TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Uğur ESEN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. M. Said BERİLGEN**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Bülent MÜNGEN.....

Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. M. Said BERİLGEN.....

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen başta tez yönetmeni hocam Doç. Dr. M. Said BERİLGEN ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Bülent MÜNGEN olmak üzere tüm hocalarıma; uzmanlık eğitimi süresince ve tez çalışmalarında bana yardımlarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma, her zaman bana destek olan eşime ve aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Kronik migren, tedavisi üzerinde pek çalışılmayan ve sorunlu bir konu olup konuyla ilgili yapılmış az sayıda randomize çalışma mevcuttur. Bu tez çalışmasının amacı, kronik migren tanılı hastalarda venlafaksin ve topiramet etken maddeli ilaçların profilaktik tedavideki etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır.

2009 Aralık- 2010 Haziran tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji polikliniğine başağrısı şikayeti ile başvuran ve IHS (Uluslararası Başağrısı Derneği) 2004 yılı kriterlerine göre kronik migren tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize tek kör olacak şekilde 30'ar kişilik iki guruba ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara tedaviye başlamadan önce MİDAS (Migrene bağlı yeti kaybı değerlendirme ölçeği), VAS (Vizüel analog ağrı skalası) ve Hamilton depresyon skalası uygulandı. VAS skalası ile hastanın ağrısının şiddeti, MİDAS anketi ile de migren atağının hastada oluşturduğu iş gücü kaybı ve ağrılı günlerin sıklığı saptanarak böylelikle tedavi sonrası ağrı şiddeti ve sıklığı ile migrene bağlı iş gücü kaybı değerlendirildi. Hamilton depresyon skalası uygulanarak hem ciddi depresif hastaları çalışma dışında tutmaya hem de tedavi öncesi ve sonrasında MİDAS ölçeği ile korele bir şekilde değerlendirerek hastaların tedaviye yanıtının venlafaksin antidepresan etkisinden bağımsız olup olmadığı tespit edilmeye çalışıldı.

Venlafaksin (grup I) başlanan hastaların tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrası atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti ölçümlerinin değerlendirilmesinin karşılaştırılması sonucunda tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme tespit edildi ($p \leq 0.05$).

Yine topiramet (grup II) başlanan hastaların tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrası atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti ölçümlerinin değerlendirilmesinin karşılaştırılması sonucunda tüm parametrelerde anlamlı düzelme tespit edildi ($p \leq 0.05$).

Venlafaksin (grup I) ve topiramet (grup II) tedavisi başlanan hastaların 3 aylık tedavi sonrası atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında belirgin bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Venlafaksin (grupI) ve topiramata (grup II) grubu arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası MİDAS, HAMILTON, VAS değerleri karşılaştırıldı ve bu karşılaştırmanın sonucunda da değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$), her grubun kendi içerisinde tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrası MİDAS, HAMILTON ve VAS değerlerinde tedavi sonrası belirgin azalma izlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Anahtar Kelimeler: Kronik migren, tedavi, venlafaksin, topiramata

ABSTRACT

THE COMPARISON OF VENLAFAXINE AND TOPIRAMATE TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC MIGRAINE

Chronic migraine treatment is not worked so much, also it is a problematic issue and a small number of randomized trails on this subject is available. The aim of this study is to compare effectiveness of drugs which include venlafaxine and topiramate in patients diagnosed with chronic migraine.

Patients enrolled in this study had headache which was diagnosed according to 2004 IHS (International Headache Association) as chronic migraine at Firat University Hospital, Department of Neurology outpatient clinic between December 2009 and June 2010. Patients were randomized as single blind into two groups, 30 patients in each group.

Before the treatment, MIDAS (The Migrane Disability Assessment Scale), VAS (Visual Analogue Pain Scale) and the Hamilton Rating Scale for Depression were performed to all patients in the study. The severity of patients' pain by VAS and patients' work loss and the frequency of days of pain by MIDAS were determined, so that work loss due to migraine and post-treatment pain-intensity, frequency were evaluated. Patients with severely depressed were aimed to be excluded from study through application of the Hamilton Rating Scale for Depression as well as before and after treatment these patients were evaluated to correlate with MIDAS, the response of patients to antidepressant effects of venlafaxine were studied to determine whether or not independent.

Before and 3 months after venlafaxine treatment (group I), the comparison of evaluation of measurements of total attack duration, attack frequency and severity of attacks showed that statistically significant improvement was determined in all parameters ($p \leq 0.05$).

However, before and 3 months after topiramate treatment (group II), the comparison of evaluation of measurements of total attack duration, attack frequency and severity of attacks showed that statistically significant improvement was determined in all parameters ($p \leq 0.05$). 3 months after the treatment of venlafaxine (group I) and topiramate (group II), there was no difference found between these groups when attack frequency, total attack duration and severity of attack were compared ($p > 0.05$).

Before and after treatment of venlafaxine (group I) and topiramate (group II), while MIDAS, HAMILTON and VAS values were compared between groups and there was no statistically significant difference found at the end of this comparison ($p>0.05$), within each group, after treatment pre- and 3-month-post-treatments values of MIDAS, HAMILTON and VAS were significantly decreased, and this difference was found statistically significant ($p = 0.001$).

Keywords: Chronic migraine, treatment, venlafaxine, topiramate.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Tarihçe	2
1.1.2. Epidemiyoloji	3
1.1.3. Migren Genetiği ve Patofizyolojisi	4
1.1.3.1. Migren Genetiği	4
1.1.3.2. Patofizyoloji	5
1.2.1. Migren Sınıflaması	7
1.2.1.1. Aurasız Migren	8
1.2.1.2. Auralı Migren	9
1.2.1.3. Özgün auralı migren	10
1.2.1.4. Özgün auralı migrene benzemeyen baş ağrısı	10
1.2.1.5. Baş ağrısız özgün aura	10
1.2.1.6. Familial hemiplejik migren (FHM)	11
1.2.1.7. Sporadik Hemiplejik Migren	11
1.2.1.8. Baziler tip Migren	12
1.2.1.9. Migrenin Sıklıkla Öncüsü Olan Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları	12
1.2.1.9.1. Tekrarlayıcı Kusma	12
1.2.1.9.2. Abdominal Migren	13
1.2.1.9.3. Çocukluk Çağının Benign Paroksizmal Vertigosu	13
1.2.1.10. Retinal Migren	13

1.3.1. Migren Komplikasyonları	13
1.3.1.1. Kronik migren	13
1.3.1.2. Migren statusu	14
1.3.1.3. Enfarktsız persistan aura	15
1.3.1.4. Migren enfarktı	15
1.3.1.5. Migrenin tetiklediği epileptik nöbet	15
1.3.1.6. Olası Migren	15
1.4. Migren Tanısı ve Klinik Fazları	15
1.4.1. Prodrom Fazı	15
1.4.2. Aura fazı	16
1.4.3. Başağrısı Fazı	17
1.4.4. Düzeltme Fazı	17
1.5. Tedavi	17
1.5.1. Akut Tedavi	17
1.5.1.1. Barbiturat Hipnotikler	19
1.5.1.2. Yardımcı ilaçlar	19
1.5.1.3. Opioidler	19
1.5.1.4. Ergotamin ve Dihidroergotamin	19
1.5.1.6. Triptanlar	20
1.5.2. Profilaktik Tedavi	20
1.5.2.1. Beta-Blokerler	21
1.5.2.2. Antidepresanlar	22
1.5.2.2.1. Venlafaksinin Kimyasal Yapısı	23
1.5.2.2.2. Venlafaksinin Farmakodinamik Özellikleri	25
1.5.2.2.3. Antidepresanların Antinosiseptif/Analjezik Etkileri	27
1.5.2.3. Kalsiyum kanal blokerleri	28
1.5.2.4. Antiepileptik İlaçlar	29
1.5.2.5. Serotonin Antagonistleri	32
1.5.2.6. Magnezyum	32
1.5.2.7. Botulinium Toxin tip A (Botox)	33
1.5.2.8. Koenzim Q	33
1.5.2.9. Feverfew	33

2. GEREÇ VE YÖNTEM	34
2.1. Çalışma Grubu	34
2.2. İstatistiksel Analiz	37
3. BULGULAR	38
4. TARTIŞMA	45
5. KAYNAKLAR	55
6. ÖZGEÇMİŞ	72

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması (International Classification of Headache Disorders-ICHD-II) 2004.	8
Tablo 2. Grup I ve Grup II hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 15 günlük atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti	41
Tablo 3. Grup I ve Grup II hastalarda tedavi öncesi, tedavi sonrası aylık ve tedaviyi takiben 3. aydaki atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti	41
Tablo 4. Grup I ve Grup II hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3 aylık atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti	42
Tablo 5. Grup I ve Grup II hastalarda 15 günlük ve 1 aylık tedavi sonrası atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti.	42
Tablo 6. Grup I ve Grup II hastalarda 3 aylık tedavi süresinde ve 3. aydaki atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti.	43
Tablo 7. Grup I ve Grup II hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası MİDAS, HAMİLTON ve VAS değerlerinin birbiri arasında karşılaştırılması.	43
Tablo 8. Grup I ve Grup II hastaların kendi içerisinde tedavi öncesi MİDAS, HAMİLTON, VAS ve tedavi sonrası MİDAS, HAMİLTON, VAS değerlerinin karşılaştırılması.	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Migren patofizyolojisinde beyin sapının rolü	7
Şekil 2. Venlafaksin profilaksisi alan grupta(GI); tedavi öncesi 1 aylık dönemde, tedavi sonrası 1 aylık dönemde ve 3 aylık tedaviyi takiben 3. ayda izlenen atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti.	39
Şekil 3. Topiramate profilaksisi alan grupta (GII); tedavi öncesi 1 aylık dönemde, tedavi sonrası 1 aylık dönemde ve 3 aylık tedaviyi takiben 3. ayda izlenen atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti.	39
Şekil 4. Venlafaksin profilaksisi alan (GI) hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası MIDAS, Hamilton ve VAS değerleri.	40
Şekil 5. Topiramate profilaksisi alan (GI) hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası MIDAS, Hamilton ve VAS değerleri.	40

KISALTMALAR LİSTESİ

ASA	: Asetil salisilik asit
BKA	: Beyin kan akımı
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptid
CSD	: Cortical spreading depresyon
DHE	: Dihidroergotamin
EAA	: Eksitator aminoasitler
FHM	: Familyal hemiplejik migren
GABA	: Gaba Amino Butirik Asit
5-HT	: Serotonin
IHS	: Uluslararası Başağrısı Derneği
MAO	: Monoaminoksidaz İnhibitörleri
MİDAS	: Migrene bağlı yeti kaybı değerlendirme ölçeği
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MO	: Medical overdose (İlaç aşırı kullanımı)
NMDA	: N-Metil D-Aspartik asit
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NSAID	: Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar
SNRI	: Selektif Noradrenerjik Reuptake İnhibitörleri
SSRI	: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri
VAS	: Vizüel analog ağrı skalası
VIP	: Vazointestinal peptid
TCA	: Trisiklik antidepresanlar
TNC	: Trigeminal nükleus kaudalis
TPM	: Topiramet

1. GİRİŞ

Migren, uzun yıllardan beri bilinen, genel popülasyonda oldukça yaygın nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin farklı kombinasyonlarının eşlik ettiği primer, epizodik baş ağrısıyla seyreden, kronik ve nörovasküler bir hastalıktır (1, 2).

Sık rastlanan ve büyük oranda işgücü kaybına sebep olan primer bir baş ağrısı hastalığı olan migrenle ilgili yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar yüksek sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde görülme sıklığının artmış olduğunu göstermektedir (3, 4). Migren genellikle çocukluk veya ergenlik çağında başlar, yaş ilerledikçe sıklığı azalır. 40 yaşın üstünde yeni migren olgularının görülmesi sık değildir. Erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşlarda başlama eğilimindedir (5). Pubertenin başlamasıyla kadınlarda insidansın arttığı bildirilmiştir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda migren prevalansının %15'i geçtiği bulunmuştur. Migren prevalansındaki cinsiyet farklılıklarının nedeni tam olarak anlaşılmamakla birlikte kadınlardaki hormonal farklılığa bağlı olabileceği düşünülmektedir (5).

Kadınlarda aurasız migrenin, auralı migrene oranı 2/1 olup, erkeklerde bu oran tersinedir. Aurasız migrende ağrının daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (6).

Hastalığın tipik özelliği disabilite ile birlikte olan baş ağrısı, otonom sinir sistemi bozuklukları ve olguların yaklaşık 1/3'ünde görülen aural nörolojik semptomlardır (7).

Önceleri transforme migren olarak isimlendirilen kronik migren, ayda 15 veya daha fazla gün olan ve en az 8 günü, Uluslararası Baş ağrısı Derneği tanı kriterlerine uyan, bir triptan veya ergoya yanıt veren baş ağrısı ile karakterizedir (8). Kronik günlük baş ağrısının prevalansı %2.95 ile %4.7 arasındadır (9-12). Kronik migren ile kronik gerilim tipi baş ağrısının prevalansı eşittir ve kronik günlük baş ağrısı gurubunun yaklaşık yarısı kadardır.

Kronik migrenin akut baş ağrısı nedeni ile aşırı ilaç kullanımı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. İlaç aşırı kullanımının migrenin progresyonu ve kronik hale gelmesinde en önemli risk olarak düşünülmektedir (13). Migrenlilerde izlenen klinik olarak ilerleyici bu alt grup migren atak sıklığında persistan artış ile karakterizedir (14, 15). Kronik migren, hastaların rutin günlük aktivitelerini ve yeteneklerini yerine getirmede ciddi bozukluklara neden olan oldukça önemli bir durumdur (16).

Kronik migrenin profilaksi ve tedavisi için halen bir standardizasyon olmayıp yapılmış plasebo kontrollü çift kör randomize bir çalışma, düşük dozlarda topiramet (50 mg/gün) kullanımının kronik migrene ve analjezik aşırı kullanımına bağlı başağrısı sıklığını azaltmak için etkili bir tedavi olduğunu göstermiştir (17).

Yapılan çalışmalar ışığında biz de bu çalışma ile kronik migren hastalarında venlafaksin ve topiramatin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tarihçe

Migren, tarih boyunca bilinen en eski hastalıklardan biri olup migren terimi Yunanca ‘hemicrania’ dan kaynaklanmaktadır. Bu terim Latince ‘hemigranea’ ve ‘migrene’a kelimeleri ile ifade edilmiş ve son olarak Fransızca ‘migraine’ olarak kullanılmıştır.

Yaklaşık 1200 yılından kalma olan eski bir Mısır başağrısı reçetesi olan ve milattan önce 2500’den kaldığı bilinen belgelere dayandığı söylenen Ebers papirüsünde migren, nevrojji ve saplanıcı baş ağrıları tanımlanmaktadır (2).

Migren kliniği ile ilgili tanımlamalar ilk kez Mısır papirüslerinde (M.Ö. 1550) bulunmuştur. Tarihin çok eski dönemlerinden kalma belgelerde migrenle ilgili bilgilere rastlanmış olması migrenin eskiden beri insanların ilgisini çeken bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir (2).

Hipokrat, milattan önce 400 yılında migren başağrısına öncülük edebilecek vizüel aurayı ve bunun kusma ile rahatlmasını tanımlamıştır.

Yine Hipokrat genellikle sağ gözde başlayan parlak ışık ve ardından şakaklarda ortaya çıkan şiddetli ağrının daha sonra bütün baş ve enseye yayıldığını tanımlamıştır (18).

Gale (M.S.131-201) tek taraflı baş ağrıları için “hemicrania” terimini kullanmış olup bu isimlendirme daha sonra migren olarak değişikliğe uğramıştır (2).

Foothergil 1778’ de migrenin tipik görsel aurasını kale burçlarıyla çevrili bir kasabaya benzeterek fortifikasyon spektrumları tabirini kullanmıştır (19).

1900 yılında Deyl, menstrual migren de dahil olmak üzere migrenin zaman zaman hipofizde ortaya çıkan şişme ve buna bağlı trigeminal sinir basısından kaynaklandığını öne sürmüştür.

Rothlin 1925 yılında, ağır ve dirençli migreni olan bir olguya cilt altı ergotamin tartarat enjekte ederek başarılı bir şekilde tedavi etmiştir. 1938 yılında John Graham ve Harold Wolff, ergotamin ilacının kan damarlarını daraltarak etki ettiğini göstermiş ve bunu migrenin damarsal teorisine bir kanıt olarak kullanmışlardır (20).

Stoll ve Hoffmann 1943 yılında tarafından sentezlenmiş olan Dihidroergotamin (DHE) migren tedavisinde kullanılmış olup migren tedavisinde modern yaklaşım Pat Humphrey ve arkadaşları tarafından sumatriptanın geliştirilmesi ile başlamıştır (20). 1944 yılında Leao ve geçen dekadta Olesen ile Lauritzen tarafından nörojenik teori öne sürülmüştür. Buna göre aura döneminde rafe nükleusunda ve lokus seruleusda başlayan deşarjların bölgesel bir kan akımı azalmasına neden olarak nöronal depresyonun öne doğru yayıldığını ve bunun da yayılan depresyon (spreading depresyon) dalgasını oluşturduğunu bildirmişlerdir (21).

1.1.2. Epidemiyoloji

Migren; insanların yaşam kalitesi ve iş gücünü azaltan, genç ve orta yaşlı bireyler başta olmak üzere popülasyonun %10' unu etkileyen bir hastalıktır.

Migren prevalansı yaş, cinsiyet ve ırka bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Prevalans, beyaz ırkta ve sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda daha yüksektir. Puberte öncesi çocuklarda, cinsiyet ayırımı belirgin değil iken, yapılan çalışmalarda erişkinlerde erkek/kadın oranı 1/2 ve 1/3 olarak bildirilmiştir. Bu durumun kesin olmamakla birlikte kadın cinsiyet hormonlarına bağlı olabileceği ortaya atılmıştır. Ülkemizde görülme sıklığı 15-55 yaşları arasında %16,4 olup kadınlarda %21, erkeklerde ise %10,9 olarak bulunmuştur. Çocuklarda ise prevalans değeri %3-6 arasında bildirilmiştir.

Migren ataklarının 50 yaş üzerinde ilk kez başlaması %2 oranında görülmektedir (2, 22, 23). En sık başlama yaşı 2. ve 3. dekattır. Migren prevalansı 40 yaşına kadar artış gösterip daha sonra kadınlarda daha fazla olmak üzere yaşla birlikte azalır (24-27). Cinsiyet ve yaşın dışında başka faktörlerin de başağrısıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde farklı sosyal gruplar arasında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda migren tipi başağrısı için düşük gelir ve düşük eğitim düzeyinin artmış risk faktörleri olduğu kabul edilmiştir (27).

Öte yandan ülkemizde yapılan araştırmalarda, öğrenim düzeyi düşük, eşinden ayrılmış veya dul olanlarda migren daha yüksek oranlarda görülür iken, kırsal veya kent yerleşimli yaşam ve sosyo-ekonomik düzey açısından migren prevalansı önemli farklılık göstermemektedir (28).

1.1.3. Migren Genetiği ve Patofizyolojisi

Migren santral sinir sisteminin farklı uyaranlara verdiği bir santral yanıt olarak düşünülebilir. Migren hastalarının bu ataklar için eşik değerleri düşüktür ve bu eşik değeri genetik olarak belirlenmektedir. Genetik etki dışında dış uyaranlar, hormonlar ve ilaçlar gibi birçok faktör de bu eşik üzerinde etkilidir.

1.1.3.1. Migren Genetiği

Migrenin ailesel geçiş gösterebildiği hipotezi ilk kez 1870'de Tissot tarafından ortaya atılmıştır. Daha önceki familial migren çalışmaları, açıkça mendelyan kalıtım paternini desteklememesine rağmen, son genetik epidemiyolojik ve poligenik multifaktöriyel model kullanılan ikiz çalışmaları genetik katkı hipotezini güçlendirmektedir.

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında; auralı migreni olanların birinci derece akrabalarında 4 kat, aurasız migreni olanlarda ise 1.9 kat migren görülme ihtimali bulunmaktadır. Yapılmış olan bilimsel çalışmalar; aurasız migrene, hem çevresel hem de genetik faktörlerin; auralı migrene ise daha çok genetik faktörlerin neden olduğunu ortaya koymaktadır (29).

Yapılan pek çok çalışmada migren prevalansında gözlenen değişkenliğin yarısına yakınının genetik faktörlere bağlı olabileceği öngörülmüş olup bu bulgu topluma dayalı ailesel kümelenme çalışmalarında hesaplanan rakamlarla da uyumludur. Yapılan ikiz çalışmalarında da migrende hem genetik faktörlerin hem de risk faktörlerinin önemli olduğu anlaşılmıştır (30).

Ailesel hemiplejik migren ile ilgili yakın zamanda yapılan genetik çalışmalarda iki tip familial hemiplejik migren (FHM) tanımlanmıştır (31). FHM1 de kromozom 19'da CACNA1A geninde anormal mutasyon olduğu görülmüştür. Bu anormal mutasyon P/Q kalsiyum kanalları ile ilişkili olup bu tip kanallar 5 hidroksitriptamin (5-HT) salınımını bozarak kişiyi migren ataklarına karşı eğilimli hale getirebilir. Bir diğer olası mekanizma da bu kanallardaki bozukluğun migren atağının kendiliğinden sonlanma mekanizmalarında bozulmaya neden olmasıdır.

FHM2'nin ise sodyum-potasyum ATPaz pompası ile ilişkili olan 1q21-23'te ATP1A2 geninde mutasyon sonucu meydana geldiği gösterilmiştir (31, 32).

Yapılan daha sonraki çalışmalarda, FHM' li bazı hastalarda 2q24 kromozomunda lokalize nöronal voltaj kapılı sodyum kanal geni olan SCN1A geninde mutasyonun varlığı gösterilmiş ve bu hastalar FHM3 olarak gruplandırılmıştır. SCN1A gen mutasyonunun sodyum kanalının inaktivasyon kinetiğini değiştirdiği ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salıverilmesini arttırarak artmış nöronal eksitasyona yol açtığı öngörülmektedir (33).

1.1.3.2. Patofizyoloji

Migren, baş ağrıları arasında en fazla kuram geliştirilmiş olanıdır ve patofizyolojisi ile ilgili birçok araştırma yapılmasına rağmen halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

Migren baş ağrısı, genetik yatkınlığı olan bireylerde santral sinir sisteminin iç ve dış uyaranlara verdiği santral bir yanıt olup; nöronal ve vasküler çeşitli olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar zinciri sırasında oluşan trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu, migren baş ağrısının temel mekanizmasından sorumludur.

Başlangıçta migren santral sinir sisteminin disfonksiyonuna ikincil olarak ortaya çıkan bir hastalık olarak kabul edilmiş olup 1938'de Graham ve Wolf ağrılara kafa içi ve dışındaki arterlerin dilatasyonunun yol açtığını savunan vasküler teoriyi ortaya atmıştır (34). Ergotaminin kan damarlarını daraltarak migrene etkili olduğunun gösterilmesi ile desteklenen bu teoriye göre migren atağının intrakranial vazokonstrüksiyonla başlayıp vazodilatasyon ve perivasküler nosiseptif sinirlerin aktivasyonu sonucu baş ağrısı ile sonuçlandığına inanılır (35).

Sonraki yıllarda elde edilen yeni bilgiler doğrultusunda, migren patofizyolojisinde klasik vasküler teoriden uzaklaşarak nörovasküler teori geliştirilmiştir. Bu teoriye göre artmış vasküler pulsasyonun reseptörleri aktive edebileceği bu aktivasyonun perivasküler sinirlerdeki nöropeptid aktivitesini artıracığı, nöropeptidlerdeki artışın da ağrıya ve ağrıya ilgili bazı semptomlara neden olabileceği öne sürülmüştür. Bu teori anormal nöronal ateşleme ile nöronlardan anormal nörotransmitter salınımı sonucu migrene bağlı baş ağrısının oluştuğunu ileri sürer.

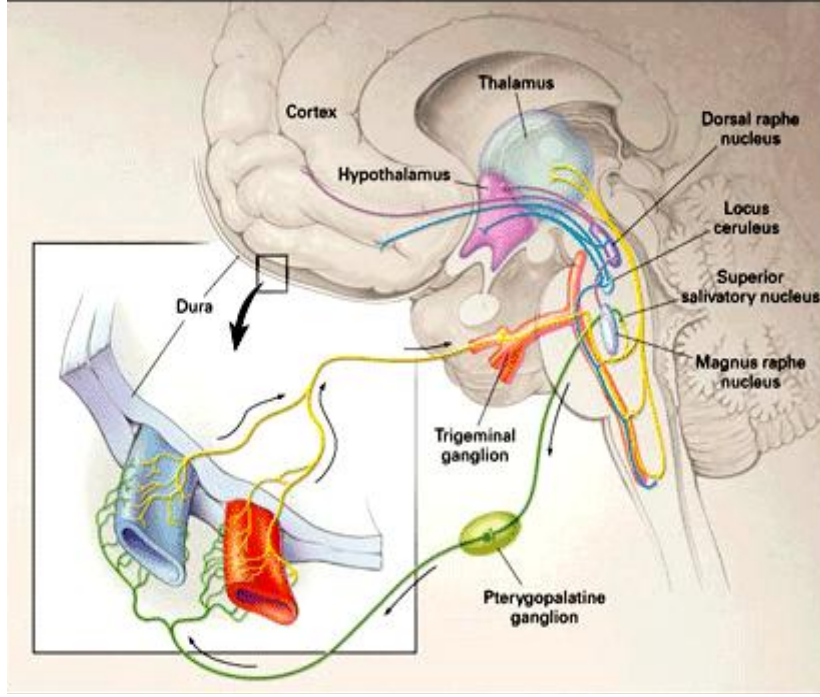
Leao 1944 yılında, migren atağı sırasında geçici bir nöronal dezorganizasyon olduğunu, bunun 3-4 mm/dk hızla hemisferlerde yayıldığını belirterek buna kortikal yayılan depresyon (cortical spreading depresyon-CSD) adını vermiştir (36).

Olesen ve ark.'nın (37) yaptıkları çalışmada, depresyon yayılımının migren aurasının azalan metabolik ihtiyaçlara karşılık olarak korteks kan akımını azaltmaya yol açan nöronal bir hadise olduğu hipotezi desteklenmiştir.

Auranın patofizyolojik karşılığı olan CSD'de, meningeal trigeminal sinir uçları aktive olarak duramaterde nörojenik inflamasyona yol açar ve bu durum matriks metalloproteinazları (MMP)' ni aktif hale getirir. MMP aktivasyonu; kan beyin bariyerinde geçici bir süre bozulmaya ve plazma ekstravazasyonuna neden olur. Böylelikle kortikal yayılan depresyon sırasında ekstraselüler ortama salınan glutamat, nitrik oksit (NO), H⁺, K⁺, araşidonik asit, adenosin, vazointestinal peptid (VIP) ve iyonize hidrofilik moleküller damar çevresindeki trigeminal sinir uçlarıyla etkileşerek trigeminal siniri aktive eder. Bu uyarı da beyin sapı trigeminal ağrı çekirdeklerini aktive ederek beyin sapı trigeminal nükleus kaudalisdeki (TNC) nöronlardan c-fos eksprese edilmesine neden olur (38) .

Trigeminovasküler nosiseptif uyarıların düzenlenmesinde beyin sapında yer alan lokus seroleus ve dorsal raphe çekirdekleri gibi aminerjik çekirdeklerin önemli rol oynadığı görüntüleme çalışmaları ile de gösterilmiştir (39, 40). Bu yapılardan mezensefalon dorsal raphe çekirdeğinin uyarılması deney hayvanlarında beyin kan akımını (BKA) arttırırken, lokus seroleusun uyarılması ise BKA'nı özellikle en belirgin oksipital kortekste olmak üzere azaltır ve eş zamanlı olarak ekstraserebral vazodilatasyona neden olur (Şekil 1) (41).

Kas kontraksiyonu ile hassasiyeti migren hastalarında görülen diğer önemli unsurlardır. Serotonin, dopamin, norepinefrin, Gaba Amino Butirik Asit (GABA), glutamat, nitrik oksid, gibi nörotransmitterler ve magnezyum ve melatonin gibi diğer maddeler migren patofizyolojisinde ayrıca değerlendirilmektedir. Migrende santral sensitizasyon önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Bunun dışında mitokondrial disfonksiyon da migren etiyojilerinden biri olarak düşünülmektedir.



Şekil 1. Migren patofizyolojisinde beyin sapının rolü (41).

Serebral damarları innerve eden trigeminal lifler, substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) içeren ve uyarılması ile bunların salınmasına sebep olan trigeminal gangliondan kaynaklanmaktadır. Bu veriler trigeminovasküler nöronların aktivasyonunu açıkça göstermektedir (42).

1.2.1. Migren Sınıflaması

Temel ve klinik bilimlere ilişkin araştırma çalışmalarında standart bir kavram bütünlüğü oluşturmak maksadı ile çeşitli baş ağrısı sınıflamaları yapılmıştır. Hem klinik pratikte hem bilimsel araştırmalarda baş ağrısı bozukluklarının sınıflanmasını daha iyileştirmek amacı ile Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) tarafından ilk defa 1988'de uzun çalışmaların sonucunda geniş bir grup baş ağrısı bozukluğu için tanı kriterleri yayınlanmıştır. 2004 yılında ise bu sınıflamanın ikinci revizyonu yapılmıştır (International Classification of Headache Disorder II- ICDII). ICD-II' ye göre migren; aurasız migren, auralı migren, sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları, retinal migren, migren komplikasyonları ve olası migren olmak üzere altı alt tipe ayrılmaktadır (Tablo 1) (43).

Tablo 1. Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması (International Classification of Headache Disorders-ICHD-II) 2004.

-
1. Aurasız Migren
 2. Auralı Migren
 - 2.1. Migren baş ağrılı özgün aura
 - 2.2. Migren başağrısız özgün aura
 - 2.3. Başağrısız özgün aura
 - 2.4. Familial hemiplejik migren (FHM)
 - 2.5. Sporadik hemiplejik migren
 - 2.6. Baziller tip migren
 3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları
 - 3.1. Döngüsel kusmalar
 - 3.2. Abdominal migren
 - 3.3. Çocukluk çağının iyi huylu paroksizmal vertigosu
 4. Retinal migren
 5. Migren komplikasyonları
 - 5.1. Kronik migren
 - 5.2. Status migrenozus
 - 5.3. İnfarktsız ısrarlı aura
 - 5.4. Migrenöz infarkt
 - 5.5. Migrenin tetiklediği nöbet
 6. Olası migren
 - 6.1. Olası aurasız migren
 - 6.2. Olası auralı migren
 - 6.3. Olası kronik migren
-

1.2.1.1. Aurasız Migren

Migrenin en yaygın tipidir (% 80- % 85). Başağrısının karakteristik özellikleri; tek taraflı, pulsatil nitelikte, orta ya da şiddetli yoğunlukta olması, günlük fiziksel aktivite ile ağrı şiddetinde artış, mide bulantısı ve/veya fonofobi - fotofobi ile ilişkili olmasıdır. Ağrı idiopatikdir, sıklıkla 1-2 saat içerisinde şiddetlenen ağrı, 4-72 saat sürebilir (44).

Tanı Kriterleri;

A- B ve D kriterlerini karşılayan en az 5 atağın bulunması,

B- 4-72 saat süren başağrısı ataklarının (tedavi edilmemiş ya da başarısızca tedavi edilmiş) olması,

C- Aşağıdaki özelliklerden en az ikisini içeren başağrısının bulunması:

1. Tek taraflı yerleşme
2. Pulsatil nitelikte olma
3. Orta veya şiddetli yoğunlukta ağrı
4. Günlük fiziksel aktivite ile alevlenme veya bu aktivitelerden kaçınmaya neden olma (yürüme veya merdiven çıkma gibi).

D- Başağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birinin bulunması:

1. Bulantı ve/veya kusma,
2. Fotofobi ve fonofobi.

E- Başka bir bozukluğa bağlı olmama:

1. Öykü, fiziksel ve nörolojik muayene sekonder bir başağrısını düşündürmemeli,
2. Öykü ve/veya fiziksel ve/veya nörolojik muayene sekonder bir başağrısı nedenini düşündürse bile uygun incelemelerle böyle bir olasılığın dışlanmış olması,
3. Başağrısının sekonder olarak açıklanabileceği bir nedenin varlığına rağmen migren atağının bu nedenden önce ortaya çıkmış olması/ikisi arasında zamansal ilişki kurulamaması.

1.2.1.2. Auralı Migren

Geri dönebilen, baş ağrısı fazından önce serebral korteks veya beyin sapından kaynaklanan genellikle 5-20 dakika kadar süren ancak 60 dakikadan önce sonlanan fokal nörolojik belirtilerin (görsel ve/veya duyuşsal ve/veya konuşma) ortaya çıktığı ataklarla karakterize yineleyici baş ağrısı bozukluğudur. Aurasız migren özellikleri ile baş ağrısı dönemi sıklıkla aura belirtilerini izleyerek ortaya çıkar (23).

Tanı Ölçütleri

A. B ve C ölçütlerini karşılayan en az 2 atağın varlığı,

B. Aşağıdaki dört özellikten en az üçünün bulunması:

1. Bir veya daha fazla sayıda, tümüyle geri dönüşümlü olan ve fokal serebral kortikal ve/veya beyin sapı fonksiyon bozukluğuna işaret eden aura belirtilerinin bulunması

2. En az bir aura belirtisinin, en az 4 dakika veya daha uzun sürede yavaşça ortaya çıkması veya biribiri ardına iki veya daha fazla belirtinin ortaya çıkması,

3. Her belirtinin 60 dakikadan kısa sürmesi; eğer birden fazla aura belirtisi varsa sürenin bununla orantılı olarak artması,

4. Baş ağrısının, aura sırasında başlaması veya daha sıklıkla arada 60 dakikadan kısa bir belirtisiz dönemin ardından auradan sonra başlaması,

C. Başka bir bozukluğa bağlı olmaması.

1.2.1.3. Özgün auralı migren

Görsel, duysal veya konuşma ile ilgili belirtileri kapsayan tipik auradan oluşur. Kademeli gelişme, 1 saatten fazla sürmeme, pozitif veya negatif özelliklerin kombinasyonu ve tamamen geri dönüşlü olma ile aurasız migrene ait ölçütleri karşılayan baş ağrısı ile ilişkili aurayı tanımlar.

1.2.1.4. Özgün auralı migrene benzemeyen baş ağrısı

Görsel, duysal veya konuşma ile ilgili belirtileri kapsayan tipik auradır. Kademeli olarak gelişme, 1 saatten fazla sürmeme, pozitif ve negatif özelliklerin kombinasyonu ve tamamen geri dönüşümlü olma ile aurasız migrene ait ölçütleri tam karşılamayan baş ağrısı ile ilişkili aurayı tanımlar (21).

1.2.1.5. Baş ağrısız özgün aura

Görsel, duysal ve/veya konuşma ile ilgili belirtileri içeren tipik auraya baş ağrısı eşlik etmez. Burada baş ağrısı ya hiç gelişmez ya da auradan sonraki 60 dakika içerisinde başlamaz. Baş ağrısız auralar, sıklıkla auralı migreni olan hastalarda görülür. Epizotlar hemen hemen her yaş grubunda fakat sıklıkla 40 yaşından sonra başlar. Bu migren tipinde genellikle baş ağrısı olmadan aura ile birlikte, periyodik tekrarlar halinde bedensel bozukluklar görülebilir (44).

Migren ekivalanları olarak bilinen bu belirtiler; karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, nöbetler halinde yükselen ateş, taşikardi, benign paroksizmal vertigo nöbetleri, taşikardi, ekstremitelerde lokalize ağrılar ile konfüzyon, letarji, davranış bozuklukları gibi psikişik ekivalanlar şeklinde ortaya çıkabilir. Dikkatli alınacak anamnez ve iyi bir muayene ayırıcı tanı açısından son derece önemlidir. 40 yaş üzerindeki hastalarda bu tip migren ile diğer tromboembolik geçici iskemik atakları belirleyecek ayırıcı tanı zor olabilir ve ileri incelemeleri gerektirebilir (38, 44).

1.2.1.6. Familial hemiplejik migren (FHM)

Famlyal hemiplejik migren ailesel geçiş gösteren, beyin sapı veya serebral korteksle ilişkili aura semptomlarının izlendiği bir migren formu olup mutlaka kas gücü kaybı içermektedir. Bunun yanında vizüel bulgular, parestezi ve hissizlik gibi sensorial semptomlar da içerebilir. Nörolojik defisit atağın düzelmesiyle birlikte düzelir. En az bir tane birinci veya ikinci derecede yakınlarında motor güçsüzlük şeklinde aurası olan migren başağrısının bulunması durumunda bu tanı dşnlmelidir. Patofizyolojisi muhtemelen tipik auralı migren ile aynıdır (38, 44-46).

Otozomal dominant kalıtım gösterir ve penetransı değişkendir. Etkilenen ailelerin %60'ında sorumlu gen, kromozom 19p13'e lokalize edilmiştir. Bu sendromda tipik auralı migren, aurasız migren ve uzamış auralı ağır epizotlar (birkaç gün - birkaç hafta), ateş, BOS' ta hücre artışı, menenjizm, konfüzyon - derin koma grlebilir. Hafif bir kafa travması tetikleyici olabilir. FHM ailelerinin % 20'sinde hastalarda migren ataklarından bağımsız olarak nistagmus ve progresif serebellar ataksi bulguları bulunabilir. Başağrısı hemipareziden önce grlebilir ya da hiç olmayabilir. Hemiparezinin başlangıcı ani olup inme ile karışabilir (47).

1.2.1.7. Sporadik Hemiplejik Migren

Motor güçsüzlük içeren auralı migreni olan, ancak hiçbir birinci veya ikinci derece akrabada motor güçsüzlük içeren auranın görülmediği migren ile karakterizedir (21).

Tanı ltleri

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

B. Konuşma bozukluğu olan veya olmayan ancak motor güçsüzlük gösteren, aşağıdaki özelliklerden en az birini gösteren aura.

1. Pozitif zellikleri (rn. yanıp sönen ışıklar noktalar veya çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tamamen geri dönüşlü görsel belirtiler

2. Pozitif zellikler (iğne batması) ve /veya negatif özellikleri (hissizlik) içeren tamamen geriye dönüşlü duysal belirtiler

3. Tamamen geri dönüşlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı

1. En az bir aura belirtisi 5 dakikada kademeli olarak gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakikada ardı ardına ortaya çıkar

2. Her bir aura belirtisi 5 dakika ile < 24 saat sürer

3. Aurasız migren için B. D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı aura sırasında başlar veya auranın başlangıcını 60 dakika içinde takip eder

D. Hiçbir birinci veya ikinci derece akraba A.E ölçütlerini karşılayan ataklar geçirmemiştir.

E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

1.2.1.8. Baziler tip Migren

Bickerstaff tarafından 1961’de tanımlanmış nadir görülen bir migren tipidir. Genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde başlar, ağrı oksipitalde ve şiddetlidir. Baziler migren diyebilmek için motor zaaf olmaksızın her iki oksipital hemisferden ve/veya beyin sapından kaynaklanan aura belirtilerini içeren atak olmalıdır. Auralar 10-45 dk sürer ve migrende olduğu gibidir. Prodromal dönemde veya şiddetli oksipital baş ağrısı sırasında; ataksi, diplopi dizartri, nadiren de beyin sapı retiküler formasyonun etkilenmesine bağlı olarak şuur bozukluğu olabilir. Vertigo, bilateral tinnitus, bilateral parezi ve pareteziler görülebilir. İlk zamanlarda primer olarak kadınların etkilendiği düşünülürken, ilerleyen dönemlerdeki vaka raporlarıyla erkeklerin de aynı oranda etkilendiği ortaya konulmuştur. Sinir sisteminin maturasyonunu ile baziler migren atakları zamanla azalmakta ve yerini genelde aurasız migren ataklarına bırakmaktadır (38, 44, 48).

1.2.1.9. Migrenin Sıklıkla Öncüsü Olan Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

1.2.1.9.1. Tekrarlayıcı Kusma

Her hastada kendine has görülen; kusma ve yoğun mide bulantısının olduğu tekrarlayıcı epizodik ataklardır. Süt çocuğu çağında özellikle en sık 3-4 yaşlarında görülür. Ataklar genelde 12-72 saat kadar sürer. Tespit edilen herhangi bir gastrointestinal sistem hastalığı yoktur. Ataklar arasında belirtiler tamamen düzelebilmektedir.

1.2.1.9.2. Abdominal Migren

Esas olarak çocuklarda görülen idiyopatik, tekrarlayıcı, epizotlar arasında normal seyreden, 1-72 saat süren, ataklar halinde ortaya çıkan epizodik karın ağrısıdır. Periumblikal yerleşimli olan karın ağrısı tam olarak lokalize edilmeyen, künt ve orta şiddette bir ağrıdır. GİS veya renal hastalık öyküsü yoktur. Ağrıya; bulantı, kusma, solukluk ve anoreksia şeklinde vazomotor semptomlar da eşlik edebilmektedir.

1.2.1.9.3. Çocukluk Çağının Benign Paroksizmal Vertigosu

Çocukluk çağının benign paroksizmal vertigosu 1-2 yaşlarında başlayan ve 12 yaşına kadar görülebilen sıklıkla 2-5 yaşlarda olan, yaşla birlikte sıklığı azalan, spontan olarak ortaya çıkan ve kaybolan, tekrarlayıcı kısa süreli epizodik baş dönmesi atakları şeklinde tanımlanır. Ataklar, genelde bir dakikadan kısa sürer. Bu sırada çocuk panik halindedir ve atak geçinceye kadar hareket etmek istemez. Atak sıklığı her gün olabileceği gibi 2-3 ayda bir de olabilir. Ataklar şiddetli ise tabloya nistagmus ve kusma da eklenebilir. Bu çocuklarda ileri yaşlarda, vertigo kliniğine migren baş ağrıları eşlik edebilir veya vertigonun şiddeti giderek azalarak zaman içerisinde tamamen ortadan kalkabilir. Bu hastaların %21'inde ilerleyen yaşlarda diğer migren tipleri ortaya çıkabilmektedir.

1.2.1.10. Retinal Migren

Migren baş ağrısı ile ilişkili; atak sırasında veya sonrasında gelişen genellikle geçici skotom veya körlük gibi monoküler görme bozukluğu ile karakterize tekrarlayıcı ataklar olarak tanımlanır. Ataklar arasındaki oftalmolojik muayene tamamen normal olarak değerlendirilmektedir (44).

1.3.1. Migren Komplikasyonları

1.3.1.1. Kronik migren

Önceleri transforme migren olarak isimlendirilen kronik migren, 3 aydan uzun süreli ayda 15 veya daha fazla gün olan ve en az 8 günü Uluslararası Baş ağrısı Derneği tanı kriterlerine uyan, bir triptan veya ergoya yanıt veren baş ağrısı ile karakterizedir (8). Hasta giderek daha da sıklaşan auralı veya aurasız birbirinden bağımsız migren atağı geçirdiğini ifade eder. Bu tablonun sonucunda günlük veya neredeyse günlük baş ağrısına neden olacak şekilde sıklığı artan, interparoksizmal gerilim tipi baş ağrısı ortaya çıkar. Bu hasta grubunda kadınlarda menstruasyon dönemlerinde belirgin migren alevlenmeleri görülebilir. Hastaların

çoğunda birkaç hafta süren uzamış, sürekli ve aralıksız başağrısı periyotları olabilmektedir.

Tanı ölçütleri; aurasız migren için C ve D ölçütlerini karşılayan 3 aydan uzun zamandır ayda 15 gün ve daha fazla süren başağrısı.

B. Başka bir bozukluğa bağlı olmama.

Kronik günlük başağrısının prevalansı %2.95 ile %4.7 arasındadır (9-12). Kronik migren ile kronik gerilim tipi başağrısının prevalansı eşittir ve kronik günlük başağrısı gurubunun yaklaşık yarısı kadardır. Castillo ve ark.'nın (10) yaptığı bir çalışmada kronik migren hastalarında %41, kronik gerilim tipi başağrısı olan hastalarda ise %18 oranında ilaç aşırı kullanımı saptanmıştır. Scher ve ark.'nın (9) yaptığı bir diğer çalışmada kronik migrenin, kronik gerilim tipi başağrısına göre daha fazla fonksiyon kaybına neden olduğu ve daha şiddetli seyrettiği ortaya konmuştur. Yine Fransa'da Lanteri ve ark.'nın (12) yaptığı bir diğer çalışmada kronik günlük başağrısı prevalansının, nüfusun %2.95 i olduğu bunların da 2/3 ünün kronik migren hastası olduğu saptanmıştır.

Kronik migrenin akut başağrısı nedeni ile aşırı ilaç kullanımı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. İlaç aşırı kullanımı migrenin progresyonu ve kronik hale gelmesinde en önemli risk olarak düşünülmektedir (13). Migrenlilerde izlenen klinik olarak ilerleyici bu alt grup migren atak sıklığında persistan artış ile karakterizedir (14, 15). Kronik migren hastaların rutin günlük aktivitelerini ve yeteneklerini yerine getirmede ciddi bozukluklara neden olan oldukça önemli bir durumdur (16).

Kronik migrenin profilaksi ve tedavisi için halen bir standardizasyon olmayıp yapılmış plasebo kontrollü çift kör randomize bir çalışma, düşük dozlarda topiramet (50 mg / gün) kullanımının kronik migrene ve analjezik aşırı kullanımına bağlı başağrısı sıklığını azaltmak için etkili bir tedavi olduğunu göstermiştir (17).

1.3.1.2. Migren statusu

Tedavi edilsin veya edilmesin 72 saatten uzun süren yıkıcı migren atağıdır. Şiddetli ve sürekli bir başağrısına sıklıkla eşlik eden ısrarlı bulantı ve kusma ile karakterizedir. Migren statusunu tetikleyen faktörler arasında emosyonel stres, depresyon, ilaç aşırı kullanımı, kaygı bozukluğu, diyet ve hormonal faktörler gibi pek çok faktör sayılabilmektedir.

1.3.1.3. Enfarktsız persistan aura

Radyolojik olarak enfarkt kanıtı olmadan 1 haftadan uzun süren görsel, duyuusal veya motor aura belirtileri olarak tanımlanmaktadır.

1.3.1.4. Migren enfarktı

Beyin görüntüleme ile gösterilmiş ilgili bölgedeki iskemik bir beyin lezyonu ile 60 dakikadan daha uzun süren aura semptomları ve kalıcı nörolojik defisit ile ilişkili auralı migren atağı olarak tanımlanmaktadır.

1.3.1.5. Migrenin tetiklediği epileptik nöbet

Migren aurası sırasında veya sonraki bir saat içerisinde tetiklenen epileptik nöbetler olarak tanımlanmaktadır.

1.3.1.6. Olası Migren

Auralı veya aurasız migren kriterlerini doldurmak için, bir özelliği eksik olan baş ağrılı veya ağrısız ataklar olarak tanımlanır. Klinik popülasyonda, olası migren prevalansı oldukça yüksektir ve pratikte bu grup hastalar migren gibi ele alınmalı ve bu şekilde tedavi edilmelidir.

1.4. Migren Tanısı ve Klinik Fazları

Migren atağı, baş ağrısından saatler ya da günler önce ortaya çıkabilen prodrom evresi, auralı migren atağında başağrısından dakikalar önce görülen aura dönemi, ardından başağrısı fazı ve sonrasında iyileşme dönemi olmak üzere 4 evrede incelenebilir. Bu evrelerden hiçbirinin migren tanısı için zorunlu olarak görülmesi gerekmez.

1.4.1. Prodrom Fazı

Migren hastalarının yaklaşık olarak %20- %60'ında başağrısından önceki saatler ve günler içerisinde öncü fenomenler görülür. Bunlar kişiden kişiye çok değişkenlik gösterebilirken hastalar genelde duygudurum veya davranışlarında ani ortaya çıkan fiziksel, psikolojik, nörolojik veya otonomik özellikler gösterebilen çeşitli değişikliklerden yakınır. Yorgunluk (%72), konsantrasyon güçlüğü (%51) ve ense sertliği (%50) en sık görülen öncü belirtilerdir. Depresif duygudurum, aşırı uyku, huzursuzluk, konuşkanlık, öfori, hiperaktivite, fotofobi, fonofobi, esneme, iştahsızlık, susama, sık idrara çıkma, sıvı retansiyonu, diyare, konstipasyon, ışık ve sese hassasiyet, üşüme hissi görülen diğer prodromal belirtilerdir.

Bu belirtilerin limbik sistem, sirkadiyen ritmleri düzenleyen hipotalamusun suprakiazmatik ve diğer beyin sapı nükleuslarında oluşan değişikliklerden köken aldığı düşünülmektedir (2, 21, 36).

1.4.2. Aura fazı

Migren aurası, genellikle başağrısından önce ortaya çıkan, ağrının habercisi olabilen geçici fokal nörolojik bir defisittir. Aura, 5-20 dakika içinde gelişir ve sıklıkla 60 dakikadan kısa sürer. En sık, görsel auralar gözlemlenmektedir. Bunların dışında; duyuşsal, motor belirtiler, daha az sıklıkla da dil veya beyin sapı işlev bozukluklarına da rastlanabilmektedir.

Prospektif bir çalışmada, başağrısının aurayı %80 oranında izlediğı gösterilmiştir. Hastaların çoğı, auranın sonlanması ile başağrısının başlaması arasında geçen sürede korku, somatik şikayetler, duyuş durumu değışiklikleri, konuşma veya düşünce bozuklukları, çevreden veya diğeri insanlardan soyutlanma hissi şeklinde bazı şikayetlerden yakınırırlar (44).

En sık rastlanılan görsel auralar; skotom, körlük, C harfi şeklinde fortifikasyon spektrumları, ışık çakmaları, noktalanmalar veya hareket eden basit geometrik şekiller şeklindeki auralardır. Aura semptomları genellikle sağ veya sol homonim görme yarısında beyaz veya renkli, yay şeklinde titrek ışıklar ile başlar. Kademeli olarak ışık yayı genişler ve daha belirgin hale gelip görme alanının giderek daha fazla bir kısmını kaplar ve temporal homonim hemianopsiye dönüşür. Zig-zag şekilleri (taikopsi), kırık çizgiler veya çeşitli renklerden oluşan parıldayan çizgi paternleri görme alanı boyunca ilerleyebilir.

Metamorfopsi, mikropsi, makropsi, cisimlerin boyutlarının giderek büyümesi veya küçülmesi, mozaik görüntü (görüntünün parçalara bölünmüş gibi olması) gibi karmaşık görsel algı bozuklukları ile karakterize aura semptomları daha çok çocuklarda görülmektedir (2, 21, 44).

En sık görülen ikinci aura şekli ise; paretezilerin eşlik ettiğı, duyuşsal korteks ve talamusda yer alan yapılardan kaynaklandığı düşünölen duyuşsal semptomlu auradır. Pareteziler, tek başına veya görsel semptomlarla eş zamanlı olabilir ve görsel auralarda olduğı gibi önce pozitif sonra negatif belirtiler ile karakterizedir. Genelde uyuşukluk hissi ellerden başlar, yukarıya kollara, ardından yüze atlayarak dudakları ve dili etkiler. Bazı hastalarda, vücudun bir yarısında veya tüm ekstremitelerini içeren şekilde olabilir. Sıklıkla saniyelerden, 20-30 dakikaya kadar değışen süreler içerisinde sonlanır. Disfazi, afazi daha nadir olarak agrafi ve alekside görölebilir. Görsel, duyuşsal ve motor semptomlu auralara göre daha az sıklıkta

görülen baş dönmesi atakları, geçici abdominal semptomlar, deja vu, jamais vu, çoğul kişilik durumları, karmaşık rüya, kabus veya deliryum gibi mental durum değişikliklerinin de aura semptomları olduğu kabul edilmektedir (44).

1.4.3. Başağrısı Fazı

Baş ağrısı, %60 oranında tek taraflıdır fakat hastaların %40' ında ağrı başlangıçtan itibaren iki yanlı olabilir. Ağrı sıklıkla frontotemporal ve oküler bölgede yerleşir. Migren baş ağrısı, gündüz veya gece ortaya çıkabilirse de, en sık sabaha karşı 5:00 ile öğlen 12:00 arasında başlar. Hastaların çoğunda zonklayıcı bir ağrı vardır. Genellikle orta-ağır şiddettedir ve fiziksel aktiviteyle artış gösterebilmektedir. Atak süresi ortalama 4-24 saattir ve 72 saate dek uzayabilir. Baş ağrısına en sık eşlik eden bulgular; bulantı ve kusmadır. Bulantı hastaların %90'ında görülürken, kusma %50'sinde görülür. Hastalar tipik olarak ışık ve sesden rahatsızlık duyarlar. Baş ağrısı sırasında görülebilecek diğer sistemik belirtiler arasında; bulanık görme, burun tıkanıklığı, iştahsızlık, açlık, diyare, karın ağrısı, poliüri, solukluk veya daha nadir olarak kızarıklık, sıcaklık veya soğukluk hissi, üşüme veya titreme, terleme, çarpıntı veya boşluk hissi, baş dönmesi, gözaltlarında lokalize ödem, kafa derisinde duyarlılık, önceden belirgin olmayan arter veya venin belirgin hale gelmesi, ensede sertlik veya hassasiyet yer almaktadır (21, 44).

1.4.4. Düzeltme Fazı

Düzeltme fazı, hastaların çoğunda yavaştır. Düzeltme fazında duygu durum değişiklikleri, kaslarda güçsüzlük, yorgunluk, iştahsızlık, kafa derisinde hassasiyet, konsantrasyon gücünün sık görülmektedir. Bazı hastalar ise ataktan sonra kendini çok iyi hissetme, yenilenmiş olma hissi veya öfori olabilir. Fakat bu belirtilerin nereden kaynaklandığı kesin olarak bilinmemektedir (44).

1.5. Tedavi

1.5.1. Akut Tedavi

Migren tanısı konulduktan sonra tedaviyi planlarken hastanın mevcut durumu ve komorbid hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Bulantı, kusma varsa intravenöz tedavi tercih edilmelidir. Migren ile birlikte bulunan komorbid hastalıklar, hem tedavi avantajı sağlayabilir hem de kısıtlılıklara yol açabilir.

Her ne kadar farmakolojik tedavi dışında gevşeme, "biofeedback", düzenli yaşam sürme, yeterli uyku alma, egzersiz yapma, sigarayı bırakma gibi davranışsal girişimler tedavinin bir parçası olsa da farmakolojik tedavi esastır.

Migrenin farmakolojik tedavisi, akut atak tedavisi ve profilaktik tedavi şeklinde olabilir. Akut atak tedavisi, başağrısı başladıktan sonra ağrıyı sonlandırmayı veya başağrısının ilerlemesini durdurmayı profilaktik tedavi ise, atakların sıklığını ve şiddetini azaltmayı amaçlar. Profilaktik tedavi atak sıklığı, atak şiddeti ve atağın kişinin sosyal hayatını etkileme derecesine göre seçilebilir (49). Akut tedavi için kullanılan ilaçlar: migren spesifik olanlar ve olmayanlar şeklinde ayrılabilir. Migrene spesifik ilaçlar, ergot türevleri (ergotamin ve dihidroergotamin) ve triptanlardır (sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan, rizatriptan, naratriptan flavotriptan, almotriptan) dır. Spesifik olmayanlar arasında; analjezik, nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİD), anksiyolitikler, steroidler, majör trankilizanlar, antiemetikler ve opioidler yer alır (50).

Ergot uzun yıllardır migren tedavisinde kullanılmakta olup Graham ve Wolf ergotaminin etkisini kan damarlarında vazokonstriksiyon yaparak gösterdiğini ispatlamışlar ve bunu migrenin vasküler teorisine kanıt olarak sunmuşlardır (51). Sumatriptanın Pat Humphrey tarafından geliştirilmesiyle de migren tedavisinde modern yaklaşım başlamıştır (52).

Migren atağı sırasında görülen başağrısı çok şiddetli olduğu ve günlük işlevlerin sürdürülmesini etkilediği için tedavisi acil olarak yapılmalıdır. Atak tedavisinde amaç ağrının başlangıcından sonraki iki saat içinde tüm belirtilerin ortadan kalkmasıdır. Hastada bulantı varsa intravenöz damar yolu açılmalı, antiemetik verilmelidir.

Bulantı ve kusma migrenin en kısıtlayıcı belirtilerinden biridir ve uygun biçimde tedavi edilmelidir. Öyküde daha önceki atak hikayesi ve kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Yetersiz atak tedavisi tablonun daha da ilerlemesine neden olarak kronik migrene yol açabilir (53).

Nonspesifik Farmakolojik Ajanlar; basit ve kombine şeklinde analjezik ya da NSAI: Atak sırasında alınan basit analjeziklerin migren atağında daha etkili olabilmesi için ilacın atağın hissedildiği dönem olan prodromal dönemde ve etkin dozda alınması gerekmektedir. Bu gurup ilaçlara ve etkin dozlarına örnek olarak asetilsalisilik asit 1000 mg, asetaminofen 1000 mg, naproksen 500-1000 mg ve ibuprofen 400-800 mg verilebilir (54).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizması siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile prostaglandin sentezinin engellenmesi şeklindedir (55). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve opioid olmayan analjeziklerle yapılan 33 kontrollü çalışmada, aspirin, ibuprofen, tolfenamik asit ve naproksen sodyum migren tedavisinde plasebodan üstün bulunmuştur. Asetaminofen (parasetamol) gastrik yan etkiler açısından nonsteroidlere göre daha güvenlidir (56).

Bu ilaçlar antiemetiklerle kombine edilerek de kullanılabilirler. Haftada 2-3 kezden fazla kullanılması hekimi profilaktik tedaviye yönlendirmelidir (54).

1.5.1.1. Barbiturat Hipnotikler

Bu grup ilaçların kullanımı yan etkileri göz önüne alınarak sınırlı tutulmalı ve yakından izlenmelidir. Diğer migren ilaçlarının yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilen ilaçlardır. En sık görülen yan etki sedasyon ve baş dönmesidir (54, 57).

1.5.1.2. Yardımcı ilaçlar

Bulantı, kusma atak sırasında ağrı kadar rahatsız edici olabilir. Midede staz olması mide içeriğinin boşalmasında gecikme oral alınan ilaçların etkinliğini azaltır. Antiemetik ve oral ilaçların emilmesinde prokinetik olarak metoklorpromid veya domperidon kullanılmaktadır. Klorpromazin ve droperidol parenteral nöroleptiktir. Migren durumunda ya da dirençli migren olguların kontrolünde bu grup ilaçlarla başarı elde edilmiştir. Kortikosteroidler; oral ya da parenteral olarak kısa süreli uygulamada önerilmektedir. 24 saat boyunca 6saate bir 100 mg metilprednizolon, ya da günde iki kez verilen oral 1.5–4 mg deksametazon yararlı bulunmuştur (57-60).

1.5.1.3. Opioidler

Diğer ilaçlar tedavide yeterli değil ise basit analjeziklerle kombine olarak kodein kullanılabilir. Ayrıca sınırlı olsa propoksifen, butorfanol, meperidin, morfin, hidromorfin, oksikodon gibi güçlü narkotik analjezikler kullanılabilir. Haftada ortalama 2 kezden fazla kullanılmamalıdır. İstenmeyen yan etkisi sedasyondur (54, 57).

1.5.1.4. Ergotamin ve Dihidroergotamin

Analjeziklere cevap vermeyen orta şiddetli ve şiddetli migren ataklarının tedavisinde tercih edilirler. Dihidroergotamin ergotamine oranla daha güvenlidir ve daha az yan etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarda migren tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Gebelerde, kontrolsüz hipertansiyonda, sepsiste, karaciğer ve

böbrek yetmezliğinde, koroner, serebral ve periferik damar hastalığı olanlarda kontrendikedir (58).

Ergotaminin rektal ve oral formları DHE'in ise oral, sublingual, nasal, subkutan ve intravenöz formları vardır. Ergotamin 2 mg/gün, DHE intramusküler ve/veya intravenöz formları maksimum 3 mg/gün, intranazal formları ise 4 mg/ gün olarak uygulanabilir (57).

Dihidro ergotamin etkisi sumatriptandan daha yavaş olmasına karşın iki saat sonraki etkileri benzer olup başağrısının 24 saatte tekrarlama riski daha azdır (59).

1.5.1.6. Triptanlar

Triptanlar selektif serotonin (5-HT) 1B/1D agonisti olup migren başağrısında etkili ve güvenli ilaçlardır. Orta şiddetli ve şiddetli ağrısı bulunan kişilerde tercih edilirler. Migren tedavisinde kullanılan triptanlar sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan, flavotriptan ve almotriptan olup iskemik kalp hastalığı, kararsız anjinası ve kontrolsüz hipertansiyonu bulunanlarda kontrendikedir. Ayrıca monoamin oksidaz inhibitörleri ve ergo türevleriyle yakın zamanlı kullanılmamalıdır (60-65).

Sumatriptan bu grup içerisinde ilk piyasa sürülen ajan olarak bilinmektedir. Oral, nazal ve enjektabl (sc) formları vardır. Subkutan formu 6 mg, nazal sprey formu 20 mg, tablet formu 25, 50, 100 mg olarak piyasada bulunmaktadır (59, 60). Subkutan 6 mg dozu ile asetil salisilik asit (ASA) 1000 mg intravenöz uygulamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada ASA'dan daha etkin olduğu ancak daha çok yan etkisi olduğu gözlenmiştir (66).

Plasebo kontrollü pek çok çalışma 6 mg subkutan formun bir saatte atağın geçmesini sağlamada çok etkin olduğunu göstermiştir. Oral sumatriptanla yapılan çalışmalar da etkinliğini ortaya koymuştur (67).

1.5.2. Profilaktik Tedavi

Migren ataklarının sıklığına, süresine ve yol açtığı sakatlık derecesine bağlı olarak profilaktik tedaviye başlanır. Haftada 2 günden fazla tedavi gerektiren migren atağı olanlarda profilaktik tedaviye ihtiyaç vardır (68).

Bu amaçla kullanılan ilaçların fizyolojik mekanizmaları tam bilinmemekle beraber, santral hipereksitabiliteyi baskıladığına ve antinosiseptif yolları arttırdıklarına inanılmaktadır (69, 70).

Amerikan Nöroloji Akademisinin profilaktik tedavi için önerdiği endikasyonlar: Sık başağrısı olması, akut tedaviye rağmen aktiviteye engelleyen rekürren migren varlığı, maliyet, hasta tercihi, kalıcı nörolojik sekele yol açabilecek hemiplejik migren, baziler migren veya uzamış auralı migren türlerinin varlığıdır (71).

Profilaktik tedaviye düşük dozlardan başlanarak etkinlik gösteren doza kademeli olarak ulaşılmaya çalışılmalıdır. Bu amaçla kullanılan ilaç dozları, genel olarak diğer endikasyonlardan daha azdır. Tedavinin etkin olabilmesi için 2–6 ay devam edilmelidir. Tedavi etkinliğini 4. haftadan sonra göstermeye başlar. Koruyucu tedaviden fayda görmek için ilaç aşırı kullanımının olmadığından emin olunmalıdır. Ayrıca o sırada farklı amaçlar için kullanılan ilaçların başağrısı yan etkisi olup olmadığına dikkat edilmelidir (49, 54, 57). Atak sıklığı azalması %50'den fazla ise tedavi başarılı kabul edilir (72).

Bu amaçla beta blokerler, antidepressanlar, kalsiyum kanal blokerleri, serotonin antagonistleri, antikonvülsanlar, NSAİD ve diğer ilaçlar (vitamin, mineral) kullanılır. İlaç seçiminde etki, yan etki ve komorbid hastalık varlığı dikkate alınmalıdır (73).

1.5.2.1. Beta-Blokerler

Migrenin profilaktik tedavisinde kullanılan beta blokerler propranolol, metoprolol, atenolol, nadolol ve timololdür (74).

Bu grup ilaçlar içinde en iyi değerlendirme, selektif beta-bloker metoprolol ve non selektif beta-bloker propranolol ile yapılmış olup tedavideki etkinlikleri ispatlanmıştır (75).

Migren profilaksisinde yaygın olarak kullanılan beta-blokerler olguların %60-80 inde atak sıklığını %50 ve daha fazla azaltırlar (35).

Propranolol, gün içinde bölünmüş dozlar şeklinde 40mg/gün olarak başlanmalı ve arttırılarak gereğinde 240 mg/güne kadar arttırılmalıdır. Metoprolol uzun etkili formu günde tek doz 50 ya da 100 mg başlanabilir. Etkili olduğu bildirilen dozlar günlük 50–200 mg'dır (75-77).

Beta blokerlerin migren profilaksisinde etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte beta 1 reseptörlerin blokajına bağlı olabileceği düşünülmektedir (78). Reseptör blokajı, presinaptik reseptörlerde ve lokus seroleus,

beyin sapı ve süperior servikal ganglionda norepinefrin sentezinde azalmaya yol açar (78-80).

Özellikle komorbid akut stres reaksiyonu, anksiyete, esansiyel tremor, hipertansiyonu ve anginası olan hastalarda tercih edilirler (74, 77).

Propranolol ve metoprololün migrende etkinliğini araştıran iki ayrı çalışmada iki ilacın da migrende etkin olduğu üstünlük açısından aralarında fark bulunmadığı bildirilmiştir (81, 82).

Konjestif kalp yetmezliği, bronşial astım, Raynoud hastalığı ve insüline bağımlı diyabeti olanlarda görece kontrendikedir. Ağır bradikardiler, ileri evre konjestif kalp yetmezliği, aort stenozu, 2. ve 3. derece kalp bloklarında, ağır bronşial astımda ve ağır depresyonda kullanımları kontrendikedir (81-83).

Beta blokerlerin santral yan etkileri arasında yorgunluk, letarji, uyku bozukluğu, depresyon, hafıza kusurları ve halüsinasyon bulunur. Periferik yan etkileri arasında ise gastrointestinal şikayetler, egzersiz toleransında azalma, ortostatik hipotansiyon, bradikardi ve impotans bulunur (84, 85).

1.5.2.2. Antidepresanlar

Migren profilaksisinde yaygın olarak kullanılan antidepresanların etkinliği ve etkinliklerinin antidepresan özelliklerinden bağımsız olduğu yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda kanıtlamıştır (59, 60).

Trisiklik antidepresanlar (TCA), Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri (SSRI) ve Selektif Noradrenerjik Reuptake İnhibitörleri (SNRI) ilaçlar reuptake inhibisyonu ile sinaptik norepinefrin veya serotonin miktarını artırarak etki ederler. Monoaminoksidaz İnhibitörleri (MAO) ise katekolamin yıkımını önleyerek etkili olurlar (86).

Antidepresan ilaç tedavisiyle, β adrenerjik reseptör dansitesinde azalma, norepinefrin ile stimüle edilen siklik AMP cevabında artış ve serotoninin 5-HT₂ reseptörlerine bağlanmasında azalma olmaktadır. 5-HT₁ reseptörlerinde ise değişiklik gözlenmemektedir.

Trisiklik antidepresanlar, santral ve periferik endojen adenosin sistemiyle de ilişkili olup Adenosin A₁, adenilat siklazı inhibe eder ve antinositif etkiler ortaya çıkar (87).

Trisiklik antidepresan ilaçlarla tedaviye düşük dozla başlanmalı ve doz yavaş yavaş artırılmalıdır. TCA'ların yan etkileri antihistaminik ve

antimuskarinik etkileriyle açıklanabilir. Antimuskarinik yan etkiler; ağız kuruluğu, ağızda metalik tat, konstipasyon, baş dönmesi, konfüzyon, taşikardi, palpasyon, bulanık görme, idrar retansiyonudur. Antihistaminik yan etkiler ise sedasyon ve kilo alımıdır. SSRI ilaçlar TCA ilaçlara göre daha az kardiyovasküler yan etkilere sahiptirler ve daha az kilo alımına yol açarlar (88-90).

Öncelikle migrene eşlik eden depresyon, kaygı bozukluğu ve uyku bozukluğu olan hastalarda tercih edilirler. Amitriptilinin 4 farklı plasebo kontrollü çalışmada 10-150 mg dozlarında etkin olduğu bildirilmiştir (75).

Fluoksetin ile yapılan plasebo kontrollü üç çalışmada 10-40 mg dozları arasında etkin olduğu gösterilmiş, bir çalışmada ise sonuç olumsuz bulunmuştur (86, 91-93).

Klomipramin ve sertralin plasebo kontrollü çalışmalarda etkili bulunmamakla birlikte (74). SNRI olan venlafaksin ise etkili olabildiğine dair gözlemsel veriler mevcuttur (75).

Serotonin geri alım inhibitörlerinde (SSRI) yan etki olarak anksiyete, uykusuzluk, sersemlik, titreme, terleme, anoreksi, bulantı, diyare, asteni, cinsel işlev bozuklukları görülebilir (75, 77).

1.5.2.2.1.Venlafaksin Kimyasal Yapısı

Feniletilamin yapısında, tersiyer, bisiklik bir bileşik olan venlafaksin kimyasal yapı olarak diğer antidepresanlardan farklıdır. Kimyasal formülü; 1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoksifenil)-etil]sikloheksanol'dür (94-96). Venlafaksin, R-(-) ve S-(+) enantiyomerlerinin eşit miktarlarda bir araya gelmesinden oluşan rasemik bileşiktir (97). Aynı grupta bulunan venlafaksin ve milnasipran tersiyer, duloksetin ise sekonder amin yapısındadır (98, 99).

Venlafaksin oral yoldan uygulandığında tüm türlerde gastrointestinal kanaldan iyi bir şekilde absorbe olur. Sıçanlara 2 hafta boyunca venlafaksin uygulandıktan sonra serumdaki venlafaksin düzeyinin beyin parankiminden 3 kat daha düşük olduğu bulunmuştur. Kan ve beyin arasında yakın farmakokinetik korelasyon olduğu bildirilmektedir (100).

Venlafaksin, 5 HT ve noradrenalin reuptake inhibisyonu yapan bir dual inhibitör olup analjezik etki potansiyeli bunlardan sadece birini inhibe eden droglara göre daha güçlüdür ve deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir (101-103).

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda venlafaksinin sistemik uygulama ile diyabetik ve diğer nöropatik ağrı durumlarında ve deneysel ağrı modellerinde oldukça güçlü analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir (104-108). Antihiperalezik etkisi doza bağlı ve kronik uygulamada akut uygulamaya göre daha belirgindir (109, 110).

Venlafaksinin insanda analjezik etkisine ilişkin ilk veri olarak sertralin ile fayda görememiş nöropatik ağrılı hastaya venlafaksin uygulanması ile ağrının dinmesinden bahsedilmiştir (111).

Başka bir gözlemede amitriptilini tolere edemeyen diyabetik nöropatik ağrılı hastalarda günde 2 kez olmak üzere 37.5 mg venlafaksin uygulanması 2-8 günde oldukça etkili olmuştur. Bazı hastalarda neden olduğu bulantı tedaviyi bırakmaya neden olmamıştır (112). Bir başka gözlemede ise birçok analjezik uygulanmış ancak fayda görmemiş periferik diyabetik nöropatili bir hastaya venlafaksinin gabapentin ile kombine uygulanmasının oldukça faydalı olduğu bildirilmiştir (113).

Randomize, çift kör olarak migren hastalarında yapılan bir çalışmada amitriptilin kadar etkili bulunmuştur. Amitriptilinin neden olduğu ağız kuruluğu, uyku hali, sedasyon, konsantrasyon güçlüğü gibi yan etkiler bazı hastaların çalışmayı bırakmalarına neden olurken, venlafaksin ile sıkça gözlenen bulantı ve kusma ilk üç gün antiemetik metoklopiramid kullanılarak hastaların venlafaksinden faydalanmaları sağlanabilmiştir (114).

Yapılan bir çalışmada venlafaksinin antihiperalezik etkisini göstermek için noradrenerjik ve serotonerjik sistemlere ihtiyaç duyduğunu ancak TCA'ların aksine endojen opioid sistemlerle etkileşmediğini göstermiştir (139). Venlafaksinin faredeki antidepresan etkisinin ise non selektif opioid reseptör antagonisti olan naloksanın yüksek dozu (2 mg/kg s.c.) ile inhibe edildiği bildirilmiştir (115). Fareye venlafaksin ile birlikte uygulanan kafeinin hot-plate testinde antinosiseptif etkiyi azaltması, venlafaksinin antinosiseptif etkisinde adenozerjik sistemin rolünün olabileceğini düşündürmektedir (116).

Lang ve ark. (117) tarafından 1996 yılında kronik konstrüktif hasar oluşturulmuş sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada 30 ve 100 mg/kg venlafaksin termal hiperaleziyi maksimum oranda geri çevirmiştir.

Kronik ağrıda santral sensitizasyon yer alır ve eksitator aminoasit (EAA) reseptörlerinin rolü vardır. Antidepresanlar NMDA reseptörlerine

bağlanarak NMDA'nın oluşturduğu Ca²⁺ akümüülasyonunu azaltırlar. Bununla birlikte antidepresanlara kronik maruziyet NMDA reseptörüne bağlanmayı değiştirir. Spinal NMDA ile oluşan hiperaljezi spinal uygulanan antidepresanlarla inhibe edilebildiğinden spinal analjezide önemli bir mekanizma olabilecekleri öne sürülmektedir (118).

1.5.2.2.2. Venlafaksinin Farmakodinamik Özellikleri

Venlafaksinin antidepresan etkisini beyinde sinir ucundan 5-HT ve noradrenalinin nöronal geri alımını inhibe etmek suretiyle gösterdiği bildirilmektedir. Az oranda da dopaminin nöronal geri alımını bloke eder. Ancak bu etkisinin antidepresan etkisine katkısı olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. 5-HT geri alımını noradrenalin geri alımına göre 3 kat, dopamin geri alımına göre ise çok daha fazla oranda inhibe eder (95). Ancak izole kobay ventriküler miyositlerinde yapılan çalışmada konsantrasyona bağlı olarak ve sınıf I antiaritmiklerden ve TCA'lerden farklı bir şekilde istirahat durumundaki Na⁺ kanallarını bloke ettiği gösterilmiştir (119). Ayrıca TCA'lar gibi adrenerjik, muskarinik, histaminerjik ve serotonerjik reseptörlerle etkileşmediği bildirilmekle birlikte bazı kaynaklara göre az da olsa antikolinerjik etkiye sahiptir (95, 111, 120).

Bütün bunlar TCA'larla kıyaslandığında venlafaksinin geniş tedavi indeksine sahip olması ve daha az yan etkiyle iyi bir antidepresan etkinliğe sahip olması gerektiğini öne sürer. Antidepresan olarak kullanıldığında diğer antidepresanların etkisi 3-4 haftada başlarken venlafaksinin etkisi 2 hafta gibi daha kısa zamanda başlar (95).

Antidepresanların çoğunun kronik uygulama sonrası adrenerjik reseptörleri downregüle ettikleri gösterilmiştir ve bu etki antidepresanların klinik etkinliklerinin başlaması ile ilişkilendirilmiştir (28, 95). Venlafaksin antidepresanlar arasında tek doz uygulama sonrası adrenerjik reseptörleri down-regüle etmesi bakımından tektir. Antidepresan etkisinin diğer ilaçlara göre çabuk başlamasında bu özelliğinin katkısı olabileceği konusunda fikirler öne sürülmüştür (95). Venlafaksin 75-225 mg/gün dozlarında uygulandığında imipramin, klomipramin, trazodon ve fluoksetin kadar etkili bir antidepresandır. Yüksek dozlarda etkideki artış bu dozlarda ortaya çıkan ikinci bir etki mekanizması varlığı ile uyumludur. Preklinik çalışmalar 150 mg/gün ve daha yüksek dozlarda noradrenalin geri alım inhibisyonunun kliniğe yansıdığını

bildirmektedir. 225 mg/gün dozunda uygulandığında antidepresan etkisi SSRI'larla gözlenenenden % 50 daha fazladır. Düşük dozlarda venlafaksin antidepresan etki profili SSRI'lar gibidir. Eğer hasta cevap vermiyorsa ikinci mekanizma yani noradrenalin geri alımının inhibisyonu mekanizması aktif olana kadar doz artırılarak yanıt alınabilir (95). Venlafaksin çoğu hasta tarafından TCA'lara göre daha iyi tonere edilir. Yüksek doz sıklıkla bulantı ve kusma oluşturduğundan zehirlenmeyi de önleyebilir. Venlafaksin ile en sık karşılaşılan yan etkiler bulantı (% 18.5), baş dönmesi (% 14.8) ve uyku halidir (% 12.6). Birkaç hafta kullanıldıktan sonra SSRI'lar gibi ejakülasyon bozukluğu ve impotans gibi seksüel disfonksiyonlara neden olabilir. 225 mg/gün gibi daha yüksek dozlarda hipertansiyon, terleme ve tremor gibi SSRI'lardan farklı etkiler oluşturabilir. Hipertansiyon muhtemelen noradrenalin geri alımının inhibisyonu sureti ile olabilir. Klinik denemelerde hastaların % 3'ünde gelişen hipertansiyon % 1'inden daha azının ilacı bırakmasını gerektirmiştir. 225 mg/gün dozda 2 mmHg, 375 mg/gün dozda uygulandığında ise 7.5 mmHg kan basıncı artışı gözlenmiştir. Bu nedenle 225 mg/gün veya daha fazla doza devam eden hastaların tedavinin ilk iki ayı boyunca tansiyonlarını kontrol ettirmeleri gerekir. Dik doz cevap eğrisine sahip olması, antidepresan etkinin hızlı bir şekilde ortaya çıkması, geniş terapötik indekse sahip olması ve hospitalize majör depresyonlu hastalarda plasebo ve fluoksetine kıyasla çok daha fazla etkili olması venlafaksin avantajlarıdır. Dezavantajları ise kan basıncını yükseltme potansiyeli ve günde 2 kez kullanılması gerektiğidir (95, 99, 121).

Ayrıca venlafaksin bir inflamatuvar ağrı modeli olan karragenin injeksiyonu ile oluşan termal ve mekanik hiperaljeziyi inhibe edebilmiştir (109, 110).

Antidepresanlar kronik ağrının tedavisinde 40 yıldan fazla bir zamandır kullanılmaktadırlar. Başlangıçta bu etkileri spinal kord ve supraspinal düzeydeki santral mekanizmalara atfedilmiştir. Son zamanlarda tonik ağrı modeli olan formalin testinde ve kronik konstrüktif hasar ile oluşturulan nöropatik ağrı modellerinde lokal olarak periferik uygulanan amitriptilin ve desipramin gibi bazı antidepresanlar antinosiseptif etkili bulunmuşlardır (122-125). TCA grubu bir antidepresan olan doksepinin ekzema tedavisinde kullanılan krem formülasyonunun kronik nöropatik ağrılı hastalarda lokal olarak uygulanması ile analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir. Topikal % 3.3'lük doksepin ve % 0.025'lik kapsaisin tek başlarına ve kombine

uygulanarak yapılan çalışmada tek uygulama yapılan gruplarda 2. haftadan, kombine uygulanan grupta ise ilk haftadan itibaren belirgin analjezi gözlenmiştir (126). Ayrıca yakın zamanda oral mukozal ağrısı olan kanserli veya kanser tedavisi gören hastalarda yapılan çalışmada ise gargara şeklinde uygulanan doksepin analjezik etki oluşturmuştur (127). % 2 amitriptilin-% 1 ketamin içeren kremin topikal olarak uygulanması ile periferel nöropatide etkili olduğu bildirilmiştir. Periferel analjezik etkiye NMDA reseptör antagonizmasının ve adenozinin katkısı olabileceği öne sürülmüştür (128).

Visseral afferentlerde yapılan elektrofizyolojik çalışmalarla TCA grubu antidepresanların periferel etkilerinin olduğu ve bu etkilerinin nalokson ile bloke edilebildiği gösterildiğinden (129), herhangi bir etki oluşturmayabilir (130-133).

Diğer bir çalışmada elde edilen veriler venlafaksin sistemik uygulama ile antinosiseptif etki gösterebilmek için noradrenerjik ve serotonerjik sistemlere ihtiyaç duyduğunu ancak TCA'ların aksine endojen opioid sistemlerle etkileşmediğini göstermiştir (110).

Trisiklik antidepresanlar opioid reseptörlerine düşük de olsa bağlanma affinitesine sahiptirler ve antidepresan etki oluşturan dozları ile elde edilen plazma ve santral dokudaki düzeylerinin opioid reseptörlerini etkileyecek düzeyde olduğu bildirilmiştir. TCA'ların etkilerindeki opioidlerjik mekanizmaların monoaminerjik etkilerinden kaynaklanan dolaylı bir etki ile de olabileceği düşünülmektedir (134).

Venlafaksindeki farklılık; TCA'lara benzemeyen yapısı, antimuskarinik, antihistaminik ve alfa-bloker etkisinin olmaması ve bir de TCA'lardan farklı bir şekilde 5-HT ve noradrenalin geri alım transportörlerine bağlanıyor olması olabilir (109).

1.5.2.2.3. Antidepresanların Antinosiseptif/Analjezik Etkileri

Antidepresanların analjezik etki gösterdikleri uzun zamandır bilinmektedir. Son dönemlerdeki klinik çalışmalarla; nörojenik ağrı sendromlarında (ağrılı diyabetik nöropati, postherpetik nevralji, baş ağrıları, fasiyal ağrı), romatolojik hastalıklarda (romatoid artrit) ve kanser ağrısında etkili oldukları gösterilmiştir. Analjezik etkileri antidepresan etkilerinden bağımsızdır. Depresif olmayan gönüllülerde de analjezik etki göstermelerine, analjezik etkilerinin antidepresan etkilerinden çok daha kısa sürede başlamasına ve analjezik etki oluşturdıkları dozlarının antidepresan dozlarından çok daha küçük olmasına bağlanmaktadır (135).

Sistemik olarak uygulanan antidepresanlar klinikte çeşitli kronik ve nöropatik ağrı durumlarında kullanılmaktadır. Nosisseptif, inflamatuvar ve nöropatik ağrı ile ilgili hayvan çalışmalarında, antidepresana, kullanılan teste, uygulama yoluna ve uygulama süresine bağlı olarak antinosiseptif etki göstermişlerdir. Antidepresanlar analjezik olarak kullanılmalarına rağmen etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Analjezik etki mekanizmalarına yönelik yapılan çalışmalar spinal ve supraspinal mekanizmalara odaklanmasına rağmen son zamanlarda antidepresanların periferal analjezik etkilerinin de olabileceği öne sürmüştür. Bu etkileri antidepresanların topikal formülasyonlarının analjezik olarak kullanılma olasılığını ortaya koymuştur (118).

1.5.2.3. Kalsiyum kanal blokerleri

Kalsiyum, kalmodülin ve troponin gibi kalsiyum bağlayan proteinlerle birlikte kas kontraksiyonu, nörotransmitter ve hormon salınımı, enzim aktivitesi gibi birçok fonksiyonda rol oynar (136).

Voltaj bağlı kalsiyum kanallarının altı tane alt tipi olup Bunlar; T, L, N, P, Q ve R tipi kanallardır. Bunlardan T tipi kanallar düşük voltajla aktive olurken, diğer kanallar yüksek voltaj ile aktive olurlar (137).

Komorbid hipertansiyonu olan hastalarda beta blokerlerin sakıncalı olduğu durumlarda, uzamış auralı migreni, migrenöz enfarktı bulunan hastalarda tercih edilirler (6, 72, 77).

Etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir, ancak vasküler düz kas kontraksiyonunu önleyerek ve prostaglandinlerdeki Ca²⁺ bağımlı enzimleri inhibe ederek etki ettikleri düşünülmektedir (138).

Verapamil 80 mg/gün ile tedaviye başlanıp günde 2 veya 3 kez şeklinde 640 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Kalsiyum kanal blokerlerinin yan etkileri arasında; baş dönmesi, depresyon, vazomotor değişiklikler, tremor, gastrointestinal şikayetler, periferal ödem, ortostatik hipotansiyon ve bradikardi bulunur. Tedaviye cevap genellikle birinci haftada görülür (139).

Nonspesifik bir kalsiyum kanal blokeri olan flunarizinin de migren profilaksisinde etkin olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir (140-143).

Flunarizinin 5-10 mg dozunda bayanlarda erkeklere göre daha yararlı olduğu görülmüştür (143). Flunarizin, bu grup ilaçlar arasında migren profilaksisinde en

etkili ilaçtır ancak antidopaminerjik aktivitesi ile bazen parkinsonizme yol açabilir. Ayrıca kilo artışına ve mevcut depresyonun ağırlaşmasına neden olabilirler (6, 77).

1.5.2.4. Antiepileptik İlaçlar

Migrenin epilepsi, kaygı bozukluğu, manik depresif hastalıklarla birlikte olduğu durumlarda ve beta-bloker kullanımının sakıncalı olduğu durumlarda tercih edilirler (6, 77).

Valproik asit için 600 mg ve üstü, topiramet için ise 25-100 mg arası günlük dozlar kullanılarak yapılan çalışmalarda her iki ilacın da migrenin önleyici tedavisinde plasebodan daha etkin olduğu saptanmıştır (75, 144-146).

Farklı antikonvülzanlarla yapılan dokuz çalışmanın analizinde antikonvülzanların, migren profilaktik tedavide etkili oldukları bulunmuştur. Valproat, migren profilaksisinde GABA'erjik nörotransmisyon yoluyla etkili olmaktadır. GABA'nın yıkımını inhibe ederek, sentez ve salınımını artırarak ve postsinaptik reseptörleri uyararak GABA miktarını artırmaktadır. Ayrıca glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitleri inhibe etmekte ve dorsal raphe nukleusundaki serotonerjik nöronlara etki ederek ağrı kontrolü sağlamaktadır (147, 148).

Valproat tedavide 250-500 mg/gün dozunda başlanır, doz ikiye bölünmüş olarak verilir ve yavaş yavaş artırılır. Maksimum 60 mg/kg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Valproatın yan etkileri arasında sedasyon, saç dökülmesi, tremor, kognitif performansta azalma, bulantı ve kusma yer alır. En ciddi yan etkisi hepatotoksitedir (149, 150).

Lamotrijinle yapılan çalışmalarda, ilacın migrenin atak sıklığını azaltmadığı ama migren aura sıklığını azaltabileceği gözlenmiştir (151, 152).

Gabapentinin etkinliği bir plasebo kontrollü çalışmada 1200-1600 mg arasındaki dozlarda gösterilmiştir (153).

Valproik asit ve fenobarbital dışındaki tüm antiepileptikler oral kontraseptiflerin etkinliğini bozabilirler. Gebelikte kullanımları kontrendikedir (6, 77).

Topiramet B-D-fruktopranoz-sulfamattır. Başlıca etki mekanizmaları voltaj bağımlı sodyum kanallarının inhibisyonu, kainate/AMPA tipindeki glutamat reseptör blokajı, benzodiazepine ait olmayan bir reseptöre bağlanarak GABA işlevlerinin güçlendirilmesi, kalsiyum kanallarında düzenleyici etki ve karbonik anhidraz inhibisyonudur (154-156).

Topiramatin erişkinlerde migren profilaksisi için kullanımını ABD ve Avrupa birliği onaylamıştır. Plasebo kontrollü çeşitli randomize çalışmalar adölesan ve çocuklarda migren profilaksisinde kullanımın etkinliğini göstermiştir.

Plasebo kontrollü çift kör randomize bir çalışmada düşük dozlarda topiramat (50 mg /gün) kullanımının kronik migrene ve analjezik aşırı kullanımına bağlı başağrısı sıklığını azaltmak için etkili bir tedavi olduğunu göstermiştir.

Antiepileptik ilaçlar günümüzde sadece epilepsi değil, nöropatik ağrı, hareket bozuklukları, anksiyete ve bipolar bozukluk gibi çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklar ve migren önleyici tedavide kullanılmaktadır. İleri sürülen birçok teori olmakla beraber bu ilaçların etki mekanizmaları halen tam olarak bilinmemektedir (157-163).

Ancak yeni bazı çalışmalar topiramatin migren patogenezinde özgün moleküler düzeyde etkinliğinin olup olmadığını araştırmaktadır. Bir çalışmada superior sagital sinüs uyarısı ile migren modeli oluşturulan kedilerde önceden topiramat uygulanmasının trigeminoservikal kompleks nöronlarını inhibe ettiği gösterilmiştir (164-166).

Bir başka çalışmada topiramatin trigeminal nöronlardan calcitonin gene related peptide (CGRP) salınımını önlemek yolu ile nörojenik dural vazodilatasyonu azalttığı gösterilmiştir (167).

Durham ve ark.'nın (168) bir çalışmasında da topiramat profilaksisinin sensöriyel trigeminal nöronlardan uyarılmış CGRP salınımını inhibe ettiği gösterilmiş ve topiramatin antimigren etkisinde CGRP salınımını inhibe etmesinin de rolü olabileceği iddia edilmiştir.

Migren patogenezinde CGRP ile NO'in etkileşimlerinin olduğu bilinmektedir. NO ya da CGRP ile olan değişiklikler selektif olarak beyinde görülmekte, vücudun diğer bölgelerinde görülmemektedir (169). Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimlerinin immunreaktivitesinin önlenmesinin birincil bir etki ile mi oluştuğu, ya da CGRP gibi bazı nöromodölatörlerin değişikliklerine ikincil olarak mı geliştiği tam bilinmemektedir.

Topiramat (TPM) gıdalardan bağımsız olarak hızla ve neredeyse tümüyle emilir. Tek dozdan yaklaşık 2 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına erişilir. Emilimi dozla doğrusal olarak orantılıdır. Dolayısıyla doz arttıkça plazma konsantrasyonları da artar.

Plazma proteinlerine düşük (%9-17) oranda bağlanması nedeniyle, diğer ilaçlarla etkileşme olasılığının az olduğu bildirilmektedir. TPM'nin hepatik metabolizması sınırlıdır. Böbrekler TPM ve metabolitlerinin atıldığı ana yoldur. Aktif metaboliti bulunmamaktadır. Sağlıklı gönüllülerde plazma ortalama yarılanma ömrü 19- 23 saattir. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip kişilerde yaklaşık 4 günde kararlı duruma erişilir. Irk ve cinsiyetin kararlı durum farmakokinetiği üzerinde anlamlı etkisi yoktur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir.

Yaşa bağlı farmakokinetik değişim gözlenmemiştir. Dolayısıyla böbrek hastalığı yoksa yaşlı hastalarda doz azaltımının gerekmediği bildirilmektedir. Çocuk hastalarda da farmakokinetikler benzer ve lineer olmakla birlikte, kararlı durum konsantrasyonunun yaklaşık %33 daha az olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Epilepside monoterapi için önerilen hedef doz 100- 200 mg/gün, maksimum 500 mg/gündür. Bazı dirençli epilepsi olgularında 1000 mg/güne kadar dozların kullanıldığı bildirilmektedir. Fenitoin ve karbamazepin ile birlikte kullanıldığında TPM'nin plazma konsantrasyonları %50 oranında azalırken, valproik asidin TPM plazma konsantrasyonları üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Yeterince araştırılmamış olmakla beraber, fenobarbital ile birlikte kullanıldığında TPM'nin plazma konsantrasyonunun dozla orantılı olarak artabileceği belirtilmektedir (170-173). Diğer antiepileptik ilaçlarla tedaviye TPM eklenmesi ise, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarında klinik açıdan anlamlı bir değişime neden olmamaktadır. TPM lityum düzeylerini minimum azaltmaktadır (174). Araştırmalar, TPM'nin karaciğer enzimlerinden sadece CYP2C19'u inhibe ettiğini göstermektedir. TPM ile birlikte kullanıldığında digoksinin plazma konsantrasyonu azalabilir. TPM özellikle yüksek dozlarda oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir. Barbitüratlar, klasik antipsikotikler, trisiklik antidepresanlar, kafein, teofilin ve kumadin üzerinde TPM'nin, metabolizma inhibisyonuna yönelik anlamlı bir etkisinin saptanmadığı bildirilmektedir (175).

Edwards ve ark. (176) topiramatin profilaktik tedavi olarak kullanıldığı plasebo kontrollü, çift kör çalışmada atak sıklığını %46.7 oranında azalttığını göstermiştir. Topiramatin ile tedaviye 15-25 mg/gün dozuyla başlanmalı doz haftada bir 25 mg artırılarak 100-200 mg/gün dozuna kadar çıkarılabilir. Yan etkiler arasında kilo kaybı, paresteziler ve kognitif işlev bozukluğu bulunur (177).

Antiepileptik ilaçlar, migren ile birlikte epilepsi, anksiyete bozukluğu veya bipolar affektif hastalıklar bulunduğu tercih edilirler. Ayrıca β -blokerlerin sakıncalı olduğu depresyon, Raynaud hastalığı, astma ve diyabetli kişilerde de rahatlıkla kullanılabilirler (178).

Hem erişkin hem de çocuklarda optimal kontrol için, tedavinin düşük dozlarda başlatılarak, daha sonra dozu yavaş yavaş artırarak etkili doza kadar titre edilmesi önerilir. Erişkinler tedaviye bir hafta süre ile geceleri 25-50 mg dozunda başlanmalıdır. Daha sonra haftalık, ya da iki haftalık aralıklar ile doz 25-50 (en fazla 100) mg/gün arttırılmalı ve doz ikiye bölünerek alınmalıdır. Günlük doz, ikiye bölünmüş halde 200–400 mg'dır. Bazı hastalarda 1600 mg/gün'e kadar çıkan yüksek dozlar kullanılmıştır (91, 92, 179).

1.5.2.5. Serotonin Antagonistleri

Migren profilaktik tedavide serotonin 5-HT_{2B} ve 5-HT_{2C} reseptör antagonistleri kullanılırlar. Bunlar; methysergide, syproheptadine ve pizotifen gibi ilaçlardır. Metiserjid sistemik ergot alkaloididir. Etki mekanizması 5-HT₂ reseptör antagonisti ve 5-HT_{1B/1D} reseptör agonisti yoluylaadır. Yapılan çalışmalarda migren profilaktik tedavide etkili olduğu bulunmuştur. Yan etkileri arasında; kas ağrıları, kladikasyo, bulantı, kilo alma, halüsinasyonlar, retroperitoneal ve pulmoner fibrozis bulunur. Ciddi yan etkilerinin bulunması kullanımını sınırlamaktadır.

Pizotifen yapısal olarak siproheptadin ve TCA'lara benzerlik gösteren benzosikloheptatofen türevidir. Yarı ömrü 23 saat kadardır ve günlük tek doz şeklinde kullanılır. Pizotifen hem 5-HT₂ hemde Histamin-1 antagonistidir. Migren profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir Tedaviye 0.5 mg/gün dozuyla başlanır, doz 3 mg/güne kadar arttırılabilir (180-182).

1.5.2.6. Magnezyum

Magnezyum migren patofizyolojisinde rol oynamakta ve magnezyum tedavisiyle migren atak sıklığı ve süresinde belirgin düşüş gözlenmektedir. 600 mg oral magnezyum ile yapılan 81 hastalık çalışmada 9-12 haftalık süreyle magnezyum profilaksisini takiben migren atak sıklığında %41.6 azalma gözlenmiştir (183). Magnezyumun migrendeki etki mekanizmasının serebral vasküler düz kaslardaki N-K ATP'az enzimini inhibe ederek kalsiyum bağımlı vazokonstriksiyonu önlemekte ve böylece migren atağının ortaya çıkışını engellemektedir. Ayrıca NMDA

reseptörlerini bloke ederek glutamin ilişkili spreading depresyonu inhibe etmesiyle de migren atağını engellediği düşünülmektedir (184). Tedavide 600 mg/gün, ikiye bölünmüş dozlarla kullanılır. Yan etkiler arasında diare ve gastrik irritasyon bulunmaktadır.

1.5.2.7. Botulinium Toxin tip A (Botox)

Botulinium toksininin migren ve gerilim tipi başağrısında yararlı etkileri gözlenmiştir. Botulinium toksininin antinoziseptif etkileri mevcuttur, ratlarda yapılan çalışmalarda trigeminal gangliondan CGRP salınımını engellediği gösterilmiştir (185). Silberstein ve ark. (186) kronik orta-ileri şiddette migren hastalarında glabella, temporal ve frontal kaslara simetrik yapılan 25 ya da 75 ünite botulinium toksini uygulamışlardır. 1, 2 ve 3 aylardaki ağrı sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma tespit etmişlerdir. Botox uygulaması 3-6 ayda bir tekrarlanır. Uygulama dikkatli yapılmalı ve pitozis açısından dikkatli olunmalıdır.

1.5.2.8. Koenzim Q

Mitokondrial oksidatif metabolizmayı etkileyerek migrende etki gösterdiği düşünülür.

1.5.2.9. Feverfew

Nitrik oksit metabolizması üzerinden migrene etkili olduğu düşünülür (74). Montelukast Sodyum: Bronşiyal astım tedavisi amacıyla kullanılır. Günde 10-20mg dozunda hastaların yarısında etkili olduğu ileri sürülmüştür. Yan etkisinin hemen hiç bulunmaması ve çok iyi tolere edilebilmesi nedeniyle tercih edilebilir (72).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Önceleri transforme migren olarak isimlendirilen kronik migren, ayda 15 veya daha fazla gün olan ve en az 8 günü, Uluslararası Başağrısı Derneği tanı kriterlerine uyan, bir triptan veya ergoya yanıt veren başağrısı ile karakterizedir (8). Kronik günlük başağrısının prevalansı %2.95 ile %4.7 arasındadır (9-12). Kronik migren ile kronik gerilim tipi başağrısının prevalansı eşittir ve kronik günlük başağrısı gurubunun yaklaşık yarısı kadar olup epizodik migren hastalarının yaklaşık olarak %3 ü yıllar içinde kronik migrene dönüşür (9). Fransa'da Lanteri ve ark.'nın (12) yaptığı bir diğer çalışmada kronik günlük başağrısı prevalansının, nüfusun %2.95 i olduğu bunların da 2/3 ünün kronik migren hastası olduğu saptanmıştır.

Kronik migrenin akut başağrısı nedeni ile aşırı ilaç kullanımı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. İlaç aşırı kullanımının migrenin progresyonu ve kronik hale gelmesinde en önemli risk olarak düşünülmektedir (13). Castillo ve ark.'nın (10) yaptığı bir çalışmada kronik migren hastalarında %41, kronik gerilim tipi başağrısı olan hastalarda ise %18 oranında ilaç aşırı kullanımı saptanmıştır. Migrenlilerde izlenen klinik olarak ilerleyici bu alt grup migren atak sıklığında persistan artış ile karakterizedir (14, 15). Kronik migren, hastaların rutin günlük aktivitelerini ve yeteneklerini yerine getirmede ciddi bozukluklara neden olan oldukça önemli bir durumdur (16). Scher ve ark.'nın (9) yaptığı bir başka çalışmada da kronik migrenin, kronik gerilim tipi başağrısına göre daha fazla fonksiyon kaybına neden olduğu ve daha şiddetli seyrettiği ortaya konmuştur.

Kronik migrenin profilaksi ve tedavisi için halen bir standardizasyon olmayıp yapılmış plasebo kontrollü çift kör randomize bir çalışma, düşük dozlarda topiramet (50 mg/gün) kullanımının kronik migrene ve analjezik aşırı kullanımına bağlı başağrısı sıklığını azaltmak için etkili bir tedavi olduğunu göstermiştir (17).

Yapılan çalışmalar ışığında biz de bu çalışma ile kronik migren hastalarında venlafaksin ve topiramatin etkinliğini araştırmayı ve venlafaksinin kronik migren tedavisinde denenmiş olan diğer tedeavi yöntemlerine alternatif olup olamayacağını anlamayı amaçladık.

2.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma 2009 Aralık- 2010 Haziran tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başağrısı şikayeti ile başvuran ve IHS

(Uluslararası Başağrısı Derneği) 2004 yılı kriterlerine göre kronik migren tanısı alan hastalarda yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından onay alınmıştır. Hastalar randomize tek kör olacak şekilde 30'ar kişilik iki guruba ayrıldı.

Kronik migren tanısı dışında başka bir başarısı olanlar, aktif psikiyatrik bir hastalığı olup tedavi alanlar, son 1 aydır migren profilaksisi için herhangi bir ilaç alanlar, sistemik kronik bir hastalığı olanlar (diabetes mellitus, hipertansiyon, kollajenöz doku hastalığı vb.), herhangi bir alerji öyküsü olanlar ve çalışmada kullanılacak testleri tamamlamada yeterli eğitim düzeyi olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen birinci guruba venlafaksin 37.5 mg/günden başlanarak titre edilerek her 15 günde bir 37.5 mg/gün arttırılarak; ilk iki hafta günde 37.5 mg, daha sonraki iki hafta günde 75 mg, sonraki ikinci hafta günde 112.5 mg ve sonraki haftalarda günde 150 mg kullanılacak şekilde ilaç dozu titre edilerek artırıldı.

Diğer guruba topiramate günde 25 mg.'dan başlanarak ilk hafta günde 25 mg, sonraki hafta günde 50 mg, üçüncü hafta günde 75 mg ve sonraki haftalar günde 100 mg kullanılacak şekilde titre edilerek her iki ilacın da doz artımı şeması rutin klinik uygulamada kullanılan şekliyle hastalara verildi. Hastalara migren atak sayısını, atak süresini ve atak şiddetini kaydedebilmeleri için başağrısı günlüğü verildi. Hastaların tedaviye başlamadan önceki 15 günlük, 1 aylık ve 3 aylık dönemdeki ve tedaviyi takiben 15 günlük, 1 aylık, 3 aylık ve 3. aydaki ağrılı oldukları gün sayıları toplam ağrı süreleri ile ağrı şiddetleri değerlendirildi.

Hastaların akut migren krizine girmeleri durumunda kliniğimizde yatırılarak gerekli tıbbi destek sağlandı. Çalışmada kullanılacak ilaçlara karşı gelişebilecek yan etkiler ayrıntılı olarak hastalara anlatıldı ve tüm hastalardan yazılı onay formu alındı. İlaçları tolere edemeyen hastalar çalışma dışında tutuldu ve diğer medikal tedaviler için ayrıca değerlendirildi.

Hastalara tedavi öncesi ve üç aylık tedavi sonrası MİDAS, VAS ve Hamilton depresyon skalası uygulanarak her iki ilacın etkinliği değerlendirildi.

Migrene bağlı yeti kaybı değerlendirme ölçeği (MİDAS) anketinde; aşağıda belirtilen kriterler sorgulandı.

1. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün işe veya okula gidemediniz?
.....
2. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle işteki veya okuldaki verimliliğiniz yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir?
3. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün ev işlerini yapamadınız?
4. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle ev işlerindeki verimliliğiniz yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir?
5. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün ailenize, sosyal yaşamınıza veya boş vakitlerinizde yaptığınız faaliyetlere zaman ayıramadınız)

Kaybedilen toplam gün sayısı (SKOR) :.....

A. Son 3 ay içinde kaç gün baş ağrınız oldu?

B. 0-10 arasında değişen bir ölçekte baş ağrılarınızın ortalama şiddeti nedir? ‘den oluşmaktaydı ve hastaların verdikleri cevap doğrultusunda MİDAS skorları hesaplanarak migren atağının hastada oluşturduğu iş gücü kaybı ve ağrılı günlerin sıklığı saptanarak böylelikle tedavi sonrası ağrı şiddeti ve sıklığı ile migrene bağlı iş gücü kaybı, tedavi öncesi ve sonrası durumları değerlendirildi.

Hastanın MİDAS skoruna göre; 0-5 puan (I. derece), kısıtlılık olmadığını veya çok az olduğunu, 6-10 arası puan (II. derece), ılımlı veya seyrek kısıtlılık olduğunu, 11-20 arası puan (III. derece), orta düzeyde kısıtlılık ve 21 ve üzerindeki puan (IV. Derece) ise ağır kısıtlılık olduğunu göstermektedir (187).

Yine tüm hastalara 17 sorudan oluşan Hamilton depresyon skalası (HAM-D) uygulayarak hem ciddi depresif hastaları çalışma dışında tutmaya hem de tedavi öncesi ve sonrasında MİDAS ölçeği ile korele bir şekilde değerlendirerek hastanın tedaviye yanıtının venlafaksin antidepresan etkisinden bağımsız olup olmadığını tespit etmeye çalıştık.

Hamilton Depresyon Skalası; Max Hamilton tarafından 1960 senesinde yayımlanan ve hala depresyon'un derecesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir ve son bir hafta içerisinde yaşanan depresyon semptomlarını sorgular (188). İlk kez hastanede yatan hastalar için geliştirilmiş olduğundan daha çok depresyonun melankolik ve fiziksel semptomları üzerinde durur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4

arasında derecelendirilmiştir. En yüksek 53 puan alınır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir (189).

Hastalara uygulanan bir diğer değerlendirme ise VAS (Vizüel analog ağrı skalası) idi. VAS, nispeten daha nesnel ve ölçülebilir bir değerlendirmeye imkan tanıyan bir ölçektir ve hastaların hissettiği ağrı şiddetini 0'dan 10'a kadar işaretlenmiş bir çizgi üzerinde göstermesi ile elde edilmektedir. Bu skala ile tedavi öncesi ve sonrasında hastaların baş ağrılarının şiddetinde değişiklik olup olmadığı ve dolayısı ile tedaviye yanıtı değerlendirilmeye çalışıldı.

2.2. İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında toplanan veriler SPSS for Windows 10.0 paket programına aktararak değerlendirildi. Gruplar arasındaki parametrelerin karşılaştırılması t testine göre yapıldı ve aritmetik ortalamaları standart sapma ile gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Independent samples test, grupların kendi içerisinde karşılaştırılmasında Paired samples test kullanıldı. $p \leq 0.05$, istatistiksel olarak anlamlı farklılık şeklinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 19 ile 48 arasında olan IHS 2004 yılı kriterlerine göre kronik migren tanısı alan hastalardan rastgele seçilmiş 60 hasta dahil edildi ve hastalar 30'ar kişilik iki grup oluşturacak şekilde ayrıldı.

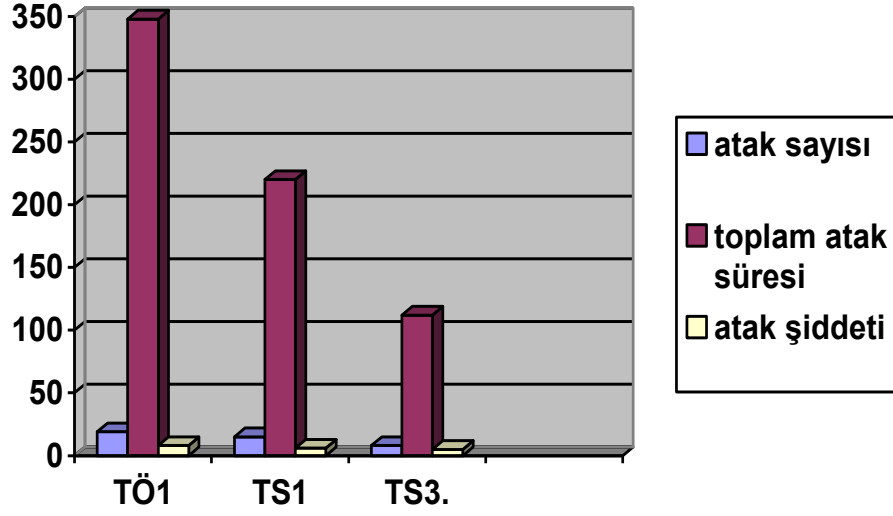
Tedavi öncesi MİDAS, VAS ve Hamilton depresyon skalası uygulanarak değerlendirilen hastalardan ilk gruba günde maksimum 150 mg olacak şekilde ilaç dozu titre edilerek artırılan venlafaksin verildi.

Diğer guruba topiramate günde maksimum 100 mg kullanılacak şekilde titre edilerek verildi. Her iki ilacın da doz artımı şeması rutin klinik uygulamada kullanılan şekliyle verildi

Hastaların tedaviye başlamadan önceki 15 günlük, 1 aylık ve 3 aylık dönemdeki ve tedaviyi takiben 15. günü, 1. ayı ve 3. ayının sonundaki vizitlerde yine 15 günlük, 1 aylık, 3 aylık ve 3. aydaki ağrılı oldukları gün sayıları toplam ağrı süreleri ile ağrı şiddetleri değerlendirildi. Üç aylık tedavi sonrası MİDAS, VAS ve Hamilton depresyon skalası tekrar uygulanarak her iki ilacın etkinliği değerlendirildi (Tablo 2-8).

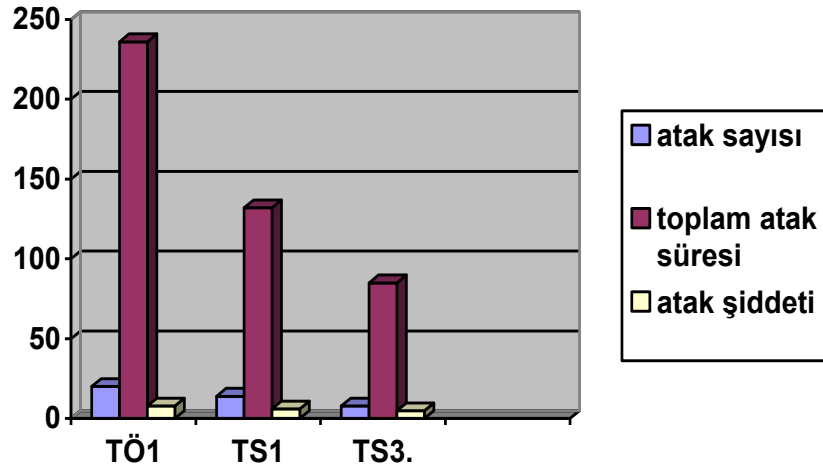
Venlafaksin (grup I) ve Topiramate başlanan (grup II) hastaların tedavi sonrası 15 günlük, 1 aylık ve 3 aylık atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti tedavi öncesi 15günlük, 1 aylık ve 3 aylık atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti karşılaştırıldığında her iki grupta tüm değerlerde, Topiramate alan hastalarda biraz daha belirgin olmak üzere ilaç kullanım süresi arttıkça belirginleşen azalma izlenmiş olup aradaki fark tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0.05$) (Tablo 2, 3, 4).

Venlafaksin (grup I) ve Topiramate (grup II) tedavisi başlanan hastaların tedavi sonrası 15 günlük, 30 günlük, 1 aylık, 3 aylık ve 3. aydaki atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti karşılaştırıldığında her iki grup arasında belirgin farklılık olmayıp; tedavi sonrası 15 günlük atak süresi ile şiddetinde ve tedavi sonrası 1 aylık atak süresinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmakla birlikte ($p \leq 0.05$), diğer parametrede anlamlı farklılık izlenmemiştir (Tablo 5, 6).



TÖ1: Tedavi öncesi 1 ay
 TS1: Tedavi sonrası 1 ay
 TS3: Tedavi sonrası 3. ay

Şekil 2. Venlafaksin profilaksisi alan grupta(GI); tedavi öncesi aylık dönemde, tedavi sonrası 1 aylık dönemde ve 3 aylık tedaviyi takiben 3. ayda izlenen atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti.

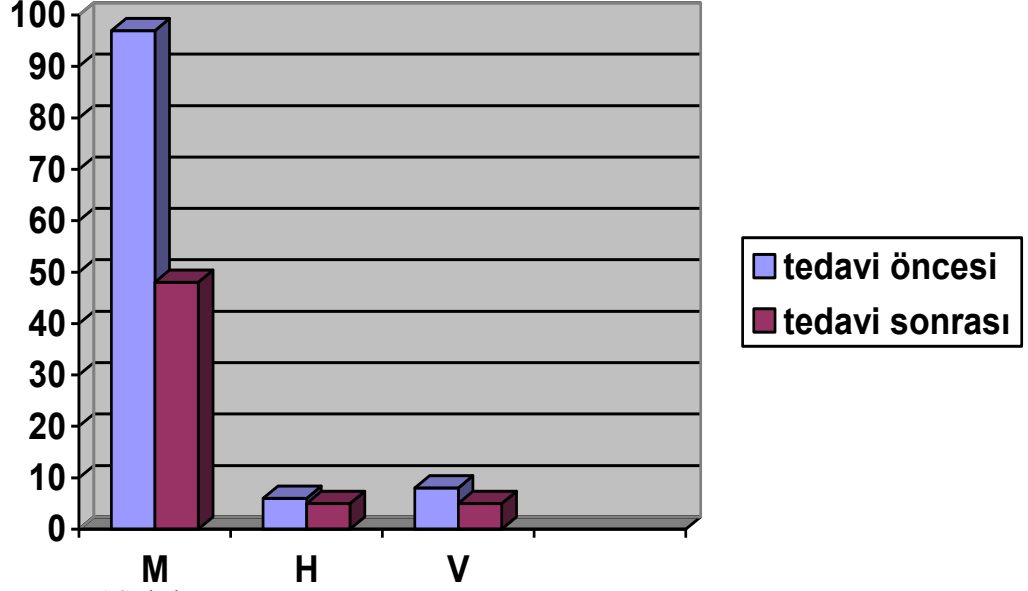


TÖ1: Tedavi öncesi 1 ay
 TS1: Tedavi sonrası 1 ay
 TS3: Tedavi sonrası 3. ay

Şekil 3. Topiramate profilaksisi alan grupta (GII); tedavi öncesi aylık dönemde, tedavi sonrası 1 aylık dönemde ve 3 aylık tedaviyi takiben 3. ayda izlenen atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti.

Venlafaksin (grup I) ve Topiramate (grup II) grubu arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası MİDAS, HAMILTON ve VAS değerleri karşılaştırıldı ve bu karşılaştırmanın sonucunda gruplar arası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmazken ($p>0.05$), her grubun kendi içerisinde tedavi öncesi ve sonrası MIDAS, HAMILTON ve VAS değerlerinde tedavi sonrası belirgin azalma izlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$) (Tablo 7, 8).

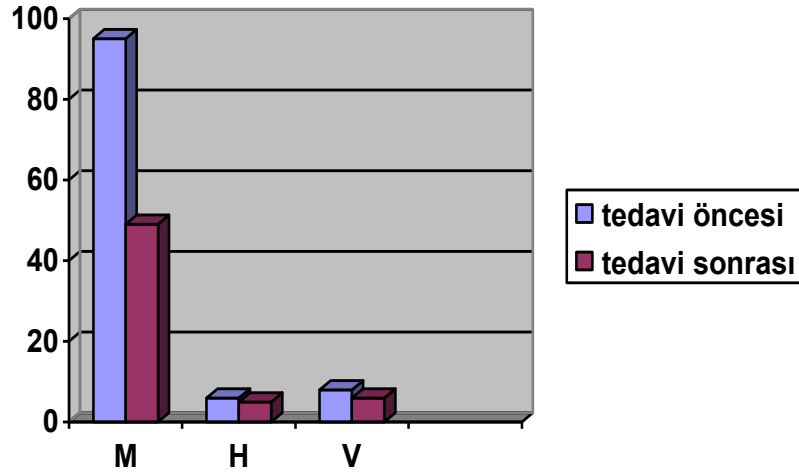


M: MIDAS skalası

H: Hamilton skalası

V: VAS skalası

Şekil 4. Venlafaksin profilaksisi alan (GI) hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası MIDAS, Hamilton ve VAS değerleri.



M: MIDAS skalası

H: Hamilton skalası

V: VAS skalası

Şekil 5. Topiramate profilaksisi alan (GI) hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası MIDAS, Hamilton ve VAS değerleri.

Tablo 2. Grup I ve Grup II hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 15 günlük atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti.

Parametreler	Grup I (Venlafaksin)			Grup II (Topiramet)		
	15günlük atak sayısı	15 günlük toplam atak süresi	Atak şiddeti	15günlük atak sayısı	15 günlük toplam atak süresi	Atak şiddeti
Tedavi öncesi (I)	9.56±2.94	174.66±88.78	7.86±0.97	10.23±2.58	122.36±52.56	8.36±0.88
15 günlük tedavi (II) sonrası	8.53±2.87	146.36±79.82	7.26±0.82	8.36±2.17	94.86±55.76	7.83±1.26
p değeri	p=0.029*(I-II)	p=0.031* (I-II)	p=0.001*(I-II)	p=0.001*(I-II)	p=0.005*(I-II)	p=0.009*(I-II)

$p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

* İstatistiksel olarak anlamlı olan değerler

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

Tablo 3. Grup I ve Grup II hastalarda tedavi öncesi, tedavi sonrası aylık ve tedaviyi takiben 3. aydaki atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti.

Parametreler	Grup I (Venlafaksin)			Grup II (Topiramet)		
	Aylık atak sayısı	Aylık toplam atak süresi	Atak şiddeti	Aylık atak sayısı	Aylık toplam atak süresi	Atak şiddeti
Tedavi öncesi (I)	19.13±5.38	348.93±178.01	7.9±0.95	20.33±4.99	236.30±111.63	8.33±0.88
1 aylık tedavi sonunda (II)	14.60±4.78	219.93±168.26	6.40±1.03	14.56±4.78	132.30±119.45	6.50±1.81
Tedaviyi takiben 3. ayda (III)	8.06±5.76	112.60±113.42	5.53±1.30	7.60±5.15	84.83±110.43	5.66±2.18
p değeri	P=0.001*(I-II) (II-III)	P=0.001* (I-II) (II-III)	p=0.001*(I-II) (II-III)	p=0.001*(I-II) (II-III)	p=0.001*(I-II) (II-III)	p=0.001*(I-II) (II-III)

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

$p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

* İstatistiksel olarak anlamlı olan değerler

Tablo 4. Grup I ve Grup II hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3 aylık atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti.

Parametreler	Grup I (Venlafaksin)			Grup II (Topiramet)		
	3 aylık atak sayısı	3 aylık toplam atak süresi	Atak şiddeti	3 aylık atak sayısı	3 aylık toplam atak süresi	Atak şiddeti
Tedavi öncesi (I)	55.90±16.88	1034.26±537.53	7.86±0.93	59.46±14.00	711.40±307.92	8.30±0.87
3 aylık tedavi sonrası (II)	31.60±14.53	468.66±509.95	5.76±1.22	28.86±15.54	267.033±324.41	5.66±2.18
p değeri	p=0.001*(I-II)	p=0.001* (I-II)	p=0.001*(I-II)	p=0.001*(I-II)	p=0.001*(I-II)	p=0.001*(I-II)

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

p≤ 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

* İstatistiksel olarak anlamlı olan değerler

Tablo 5. Grup I ve Grup II hastalarda 15 günlük ve 1 aylık tedavi sonrası atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti.

Parametreler	15 günlük tedavi sonrası			1 aylık tedavi sonrası		
	Atak sayısı	Toplam atak süresi	Atak şiddeti	Atak sayısı	Toplam atak süresi	Atak şiddeti
Venlafaksin (I)	8.53±2.87	146.36±79.82	7.26±0.82	14.60±4.78	219.93±168.26	6.40±1.03
Topiramet (II)	8.36±2.17	94.86±55.76	7.83±1.26	14.56±4.78	132.30±119.45	6.50±1.81
p değeri	p=0.801(I-II)	p=0.005* (I-II)	p=0.044*(I-II)	p=0.979(I-II)	p=0.024*(I-II)	p=0.794(I-II)

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

p≤ 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

* İstatistiksel olarak anlamlı olan değerler

Tablo 6. Grup I ve Grup II hastalarda 3 aylık tedavi süresinde ve 3. aydaki atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddeti.

Parametreler	3 Aylık Tedavi Süresinde			3. Ayda		
	Atak sayısı	Toplam atak süresi	Atak şiddeti	Atak sayısı	Toplam atak süresi	Atak şiddeti
Venlafaksin (I)	31.60±14.53	468.66±509.95	5.76±1.22	8.06±5.76	112.60±113.42	5.53±1.30
Topiramet (II)	28.86±15.54	267.033±324.41	5.66±2.18	7.60±5.15	84.83±110.43	5.66±2.18
p değeri	p=0.485(I-II)	p=0.073(I-II)	p=0.828(I-II)	p=0.742(I-II)	p=0.341(I-II)	p=0.775(I-II)

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

p≤ 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

* İstatistiksel olarak anlamlı olan değerler

Tablo 7. Grup I ve Grup II hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası MİDAS, HAMILTON ve VAS değerlerinin birbiri arasında karşılaştırılması.

Parametreler	Tedavi öncesi			Tedavi sonrası		
	MIDAS	HAMILTON	VAS	MIDAS	HAMILTON	VAS
Venlafaksin grubu (I)	97.56±27.25	6.76±2.54	7.80±1.15	48.40±19.81	4.83±1.68	5.53±1.25
Topiramet grubu (II)	95.033±23.53	5.63±2.28	8.36±2.88	49.10±23.48	4.70±1.62	5.66±2.15
p değeri	p=0.701(I-II)	p=0.901(I-II)	p=0.074(I-II)	p=0.756(I-II)	p=0.058(I-II)	p=0.771(I-II)

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

p≤ 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

* İstatistiksel olarak anlamlı olan değerler

Tablo 8. Grup I ve Grup II hastaların kendi içerisinde tedavi öncesi MİDAS, HAMILTON, VAS ve tedavi sonrası MİDAS, HAMILTON, VAS değerlerinin karşılaştırılması.

Parametreler			
	MIDAS	HAMILTON	VAS
Venlafaksin grubu tedavi öncesi (I)	97.56±27.25	6.76±2.54	7.80±1.15
Venlafaksin grubu tedavi sonrası(II)	48.40±19.81	4.83±1.68	5.53±1.25
Topiramet grubu tedavi öncesi (III)	95.033±23.53	5.63±2.28	8.36±2.88
Topiramet grubu tedavi sonrası(IV)	49.10±23.48	4.70±1.62	5.66±2.15
p değeri	p=0.001*(I-II) p=0.001* (III-IV)	p=0.001*(I-II) p=0.001* (III-IV)	p=0.001*(I-II) p=0.001* (III-IV)

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir
 $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

* İstatistiksel olarak anlamlı olan değerler

4. TARTIŞMA

Migren, uzun yıllardan beri bilinen, genel popülasyonda oldukça yaygın nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin farklı kombinasyonlarının eşlik ettiği primer, epizodik baş ağrısıyla seyreden, kronik ve nörovasküler bir hastalıktır (1, 2).

Sık rastlanan ve büyük oranda işgücü kaybına sebep olan primer bir baş ağrısı hastalığı olan migrenle ilgili yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar yüksek sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde görülme sıklığının artmış olduğunu göstermektedir (3, 4). Migren genellikle çocukluk veya ergenlik çağında başlar, yaş ilerledikçe sıklığı azalır. 40 yaşın üstünde yeni migren olgularının görülmesi sık değildir. Erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşlarda başlama eğilimindedir. Pubertenin başlamasıyla kadınlarda insidansın arttığı bildirilmiştir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda migren prevalansının %15'i geçtiği bulunmuştur. Migren prevalansındaki cinsiyet farklılıklarının nedeni tam olarak anlaşılmamakla birlikte kadınlardaki hormonal farklılığa bağlı olabileceği düşünülmektedir (5).

Kadınlarda aurasız migrenin, auralı migrene oranı 2/1 olup, erkeklerde bu oran tersinedir. Aurasız migrende ağrının daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (6).

Hastalığın tipik özelliği disabilite ile birlikte olan baş ağrısı, otonomik sinir sistemi bozuklukları ve olguların yaklaşık 1/3'ünde görülen aural nörolojik semptomlardır (7).

Önceleri transforme migren olarak isimlendirilen kronik migren, ayda 15 veya daha fazla gün olan ve en az 8 günü, Uluslararası Baş ağrısı Derneği tanı kriterlerine uyan, bir triptan veya ergoya yanıt veren baş ağrısı ile karakterize olup hastaların rutin günlük aktivitelerini ve yeteneklerini yerine getirmede ciddi bozukluklara neden olmaktadır (8, 16).

Kronik migren gelişimi baş ağrısının akut tedavisinde kullanılan ilaçların aşırı kullanımını (MO) ile bağlantılı olup bu durum epizodik migrenin kronik migrene dönüşümünde en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Kontrolü zor olan bu durum akut ilaç kesilmesi ile yoksunluk baş ağrısı, bulantı, kusma ve uyku bozuklukları gibi semptomlarla sonuçlanabilir. ABD ve Avrupa Birliği'nde, kronik migrenli hastalarda yapılan çok merkezli plasebo kontrollü randomize çalışmalarda bu durumun sonuçları açıkça görülmüş olup her iki çalışmada da MO olmayan

hasta grubunda kronik migren tedavisinde, topiramatin etkin ve güvenli olduğu görülmüştür (13).

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan kronik migrende tedaviyi gerçekleştirebilmek için öncelikle migren gelişiminde ve atak sıklığı üzerinde olumsuz etkiye neden olan akut ilaç kullanımını sınırlamak gereklidir ve bu da etkili profilaksi ile sağlanabilmektedir. Yayınlanmış çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda özellikle topiramate başta olmak üzere tizanidin, valproik asit ve gabapentinin profilaktik tedavide plasebo grubundan üstün olduğu bildirilmiş olmakla birlikte bunu destekler daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (190).

Kronik günlük baş ağrısının prevalansı %2.95 ile %4.7 arasında olup (9-12). Kronik migren ile kronik gerilim tipi baş ağrısının prevalansı eşittir ve kronik günlük baş ağrısı grubunun yaklaşık yarısı kadardır. Epizodik migren hastalarının yaklaşık olarak %3 ü yıllar içinde kronik migrene dönüşür (9).

Kronik migrenin akut baş ağrısı nedeni ile aşırı ilaç kullanımı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. İlaç aşırı kullanımının migrenin progresyonu ve kronik hale gelmesinde en önemli risk olarak düşünülmektedir (13). Migrenlilerde izlenen klinik olarak ilerleyici bu alt grup migren atak sıklığında persistan artış ile karakterizedir (14, 15). Kronik migren gelişimindeki diğer risk faktörleri ise aşırı şişmanlık, kafein ve strestir (191).

Triptanların ve opioidlerin de dahil olduğu birçok ilacın sık kullanımı kronik migren gelişimi için risk faktörüdür. Popülasyon temelli çalışmalar obezitenin, kronik migren gelişimi için risk faktörü olduğunu destekler niteliktedir (192).

Toplum tabanlı çalışmalar kronik migren hastalarının yalnızca %3-13 lük bir kısmının profilaktik tedavi aldığını gösterir (193).

Epizodik migrene kıyasla kronik migren hastaları daha fazla MIDAS puanları, üretkenlik kaybı, tıbbi tedavi maliyeti ve komorbidite oranına sahiptir (194).

Kronik migren hastalarının ağrı eşiği epizodik migren hastalarından daha düşük bulunmuştur (195).

Yapılan çalışmalar ışığında biz de bu çalışma ile kronik migren hastalarında venlafaksin ve topiramatin etkinliğini araştırmayı amaçladık ve IHS

(Uluslararası Başağrısı Derneği) 2004 yılı kriterlerine göre kronik migren tanısı alan 60 hastayı çalışma grubuna dahil ettik. Kronik migren tanısı dışında başka bir başağrısı olanlar, aktif bir psikiyatrik hastalığı olup tedavi alanlar, son 1 aydır migren profilaksisi için herhangi bir ilaç alanlar, sistemik kronik bir hastalığı olanlar (Diabetes mellitus, hipertansiyon, kollajenöz doku hastalığı vb.), çalışmada kullanılacak testleri tamamlamada yeterli eğitim düzeyi olmayanlar ve herhangi bir alerji öyküsü olanları ise çalışma grubu dışında bıraktık.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara tedaviye başlamadan önce MİDAS (Migrene bağlı yeti kaybı değerlendirme ölçeği) ,VAS (Vizüel analog ağrı skalası) ve Hamilton depresyon skalası uygulanmıştır. VAS skalası ile hastanın ağrısının şiddeti, MİDAS anketi ile de migren atağının hastada oluşturduğu iş gücü kaybı ve ağrılı günlerin sıklığı saptanarak böylelikle tedavi sonrası ağrı şiddeti ve sıklığı ile migrene bağlı iş gücü kaybı değerlendirilmiştir. Hamilton depresyon skalasının uygulayarak hem ciddi depresif hastaları çalışma dışında tutmaya hem de tedavi öncesi ve sonrasında MİDAS ölçeği ile korele bir şekilde değerlendirerek hastanın tedaviye yanıtının venlafaksin antidepresan etkisinden bağımsız olup olmadığını tespit etmeye çalıştık.

Kronik migrenin profilaksi ve tedavisi için halen bir standardizasyon olmayıp yapılmış plasebo kontrollü çift kör randomize bir çalışma, düşük dozlarda topiramat (50 mg/gün) kullanımının kronik migrene ve analjezik aşırı kullanımına bağlı başağrısı sıklığını azaltmak için etkili bir tedavi olduğunu göstermiştir (17).

Kronik migren ve diğer kronik günlük baş ağrılarını araştıran bazı çalışmalarda kronik migrenin oldukça yaygın olduğu gözlenmiş olup kronik migren ve diğer kronik günlük baş ağrılarında topiramat, botulinum toksin A, gabapentin, tizanidin, amitriptilin ve fluoksetinin etkili olduğu görülmüştür (196).

Topiramat, geniş spektrumlu etki mekanizmasına sahip yeni kuşak bir antikonvülzandır (170). Kimyasal yapısı B-D-fruktopranoz-sulfamattır. Başlıca etki mekanizmaları voltaj bağımlı sodyum kanallarının inhibisyonu, kainate/AMPA tipindeki glutamat reseptör blokajı, benzodiazepine ait olmayan bir reseptöre bağlanarak GABA işlevlerinin güçlendirilmesi, kalsiyum kanallarında düzenleyici etki ve karbonik anhidraz inhibisyonudur (171, 172).

Topiramate'in erişkinlerde migren profilaksisi için kullanımını ABD ve Avrupa birliği onaylamıştır. Plasebo kontrollü çeşitli randomize çalışmalar topiramatin adölesan ve çocuklarda migren profilaksisinde kullanımın etkinliğini göstermiştir (173, 174, 177-179).

Plasebo kontrollü çift kör randomize bir çalışmada düşük dozlarda topiramate (50 mg /gün) kullanımının kronik migrene ve analjezik aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı sıklığını azaltmak için etkili bir tedavi olduğunu göstermiştir (175).

Antiepileptik ilaçlar günümüzde sadece epilepsi değil, nöropatik ağrı, hareket bozuklukları, anksiyete ve bipolar bozukluk gibi çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklar ve migren önleyici tedavide kullanılmaktadır. İleri sürülen birçok teori olmakla beraber bu ilaçların etki mekanizmaları halen tam olarak bilinmemektedir (176).

Yeni bazı çalışmalar topiramatin migren patogenezinde özgün moleküler düzeyde etkinliğinin olup olmadığını araştırmaktadır. Arthur ve Horrabrook'un (182) yaptıkları bir çalışmada superior sagittal sinüs uyarısı ile migren modeli oluşturulan kedilerde önceden topiramate uygulanmasının trigeminoservikal kompleks nöronlarını inhibe ettiği gösterilmiştir.

Peikert ve Willimzig'in (183) yapmış olduğu bir başka çalışmada topiramatin trigeminal nöronlardan CGRP salınımını önlemek yolu ile nörojenik dural vazodilatasyonu azalttığı gösterilmiştir.

Durham ve Cady'nin (185) çalışmasında topiramate profilaksisinin sensörial trigeminal nöronlardan uyarılmış CGRP salınımını inhibe ettiği gösterilmiş ve topiramatin antimigren etkisinde CGRP salınımını inhibe etmesinin de rolü olabileceği iddia edilmiştir.

Migren patogenezinde CGRP ile NO'nin etkileşimlerinin olduğu bilinmektedir. NO ya da CGRP ile olan değişiklikler selektif olarak beyinde görülmekte, vücudun diğer bölgelerinde görülmemektedir. NOS enzimlerinin immunreaktivitesinin önlenmesinin birincil bir etki ile mi oluştuğu, ya da CGRP gibi bazı nöromodülatörlerin değişikliklerine ikincil olarak mı geliştiği tam bilinmemektedir.

Topiramate gıdalardan bağımsız olarak hızla ve neredeyse tümüyle emilir. Tek dozdan yaklaşık 2 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına erişilir. Emilimi

dozla doğrusal olarak orantılıdır. Dolayısıyla doz arttıkça plazma konsantrasyonları da artar.

Plazma proteinlerine düşük (%9-17) oranda bağlanması nedeniyle, diğer ilaçlarla etkileşme olasılığının az olduğu bildirilmektedir. TPM'nin hepatik metabolizması sınırlıdır. Böbrekler, (dozun %80'den çoğu) TPM ve metabolitlerinin atıldığı ana yoldur. Aktif metaboliti bulunmamaktadır. Sağlıklı gönüllülerde plazma ortalama yarılanma ömrü 19- 23 saattir. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip kişilerde yaklaşık 4 günde kararlı duruma erişilir. Irk ve cinsiyetin kararlı durum farmakokinetiği üzerinde anlamlı etkisi yoktur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir.

Yaşa bağlı farmakokinetik değişim gözlenmemiştir. Dolayısıyla böbrek hastalığı yoksa yaşlı hastalarda doz azaltımının gerekmediği bildirilmektedir. Çocuk hastalarda da farmakokinetikler benzer ve lineer olmakla birlikte, kararlı durum konsantrasyonunun yaklaşık %33 daha az olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (191-194).

Edwards ve ark.'nın (176) yapmış olduğu plasebo kontrollü, çift kör çalışmada migren profilaksisinde kullanımının atak sıklığını %46.7 oranında azalttığı gözlenmiştir. Topiramate migren tedavisinde üzerinde en çok çalışılmış olan ilaçlardan biri olup kronik migrenin tedavisinde etkinliği ispatlanmıştır. Olası Etkinlik mekanizmaları GABA-A reseptörlerini güçlendirme, sodyum kanallarının modülasyonu, glutamat reseptör antagonizması, karbonik anhidraz protein kinaz inhibisyonu, olası serotonin aktivitesi veya nöroinflamatuvar faktörlerdeki değişikliklerdir (197).

Antiepileptik ilaçlar, migren ile birlikte epilepsi, anksiyete bozukluğu veya bipolar affektif hastalıklar bulunduğu tercih edilirler. Ayrıca β -blokerlerin sakıncalı olduğu depresyon, Raynaud hastalığı, astma ve diyabetli kişilerde de rahatlıkla kullanılabilirler (178).

Hem erişkin hem de çocuklarda optimal kontrol için, tedavinin düşük dozlarda başlatılarak, daha sonra dozu yavaş yavaş artırarak etkili doza kadar titre edilmesi önerilir. Erişkinler tedaviye bir hafta süre ile geceleri 25-50 mg dozunda başlanmalıdır. Daha sonra haftalık, ya da iki haftalık aralıklar ile doz 25-50 (en fazla 100) mg/gün arttırılmalı ve doz ikiye bölünerek alınmalıdır. Günlük doz,

ikiye bölünmüş halde 200-400 mg'dır. Bazı hastalarda 1600 mg/gün'e kadar çıkan yüksek dozlar kullanılmıştır (91, 92).

Silberstein ve ark.'nın (198) yaptığı büyük, çok merkezli, randomize çift kör plasebo kontrollü paralel grup çalışmasında 100 mg/gün topiramet kullanımıyla aylık ortalama migrenöz baş ağrısında istatistiksel olarak anlamlı azalma (primer etkinlik sonucu) saptandı ve ilaç genel olarak iyi tolere edildi.

Diener ve ark.'nın (199) diğer bir randomize çalışmalarında da kronik migren tedavisinde topirametin etkili olduğu gösterildi.

Migren profilaksisinde kullanılan venlafaksin, 5 HT ve noradrenalin reuptake inhibisyonu yapan bir dual inhibitör olup analjezik etki potansiyeli bunlardan sadece birini inhibe eden droglara göre daha güçlüdür ve deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir (101-103). Feniletilamin yapısında, tersiyer, bisiklik bir bileşik olan venlafaksin kimyasal yapı olarak diğer antidepresanlardan farklıdır. Kimyasal formülü; 1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoksifenil)-etil]sikloheksanol'dür (94-96). Venlafaksin, R-(-) ve S-(+) enantiyomerlerinin eşit miktarlarda bir araya gelmesinden oluşan rasemik bileşiktir (97). Aynı grupta bulunan venlafaksin ve milnasipran tersiyer, duloksetin ise sekonder amin yapısındadır (98, 99).

Venlafaksin oral yoldan uygulandığında tüm türlerde gastrointestinal kanaldan iyi bir şekilde absorbe olur. Sıçanlara 2 hafta boyunca venlafaksin uygulandıktan sonra serumdaki venlafaksin düzeyinin beyin parankiminden 3 kat daha düşük olduğu bulunmuştur. Kan ve beyin arasında yakın farmakokinetik korelasyon olduğu bildirilmektedir (100).

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda venlafaksin sistematik uygulama ile diyabetik ve diğer nöropatik ağrı durumlarında ve deneysel ağrı modellerinde oldukça güçlü analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir (104-108). Antihiperalezik etkisi doza bağlı ve kronik uygulamada akut uygulamaya göre daha belirgindir (109, 110).

Venlafaksin insanda analjezik etkisine ilişkin ilk veri olarak sertralin ile fayda görememiş nöropatik ağrılı hastaya venlafaksin uygulanması ile ağrının dinmesinden bahsedilmiştir (111).

Başka bir gözlemede amitriptilini tolere edemeyen diyabetik nöropatik ağrılı hastalarda günde 2 kez olmak üzere 37.5 mg venlafaksin uygulanması 2-8 günde

oldukça etkili olmuştur. Bazı hastalarda neden olduğu bulantı tedaviyi bırakmaya neden olmamıştır (112). Bir başka gözlemede ise birçok analjezik uygulanmış ancak fayda görmemiş periferik diyabetik nöropatili bir hastaya venlafaksinın gabapentin ile kombine uygulanmasının oldukça faydalı olduğu bildirilmiştir (113). Yan etki olarak anksiyete, uykusuzluk, sersemlik, titreme, terleme, anoreksi, bulantı, diyare, asteni, cinsel işlev bozuklukları görülebilir (75, 77).

Bulut ve ark.'nın (114) randomize, çift kör olarak migren hastalarında yapılan bir çalışmada venlafaksin de amitriptilin kadar etkili bulunmuştur. Amitriptilinin neden olduğu ağız kuruluğu, uyku hali, sedasyon, konsantrasyon güçlüğü gibi yan etkiler bazı hastalarca çalışmayı bırakmalarına neden olurken, venlafaksin ile sıkça gözlenen bulantı ve kusma ilk üç gün antiemetik metoklopiramid kullanılarak hastaların venlafaksinden faydalanmaları sağlanabilmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda venlafaksinın antihiperalezik etkisini göstermek için noradrenerjik ve serotonerjik sistemlere ihtiyaç duyduğunu ancak TCA'ların aksine endojen opioid sistemlerle etkileşmediğini göstermiştir (139). Venlafaksinin faredeki antidepresan etkisinin ise non selektif opioid reseptör antagonisti olan naloksanın yüksek dozu (2 mg/kg s.c.) ile inhibe edildiği bildirilmiştir (115). Fareye venlafaksin ile birlikte uygulanan kafeinin hot-plate testinde antinosiseptif etkiyi azaltması, venlafaksinın antinosiseptif etkisinde adenzinerjik sistemin rolünün olabileceğini düşündürmektedir (116).

Lang ve ark. (117) tarafından 1996 yılında kronik konstrüktif hasar oluşturulmuş sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada 30 ve 100 mg/kg venlafaksin termal hiperaleziyi maksimum oranda geri çevirmiştir.

Kronik ağrıda santral sensistizasyon yer alır ve eksitator aminoasit reseptörlerinin rolü vardır. Antidepresanlar NMDA reseptörlerine bağlanarak NMDA'nın oluşturduğu Ca²⁺ akümülyasyonunu azaltırlar. Bununla birlikte antidepresanlara kronik maruziyet NMDA reseptörüne bağlanmayı değiştirir. Spinal NMDA ile oluşan hiperalezi spinal uygulanan antidepresanlarla inhibe edilebildiğinden spinal analjezide önemli bir mekanizma olabilecekleri öne sürülmektedir (118).

Adelman ve ark.'nın (200) venlafaksinle yaptıkları 6 aylık çalışmanın sonunda migren başağrısı olan hastaların yarısında aylık başağrısı sıklığında

belirgin azalma gözlemlendi. 101 hastanın 28 inde %50 den fazla ve hastaların %50 sinden fazlasında da %30 ile %50 arasında başağrısı sıklığında azalma tespit edildi.

Silverstone ve Ravindran'ın (201) yapmış olduğu bir çalışmada venlafaksin XR'in başağrısı profilaksisinde kullanılışlı olmasına katkı sağlayan özellikleri şu şekilde sıralanmıştır. Birincisi depresyon ve anksiyetede etkinliği vardır ve bu iki durum sıklıkla başağrısı olan hastalarda komorbid bir durum olarak birliktelik gösterirler.

Nelson'un (202) çalışmasına göre de depresyon hastalarının %40' ı başağrısından muzdariptir.

İkincisi doz ayarlaması esneklik gösterir. İlaç dozu arttıkça yan etkilerde sadece küçük değişiklikler gösterecek şekilde doğrusal bir doz yanıt eğrisi vardır. İlave olarak doz arttıkça noradrenalin reuptake inhibisyonu etkisi de gösterir.

Üçüncüsü SSRI' lardan ve TCA' lardan çok daha az diğer ilaçlarla ilaç etkileşimine girerler. Bu nedenle diğer profilaktik medikasyonlarla birlikte de etkinliği artırmak amacıyla kullanılabilir. En önemli faktör ise yan etki insidansı TCA' lardan çok daha az olup tedavi etkinliği TCA' lara benzerdir. Horst ve ark.'nın (203) yaptığı çalışmada da 6 ay sonunda venlafaxinin yan etki insidansı düşük olup hastalar tarafından iyi tolere edildiği gözlenmiştir.

Bu sonuçlar çoğunluğu depresyonla ilgili olmak üzere antidepresanlarla yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında SSRI'ların venlafaxin XR ile benzer tolerabilitesi olduğu TCA' lara göre ise tolerabilitesinin daha iyi olduğu sonucunu göstermiştir

Silberstein'in (204) yaptığı çalışmada venlafaxin XR' ın hem gerilim tipi başağrısında ve hem de migren başağrısının profilaksisinde potansiyel değeri olduğu sonucuna varıldı.

Diener ve ark.'nın (205) yapmış olduğu plasebo kontrollü randomize çalışmada Botulinum toksinin lokal enjeksiyonu ile birlikte topiramatin birlikte kullanımının, ilaç aşırı kullanımına bağlı gelişen kronik migren dışında oldukça etkili olduğu görülmüştür.

Migren ataklarının sıklığında 3 aylık profilaksi döneminde %50 oranında bir azalma o ilacın tedavide etkin olduğunu gösterir (206).

Maksimum klinik etkinin elde edilebilmesi için etkin dozun en az 2–3 ay süresince kullanılması gereklidir (207).

Topiramate kesildikten sonra da artmış migren gün sayısına rağmen sürdürülebilir yarar bildirilmiştir (208).

Bulut ve ark.'nın (114) auralı ve aurasız migreni olan 52 hastada amitriptilin ve venlafaksin profilaktik etkilerini araştırdıkları çift kör randomize çalışmalarında venlafaksin profilaktik tedavide etkinlik ve tolerabilite bakımından amitriptilinden daha üstün olduğu görülmüştür.

Biz de yapmış olduğumuz çalışmamızda tedavide, topiramate alan grupta minimal daha fazla olmakla birlikte her iki ilacın da etkin ve kolay tolere edilebildiğini gördük.

Özyalçın ve ark.'nın (209) aurasız migreni olan 60 hastayı kapsayan prospektif çalışmalarında hastalar rastgele plasebo, 75 ve 150 mg. dozda venlafaksin XR verilen olmak üzere rastgele gruplara ayrıldı. İki aylık tedavi süresinde 2 haftalık kontrollerle yan etki ve hasta memnuniyeti araştırılan hastalarda başağrısı atak sıklığında 150 mg venlafaksin XR verilen grup ile plasebo verilen grup arasında anlamlı fark izlendi ($p=0.006$). Tedavi etkinliği bakımından 75 ve 150 mg Venlafaksin XR alan hastalar arasında 75 mg. alan hastalarda tedavi etkinliği %80 iyi/çok iyi bulunurken 150 mg. alan hastalarda %88 iyi/ çok iyi idi. Bu sonuç Adelman ve ark.'nın (200) daha önce yapmış olduğu çalışmayı da destekler niteliktedir.

Biz de titre edilerek dozu arttırılan maksimum 150 mg/gün verilen yavaş salımlı venlafaksin migren profilaksisinde etkili olduğunu gördük ve bu sonuç literatür bilgisi ile uyumlu idi.

Yine bizim çalışmamızda venlafaksin ve topiramate alan grupta tedavi etkinliği bakımından anlamlı farklılık görmez iken grupların kendi içinde, en belirgin atak sürelerinde azalma olmak üzere tedavi süresi arttıkça etkinliğinin de arttığını izledik.

Cady ve ark.'nın (210) yapmış olduğu çalışmada kronik migren tanılı 59 hasta rastgele 2 gruba ayrılarak çalışmaya dahil edildi. Birinci grupta 30 hasta vardı ve bu hastalara topiramate ile birlikte plasebo enjeksiyonu yapıldı. İkinci grupta yer alan 29 hastaya ise botulinumtoksin A enjeksiyonu ile birlikte plasebo tablet

verildi. Hastaların 4 ve 12 haftalık dönemlerde ağırlı gün sayıları, ağırı şiddeti, ihtiyaç duyulan akut ilaç tedavisi sorularak tedaviye yanıt değerlendirildi ve botulinium toksin A ile topiramatin kronik migren tedavisinde benzer etkinlik gösterdiği görüldü.

Biz de topiramat ve venlafaksin etkinliğini karşılaştırdığımız çalışmamızda kronik migren tedavisinde her iki ilacın benzer şekilde etkili olduğunu gördük.

Lipton ve ark.'nın (211) yüksek frekanslı (9-14 atak/ay) epizodik migrenli yetişkinlerde topiramat tedavisinin CDH gelişimini önlemede ve migren profilaksisinde etkinliğini araştırdıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında toplam 330 hasta 159'u topiramat tedavisi ve 171'i plasebo alan 2 gruba ayrılarak değerlendirildi. 26 hafta boyunca birinci gruba 100 mg/gün topiramat, ikinci gruba ise plasebo verildi. Tedavinin CDH'yi önleme (primer etkinliği) deki etkinliğinde 6 aylık tedavi sonunda değişkenlik olmakla birlikte yeni gelişen CDH olguları olduğu görüldü. İkincil etkinliği (ağırlı gün sayısını azaltma)'de ise ağırlı gün sayısında topiramat verilen grupta anlamlı gerileme saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olması ve elde edilen sonuçların daha geniş kapsamlı çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç duyulması idi.

Sonuç olarak bu çalışma migren profilaksisinde etkinliği ve güvenilirliği birçok geniş kapsamlı çalışma ile ispatlanmış olan topiramat ile, son zamanlarda kullanımı giderek artan ve birçok çalışma ile etkinliği kanıtlanan yavaş salımlı venlafaksin kronik migren profilaksisinde birbiriyle benzere şekilde olmak üzere migren atak sayısı, toplam atak süresi ve atak şiddetinde azalmaya neden olarak etkinliğini göstermiştir. Bu iki ilacın kronik migren profilaksisinde kullanımı ile hastalarda meydana gelen dizabilite ve işgücü kaybı gibi birçok olumsuzluğa neden olan etkilerin önemli ölçüde önüne geçilmiş olacaktır.

5. KAYNAKLAR

1. Salomone S, Caraci F, Capasso A. Migraine: an overview. *Open Neurol J* 2009; 3: 64-71.
2. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ (editors). *Headache in clinical practice. Historical Introduction*. 1. Baskı, London: Medical Media Ltd, 1998; 1-8.
3. Lance JW. Current concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 1993; 43: 11-15.
4. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999; 53: 537-542.
5. Cooke LJ, Becker WJ. Migraine prevalence, treatment and impact: the canadian women and migraine study. *Can J Neurol Sci* 2010; 37: 580-587.
6. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Interrelation between migraine and tension-type headache in the general population. *Arch Neurology* 1992; 49: 914-918.
7. Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998; 351:1043–1051.
8. Dodick DW. Clinical practice. Chronic daily headache. *N Engl J Med* 2006; 354: 158-165.
9. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998; 38: 497–506.
10. Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 39: 190-196.
11. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Liu CY, Hsu LC, Wang PN, Liu HC. Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow up. *Neurology* 2000; 54: 314-319.
12. Lanteri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, Dartigues JF, Duru G, Henry P, et al. Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain* 2003; 102: 143-149.
13. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia* 2009; 29: 1021-1027.
14. Lipton RB, Pan J. Is migraine a progressive brain disease? *JAMA* 2004; 291: 493–494.

15. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106: 81–89.
16. Bigal ME, Rapoport AM, Lipton RB, Tepper SJ, Sheftell FD. Assessment of migraine disability using the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: a comparison of chronic migraine with episodic migraine. *Headache* 2003; 43: 336–342.
17. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, Baruffaldi R, Taffi R, Provinciali L. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 820–24.
18. Patterson SM, Silberstein SD. Sometimes Jello helps: perceptions of headache etiology, triggers and treatment in literature. *Headache* 1993; 33: 76-81.
19. Plant GT. The fortification spectra of migraine. *BMJ* 1986; 293: 1613-1617.
20. Edmeads J. The treatment of headache: a historical perspective. Gallagher RM (editor). *Therapy for Headache*. New York: Marcel Dekker Inc, 1990: 1-8.
21. Adams RD, Victor M. *Principles of Neurology*. 7th edition, Chapter 10, New York: Mc Graw Hill International Editions, 2001: 144-165.
22. Dowson A, Jagger S. The UK migraine patient survey: quality of life and treatment. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 241-253.
23. Vural O. Başağrılarını özel sayısı . *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2003; 2: 85-126.
24. Pietrobon D. Migraine: new molecular mechanisms. *Neuroscientist* 2005; 11: 373-386.
25. Baykan B, Ertas M, Karli N, Akat-Aktaş S, Uzunkaya O, Zarifoğlu M, et al. The burden of headache in neurology outpatient clinics in Turkey. *Pain Pract* 2007; 7: 313-323.
26. Zwart J-A, Dyb G, Holmen TI, Stovner LJ, Sand T. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway: the Nord-Trondelag health study, a large population –based epidemiological study. *Cephalalgia* 2004; 24: 373–379.
27. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995; 15: 140-144.
28. Siva A. Başağrılarını epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2003; 1: 94-98.
29. Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, Palotie A, Ophoff R. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol* 2007; 6: 521-532.

30. Stewart WF, Staffa JA, Lipton RB, Ottman R. Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol* 1997; 41: 166-172.
31. van de Ven RC, Kaja S, Plomp JJ, Frants RR, van den Maaqdenberg AM, Ferrari MD. Genetic models of migraine. *Arch Neurol* 2007; 64: 643-646.
32. Pietrobon D. Familial hemiplegic migraine. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 274-284.
33. Gardner KL. Genetics of migraine: an update. *Headache* 2006; 46: 19-24.
34. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. *Child Neurology*. 7. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 945.
35. Arulmozhi DK, Veeranjanyulu A, Bodhankar SL. Migraine: current concepts and emerging therapies. *Vascul Pharmacol* 2005; 43: 176-187.
36. Parsons AA, Strijbos PJ. The Neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 73-77.
37. Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide super sensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993; 4: 1027-1030.
38. Bolay H, Moskowitz MA. The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache. *Rev Neurol* 2005; 161: 655-657.
39. Bolay H, Dalkara T.. Primer başağrılarının fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Başağrıları özel sayısı* 2003;1: 98-101.
40. Weiler C, May A, Limmroth V, Jiptner M, Kaube H, Schayck R. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1: 658-660.
41. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346: 257-270.
42. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of man and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988; 23: 193-196.
43. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004; 24: 1-160.
44. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (editors). *Neurology in Clinical Practice, Third Edition, Vol 2*. Philadelphia: Elsevier, 2004.

45. Uchini A, Lodi R, Di-Muzio A, Silvestri G, Servidei S, Lugaresi A, et al. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by 31P-MRS in familial hemiplegic migraine. *J Neurol Sci* 1995; 129: 214-222.
46. Alonso I, Barros J, Tuna A, Coelho J, Sequeiros J, Silveira I, Coutinho P. Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique CACNA1A missense mutation in patients from a large family. *Arch Neurol* 2003; 60: 610-614.
47. Montagna P. The primary headaches: genetics, epigenetics and a behavioural genetic model. *J Headache Pain* 2008; 9: 57-69.
48. Kozubski W. Basilar-type migraine: pathophysiology, symptoms and signs, and treatment. *Neurol Neurochir Pol* 2005; 34: 65-67.
49. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994; 44: 6-16.
50. Silberstein SD, Saper JR, Freitag F. Migraine Diagnosis and treatment. Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ (eds.). *Wolff's Headache and Other Head Pain*. 7 th ed, New York: Oxford Universty Press, 2001; 121-237.
51. Graham JR, Wolff HG. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: 737-763.
52. Humphrey PPA, Feniuk W, Marriott AS, Tanner RJN, Jackson MR, Tucker ML. Preclinical studies on the anti-migraine drug, sumatriptan. *Eur Neurol* 1991; 31: 282-290.
53. Silberstein SD. Preventive treatment of migraine: an overview. *Cephalalgia* 1997; 17: 67-72.
54. D'Amico D, Moschiano F, Usai S, Bussone G. Treatment strategies in the acute therapy of migraine: stratified care and early intervention. *Neurol Sci* 2006; 27: 117-122.
55. Pradalier A, Clapin A, Drj J. Treatment review: nonsteroid antiinflammatory drugs in the treatment and long-term prevention of migraine attacks. *Headache* 1988; 28: 550-557.
56. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998; 55: 210-217.

57. Mathew NT. Acute treatment of migraine. Mathew NT, Evans RW (editors). Handbook of Headache. 2. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 60-87.
58. Edmeads J. Emergency management of headache. Headache 1988; 28: 675-679.
59. Gladstone JP, Dodick DW. Current and emerging treatment options for migraine and other primary headache disorders. Expert Rev Neurother 2003; 3: 845-872.
60. Rapoport AM, Tepper SJ, Sheftell FD, Kung E, Bigal ME. Which triptan for which patient? Neurol Sci 2006; 27: 123-129.
61. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, Pascual J, Lainez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European Consensus. Brain 2000; 123: 9-18.
62. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (editors). Klinik Uygulamada Nöroloji. 5. Baskı, 2033–2038, İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık, 2008.
63. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (Serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia 2002; 8: 633-658.
64. Edmeads J. Advances in migraine therapy: focus on oral sumatriptan. Neurology 1995; 45: 3-4.
65. Dodick D, Lipton RB, Martin V, Papademetriou V, Rosamond W, MaassenVanDenBrink A, et al. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. Headache 2004; 44: 414-425.
66. Diener HC, For the ASASUMAMIG study group. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. Cephalalgia 1999; 19: 581-588.
67. Tfelt-Hansen P. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. Cephalalgia 1998; 18: 532-538.
68. Silberstein SD. 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: 754-762.

69. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia* 2004; 24: 2-7.
70. Johnson RT, Griffin JW, McArthur JC, Trust BT. Current Therapy in Neurologic Disease. Bakar M (Çeviren) s. 67-70, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2007.
71. US Headache Consortium. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management of a acute attacks. Headache Consortium Guidelines. Asp 2000: Accessed 10 September 2008.
72. Ertaş M. Migren. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Başağruları özel sayısı*. 2003; 1: 116-123.
73. Farkkila M, Diener HC, Dahlōf C. A dose-finding study of eletriptan for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1996; 16: 387-388.
74. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Migren Tanı ve Tedavi, Bölüm 6. Klinik Uygulamada Başağrısı. Ertaş M, Akman-Demir G (Çeviren) s. 69-112, İstanbul, Yelkovan Yayınevi, 2004.
75. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16: 968-981.
76. Andersson KE, Vinge E. Beta-adrenoceptor blockers and calcium antagonists in the prophylaxis and treatment of migraine. *Drugs* 1990; 39: 355-373.
77. Mathew NT. Prevention treatment for migraine. Mathew NT, Evans RW (editors). *Handbook of Headache*. 2. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 93-100.
78. Anderson PG, Dahl S, Hansen OJE, Hedman C, Kristenson N, Olivarius B. Prophylactic treatment of classical and nonclassical with metoprolol: a comparison with placebo. *Cephalalgia* 1993; 3: 207-212.
79. Ablad B, Dahlof C. Migraine and β -blockade: modulation of sympathetic neurotransmission. *Cephalalgia* 1986; 6: 7-13.
80. Koella WP. CNS-related (side-) effects of β -blockers with special reference to mechanisms of action. *Eur J clin Pharmacol* 1985; 28: 55-63.
81. Kangasniemi P and Hedman C. Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. *Cephalalgia* 1984; 4: 91-96.

82. Olsson JE, Behring HC, Forssman B, Hedman G, Johansson F, Kinnman J, et al. Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis: a double blind multicentre study. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 160-168.
83. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş Yayıncılık, 2005; 457-468.
84. Silberstein SD, Silberstein MM. New concepts in the pathogenesis of headache. *Pain* 1990; 3: 334-342.
85. Featherstone HJ. Low dose propranolol therapy for aborting acute migraine. *West J Med* 1983; 138: 416-417.
86. Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache* 1992; 32: 101-104.
87. Henninger GR, Charney DS. Mechanism of action antidepressant treatments: implications for the etiology and treatment of depressive disorders. Meltzer HY (editor). *Psychopharmacology The Third Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1987: 535-544.
88. Couch JR, Hassanein RS. Migraine and depression: effect of amitriptyline prophylaxis. *Trans Am Neurol Assoc* 1986; 101: 234-237.
89. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Gilman AG, Rall TW, Neis AS, Taylor P. (Editors) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8. Baskı, New York: Pergamon, 1990; 383-435.
90. Bank J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache* 1994; 34: 476-478.
91. d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetin for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache* 1999; 39: 716-719.
92. Steiner TJ, Ahmed F, Findley LJ, Mac Gregor EA, Wilkinson M. S-Fluoxetine in the prophylaxis of migraine: A phase II double-blind randomised, placebo controlled study. *Cephalalgia* 1998; 18: 283-286.
93. Saper JR, Silberstein SD, Lake AE, Winters ME. Double-blind trial of fluoxetine: Chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994; 34: 497-502.

94. Maryadele JO, Smith A, Heckelman PE. The Merck Indeks. 13 th ed. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck & Co Inc, 2001; 1770-1771.
95. Horst WD, Preskornb SH. Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affect Disorders* 1998; 51: 237-254.
96. Wang CP, Howell SR, Scatina J, Sisenwine SF. The disposition of venlafaxine enantiomers in dogs, rats, and humans receiving venlafaxine. *Chirality* 1992; 4: 84-90.
97. Gex-Fabry M, Rudaz S, Balant-Gorgia AE, Brachet A, Veuthey JL, Balant LP, et al. Steady-state concentration of venlafaxine enantiomers: model-based analysis of between-patient variability. *Eur J Clin Pharm* 2002; 58: 323-331.
98. Montgomery SA. Tolerability of serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *CNS Spectr* 2008; 13: 27-33.
99. Eşkazan E, Kayaalp SO. Duygu durum bozukluklarında kullanılan ilaçlar. Kayaalp SO (ed). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Kitabı*. 10. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş Yayınevi, 2002: 896-906.
100. Wikell C, Hjorth S, Apelqvist G, Kullingsjö J, Lundmark J. Sustained administration of the antidepressant venlafaxine in rats: pharmacokinetic and pharmacodynamic findings. *N-S Arch Pharmacol* 2001; 363: 448-455.
101. Pedersen LH, Nielsen AN, Blackburn-Munro G. Antinociception is selectively enhanced by parallel inhibition of multiple subtypes of monoamine transporters in rat models of persistent and neuropathic pain. *Psychopharmacology* 2005; 182: 551-561.
102. Jones CK, Eastwood BJ, Need AB, Shannon EB. Analgesic effects of serotonergic, noradrenergic or dual reuptake inhibitors in the carrageenan test in rats: Evidence for synergism between serotonergic and noradrenergic reuptake inhibition. *Neuropharmacology* 2006; 52: 1172- 1180.
103. Mochizucki D. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors in animal models of pain. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19: 15-19.
104. Pernia A, Mico JA, Calderon E, Torres LM. Venlafaxine for the treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 408-410.
105. Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002; 6: 17-24.

106. Enggaard TP, Klitgaard NA, Gram LF, Arendt-Nielsen L, Sindrup SH. Specific effect of venlafaxine on single and repetitive experimental painful stimuli in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 245-251.
107. Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 557-559.
108. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: A double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110: 697-706.
109. Marchand F, Alloui A, Chapuy E, Jourdan D, Pelissier T, Ardid D, et al. Evidence for a monoamine mediated, opioid-independent, antihyperalgesic effect of venlafaxine, a non-tricyclic antidepressant, in a neurogenic pain model in rats. *Pain* 2003; 103: 229–235.
110. Marchand F, Alloui A, Chapuy E, Hernandez A, Pelissier T, Ardid D, et al. The antihyperalgesic effect of venlafaxine in diabetic rats does not involve the opioid system. *Neurosci Lett* 2003; 342: 105-108.
111. Songer DA, Schulte H. Venlafaxine for the treatment of chronic pain. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 737.
112. Kiayias JA, Vlachou ED, Papadodima EL. Venlafaxine HCl in the treatment of painful peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2000; 23: 699.
113. Lithner F. Venlafaxine in treatment of severe painful peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2000; 23: 1710-1711.
114. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekataş A, Atmaca M, Müngen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 107: 44–48.
115. Berrocso E, Rojas-Corrales MO, Mico JA. Non-selective opioid receptor antagonism of the antidepressant-like effect of venlafaxine in the forced swimming test in mice. *Neurosci Lett* 2004; 363: 25-28.
116. Yaba G, Sezer Z, Tekol Y. Interaction between venlafaxine and caffeine on antinociception in mice. *Pharmazie* 2006; 60: 60-62.
117. Lang E, Hord AH, Denson D. Venlafaxine hydrochloride (Effexor) relieves thermal hyperalgesia in rat with an experimental mononeuropathy. *Pain* 1996; 68: 151-155.

118. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *J Psych Neurosci* 2001; 26: 21-29.
119. Khalifa M, Dalea P, Turgeon J. Mechanism of sodium channel block by venlafaxine in guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 280-284.
120. Maj J, Rogoz Z. Pharmacological effects of venlafaxine, a new antidepressant, given repeatedly, on the alpha 1-adrenergic, dopamine and serotonin systems. *J Neural Transm* 1999; 106: 197-211.
121. Masand PS, Gupta S. Long-term side effects of newer generation antidepressants: SSRIS, venlafaxine, nefazodone, bupropion, and mirtazapine. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14: 175-181.
122. Sawynok J, Reid AR, Esser MJ. Peripheral antinociceptive action of amitriptyline in the rat formalin test: involvement of adenosine. *Pain* 1999; 80: 45-55.
123. Esser MJ, Sawynok J. Acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain: differential symptom and route effects. *Pain* 1999; 80: 643-653.
124. Esser MJ, Sawynok J. Caffeine blockade of the thermal antihyperalgesic effect of acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2000; 399: 131-139.
125. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Peripheral antinociceptive actions of desipramine and fluoxetine in an inflammatory and neuropathic pain test in the rat. *Pain* 1999; 82: 149-158.
126. McCleane G. Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 574-579.
127. Epstein JB, Truelove EL, Oien H, Allison C, Le ND, MS Epstein. Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral Oncol* 2001; 37: 632-637.
128. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan MJ. Topical amitriptyline and ketamine in neuropathic pain syndromes: an open-label study. *J Pain* 2005; 6: 644-649.
129. Su X, Gebhart GF. Effects of tricyclic antidepressants on mechanosensitive pelvic nerve afferent fibers innervating the rat colon. *Pain* 1998; 76: 105-114.

130. Zhao CS, Tao YX, Tall JM, Donovan DM, Meyer RA, Raja SN. Role of micro-opioid receptors in formalin-induced pain behavior in mice. *Exp Neurol* 2003; 184: 839-845.
131. Song S. The dual effects of naloxone on morphine analgesia: Dose-related different responses on formalin-induced nociception. *J Pain* 2005; 6: 1-21.
132. North MA. Naloxone reversal of morphine analgesia but failure to alter reactivity to pain in the formalin test. *Life Sci* 1978; 22: 295-302.
133. Taylor BK, Peterson MA, Basbaum AI. Continuous intravenous infusion of naloxone does not change behavioral, cardiovascular, or inflammatory responses to subcutaneous formalin in the rat. *Pain* 1997; 69: 171-177.
134. Isenberg KE, Cicero TJ. Possible involvement of opiate receptors in the pharmacological profiles of antidepressant compounds. *Eur J Pharmacol* 1984; 103: 57-63.
135. Rybicka KI, Plaznik A. Analgesic effects of antidepressant drugs. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 59: 331-338.
136. Snyder SH, Reynolds J. Calcium-antagonist drugs: receptor interactions that clarify therapeutic effects. *N Engl J Med* 1985; 313: 995-1002.
137. Varadi G, Mori Y, Mikala G, Schwartz A. Molecular determinants of Ca²⁺ channel function and drug action. *Trends in Pharmacological Sciences* 1995; 2: 43-49.
138. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Oefner PJ, Hoffman SMG, Lamerdin JE, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL4A. *Cell* 1996; 87: 543-552.
139. Mc Arthur JC, Marek K, Pestronk A, Peroutka SJ. Nifedipine in the prophylaxis of classic migraine: a crossover, double-masked, placebo-controlled study of headache frequency and side effects. *Neurology* 1989; 39: 284-286.
140. Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJK, Kinge E, Iversen H, Alslev T, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache* 1991; 31: 650-657.
141. Bassi P, Brunati L, Rapuzzi B, Alberti E, Mangoni A. Low dose flunarizine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1992; 32: 390-392.
142. Diamond S, Freitag FG. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Headache Quarterly* 1993; 4: 169-172.

143. Balkan S, Aktekin B, Önal Z. Efficacy of flunarizine in the prophylactic treatment of migraine. *Gazi Medical Journal* 1994; 5: 81-84.
144. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al. A randomised trial of divalproex sodium extended release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002; 58: 1652-1659.
145. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 965-973.
146. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, Lainez MJA, Sandrini G, Neto W, et al. Topiramate in migraine prophylaxis, result from a placebo controlled trial with propranolol as an active control. *Journal of Neurology* 2004; 251: 943-950.
147. Hering R, Krutzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992; 12: 81-84.
148. Vikelis M, Rapoport AM. Role of antiepileptic drugs as preventive agents for migraine. *CNS Drugs* 2010; 24: 21-33.
149. Steinberg J. Anticonvulsant medications for migraine prevention. *Am Fam Physician* 2005; 71: 1699-1700.
150. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, Rankin L, Markley HG, Solomon S, et al. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol* 1995; 52: 281-286.
151. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AWJ. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997; 17: 109-112.
152. Lampl C, Buzath A, Klinger D, Neumann K. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura: a-pilot study. *Cephalalgia* 1999; 19: 58-63.
153. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001; 41: 119-128.
154. Fontebasso M. Topiramate for migraine prophylaxis. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 2811-2823.
155. Marcotte D. Use of topiramate, a new anti-epileptik as a mood stabilizer. *J Affect Disord* 1998; 50: 245-251.

156. Guille C, Sachs G. Clinical outcome of adjunctive topiramate treatment in a sample of refractory bipolar patients with comorbid conditions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 1035-1039.
157. Winner P, Gendolla A, Stayer C, Wang S, Yuen E, Battisti WP, Nye JS. Topiramate for migraine prevention in adolescents: a pooled analysis of efficacy and safety. *Headache* 2006; 46: 1503–1510.
158. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. For the topiramate pediatric migraine study. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45: 1304–1312.
159. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, Baruffaldi R, Taffi R, Provinciali L. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 820–824.
160. Landmark CJ. Targets for antiepileptic drugs in synapse. *Med Sci Monit* 2007; 13: 1-7.
161. Lewis D, Paradiso E. A double-blind, dose comparison study of topiramate for prophylaxis of basilar-type migraine in children: a pilot study. *Headache* 2007; 47: 1409-1417.
162. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2007; 22: 829-835.
163. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ. New migraine preventive options: an update with pathophysiological considerations. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002; 57: 293-298.
164. Landmark CJ. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008; 22: 27-47.
165. Ramadan NM. Current trends in migraine prophylaxis. *Headache* 2007; 47: 52-57.
166. Storer RJ, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular neurons in the cat. *Cephalalgia* 2004; 24: 1049-1056.
167. Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular activation: an intravital microscopy study. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 7–14.
168. Durham PL, Niemann C, Cady R. Repression of stimulated calcitonin gene-related peptide secretion by topiramate. *Headache* 2006; 46: 1291-1295.

169. de Hoon JN, Smits P, Troost J, Struijker-Boudier HA, Van Bortel LM. Forearm vascular response to nitric oxide and calcitonin gene-related peptide: comparison between migraine patients and control subjects. *Cephalalgia* 2006; 26: 56-63.
170. Latini G, Verrotti A, Manco R, Scardapane A, Del Vecchio A, Chiarelli F. Topiramate: its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Mini Rev Med Chem* 2008; 8: 10-23.
171. Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res* 1997; 35: 241- 256.
172. Langtry HD, Gillis JC, Davis R. Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997; 54: 752- 573.
173. Privitera M. TPM: a new antiepileptic drug. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1164-1173.
174. Chengappa KN, Rathore D, Levine J, Atzert R, Solai L, Parepally H, et al. Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania. *Bipolar Disord* 1999; 1: 42- 53.
175. Anderson GD. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 554- 563.
176. Edwards KR, Glantz MJ, Shea P, Norton JA, Cross N. A double-blind, randomized trial of topiramate versus placebo in the prophylactic of migraine headache with and without aura. *Cephalalgia* 2000; 20: 316-322.
177. Shuaib A, Ahmed F, Muratoğlu M, Kochanski P. Topiramate in migraine prophylaxis: a pilot study. *Cephalalgia* 1999; 19: 379-380.
178. Edwards KR, Glantz MJ, Shea P. Topiramate for migraine prophylaxis: a double-blind, randomized, placebo controlled study. *Headache* 2000; 40: 407-409.
179. Joseph R, Steiner TJ, Schultz LU, Clifford RF. Platelet activity and selective beta blockade in migraine prophylaxis. *Stroke* 1988; 19: 704-708.
180. Capildeo R, Rose FC. Single dose pizotifen 1.5mg nocte: a new approach in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1982; 22: 272-275.
181. Silberstein SD. Methysergide. *Cephalalgia* 1998; 18: 421-435.
182. Arthur GP, Horrabrook RW. The treatment of migraine with pizotifen: a double-blind trial. *Nz Med J* 1971; 73: 5-9.

183. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and doubleblind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16: 257-263.
184. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grotemeyer KH, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16: 436-440.
185. Durham PL, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy headache: *J Head Face Pain* 2004; 44: 35-43.
186. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* 2000; 40: 445-450.
187. Ertaş M, Siva A, Altıntaş A. Migrene bağlı kayıp değerlendirme ölçeğinin (MİDAS) Türkçe çevirisinin güvenilirlik ve geçerlilik araştırması. 39. Ulusal Nöroloji Kongresi Antalya 22-26 Ekim 2003; Poster no: 361.
188. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
189. Williams JBW. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 45: 742-747.
190. D'Amico D. Pharmacological prophylaxis of chronic migraine: a review of double-blind placebo-controlled trials. *Neurol Sci*. 2010; 31: 23-28.
191. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache* 2006; 46: 1334-1343.
192. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology* 2006; 67: 252-257.
193. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008; 48: 1157-1168.
194. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004; 55: 19-26.

195. Kitaj MB, Klink M. Pain thresholds in daily transformed migraine versus episodic migraine headache patients. *Headache* 2005; 45: 992–998.
196. Mathew NT. The prophylactic treatment of chronic daily headache. *Headache* 2006; 46: 1552–1564.
197. Limmroth V, Biondi D, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate in patients with episodic migraine: reducing the risk for chronic forms of headache. *Headache* 2007; 47: 13–21.
198. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. On behalf of the topiramate chronic migraine study group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 70-180.
199. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27: 814-823.
200. Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: a retrospective study in a clinical setting. *Headache* 2000; 40: 572-580.
201. Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 22-28.
202. Nelson JC. Safety and tolerability of the new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 26-31.
203. Horst WD, Preskorn SH. The pharmacology and mode of action of venlafaxine. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9: 293-302.
204. Silberstein SD. Comprehensive management of headache and depression. *Cephalalgia* 1998; 21: 50-55.
205. Diener HC, Holle D, Dodick D. Treatment of chronic migraine. *Curr Pain Headache* 2010 (Baskıda).
206. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16: 968–981.

- 207.** Evans RW, Linde M. Expert opinion: adherence to prophylactic migraine medication. *Headache* 2009; 49: 1054–1058.
- 208.** Diener HC, Agosti R, Allais G. for the TOPMAT-MIG-303 investigators group. cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1054–62.
- 209.** Özyalçın SN, Talu GK, Kiziltan E, Yücel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005; 45: 144-152.
- 210.** Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld AM, Farmer KU. A Multi-Center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxin A and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache* 2010 (Baskıda).
- 211.** Lipton RB, Silberstein S, Dodick D, Cady R, Freitag F, Mathew N, et al. Topiramate intervention to prevent transformation of episodic migraine: The topiramate INTREPID study. *Cephalalgia* 2010 (Baskıda).

6. ÖZGEÇMİŞ

1972 Malatya doğumluyum. İlköğrenimimi Kütahya, orta ve lise öğrenimimi Bursa'da tamamladım. 2001 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2001–2006 yılları arası pratisyen hekim olarak Elazığ'ın Palu ilçesinde görev yaptım. 2006 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim.