



CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Nöroloji Anabilim Dalı

**MENSTRÜEL MİGREN TANISI ALAN OLGULARDA TEDAVİ
SEÇENEKLERİ VE ASETAZOLAMİDİN TEDAVİDEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Güldeniz ÇETİN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ayşin Kısabay AK

Manisa- 2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik bilgi, beceri ve deneyimlerini aktararak mesleki gelişimime büyük katkı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Deniz Selçuki'ye teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, görgü ve becerilerime katkıları olan, tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Hatice Mavioğlu'na teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Hikmet YILMAZ'a teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitim süresince her zaman ilgi, bilgi ve sonsuz desteğini gördüğüm; tecrübelerini iyi bir hekim ve abla olarak benimle paylaşan, sabrı, çalışkanlığı, yardım severliği ile manevi ve bilimsel açıdan her an yanımda olan değerli tez hocam Doç. Dr. Ayşin KISABAY AK'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Bir abla samimiyeti ile her istediğimizde bize destek olan ve her konuda yardımını esirgemeyen Yard. Doç. Dr. Melike Batum'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Kliniğimizde yıllardır birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, personel arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen ve beni tüm zor süreçlerde motive eden hekim arkadaşlarım; Sercan Erin, Eranıl Aslan, Kayhan Melik Kanyılmaz, Ege Mertcan Kıdıroğlu, Ezgi Sarıkaya, Işıl Deringöz ve İsmail Efe Erci'ye teşekkürlerimi sunarım.

Sabırları, ilgileri ve sonsuz sevgileri ile eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, hayat boyu yanımda olmalarını dilediğim güzel aileme sonsuz minnettarlığımı sunarım.

Manisa - 2020

Güldeniz Çetin

KISALTMALAR

BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CGRP	Calcitonin Gene-Related peptide (Kalsitonin Gen İlişkili Peptid)
CO₂	Karbondioksit
COX	Siklo-oksijenaz
DM	Diyabetes Mellitus
E2	Estradiol
EE	Ethinylestradiol
FDA	US Food and Drug Administration (Dünya Sağlık Örgütü)
FSH	Follicule Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HCO₃	Bikarbonat
HsCRP	High Sensitif CRP
HT	Hipertansiyon
5-HT	5-Hidroksitriptan
HIT-6	Headache Impact Test-6 (Baş ağrısı Etki Testi)
ICHD- 3	International ClassificationOf Headache Disorders Third Edition3 (Uluslararası Baş ağrısı Sınıflaması)
IL-1	İnterleukin 1
IL-1B	İnterleukin 1-Beta

IL-6	İnterleukin 6
KA	Karbonik anhidraz
KOK	Kombine Oral Kontraseptif
KYD	Kortikal Yayılan Depresyon
LH	Luteinizing Hormone
MA	Auralı Migren
MAO	Mono-Amino Oksidaz
MAO-I	Mono-Amino Oksidaz İnhibitors
MG	Magnesium
MIDAS	Migraine Disability Assessment (Migrene Bağlı Yeti Kaybı Değerlendirme Ölçeği)
MİM	Menstrüasyonla İlişkili Migren
MM	Menstrüel Migren
MO	Aurasız Migren
MR	Kranial Manyetik Rezonans
NMDA	N-metil-D aspartat
NO	Nitrik Oksit
NSAİİ	Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
OK	Oral Kontraseptif
PG	Prostaglandin
PGI₂	Prostasiklin
PMM	Pür Menstrüel Migren
SNRI	Serotonin And Norepinephrine Reuptake İnhibitors (Serotonin ve Nörepinefrin Geri Alım İnhibitörleri)
SSRI	Selective Serotonin Reuptake İnhibitors

(Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri)

TNF Tumor Necrosis Factor

VAS Visual Analog Scale
(Vizüel Analog Skalası)

VIP Vasoactive İntestinal Peptide
(Vazoaktif İntestinal Peptid)

VKI Vücut Kitle İndeksi



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
1. MİGREN TANIMI	3
1.1. MİGREN EPİDEMİYOLOJİSİ	6
1.2. MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ.....	7
2. MENSTRÜASYON VE MİGREN İLİŞKİSİ	9
2.1. MENSTRÜASYON FİZYOLOJİSİ.....	12
2.2. MENSTRÜEL MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ.....	15
2.3. MENSTRÜASYON VE BOS AKIM İLİŞKİSİ	18
3. MENSTRÜEL MİGREN TEDAVİSİ	19
3.1. AKUT TEDAVİ SEÇENEKLERİ	20
3.1.1. Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar	20
3.1.2. Triptanlar	21
3.1.3. Ergot Deriveleri	23
3.2. KISA DÖNEM PROFİLAKSİ	24
3.2.1. Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar	24
3.2.2. Triptanlar	25
3.2.3. Ergot Deriveleri	26
3.2.4. Östrojen Deriveleri.....	26
3.2.5. Östrojen Antagonistleri	27
3.2.6. Oral Magnezyum	27
3.2.7. Asetazolamid.....	27
3.2.8. İndometazin	28
3.3. UZUN DÖNEM PROFİLAKSİ	29
3.3.1. Oral Kontraseptifler	29
3.3.2. GnRH Analogları	30
3.3.3. Diğer İlaçlar	30
3.4. CERRAHİ SEÇENEKLERİ	32

3.5. FARMAKOLOJİK OLMAYAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....	32
4. PERİMENOPÖZAL DÖNEMDE MİGREN	33
5. GEBELİK VE MİGREN	33
6. LAKTASYON VE MİGREN.....	34
III. GEREÇ VE YÖNTEM	36
IV. BULGULAR	45
V. TARTIŞMA	68
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	89
VII. ÖZET	90
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	91
IX. EKLER	96
X. KAYNAKLAR	97

TABLO DİZİNİ

Tablo 1:	Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Sıklık ve Yüzdelik Oranları ..	46
Tablo 2:	Demografik Verilerin Toplu Dağılımı	46
Tablo 3:	Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Vücut Kitle İndeksi Dağılımı .	46
Tablo 4:	Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Eğitim Durumu	47
Tablo 5:	Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Başağrısı Seyri	47
Tablo 6:	Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Başağrısı Tetikleyicileri	48
Tablo 7:	Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Başağrısı Özellikleri	48
Tablo 8:	Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Başağrısının Lokalizasyonu .	49
Tablo 9:	Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Başağrısı Prodromal Özellikleri	49
Tablo 10:	Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Başağrısı Postdromal Özellikleri	50
Tablo 11:	Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Başağrısına Eşlik Eden Semptomlar	50
Tablo 12:	Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Migren Çeşidinin Belirlenmesi	51
Tablo 13:	Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Sigara Kullanım Miktarının Dağılımı	51
Tablo 14:	Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Alkol Kullanım Miktarının Dağılımı	51
Tablo 15:	Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Özgeçmiş Özellikleri	52
Tablo 16:	Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Soygeçmiş Özellikleri	52
Tablo 17:	KOK Kullanımının Menstrüel Migren Şiddeti (VAS skoru) ile ilişkisi	53
Tablo 18:	Menstrüel Migrenin Başlangıç Zamanı (Yıl) İle Atak/Gün Sayısı ilişkisi	53
Tablo 19:	Menstrüasyon Başlangıç Yaşının ve Menstrüel Migrenin Başlangıç Zamanının Atak Başlangıcında Başağrısı Şiddeti (VAS) ile ilişkisi	53

Tablo 20:	Atak Tedavisinde Kullanılan İlaçlara Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması	54
Tablo 21:	Atak Tedavisinde NSAİİ Kullananların Triptan ve Ergotamin Kullananlarla VAS Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 22:	Gruplar Halinde Kullanılan Tedavilere Göre VAS Farklarının Karşılaştırılması	55
Tablo 23:	Atak Tedavisinde Kullanılan Yöntemlere Göre Atak Sonu VAS Skoru Değişikliği	56
Tablo 24:	Hasta Gruplarına Göre Atak Tedavisinde Kullanılan İlaçların VAS Skorları Üzerine Etkisi	56
Tablo 25:	Kısa Dönem Profilakside Kullanılan İlaçlara Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması	58
Tablo 26:	Kısa Süreli Profilaksi Kullanan Hastaların Atak Sırasında Gruplar Arası VAS Skoru Farkı	59
Tablo 27:	Uzun Dönem Profilakside Kullanılan İlaçlara Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması	59
Tablo 28:	Uzun Süreli Profilaksi Kullanan Hastaların Atak Sırasında Gruplar Arası VAS Skoru Farkı	60
Tablo 29:	Diazomid Tedavisi Öncesindeki Başlangıç VAS Skorlarına Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması	60
Tablo 30:	Asetazolamid Kullanan Hastaların 0.ay VAS Skoru ile 3.ay VAS Skoru Arasındaki Fark	61
Tablo 31:	Asetazolamid Kullanan Hastaların 0.ay HIT Skoru ile 3.ay HIT Skoru Arasındaki Fark	61
Tablo 32:	Asetazolamid Kullanan Hastaların 0.ay MIDAS Skoru ile 3.ay MIDAS Skoru Arasındaki Fark	61
Tablo 33:	Asetazolamid Kullanan Hasta Gruplarına Göre VAS, HIT ve MIDAS Skor Farklarının Karşılaştırılması	62
Tablo 34:	Gruplar İçinde Asetazolamid Tedavisi Sonrası VAS, HIT ve MIDAS Skorlarının Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi	63
Tablo 35:	Pür Menstrüel Migren Grubunda Asetazolamid Tedavisi Öncesi ve Sonrası Baş ağrısı Sıklığının Değerlendirilmesi	64

Tablo 36:	Menstrüasyonla İlişkili Migren Grubunda Asetazolamid Tedavisi Öncesi ve Sonrası Baş ağrısı Sıklığının Değerlendirilmesi	64
Tablo 37:	VAS Skoru için Univariate Analiz Sonuçları	65
Tablo 38:	MIDAS Skoru için Univariate Analiz Sonuçları	65
Tablo 39:	HIT skoru için Univariate Analiz Sonuçları	66
Tablo 40:	Gruplar İçinde Asetazolamid Tedavisi Sonrası HIT Skorunun Derecelendirilmesi	66
Tablo 41:	Gruplar İçinde Asetazolamid Tedavisi Sonrası MIDAS Skorunun Derecelendirilmesi	67
Tablo 42:	Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Diazomid Yan Etkisi	67



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Menstrüasyon Döngüsünde Olan Değişiklikler	14
Şekil 2: Menarş- Yaş ve Migren Alt Tipleri İnsidansı Tablosu	15
Şekil 3: Progesteron Seviyelerindeki Değişiklikle Beraber Gri Madde ve BOS Hacim Değişiklikleri Eğrisi	19



I. GİRİŞ

Migren, toplumda yaygın görülen ve sıklıkla özürllülüğe neden olan primer başağrsı bozukluğudur. Epizodik başağrsı atakları ve eşlik eden semptomlarla karakterize kronik nörolojik bir hastalıktır.

Migren başağrsı; büyük ölçüde genetik özelliklere dayanan, çocukluk çağında, adolesan veya genç erişkin dönemde başlayan, periyodik, sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı baş ağrsı ile karakterizedir. Stres, uykusuzluk, bazı yiyecekler (bazı peynirler, bakla, yağlı ve baharatlı yiyecekler gibi) ve içecekler (kafeinli ve alkollü içecekler gibi) migren başağrsısını tetikleyebilir. Kadınlarda menstrüasyon kanaması ve hormonal değışiklikler de diğer tetikleyiciler arasındadır.

Uluslararası Baş ağrsı Sınıflamasına (ICHD-3, 2019) göre, kadınlarda menstrüasyonla tetiklenen migren (MM) 2 gruba ayrılmıştır. Bunlar; yalnızca adet kanaması döneminde görülen pür menstrüel migren (PMM) ve menstrüasyon kanamasının tetiklediği hormonal değışikliklere bağı menstrüasyon siklusunun herhangi bir döneminde, özellikle 14-28. günlerde görülen menstrüasyonla ilişkili migrendir (MİM). Her iki menstrüel migren tanı tipinde de migrenin kendine özgü auralı (MA) ve aurasız migren (MO) özelliklerine benzer tanı kriterleri mevcuttur. MM sorgulaması yaparken mutlaka ekzojen alınan hormonlar sorgulanmalıdır. Ekzojen hormon alan kişiler menstrüel migren olarak değeriendirilmemelidir ¹.

MM tedavisinde kullanılan ilaçlar; atak tedavisi, kısa profilaksi ve uzun profilaksi olmak üzere 3'e ayrılır. Bu ilaçlar; atak tedavisinde kullanılan non-steroid anti-inflamatuarlar (NSAİİ), triptanlar ve ergot deriveleri, kısa dönem

profilakside kullanılan; NSAİİ, triptanlar, ergot deriveleri, östrojen deriveleri, magnezyum, indometazin, uzun dönem profilakside kullanılan; triptanlar, ergot deriveleri, beta-blokerler, topiramat ve valproat gibi antikonvülzan ilaçlar, amitriptilin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve selektif serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) gibi antidepresanlar, kalsiyum kanal blokerleridir. Ayrıca migrende yüksek kanıta sahip olan klasik ilaçlar ve yenilik getirmesi planlanan hormonal ilaçlardır.

Daha önce yapılan çalışmalarda; MM tedavisinin etkisi üzerine değişik testler uygulanarak, migren baş ağrısı olan olguların yaşamları üzerine olan etkileri, tedavi seçenekleri, tedavisi sonrası baş ağrısı atak sayısında ve şiddetindeki değişiklikler araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda da olguların baş ağrılarını değerlendiren, Vizüel Analog Ağrı Skalası (VAS), Migrene Bağlı Yeti Kaybı Değerlendirme Ölçeği (MIDAS), Baş ağrısı Etki Testi (HIT-6) testleri uygulanmıştır. VAS, nesnel ve ölçülebilir bir değerlendirmeye imkan tanıyan bir ağrı ölçeğidir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında MIDAS skorları belirlenmiştir. MIDAS, baş ağrısı ile ilişkili yeti yitimini ölçmek ve migrenin fonksiyonel sonuçları hakkında hasta-doktor iletişimini geliştirmek amacıyla geliştirilen, güvenilirlik ve geçerliliği gösterilmiş bir ölçektir. HIT-6; altı soruluk, baş ağrısına özel bir yaşam kalitesi ölçümüdür. Hastanın ağrısı tanımlaması işlev kaybını anlatmasına yardımcı olmak üzere hazırlanmış olan bir testtir.

Bizim çalışmamızda ise menstrüel dönemdeki östrojen düşüşü ve beyin omurilik sıvısı (BOS) akım değişiklikleri göz önüne alınarak kısa dönem profilaksisi olarak asetazolamid kullanan hastaların 3 aylık izlemde VAS, HIT-6, MIDAS gibi baş ağrısı ölçekleriyle ağrının sıklığının ve şiddetinin değerlendirilmesi ve yaşam kalitesi üzerine olan etkisi araştırılmaktadır.

Çalışmamızın sonuçları eşliğinde, asetazolamidin; MM profilaksisinde etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu görülmüştür. Bu nedenle spesifik profilaktik tedavilere yanıt vermeyen, ağrı sıklığı ve şiddeti nedeniyle günlük yaşam aktiviteleri olumsuz etkilenen MM tanılı olgularda, asetazolamid tedavisinin önemli ve etkili bir seçenek olduğu kanaatine varılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

1. MİGREN TANIMI

Migren; dünyada popölasyonun önemli bir bölümünü etkileyen, primer başağrısı şekli olup, epizodik başağrısı atakları ve eşlik eden semptomlarla karakterize; kronik, nörolojik bir hastalıktır ². Tekrarlayan ataklar halinde, 4-72 saat süren, genellikle tek taraflı yerleşimli, zonklayıcı karakterde, fiziksel aktiviteyle kötüleşen ve bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi semptomların eşlik ettiği primer başağrısıdır. Migren başağrısının karakteri temel olarak auralı ve aurasız migren olmak üzere 2 temel alt gruba ayrılır.

Aura; migren atağının genellikle 20-40 dakika öncesinde görülen, 5 ile 60 dakika arasında süren, geçici görsel, duyuşal, motor veya konuşma bozukluğu şeklinde ortaya çıkan nörolojik bozukluklardır. Migren hastalarının yaklaşık %15-20'sinde gözlenmektedir ³. Auralı migren (MA); migren hastalarının başağrısından önce veya birlikte olabilecek tamamen geri dönüşümlü fokal nörolojik semptomların eşlik ettiği migren alt tipidir. Tahmin edilenden daha sık görülmektedir ¹.

Aurasız migren (MO) en çok görülen migren tipidir ve klasik haliyle migren başağrısının tanımını oluşturur. Aurasız migrende migren başağrısına fokal nörolojik semptom eşlik etmez.

Bazı hastalar migren başağrısından önce (prodromal) ve sonrasında (postdromal) semptomlar gösterebilir. Başağrısından birkaç gün öncesine kadar görülen prodromal semptomlar; konsantrasyon güçlüğü, duygudurum değişiklikleri, sık esneme, sık idrara çıkma, kabızlık, ishal gibi semptomlar olabilir. Başağrısı bittikten sonra görülen postdromal semptomlar ise;

hiperaktivite, hipoaktivite, depresyon, bazı yiyeceklere özellikle artmış iştah, yorgunluk, boyun ağrıları olabilir.

Migrenin diğer alt tipleri ise; auralı migren alt başlığında olan beyin sapı aurasının eşlik ettiği migren, familyal hemiplejik migren, retinal migren, bir diğer subtipi olan kronik migren, olası migren, migrene eşlik edebilen epizodik semptomlar ve migren komplikasyonlarıdır.

AURALI MİGREN TANI KRİTERLERİ;

1.2. Tipik auralı migren; görsel ve veya duysal ve veya konuşma/dil bozukluğu gibi semptomlarla giden, ancak motor kuvvetsizliğin eşlik etmediği, gittikçe ilerleyen semptomları içerir. Her bir aura semptomu 1 saatten fazla sürmez ve tamamıyla geri dönüşlü olur.

1.2.1 Tipik auralı migren tanı kriterleri; (ICHD-3)

A. 1.2 deki aura kriterlerini tamamıyla içermiş olmalı ve B kriteri de içermelidir.

B. Aura bunlardan ikisini içermelidir.

1) Tamamıyla geri dönüşümlü görsel, duysal ve veya konuşma/dil semptomları içermelidir.

2) Hiçbir motor, beyin sapı ya da retinal semptom içermemelidir.

1.2.1.1 BAŞAĞRISI EŞLİK EDEN TİPİK AURA;

Migren karakteristik bulguları ile birliktelik şartı olmayan, aura ile beraber ya da auradan 60 dakika sonra başlayan başağrısı tipik auralı migrendir.

1.2.1.1 Başağrısı eşlik eden tipik aura tanı kriterleri;

A. Ataklar 1.2.1. tipik auralı migren kriterlerini tamamıyla karşılamalı ve B kriterini de içermelidir.

B. Migren karakterinde olan veya olmayan başağrısı auraya 60 dakika içerisinde eşlik eder veya aurayı takip eder.

1.2.1.2. Başağrısı eşlik etmeyen aura;

Başağrısının eşlik veya takip etmediği aura çeşidiyle görülen tipik auralı migrendir.

1.2.1.2. Başağrısı eşlik etmeyen tipik aura tanı kriterleri:

A. 1.2.1 tipik auralı migren kriterlerini tamamıyla karşılamalı ve B kriterini içermelidir.

B. 60 dakika içerisinde auraya başağrısı eşlik ya da takip etmez.

Açıklama: Bazı hastalarda tipik bir aura her zaman migren baş ağrısını takip eder, ancak birçok hastada ek olarak aura ile daha az belirgin bir başağrısının yanı sıra başağrısı olmaksızın ataklar vardır. Bu hastalar, sadece 1.2.1.2 Başağrısı olmayan tipik auraya sahiptir.

AURASIZ MİGREN TANİ KRİTERLERİ;

A. B ve D kriterlerinin eşlik ettiği en az 5 atak

B. Tedavi edilmediğinde ya da başarısız tedavi edildiğinde 4-72 saat süren baş ağrısı atakları

C. 4 karakteristik bulgudan en az 2 sine sahip olması;

1) unilateral yerleşimli

2) zonklayıcı karakterde

3) değişken şiddetli

4) fiziksel aktiviteyle kötüleşen (yürümekle)

D. Başağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi

-bulantı ve veya kusma

-fotofobi ve fonofobi

E. Diğer ICHD-3 başağrısı kriterlerine daha fazla uymaması

Aurasız migren başağrısı kriterleri tamamıyla karşılanmadığında; auranın kesin tanısı ve ciddi hastalıklara (örneğin, geçici iskemik atak) işaret edebilecek semptomlardan ayırımı zorlaşır ve ileri inceleme gerektirir. Aura 40 yaşından sonra ilk kez ortaya çıktığında, özellikle negatif semptom varlığında (örneğin hemianopsi) veya aura uzun veya çok kısa olduğunda, diğer nedenler, özellikle de geçici iskemik atak dışlanmalıdır ¹.

1.1. MİGREN EPİDEMİYOLOJİSİ

Epidemiyolojik çalışmalar baş ağrısı bozukluklarının toplum ve bireyler üzerindeki etkilerini tanımlar. Bunu yaparken de prevalans veya insidansı kullanır. Prevalans, belli bir toplum nüfusunda belli bir süre içinde bir hastalığı taşıyan kişilerin oranını gösterir. İnsidans ise, belli bir toplum nüfusunda belli bir süre içinde bir hastalığa yeni yakalanmış olan kişilerin oranını göstermektedir.

Migren baş ağrısı dünya üzerindeki popülasyonun %12'sini etkileyen ve özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde multifaktöriyel olarak ortaya çıkan bir hastalık olarak kabul edilir ve dünyada 3.sırada özürlülük oranına sahiptir ⁴.

Yaşam boyu prevalansı erkeklerde % 8, kadınlarda % 25'tir ⁵. Migren prevalansı; hem erkekler, hem de kadınlar için 25 ile 55 yaşları arasında en yüksektir. 30 yaşına gelindiğinde, migren; kadınlarda erkeklerden 3 kat daha yaygındır. Beyaz ırkta ve sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda daha sık görülür ⁶.

Migrenin prevalansı, coğrafik bölgelere göre değişim göstermektedir. Danimarka'da 25-64 yaş arası bireylerde yapılmış bir çalışmada erkeklerde insidansı; binde 2.6 iken, kadınlarda binde 16 olarak tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 18 yaş üstü popülasyonda migren prevalansı %16.2 tespit edilmiş olup, bunların %4.5'i olası, %11.7 kesin migren tanısı almıştır ⁷.

Cinsiyet çalışmalarına bakıldığında; migren baş ağrısı puberte öncesi erkeklerde kızlardan daha yaygınken, puberte dönemine yaklaştıkça kızlarda migren insidansı ve prevalansı erkeklere göre daha hızlı artmaktadır. 40 yaşa kadar artmaya devam eder ve 50 yaşın altında kadınlarda (genç erişkin ve orta yaşlı) erkeklere göre daha sık görülür. Adet görme ile ilişkili olarak ortaya çıkan siklik hormonal değişikliklerinin kadınlardaki artmış prevalanstan sorumlu olduğu düşünülmektedir⁴. Migren ataklarının 50 yaş üzerinde ilk kez başlaması ise %2 oranındadır⁸⁹.

Gebelerde ise ilk trimester ve sonrasında atak sıklığı azalır. Ancak gebelik sırasında ve postpartum dönemde ilk migren atağıyla karşılaşan hastalar da mevcuttur ¹⁰.

Ailesinde migren öyküsü bulunan hastaların migren olma olasılığı aile öyküsü olmayan bireylere göre 2-4 kat fazladır ¹¹.

1.2. MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ

Migren atağı, kortikal yayılan depresyon (KYD) ve kortikal eksitabilitenin başlattığı ve trigeminovasküler sistemin rol oynadığı nöronal ve vasküler değişiklikler nedeniyle oluşur. Migren atağına neden olan mekanizmalar hala çok iyi anlaşılamamış olsa da trigeminovasküler sistemin periferik ve santral komponentlerinden inflamatuvar mediatörler salınmasına neden olarak ağrının yayılmasını ve devam etmesini sağlayan beyin disfonksiyonu olarak kabul edilmektedir ¹².

Trigeminovasküler sistemin aktive olmasıyla; trigeminal sinirin innerve ettiği orta serebral arter, meninksler ve duradaki kan damarları dilate olmakta, bu durum daha fazla trigeminal sinir aktivasyonuna yol açmaktadır. Trigeminal sinirin uyarımıyla sinir uçlarından salınan Calcitonin gene-related peptide (CGRP), Vasoactive intestinal peptide (VIP) ve substans P gibi nöromediyatörler perivasküler alana geçer. Bu durum kan damarlarında vazodilatasyona ve ödeme sebep olur. Salınan bu nöropeptidler endotelial hücreler, mast hücreleri, trombositler, potasyum, histamin, nitrik oksit (NO), 5-Hidroksitriptan (5-HT) gibi moleküllerin salınımına sebep olarak vazodilatasyon kaskadını daha da güçlendirir ve başlangıcı sağlanan ağrının kısır döngüye girmesine sebep olur ¹³.

5-HT reseptörleri ağrıda önemli rol oynamaktadır. Trigeminal sinir uçlarında bulunan 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D} reseptörleri migren atağını başlatan nörojenik inflamasyona engel olmaktadır. Bu teori migren atağında kullanılan triptanların ve emosyonel kontrolün önemini belirtir ¹⁴.

KYD teorisi ise; migren atağının başlangıcında desteklenen fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülemeleriyle (MRG) ortaya konulmuştur. Bu fenomen yayılan kortikal potansiyelde ani azalma, ekstrasellüler iyon ve nörotransmitterlerde geçici artış ve buna eşlik eden hiperemiye takip eden uzun süreli nöronal uyarılabilirlikte ve kan akımında azalma ile karakterize yavaş yayılan (3-6 mm/dk) bir dalganın korteks boyunca ilerlemesidir. Fonksiyonel MRG çalışmalarında, bu nöronal supresyona doku hiperoksijenizasyonunu ve vazodilatasyonunu işaret eden intensite artışı eşlik etmiştir.

Fonksiyonel MRG çalışmaları, migren atakları sırasında beyin sapında dorsolateral ponda artmış aktive olduğunu göstermektedir. Migren atakları sırasında dorsal pons aktivasyonuna bağlı olarak, beyin sapı disfonksiyonunun da migren ağrısında önemli rol oynadığı düşünülmektedir ¹⁵.

Migren hastalarında serebral ve sistemik magnezyum eksikliğini destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Magnezyum eksikliği; mitokondriyal oksidatif metabolizmayı bozarak N-metil-D aspartat (NMDA) reseptör fonksiyonunda artışa ve nöronal hipereksitabiliteye yol açar ve bu sayede migren atağı tetiklenir ¹⁶.

Migrene sebep olan etkenler tam olarak anlaşılmassa da, ağrının başlamasında genetik ve çevresel faktörler belirgin rol oynamaktadır. Çevresel faktörler içerisinde migren tetikleyicileri de bulunmaktadır. Stres en önemli tetikleyicilerden biridir. Uykunun yeterli miktarda alınamaması ya da fazla uyumak, aşırı yorucu egzersiz, aşırı alkol kullanımı; özellikle şarap tüketimi ve fazla miktarda kafeinli içecekler migreni tetikleyebilir. Tuzlu ve işlenmiş yiyecekler, peynir tüketimi migren baş ağrısını tetikleyen yiyecekler arasındadır. Parlak ışık, gürültülü ortamlar, tiner, parfüm, sigara gibi güçlü kokular duyuşal yollarla ilişkili tetikleyicilerdendir. Kadınlardaki hormonal değişimler özellikle adet öncesi, gebelik ve menopoz öncesinde östrojen dalgalanmalarının pek çok kadında başağrısını tetiklediği görülmektedir. Oral kontraseptifler ve replasman tedavisi gibi hormonal ilaçlar da migren başağrısını kötüleştirebilir ¹⁷.

2. MENSTRÜASYON VE MİGREN İLİŞKİSİ

Menstrüasyon; kadın migrenliler için önemli bir tetikleyicidir. Kadınların yaklaşık %50'sinde menstrüasyonla ilişkili olarak migren atakları gelişebilir. Daha çok 2.dekadda menarşla beraber ortaya çıkar. Genellikle 40 'lı yaşlarda hormonal dengesizlikler nedeniyle pik yapar ve menopozla migren atakları geriler. MM başağrısı çoğunlukla aurasızdır ^{18 19}.

ICHHD-3 başağrısı tanı kriterleri MM'i ikiye ayırmıştır;

- 1) Pür menstrüel migren.
- 2) Menstrüasyonla ilişkili migren.

Menstrüel migren ICHHD-3'te auralı ve aurasız olmak üzere 2 gruba ayrılır.

A.1.1.1 AURASIZ PÜR MENSTRÜEL MİGREN;

- A. Ataklar menstrüasyon gören kadınlarda olmalı ve aurasız migren tanı kriterlerini tamamıyla karşılamalı ve B kriteri de olmalıdır.
- B. Menstrüasyonların en az $\frac{2}{3}$ 'sinde kanamanın ilk 1-2 gününde görülmeli (-2 +3 e de çıkabilir) ve siklusun diğer bölümlerinde görülmemelidir.

Açıklama: Menstrüel siklus kriterlerinde bahsedilen menstrüasyon; fizyolojik, herhangi bir ekstra progesteron derivesi, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi olmadan gelişen endometriyum kanamasıdır. Menstrüasyonun ilk günü +1 önceki günü ise -1 olarak adlandırılır. 0. Gün yoktur.

A.1.1.1 Aurasız pür menstrüel migren tanı kriterleri; prospektif çalışmalar için tavsiye edilir fakat klinik tanı için zorunlu değildir.

A.1.1.2 MENSTRÜASYONLA İLİŞKİSİZ AURASIZ MİGREN;

- A. A. Ataklar menstrüasyon gören kadınlarda olmalı ve aurasız migren tanı kriterlerini tamamıyla karşılamalı ve B kriteri de olmalıdır.
- B. Menstrüasyonların en az $\frac{2}{3}$ 'sinde; kanamanın ilk 1-2 gününde (-2 +3 e de çıkabilir) veya siklusun diğer bölümlerinde de görülebilir.

Açıklama: Menstrüel siklus kriterlerinde bahsedilen menstrüasyon; fizyolojik, herhangi bir ekstra progesteron derivesi, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi olmadan gelişen endometriyum kanamasıdır. Menstrüasyonun ilk günü +1 önceki günü ise -1 olarak adlandırılır. 0. gün yoktur.

A.1.1.1 Aurasız pür menstrüel migren tanı kriterleri; prospektif çalışmalar için tavsiye edilir fakat klinik tanı için zorunlu değildir.

A.1.1.3 AURASIZ MENSTRÜEL OLMAYAN MİGREN;

A. Ataklar menstrüasyon gören kadınlarda olmalı ve aurasız migren tanı kriterlerini tamamıyla karşılamalı ve B kriteri de olmalıdır.

B. A.1.1.1 pür menstrüel migren ve A.1.1.2 menstrüasyonla ilişkili migren kriterlerini karşılamamalıdır.

Açıklama: Menstrüel siklus kriterlerinde bahsedilen menstrüasyon; fizyolojik, herhangi bir ekstra progesteron derivesi, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi olmadan gelişen endometriyum kanamasıdır. Menstrüasyonun ilk günü +1 önceki günü ise -1 olarak adlandırılır. 0. gün yoktur.

A.1.2 AURALI MİGREN

A.1.2.0.1 AURALI PÜR MENSTRÜEL MİGREN;

A. Ataklar menstrüasyon gören kadınlarda olmalı ve auralı migren tanı kriterlerini tamamıyla karşılamalı ve B kriteri de olmalıdır.

B. Menstrüasyonların en az $\frac{2}{3}$ 'ünde kanamanın ilk 1-2 gününde görülmeli (-2 +3 e de çıkabilir) ve siklusun diğer bölümlerinde görülmemelidir.

Açıklama: Menstrüel siklus kriterlerinde bahsedilen menstrüasyon; fizyolojik, herhangi bir ekstra progesteron derivesi, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi olmadan gelişen endometriyum kanamasıdır. Menstrüasyonun ilk günü +1 önceki günü ise -1 olarak adlandırılır. 0. gün yoktur.

A.1.1.1 Auralı pür menstrüel migren tanı kriterleri; prospektif çalışmalar için tavsiye edilir fakat klinik tanı için zorunlu değildir.

A.1.2.0.2 MENSTRÜASYONLA İLİŞKİLİ AURALI MİGREN;

A. Ataklar menstrüasyon gören kadınlarda olmalı ve auralı migren tanı kriterlerini tamamıyla karşılamalı ve B kriteri de olmalıdır.

B. Menstrüasyonların en az $\frac{2}{3}$ 'sinde; kanamanın ilk 1-2 gününde (-2 +3 e de çıkabilir) veya siklusun diğer bölümlerinde de görülebilir.

Açıklama: Menstrüel siklus kriterlerinde bahsedilen menstrüasyon; fizyolojik, herhangi bir ekstra progesteron derivesi, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi olmadan gelişen endometrium kanamasıdır. Menstrüasyonun ilk günü +1 önceki günü ise -1 olarak adlandırılır. O. gün yoktur.

A1.1.1 Auralı pür menstrüel migren tanı kriterleri; prospektif çalışmalar için tavsiye edilir fakat klinik tanı için zorunlu değildir.

A.1.1.3 AURASIZ MENSTRÜEL OLMAYAN MİGREN;

A. Ataklar menstrüasyon gören kadınlarda olmalı ve auralı migren tanı kriterlerini tamamıyla karşılamalı ve B kriteri de olmalıdır.

B.A.1.1.1 pür menstrüel migren ve A.1.1.2 menstrüasyonla ilişkili migren kriterlerini karşılamamalıdır.

Açıklama: Menstrüel siklus kriterlerinde bahsedilen menstrüasyon; fizyolojik, herhangi bir ekstra progesteron derivesi, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi olmadan gelişen endometrium kanamasıdır. Menstrüasyonun ilk günü +1 önceki günü ise -1 olarak adlandırılır. 0. gün yoktur ¹.

Patofizyolojiye bakıldığında aurasız menstrüel migrenin en önemli sebebi östrojen çekilmesidir. Auralı migrenin en önemli sebebi ise östrojen pikidir ²⁰. Normal menstrüel siklusta östrojen çekilmesi geç luteal faza karşılık gelir. Hormonal dengenin yanında premenstrüel dönemde azalmış magnezyum seviyeleri de migrenle ilişkili olarak bulunmuştur ²¹. Östrojen çekilmesinin

tetiklediği prostaglandin ykseklđi de söz konusudur. Menstrüasyonla ilişkili prostaglandin seviyeleri migrenin hormonal değişikliklerle ilişkisini desteklemektedir ²².

Yapılan çalışmalarda, menstrüel migreni olan kadınların menstrüel dönemdeki atakları; menstrüasyonla ilişkili olmayan ataklarına göre daha ağrılı, daha uzun, daha fazla zrllğe sahip ve atak tedavisinden daha az fayda görmeleri ile ayrılır ^{23 24}. Bu alışmalar menstrüel migrenin, menstrüasyonla ilişkili olmayan migrene göre patofizyolojideki farklılıkların araştırılmasına, menstrüel migrenin tanınmasına ve tedavideki farklılıkların belirlenmesine ışık olmuştur.

2.1. MENSTRÜASYON FİZYOLOJİSİ

10 -11 yaşlarındaki kızlarda başlayan ergenlik, karmaşık bir hipotalamik-hipofiz-yumurtalık feed-back sisteminden kaynaklanan seks steroid seviyeleri ile başlatılır. İlk adet dönemi tipik olarak 12- 13 yaşlarında başlar, ardından ergenlik tamamlanana ve adet düzenli hale gelene kadar 2-3 yıl daha hormon seviyelerinde belirgin dalgalanmalar görülür. Üreme spektrumunun diğer ucunda, menopoza dan önce vazomotor semptomların eklenmesi ile tipik olarak düzensiz adet dönemleriyle ilişkili birkaç yıllık hormonal dalgalanma yeniden görülür. Menopoza dan sonra da düşük hormon seviyeleri 4-5 yıl daha dalgalanmaya devam eder ²⁵.

Kadınların hormonal sistemi başlıca 3 hormondan oluşur. Hipotalamustan salgılanan Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH); n hipofiz hormonlarından GnRH salgılanması ile salgılanan Follicle Stimulating Hormone (FSH) ve Luteinizing Hormone (LH)'dur. FSH; folikül büyümesinden sorumludur. LH ise ovulasyonu ve korpus luteumun oluşmasını sağlar. Overden salınan hormonlar; progesteron, östrojen, androjen, inhibin ve aktivindir.

Kadınlarda hormonal sistem aylık sikluslar halinde gelişir. Siklus süresi yaklaşık 28 gündür (20-45 gün) Her siklus  fazdan oluşur.

-Menstrüasyon fazı (1-4.gün)

-Foliküler faz (5-14.gün)

-Luteal faz (15-28.gün)

1) Menstrüel faz (1-4.gün)

Gebelik oluşmazsa korpus luteumdan salgılanan östrojen ve progesteron düzeylerinde ani düşme olur (26.günde). Esas olarak progesteronun ani azalması menstrüel kanama sebebidir (Şekil 1).

Menstrüasyon öncesinde 24 saat içinde endometriyumun mukoza tabakalarına uzanan kıvrımlı kan damarları prostaglandinler sebebiyle vazospazma uğrar. Böylece endometriyumda iskemik nekroz oluşur. Nekroze endometriyum 48 saat içinde dökülmeye başlar. Dökülen kan prostaglandinlerin kasıcı etkisini daha da artırır ve uterus kasılması ile içeriğin dışarı atılmasına yardımcı olur.

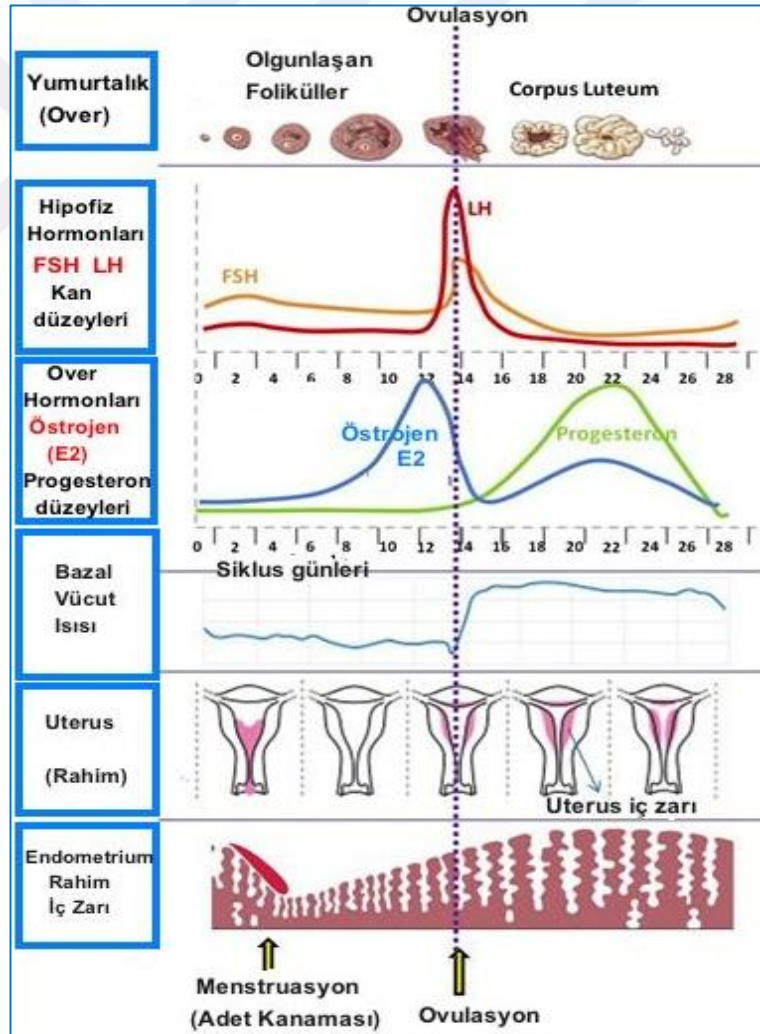
2) Foliküler faz (5-14.gün)

Menstrüel kanamasına neden olan östrojen ve progesteronun ani düşüşü hipofiz bezi üzerindeki negatif geri bildirimi ortadan kaldırır, böylece menstrüasyonun başlaması FSH'ın salgılanmasıyla başlar. FSH etkisindeki overlerden menstrüasyona katılmak üzere 5-15 follikül gelişmeye başlar. Folliküller büyüdükçe teka ve granüloza hücrelerindeki FSH ve LH reseptörleri indüklenir. Böylece LH etkisiyle teka hücrelerinden androjen, FSH etkisiyle granüloza hücrelerinden östrojen salınır. Teka hücrelerinden salınan androjen granüloza hücrelerinde hızla östrojene çevrilir. Bu evrede progesteron oldukça düşük seviyededir. Östrojen seviyesi arttıkça endometriyumda proliferasyon başlar. Östradiol seviyesi arttıkça hipofizden salınan FSH ve LH negatif geri bildirim ile baskılanır. Menstrüel döngünün 12-13.gününde östradiol seviyesi ilk pikini yapar. Östradiolün pik yapması pozitif geri bildirim yolu ile FSH ve LH üzerine etki eder ve bu iki hormonun sekresyonu artmaya başlar. Östrojen kan düzeyi 200 mikrogram üzerinde 50 saatten fazla kalırsa LH tetiği çekilir (14.günde).

LH tetiği çekilmesiyle progesteron ve androjen miktarı artmaya başlar. LH pikinden 12 saat sonra ovulasyon başlar (Şekil 1).

3) Luteal faz (15-28.gün)

Postovulatuvar faz olarak bilinir. Ovulasyondan sonra LH'nin etkisi ile teka ve granüloza hücrelerinde luteum pigmenti birikir. Oluşan bu yapıya korpus luteum denir. Ovulasyonda östrojen pikinden sonra düşmeye başlayan östrojen ve progesteron korpus luteumdan yeniden üretilmeye başlar. Ovulasyondan 6 gün sonra (20.gün) progesteron pik düzeyine ulaşır. Östrojen ve progesteronun yeniden artması negatif geri bildirim ile FSH ve LH düzeylerini düşürür. Luteal fazda; progesteronun artması ile hipotalamik termoregülatuar merkezi uyarılır ve bazal vücut ısısı artar (Şekil 1) ²⁶.

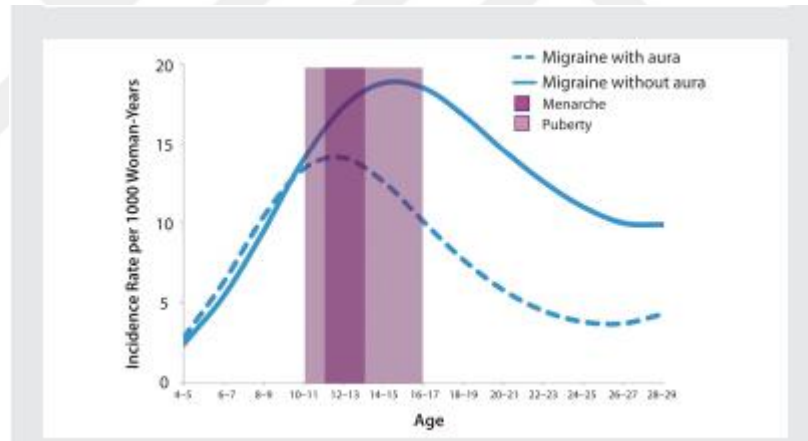


Şekil 1: Menstrüasyon Döngüsünde Olan Değişiklikler

Menstrüasyon fizyolojisinin bilmeden menstrüel migren patofizyolojisini anlamak mümkün değildir. Menstrüasyon döngüsünün bilinmesi; menstrüasyonun migren patofizyolojisindeki rolü ile ilişkisinin belirlenmesi, migren atağının başladığı günleri mümkün olduğu kadar öngörerek profilaktik tedavi başlanması ve menstrüasyon döngüsüyle migren ilişkisi çalışmalarını temel alarak yeni tedavi araştırmalarının yapılması açısından büyük önem taşımaktadır.

2.2. MENSTRÜEL MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ

Hem ergenlik hem de perimenopozal dönem; biyomodal prevalans dağılımı ile kanıtlanan artmış migren riski ile ilişkilidir. Erken puberte döneminde auralı migren insidansında pik görülürken, geç puberte döneminde ise aurasız migren pik yapar (Şekil 2) ^{27 2}.



Şekil 2: Menarş- Yaş ve Migren Alt Tipleri İnsidansı Tablosu

Menstrüasyon dönemindeki migren atakları PMM ve MİM olarak 2'ye ayrılır. Her ikisinin tanı kriterleri ICHD-3'de mevcuttur.

PMM ve MİM etyolojisi tam olarak açıklanamamış olmakla beraber multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Ancak etyolojideki en önemli etken MM insidansına bakıldığında; sıklık hormon değişiklikleri ile ilişkili bulunmuş, özellikle de menstrüasyon kanamasından 1 hafta önce luteal fazda ani düşen östrojen seviyesi ile ilişkili bulunmuştur. MM prevalansına bakıldığında ise; migren baş ağrısının puberte ile başlaması, 30-40 yaşları arasında pik

yapması, gebelik ve menopozla beraber atakların azalması MM ataklarının östrojenle ilişkisini güçlendirmiştir ²⁸.

Kadınlardaki östrojen hormonu migrende rolü olan serotoninin hem yapımını hem de geri alımını artırır ki bu da migrenin en büyük tetikleyicisi olarak görülür. Seks steroidleri; özellikle östrojen; nöropeptid ve nörotransmitterlerin (serotonin, dopamin, opioidler, galanin ve nöropeptit Y) üretimini ve sentezini artırır. Östrojen seviyesindeki düşme meydana geldiğinde serotonin üretimi de azalır. Ayrıca, mono-amino oksidaz (MAO) aktivitesinde ortaya çıkan artışa bağlı olarak serotonin eliminasyon hızı da artar. Serotonin seviyelerinde meydana gelen azalma; kılcal damarların permeabilitesinin artması ve prostaglandin gibi proinflatuar mediatörlerin salgılanmasıyla kraniyal vazodilatasyon ve trigeminal sinir hassasiyetine sebep olarak migren baş ağrısına yol açtığı düşünülmektedir ²⁹.

Triptanların hedefi olan 5HT-1 reseptör sensitivitesi de düşük östrojen seviyesi ile birlikte azalır. Böylece östrojen düşüşü; artmış kraniyal nosisepsiyonla ve endojen opioidlerinin azalması ile ağrı eşiğinin düşmesine sebep olarak MM ağrısına sekonder etki oluşturur ³⁰

Östrojenin proinflatuar mediatörlerle dolaylı ilişkisi de MM oluşumuna aracılık eder. Östrojen ve progesteronun etkisi altındaki prostaglandinler (Pg) özellikle Pg F2 ve Pg E2 endometriyum tarafından üretilir ve yoğun uterin kontraksiyonlara yol açar. Prostaglandinler üretildikleri yerde lokal ağrıya neden olur. Nosiseptif ağrı eşiğini düşürür ve adrenerjik transmisyonla da engel olur. Bu yolla nörojenik inflamasyon ve nosiseptif duyarlılığı oluşur. Pg E1 infüzyonu, migren benzeri baş ağrısı ve abdominal kramplara neden olur. Pg F2 infüzyonu ise kramp, diyare, bulantı, senkop ve konsantrasyon güçlüğüne yol açmaktadır. Östrojen geri çekilmesi, prostaglandinler yoluyla hipotalamusu ve uterusu etkileyip menstrüel migrene yol açabilir ³¹. Adet döngüsünün kanamadan önceki luteal evresi sırasında uterus prostaglandin düzeyleri 3 kat artar. Bu da menstrüasyonun ilk 48 saati boyunca artan migren riski ile ilişkili bulunmuştur ³². MM ve dismenorenin her ikisinin de NSAİİ'lara yanıt vermesi, patofizyolojide prostaglandinlerin etkisi teorisini güçlendirir.

Östrojen; melatonin yoluyla da migreni tetikleyebilmektedir. Östrojenin ani çekilmesi melatonin salgısını azaltır. Böylelikle migrenli hastaların sabah erken saatte ve gece uykusunda baş ağrısı ile uyanmalarına sebep olur ³³. Ayrıca yapılan çalışmalarda migren hastalarının kontrol grubuna kıyasla noktörmel melatonin seviyelerinde azalma görölmüştür. Melatonin seviyesinde azalma; hassasiyeti artmış trigeminal sinir uçlarından CGRP salınımına sebep olur ³⁴. CGRP salınımı ise nöronal hücreler, mast hücreleri ve diğer hücrelerden NO, Interleukin-1 beta (IL-1B) gibi diğer proinflatuar mediatörlerin salınımını indükler ³⁵. Böylelikle azalmış melatonin seviyesi inflamasyon aracılığıyla migren baş ağrısını tetikler.

Ayrıca azalan melatonin seviyeleri migrenle ilişkili insomniyi açıklayabilir ³⁶.

Östrojen üzerinden aracılık eden bir diğer mekanizma magnezyum üzerinden gerçekleşir. Menstrüasyonun luteal fazında; östrojen ve progesteronun artması ve kanda yüksek düzeylerinin sürdürölmesi, serebral vasküler düz kas hücrelerindeki fizyolojik magnezyum (Mg) seviyesinin düşmesine neden olur. Ekstrasellüler ve intrasellüler düşük magnezyum düzeyleri serebrovasküler vazokonstriksiyona yol açmakta, vasküler reaktiviteyi artırmakta ve serotonin gibi mediatörlerle aktive olan membran reseptör aktivitesini artırmaktadır. Aynı zamanda düşük Mg seviyesi P maddesi, Tümör nekrozis faktör (TNF), İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6) prostanoidler ve serbest radikallerin salgılanmasına sebep olmakta ve inflamasyon yoluyla migren ataklarını tetiklemektedir ³⁷.

Migren atağı; aynı zamanda menstrüasyondan ve progesteron varlığı veya yokluğundan da bağımsızdır ³⁸. Erkekten kadına geçiş yapan transeksüel erkeklerde hormon tedavisi sırasında migren insidansında %26 artış saptanmıştır ³⁹.

Östrojenin ani düşüşü ovulasyondan bağımsız olup, kombine oral kontraseptif (KOK) kullanan kadınlarda ilaca ara verilen ve kanama beklenen aralıkta östrojen hormonunun düşmesi nedeniyle migren atağı tetiklenebilir ³⁸.

Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda; menstrüel migrenin östrojenle ilişkisi kanıtlamış ancak progesteronun baş ağrısı ile direkt ilişkisi bulunamamıştır.

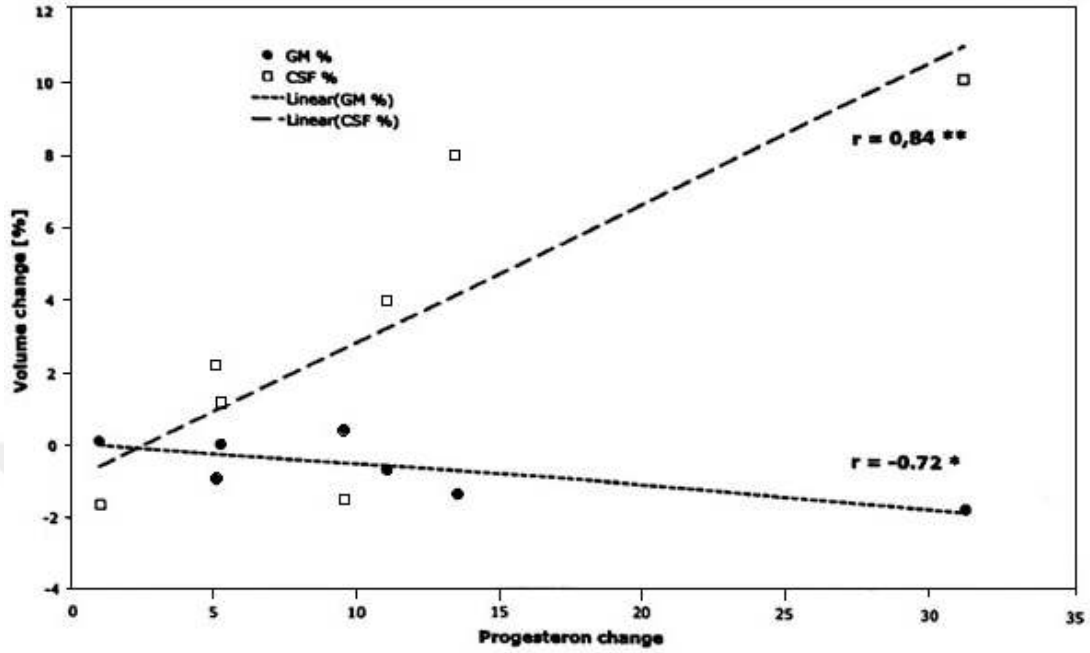
2.3. MENSTRÜEL MİGREN VE BOS AKIM ÇALIŞMALARI

İnsan beyninin yapısı ve fonksiyonu genetik ve cinsiyetle güçlü bir şekilde bağlıdır ve zaman içerisinde de hormonal faktörlerden etkilenerek değişime uğrar ^{40 41}. Beynin fonksiyonu ve davranışın hormonlarla ilişkisi ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak adet döngüsü ile beyin yapısal değişiklikleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Kadınlardaki östrojenin hipokampüste uyarılabilirliği artırıp bilişsel performansı artırdığına, menstrüasyon döneminde frontal lob üzerinde yürütücü işlevleri etkileyerek davranış ve duygu durum değişikliğine sebep olmasıyla ilişkili bu zamana kadar birçok çalışmaya rastlanmaktadır ^{42 43 44}. Ancak literatürde menstrüasyonda BOS akımı değişiklikleri ile ilgili çalışmalar yetersiz kalmıştır.

İlk defa 2010 yılında Hagemann George ve arkadaşları tarafından menstrüel döngü sırasında BOS akım değişiklikleri çalışılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında kadınlarda yumurtlama zamanında gri cevherde belirgin bir artış gözükürken, buna karşılık BOS hacminde erkeklere kıyasla belirgin azalma görülmüştür. Beyaz madde hacminde ise bir menstrüel döngü içinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. LH pikinden sonra (ovulasyonda) kadınlarda BOS volümü artmış, gri madde ve ak madde hacmi azalmıştır. Bir menstrüasyon siklusunun tamamına bakıldığında ise BOS hacminde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (Şekil 3). Bu değişiklikler muhtemelen bilinen bir vazodilatör olan ve BOS ile ölçülen beyin hacmini etkileyebilen östrojenin doğrudan vasküler etkileri ile açıklanabilir ⁴⁵.

Gri madde ve BOS hacminin menstrüel değişikliklerle ilişkisi anlamlı derecede farklı olmasa da; bu hacim değişiklikleri progesteron değişiklikleri ile anlamlı bulunmuştur. Gebelerde yapılan çalışmada da benzer şekilde beyin volümünde azalma gözlenmiştir ve bu etki postpartum birkaç ay daha devam

etmiştir. Ancak gebelikte hem östrojen hem de progesteron arttığı için hangi hormonun buna sebep olduğu tam olarak açıklanamamıştır ⁴⁶.



Şekil 3: Progesteron Seviyelerindeki Değişiklikle Beraber Gri Madde ve BOS Hacim Değişiklikleri Eğrisi

Hormon düzeyleri ve beyin hacmi ilişkisini inceleyen çalışmalar her ne kadar kısıtlı olsa da elde edilen verilerle hormonların beyin plastisitesini desteklenmesi giderek önem kazanmaktadır ⁴⁵.

3. MENSTRÜEL MİGREN TEDAVİSİ

MM atakları, menstrüasyonla ilişkili olmayan migren ataklarına göre genellikle daha uzun süreli ve tekrarlayıcı; akut tedaviye ise daha az cevaplıdır. Bu nedenle tedaviye yaklaşımda farklılık gerektirir.

MM atak tedavisi, menstrüasyonla ilişkili olmayan migren atak tedavisine benzer. NSAİİ'lar, triptanlar, ergot deriveleri tek başına ya da antiemetiklerle beraber kullanılabilir. Koruyucu tedavi; tedavi şekline, uygulamasına, hastanın

menstrüasyonunun düzenli olup olmamasına, kontrasepsiyon isteyip istememesine, menstrüasyonla ilişkili ek hastalığın varlığına/yokluğuna perimenapozal otonomik semptomların eşlik edip etmemesine göre değişkenlik gösterir ²⁵.

3.1. AKUT TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Triptanlar ve NSAİİ'lar en etkili ajanlardır. Eğer hasta baş ağrısının hemen geçmesini istiyorsa, menstrüasyon kanaması düzenli değilse ya da her menstrüasyon kanamasına eşlik eden baş ağrısı olmuyorsa, atak tedavisi ilaçları öncelikle tercih edilebilir. Atak tedavisi için kullanılacak ilaçların baş ağrısı başladıktan sonra 1 saat içinde kullanılması gerekir ⁴⁷.

3.1.1. Non-Steroid Anti-inflamatuar İlaçlar

Migren tedavisinde FDA (US Food and Drug Administration) tarafından endikasyonu onaylanmasa da bu ilaçlar klinik pratikte en sık kullanılan ilaçlardır. Ulaşılabilirliği, etkin olması ve ucuz olması tedavide tercih edilme nedenlerindendir. Özellikle dismenoresi olan menstrüel migrenli kadınlarda tercih edilir.

Etkileri siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz 2 (COX-2) enzimlerinin nonselektif inhibisyonu ile oluşur. Bu sayede arasıdonik asitin prostaglandinlere dönüşümü baskılanır. Böylece prostaglandinler üretimi azalır.

Migren tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan NSAİİ grubu ilaçlar; asetilsalisilik asit, ibuprofen, naproksen, ketorolak ve diklofenaktır ⁴⁸.

-Asetaminofen (parasetamol): COX inhibitör etkisi sayesinde hafif-orta şiddetli migren tedavisinde etkilidir. Kolayca ulaşabildiği ve ucuz olduğu için birçok hastanın ilk tercihidir. Gastrointestinal yan etkisi, NSAİİ'lere göre çok azdır. 500 mg oral formu mevcuttur. Migrende etkin bulunan dozu; 1000 mg/gündür. Günlük alınabilecek maksimum dozu ise 4000 mg'dır. Yarı ömrü 2-3 saattir ⁴⁹.

-Mefenamik asit: Güçlü bir nonsteroid antiinflamatuvar olup prostaglandinlerin hem sentezini hem de aktivasyonunu engeller. Oral 250-500 mg tabletleri bulunup, maksimum günlük dozu 1500 mg'dır ⁵⁰.

-Naproksen sodyum: Prostaglandin sentezi inhibisyonu üzerinden etki gösterir. Oral formu 500 mg tablet olup, maksimum doz günlük 1000 mg'dır. Hafif-orta şiddette migren ataklarında etkilidir ancak şiddetli ağrılarda etkinlikleri sınırlıdır. Kullanım sırasında aşırı analjezik kullanım baş ağrısı gelişmesi açısından dikkatli olunmalıdır. Anti-emetiklerle beraber kullanımı hem migrenin sekonder semptomlarını azaltmak hem de analjeziğin ilaç emilimini artırarak ilaç etkisini artırmaları açısından değerlidir ⁵¹.

-Diklofenak potasyum: Orta-ağır şiddetteki migren baş ağrıları için uygundur. 50-100 mg oral/IV formda alınabilir. Günlük maksimum dozu; 150 mg'dır ⁵².

-İbuprofen: Orta-ağır şiddetli migren baş ağrılarında 4-6 saatte bir alınabilir. Günlük maksimum dozu; 3200 mg'dır. Erişkinde etkin dozu 1200-3200 mg/gündür ⁵³.

-Tenoksikam: Uzun yarılanma ömrüne (60 saat) sahip tenoksikam COX-1 seçici inhibisyonu yaparak prostaglandin sentezini azaltır. Fagositoz ve histamin salınımı dahil çeşitli lökosit fonksiyonlarını önler. İnflamasyon bölgesindeki aktif oksijen radikallerini ortadan kaldırır. Günde tek doz alınır. Gastrointestinal yan etkileri daha az ve oral biyoyararlanımı çok yüksektir (%99) ^{54 55}.

3.1.2. Triptanlar

5-HT₁-B ve 5-HT₁-D reseptörlerinin selektif agonisti olan bu ilaçlar, serebral damarlarda vazokonstriksiyona ve nörojenik inflamasyonun inhibisyonuna sebep olmaktadır. Erken uygulandıkları zaman trigemino-vasküler nöronların sensitizasyonunu önler, böylece atak gelişimi de inhibe olur. Tedavi gecikirse, santral sensitizasyon gelişmiş olduğu için ağrıyı önlemeyecektir. Klinik çalışmalar triptanların 2 saat içinde etkinlik gösterdiğini, ağrıyı ve eşlik eden bulantı, kusma gibi semptomları ortadan kaldırdığını göstermiştir. Yüksek emilim oranlarına sahip olmaları nedeniyle, antiemetik ile birlikte alınmasına

gerek yoktur. Tümünde "göğüste sıkışma hissi"; "sersemlik", "fenalık hissi" gibi yan etkiler, değişik oranlarda görülür. Tüm triptanlar, migren baş ağrısı atak tedavisinde kullanılır. Ancak vazokonstriksiyona sebep olduğundan özgeçmişinde kardiyak risk faktörü olan ya da kontrolsüz hipertansiyonu olan kadınlarda kullanımı kontraendikedir ^{56 57}.

-Frovatriptan: Migren tedavisinde kullanılan triptanlar arasında etkinliği en yüksek olan triptandır (Kanıt A) ⁵⁸. Yarı ömrü 26 saat olup 2.5 mg'lık formu atak tedavisinde tek başına kullanılabilir ve güvenilirliği oldukça yüksektir. Frovatriptanın günlük maksimum dozu 7.5 mg'dır ⁵⁹.

-Zolmitriptan: Oral zolmitriptanın 1.25 mg, 2.5 mg ve 5 mg'lık formu plasebo tedavisine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bir migren atağının tedavisinde önerilen doz 2.5 mg'dır. Eğer semptomlar devam ederse ve ikinci bir doz gerekiyorsa bu, başlangıç dozundan en az 2 saat geçtikten sonra alınmalıdır. Günlük alınabilecek en yüksek doz ise 10 mg'dır. İntranazal 5 mg'lık formunda da maksimum doz 10 mg olarak belirlenmiştir ⁶⁰.

Zolmitriptan yüksek biyoyararlanıma sahiptir (%40) Sitokrom P-450 sistemi ile aktif metabolitine metabolize olur ve MAO-A ile yıkılır ^{61 62}.

-Rizatriptan: En hızlı etkili oral triptandır. Oral formu 5 ve 10 mg olmak üzere 2 çeşittir. İlk 2 saatte etkinlik göstermesi ve 2 ile 24 saatleri arasında ağrısız dönem sağlaması ile etkili sahip bulunmuştur. ^{63 64}. 10 mg'lık dozu hem menstrüel migren hem de menstrüasyonla ilişkili olmayan migren hastalarının tedavisinde eşit derecede etkin bulunmuştur ⁶⁵. Günlük en fazla alınabilecek doz miktarı 30 mg'dır. Metabolizması MAO-A tarafından, üriner metabolitlerine yıkılarak gerçekleşir ⁶⁶.

İlk 2 saat içinde ağrıda % 67-90 oranlarında etki göstermesine rağmen % 30-47 oranında rekürrense sahip olması nedeniyle atak tedavisinde tek başına yeterli olmayabilir ^{67 68}.

-Naratriptan: Türkiye'de bulunan 2.5 mg'lık formu atak tedavisinde kullanılır. Ancak tedavi sonrası rebound baş ağrısı riski vardır. Günlük maksimum alınabilecek doz miktarı 5-7.5 mg'dır ⁵⁸.

-Eletriptan: Menstrüel migrenin atak tedavisinde kullanılan 40 ve 80 mg'lık eletriptan plaseboyla karşılaştırıldığında, tedavide oldukça etkin olduğu gözlemlenmiştir. Ancak atak sonrasında baş ağrısı rekürrensi mevcuttur ⁶⁹. Ülkemizde 40 mg'lık formu mevcuttur. İlaç alındıktan sonra 2 saat içinde yanıt alınır.

Oral eletriptan 5 saatlik yarılanma ömrüne ve %50 oranında biyoyararlanıma sahiptir. Sitokrom P-450 ile metabolize edilen ilaçlarla etkileşime girebilir ⁸.

-Almotriptan: 12.5 mg oral formu menstrüel migren atak tedavisinde etkin bulunmuştur. Ancak ülkemizde almotriptan preparatı bulunmamaktadır ⁷⁰.

-Sumatriptan: Yarı ömrü en kısa süreli olan triptandır. Oral, nazal ve subkutan formları kısa etkili preparat olması nedeniyle atak tedavisinde etkin bulunmuştur. Subkutan formunda etki 10 dakikada başlar ve yarı ömrü 2 saattir ⁷¹. MM hem atak hem de kısa süreli profilaktik tedavide etkin bulunan Sumatriptan 50 ve 100 mg oral tablet; 6 mg subkutan enjeksiyon, 20 mg nazal spreyleri Türkiye'de bulunmaktadır. Oral formda biyoyararlılığın düşük olması (% 14) kullanım kısıtlılığı oluşturmakla beraber maksimum dozu 200 mg/gün, subkutan formda 12 mg/gün, intranazal formda ise 40 mg/gündür ⁷². Metabolizması; MAO-A tarafından karaciğerde metabolitlerine yıkılarak gerçekleşir. Bu nedenle MAO inhibitörü (MAO-I) kullanan hastalarda görece kontraendikedir ^{73 74}.

3.1.3. Ergot Deriveleri

Ergotamin ve türevleri; organizmadaki tüm serotonin reseptörleri (5-HT1-A, 5-HT-5, 5-HT2, 5-HT-7), α -adrenoseptörler ve dopamin (D2) reseptörleri üzerinde etki gösterir. Serebral vazokonstriksiyon etkisiyle migrendeki baş ağrısını hafifletirler. Triptanlara göre nonselektif antagonizmaya sahiptir. Bu nedenle etkisi ve yan etkisi daha fazladır. Triptanlara göre etkinliğinin daha düşük olması, antiemetiklere ihtiyaç olacak kadar bulantıya ve rebound baş ağrısına yol açması, aşırı analjezik kullanım baş ağrısı riski nedeniyle kullanımları kısıtlı kalmıştır ⁴⁷.

Ergot preparatlarının vazokonstrüktör etkisi nedeni ile hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, karaciğer ve böbrek hastalığı olan kişilerde ve gebelerde kullanılması kontraendikedir. Ayrıca bulantı, kusma, kas krampları ve uykusuzluk yapabileceği de akılda tutulmalıdır. Yan etkileri nedeniyle haftada 10 mg'dan daha fazla alınmamalıdır ⁷⁵.

Oral tablet (0,5-2 mg), supozituar (1-2 mg) ve nazal sprey (maksimum 1,8 mg) formları mevcuttur. Kafeinle kombinasyonları da bulunmaktadır ^{48 76}.

3.2. KISA DÖNEM PROFİLAKSİ SEÇENEKLERİ

Kısa süreli profilaksi için menstrüasyonu düzenli olan kadınlar seçilmelidir. Menstrüasyon siklusu düzenli olmayanlarda günlük bazal ısı ölçümü ile ovulasyonun belirlenmesi ile ilaca başlama zamanı belirlenebilir ⁷⁷.

3.2.1. Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar:

Dismenoresi ve menstrüel migreni olan kadınlarda prostaglandin sentezi üzerine inhibisyon sağlaması nedeniyle kullanılabilir. Ancak profilaktik NSAİİ kullanımını aşırı analjezik kullanımı baş ağrısı gelişimine ve migren baş ağrısının kronikleşmesine sebep olması nedeniyle dikkat edilmelidir. Özgeçmişinde peptik ülser ya da gastrointestinal sistem kanaması özelliği olan kadınlarda NSAİİ kontraendikedir ⁷⁸.

-Mefenamik asit (500 mg) veya fenoprofen (600 mg): günde 2 kez olmak üzere, kanamadan 2-3 gün önce başlanıp yine 7-10 gün boyunca devam edildiği durumlarda da baş ağrısında belirgin azalma gözlenmiştir ^{77 79}.

-Naproksen sodyum: Beklenen menstrüasyon kanamasından 7-14 gün önce başlanan naproksen sodyum 550 mg 2x1 alınır ⁷⁸.

3.2.2. Triptanlar

Hastanın menstrüasyon kanamaları düzenliyse menstrüasyon kanamasından 2-3 gün önce başlayan ve 5-7 gün devam eden triptan kullanımı kısa süreli profilakside uygundur.

Triptanların kısa süreli profilakside kullanımını ilaçların yarı ömürleri belirler. En uzun yarı ömüre sahip olan frovatriptan (26 saat) ve naratriptanın (6-8 saat) profilaksi tedavisinde başarı şansı yüksektir. Sumatriptan, eletriptan ve zolmitriptan ise kısa yarı ömürlü triptanlardandır (2 saat) ve atak tedavisinde daha çok tercih edilirler ⁸⁰.

-Frovatriptan: Öngörülen MM başlangıcından 2 gün önce başlamak üzere 6 gün boyunca alınır. Sadece ilk gün 5 mg 2x1 yükleme dozunda, ardından 2-6 günler arasında 2.5 mg 2x1 pozolojisinde kullanılır ⁸¹.

-Naratriptan: Öngörülen MM başlangıcından 3 gün önce başlamak üzere 6 gün boyunca 1mg 2x1 pozolojisinde kullanılır. Tedaviden sonra migren rekürrens riski vardır ⁸². Naratriptan 2.5 mg oral formu ile ülkemizde bulunmaktadır.

-Zolmitriptan: Öngörülen MM başlangıcından 2 gün önce başlamak üzere toplamda 7 gün boyunca, 2.5 mg 2x1 veya 3x1 pozolojisinde kullanılır ⁵⁸. Ülkemizde 2.5 mg oral formu ile zolmitriptan mevcuttur.

-Eletriptan: Etkinliği diğer ajanlar kadar kanıtlanmış olmasa da, menstrüel kanamanın öngörülen başlangıcından 2 gün önce ve toplam 6 gün boyunca kullanılan 20 mg 3x1 pozolojisi kısa profilakside etkin bulunmuştur ⁸³. Ülkemizde eletriptanın 40 mg oral formu mevcuttur.

-Sumatriptan: Öngörülen MM başlangıcından 2-3 gün önce başlanarak toplamda 5 gün, 25 mg 3x1 pozolojisinde kullanılır ⁸⁴. Ancak yarılanma ömrünün 2 saat olması nedeniyle atak tedavisinde daha çok kullanılır. Özellikle nazal ve oral formları menstrüel migrende etkili bulunmuştur ⁷².

3.2.3. Ergot Deriveleri

Dihidroergotaminin şuan hiçbir formu ülkemizde bulunmamaktadır. Ergotaminin ise kafein ve/ veya asetaminofen ile birlikte olan preparatları oral şekliyle mevcuttur (Ergotamin 1 mg + 100 mg kafein). Bu preparatın haftada 10 mg'ı aşmayacak şekilde, menstrüasyon kanamasının öngörülen başlangıcından 2 gün önce ve toplamda 5 gün süreyle kullanılması kısa süreli profilaksi için uygundur.

Triptanlara benzer şekilde özgeçmişinde iskemik hastalıklara yatkınlık ve kardiyovasküler risk faktörü olan hastalarda kontraendikedir ⁸⁵.

3.2.4. Östrojen Deriveleri

Östrojenin fizyolojik seviyelerde tutulması da MM'i önleyen tedaviler arasındadır. Amaç; luteal faz östradiol seviyelerini koruyarak, östrojenin geç luteal fazdaki doğal düşüşünü önlemektir. Böylece düşük östrojenin tetiklediği migren baş ağrısı gelişmez ⁸⁶. Öngörülen menstrüasyon kanamasından 2-5 gün önce başlanarak 7 gün boyunca kullanılan günlük 1.5 mg estradiol jel tedavisi kısa profilaksi için uygun bulunmuştur ⁵⁸. Tedavi kolay bir şekilde tolere edilir. Ancak östrojen içeriği nedeniyle tetiklenen migren baş ağrıları da gözlenebilir ⁸⁷.

Son günlerde östrojenin bitkisel kaynaklı deriveleri, profilaksi tedavisine eklenmiştir. Fitoöstrojenler, soyadan elde edilir ve östrojen benzeri molekül yapısındadır. Hedef dokusu; beynin östrojene duyarlı yapılarıdır.

Fitoöstrojenlerle ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmakla beraber birçok ilaçla etkileşime girmesi en önemli dezavantajdır. Gebelikte ve antikoagülan tedavi kullanan kadınlarda ise kesin kontraendike bulunmuştur ⁸⁸.

3.2.5. Östrojen Antagonistleri

Sentetik androjen türevi olan danazol östrojen antagonisti gibi davranarak östrojen seviyelerini sürekli düşük seviyede tutar. Dirençli MM tedavisinde kullanılır. 200-600 mg/gün kısa profilaksi tedavisinde etkin bulunmuştur ⁸⁹.

Parsiyel östrojen agonisti olarak kullanılan tamoksifen öngörülen menstrüasyon kanamasından 7 gün önce 5-15 mg/gün dozu ile MM profilaksi tedavileri arasındadır ⁹⁰.

3.2.6. Oral Magnezyum

Mekanizması tam olarak açıklanamasa da luteal fazda hipomagnezemi görülür. Magnezyum serebral kan damarlarının reaktivitesi ve tonusunda değişikliğe sebep olur. Bunu; serebral kan damarlarında NO salgılanması, NMDA reseptörlerinin regülasyonu ve serotonin düzeylerini artırmasıyla sağlar. İntrasellüler kalsiyum seviyesini düzenler. Bu mekanizmayla düşük magnezyum serebral ve periferik damarlarda vazokonstrüksiyona yol açar ³⁷.

Menstrüasyon kanamasından 2 hafta önce başlanan oral 360 mg/gün magnezyum tedavisi kısa süreli profilakside, baş ağrısı sıklığında ve şiddeti üzerine etkili bulunmuştur ²¹. Diyare açısından dikkatli olunmalıdır.

3.2.7. Asetazolamid

Asetazolamid; antidiüretik, antiglokom ve antikonvülzan özellikleri olan bir sülfonamid türevidir. Renal korteks, mide mukozası, kırmızı kan hücreleri, akciğer, pankreas ve merkezi sinir sistemi, kornea endoteli, pigment içermeyen göz dahil birçok dokuda bulunur. Spesifik olarak karbondioksitin (CO_2) bikarbonat (HCO_3^-) ve protonlara geri dönüşümlü yıkımını katalize eden karbonik anhidrazı engeller, böylece dokuda CO_2 birikimine sebep olur. Diğer taraftan güçlü bir vazodilatör olan karbonik anhidraz katalizörü NO üretimini de artırır. Hem CO_2 hem de NO üretimi sayesinde güçlü vazodilatör özelliği kazanır. Bir diğer taraftan HCO_3^- düşüşü sağlayarak, aquoz hümörün ve BOS yapımını azaltarak kafa içi basıncını ve göz içi basıncını düşürür ⁹¹.

Adet döngüsü; kandaki seks hormonu konsantrasyonlarının sürekli dalgalanmaları nedeniyle, beyin damar fizyolojisini nasıl düzenlediğini araştırmak için önemli bir alan sağlar. Asetazolamid gibi vazodilatör bir uyarana yanıt olarak damarların genişleme yeteneğinin ölçülmesi, MM tedavisinde kullanılmasıyla ilişkili önemli çalışmaları başlatmıştır.

Bir menstrüasyon döngüsünde; kandaki miktarlarında sürekli değişim gözlenen östrojen ve progesteronun, serebrovasküler rezervinde değişiklik yaptığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar; östrojenin kanda yüksek olduğu dönemde, özellikle sağ hemisferde kanlanma artışı saptanmıştır ⁹². Yalnızca sağ frontal hemisfer kanlanma oranına bakıldığında ise luteal faz ve menstrüel dönemdeki kanlanma oranları da farklı bulunmuştur ⁹³. Ekstra ve intrakranyel arterler karşılaştırıldığında ise vazodilatasyon etkisi ekstrakranyel arterlerde değişiklik göstermezken intrakranyel arterlerde belirgin etkindir ⁹⁴.

Bu çalışmalarda östrojenin doğal bir vazodilatör olduğu görülmüştür. MM'i tetikleyen östrojen seviyesinde düşmeye bağlı serebral damarlarda vazokonstrüksiyon etkisi, asetazolamidin sağladığı vazodilatasyon ile geri döndürülebilir ⁹⁵.

3.2.8. İndometazin

Luteal faz sırasında östrojenin düşmesiyle inflamatuvar sitokinlerin kana geçişi artar. Prostaglandin seviyeleri, menstrüasyonun luteal fazında üç kat artar. Bu nedenle MM patofizyolojisinde inflamasyonun da rol aldığı düşünülmektedir ^{96 97}.

İndometazin bilindiği üzere bir PG inhibitörüdür ve pratikte analjezik olarak kullanılır. PG E2 ve tromboksan A2 gibi araşidonik asit türevleri arteriyollerde vazokonstrüktör etkiye, prostasiklin (PGI₂) ise güçlü vazodilatör etkiye sahiptir. İndometazin PG'leri inhibe ederek arteriyollerde vazokonstrüksiyona sebep olur ⁹⁸. Böylece vazokonstrüksiyona duyarlı arteriyollerden CO₂ açığa çıkar. Bunun yanında asetazolamide benzer şekilde eritrositlerde bulunan KA-1 ve KA-2 enzimini inhibe ederek, CO₂ birikimi üzerinden, serebral vazodilatasyona katkı sağlar ⁹⁹. Bu nedenle profilakside kullanılabilir.

3.3. UZUN DÖNEM PROFİLAKSİ SEÇENEKLERİ

Migren atakları akut tedaviye rağmen sık tekrarlıyorsa, akut tedavi kullanılamıyorsa, rebound baş ağrısı riski varsa, ayda 2 veya daha fazla atak varsa ve bu ağrılar haftada 3 günden fazla kısıtlılığa yol açıyorsa, hasta tercihinine dayanarak mümkün olduğunca az atak geçirme isteği varsa uzun süreli profilaksi tedavisi düşünülebilir. Profilaksi tedavisini belirleyen en önemli ölçüt; atakların sıklığında en az % 50 azalma olmasıdır. Tedavi süresi; yeterli dozda kullanmak üzere etkinlik için en az 2 ay, tedavi için en az 6 ay olarak kabul edilir. Olası yan etki varlığında ilacın dozu değiştirilebilir ya da aynı/farklı gruptan bir başka ilaca geçilebilir ⁴⁷.

3.3.1. Oral Kontraseptifler

Kontrasepsiyon isteği olan ya da ek menstrüel patolojiye sahip olan kadınlarda kullanılabilecek tedavi seçeneğidir. Hormonal tedavilerin amacı, overiyan hormon aktivitesini baskılamak ve östrojen seviyesini belirli seviyede korumaktır. Bu ajanların kontraseptif özelliği olmayan, endometrium ve over kanserinden koruma gibi yararları da mevcuttur ¹⁰⁰.

Oral 10 µg etinil östradiol (EE) , oral 0.9 mg konjuge östrojen, 100 µg östradiol patch ve 2 gr östradiol jel (E2) gibi tek başına östrojen preparatları kullanılabilir ¹⁰¹.

Sadece progesteron içeren preparatların amenore yapması nedeniyle migren baş ağrısı tedavisine yönelik az sayıda çalışma vardır ¹⁰¹. Ancak over aktivitesini bozmadan, lokal endometriyal etki ile amenore sağlayan, intrauterin levonorgestrel yöntemini kullanan kadınların baş ağrılarında belirgin iyileşme olduğu görülmüştür ¹⁰².

Kombine oral kontraseptifler (KOK) içeriğindeki progesterondan dolayı östrojene maruz kalan endometriyumu korur. 10-12 ay arasında sürekli kullanan kadınların % 80 -100'ünde amenore gerçekleşebilir. Anormal kanama varlığında ise 3 gün kesilir ¹⁰³.

KOK kullanımını kısıtlayan en önemli özellik; içerdiği östrojen nedeniyle iskemik stroke riskini artırabilmesidir. Bu nedenle 35 yaşından büyük, sigara içen, ek vasküler risk faktörlerine sahip (kontROLSÜZ DM ve HT) hastaların tedavisine başlamadan önce bu özellikler mutlaka sorgulanmalıdır ^{96 104}. Bunun yanında tek başına MA sahip olmak, migren baş ağrısının ilk 4 senesi, yılda 12'den fazla migren atağı geçirmek ve 12 seneden fazla migren özgeçmişinin bulunması da artmış stroke riski ile ilişkili bulunmuştur ¹⁰⁵.

Östrojen preparatı kullanımı sonrasında; MO'dan MA'ya değişiklik gösteren baş ağrısı tedavinin kesilmesi için önemli bir nedendir ³⁸. MA'nın risk faktörü olarak görülmesinin sebebi; auranın, muhtemel vasküler hipoperfüzyona bağlı olarak gelişmesi ve bunun da iskemi için önemli bir risk olarak kabul edilmesidir ^{96 106}.

KOK kullanımını kısıtlayan bir diğer özellik ise; kullanım süresi boyunca muhtemel östrojen eksikliği nedeniyle rebound baş ağrılarının gözlenmesidir ^{38 107}.

3.3.2. GnRH analogları

Özellikle tedaviye dirençli MM'de kullanılır. Hipotalamo-Pituitar seviyede ovaryan hormonları baskılayarak, reversibl şekilde 'medikal menopoza' sebep olur. Vazomotor yan etkileri ve osteoporozu önlemek için östrojen ve progesteron replasman tedavileri gerekir ¹⁰⁸.

3.3.3. Diğer ilaçlar

Migren tedavisinde kullanılan klasik ilaçlardır. Bunlar; beta blokerler, trisiklik antidepresanlar, kalsiyum kanal blokerleri, antikonvülzanlar, melatonin ve hormon tedavileridir. Dirençli migren vakalarında sentetik androjenler, tamoksifen, bromokriptin ve GnRH analogları da kullanılabilir.

-Beta blokerler: Propranolol, timolol, nadolol ve metoprolol tedavide etkindir. DM, hipertiroidi, tirotoksikoz ve periferik vasküler hastalıklarda

kontrendikedir. Bu durumda beta bloker yerine kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir.

-Kalsiyum kanal blokerleri: Migren profilaksisinde kullanılan kalsiyum kanal blokerleri; flunarizin, verapamil ve diltiazemdir.

İçlerinden en güvenilir olan flunarizin 10 mg/gündür. Ancak aşırı uykululuk, kilo alma, halsizlik ve parkinsonizm yan etkileri arasındadır. Depresyon, anksiyete ve hipotansiyonda ise kullanımları kontraendikedir ^{47 109}.

-Antiepileptik ajanlar: Özellikle epilepsi, anksiyete, nöropatik ağrı ve bipolar hastalığı olanlarda ilk seçilecek ajanlardır. Beta blokerlerin kullanılmadığı durumlarda kullanılabilirler. En sık valproat ve topiramat kullanılır.

Topiramat; doğal olarak bulunan bir monosakkarit olan D-fruktozun bir türevidir ve sulfamat işlevi içerir. Hızlı şekilde emilir ve ortalama yarılanma ömrü 21 saattir. KA üzerinde inhibitör etkiye de sahiptir. Migren profilaksisinde; FDA onaylı dozu 100 mg/gün'dür. En sık görülen yan etkisi kilo kaybıdır. Gebelik kategorisi D olduğu için gebelerde kesinlikle kullanılmamalıdır.

Valproat ise epizodik migrende FDA onaylı bir ilaçtır. Özellikle epizodik migrenin kronik migrene dönüşmesinde etkili bir ajan olmasına rağmen, gebelikte teratojenite riski ve polikistik over sendromu riski nedeniyle kullanımları kısıtlanmıştır ^{110 111}. En sık görülen yan etkileri bulantı, saç dökülmesi, tremor, dispepsi ve sedasyondur. En ciddi yan etki ise hepatotoksistedir ¹¹².

Lamotrijin ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı olsa da auralı migreni önlediğine dair sonuçlar elde edilmiştir ^{113 114 115}.

-Antidepresanlar: Özellikle amitriptilin; profilaktik tedavide en çok kullanılan trisiklik antidepresandır. Depresyon, uyku bozuklukları, anksiyete ve diğer ağrı bozukluklarının eşlik ettiği durumlarda tercih edilirler. Ağız kuruluğu, iştah artışı, kilo alma, kardiyak toksisite, ortostatik hipotansiyona ve sedasyon gibi antimuskarinik yan etkileri bulunur. Ülkemizde 10 ve 25 mg'lık oral preparatları bulunur.

Serotonin agonistleri ve antagonistleri de kullanılabilir. Ancak yan etkileri nedeniyle kullanımları kısıtlıdır ¹¹⁶.

-Melatonin: Özellikle sirkadiyen ritim ve ağrı üzerine etkili, epifiz bezinden salgılanan bir hormondur. Melatonin; TNF-alfa IL-1B de dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin up-regülasyonunu azaltır ve inducible NO synthase (İNOS) aktivitesini inhibe eder, GABA ve opioidlerin etkilerini artırır. Serebral arterlerde CGRP'nin indüklediği vazodilatasyonu inhibe ederek ağrının oluşmasını engeller ^{117 118}.

Son dönemlerde epizodik, kronik ve MM tedavisinde yan etki oluşturmaması nedeniyle önem kazanmaktadır. Migren baş ağrısına sıklıkla eşlik eden depresyon ve insomni üzerine de oldukça etkili bulunmuştur ¹¹⁹.

-Bromokriptin (Dopamin agonisti): Dopamin agonistleri ile yapılan çalışmalar yetersiz olsa da 2.5 mg 3x1 pozolojisi dirençli MM tedavisinde kullanılabilir ¹²⁰.

-Vitaminler: Vitamin E'nin uzun dönem profilakside etkili olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur ¹²¹.

3.4. CERRAHİ SEÇENEĞİ

Histerektomi; migren riskini arttırması nedeniyle tedavi için iyi bir seçenek değildir. Jinekolojik nedenlerle yapıldığında ise migren profilaksisi amacıyla transdermal östrojen replasman tedavisi gerekir ¹²².

3.5. FARMAKOLOJİK OLMAYAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

MM diğer migren atakları gibi; uyku düzensizlikleri, anksiyete, oral kontraseptif kullanımı, hava şartları, alkol, bazı besinler ve kokular, parlak ışıklar gibi dış etkenlerle tetiklenebilir. Bu nedenle öncelikle tetikleyici ajanlardan kaçınmak gerekir.

-Vagus siniri stimülasyonu: Non-invaziv olması nedeniyle profilaksi tedavisinde tercih edilebildiği gösterilmiştir ¹²³.

-Akupunktur: Çin'de yaygın olarak kullanılmaktadır ancak Amerikan Başağrısı Derneği plasebo sorunu nedenleriyle kontrollü akupunktur çalışmaları için yeni yöntemler geliştirme gereğini vurgulamıştır ^{124 125}.

4. PERİMENOPAZAL DÖNEMDE MİGREN

Perimenopozal geçiş, östrojen seviyelerindeki dalgalanmalar nedeniyle geçici olarak başağrısının kötüleşmesine neden olabilir. Düzensiz sikluslar ise profilaksi tedavisini zorlaştıran en önemli sebeptir.

Perimenopozal dönemde gelişen vazomotor semptomlar hormon replasman tedavisiyle geriler. Ancak oral östrojen, migreni daha da şiddetlendirebilir ¹²². Vazomotor semptomlar için östrojenin kontraendike olduğu durumlarda; paroksetin 7.5 mg FDA tarafından onaylanmıştır. Gabapentin de benzer şekilde etkili bulunmuştur ^{102 126}.

Histerektomisi olmayan kadınlar için ise progestin ile endometrial koruma gereklidir. Sürekli progestin, intrauterin levonorgestrel sistemi hariç, yalnızca menopoza sonrası kullanım için onaylıdır. Bu yöntem; düşük sistemik absorpsiyonlu progestinleri doğrudan endometriuma iletme avantajına sahiptir ¹²⁷.

5. GEBELİK VE MİGREN

Gebelik sırasındaki hormonal değişiklikler, stres, bozulmuş uyku, bulantı ve dehidratasyon migreni etkileyebilir. 1.trimesterde östrojen seviyesinin progesterona göre düşük olması migren ataklarını kötüleştirebilirken, 2. ve 3. trimesterde her iki hormonun artması koruyuculuğu sağlar. ¹²⁸.

Uzamış migren atakları olan, bulantı, kusma ve sonrasında dehidratasyon geliştiren gebelerde tedavi gerekir. İlk trimesterde düşük doz kafein ve asetaminofen atak tedavisinde güvenli bulunmuştur ¹²⁹. İlk trimesterde göreceli güvenilir bulunan NSAİİ'ler son trimesterde duktus arteriyozusun erken

kapanması, bozulmuş renal fonksiyon, serebral palsy, neonatal intraventriküler hemoraji nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

Meperidin ve morfin gibi narkotikler ise; üçüncü trimester hariç, güvenle kullanılabilir ancak tavsiye edilmezler.

Çoğunlukla migren ataklarında intravenöz hidrasyon ve antiemetikler işe yarar. Supozituar formda kullanılan proklorperazin, metoklopramid ve prometazin de güvenlidir.

Migren durumunda olan gebelerde prednizolon deksametazona tercih edilir, çünkü deksametazon plasentadan kolaylıkla geçebilir. Klasik tedavide kullanılan triptanlar, ergot türevleri ve aspirin de gebelerde kullanılabilir ancak yakın monitörizasyon gerekir. Yapılan birkaç çalışmada triptanın indüklediği spontan abortus vakalarına da rastlanmıştır^{130 131}

Profilaksi için beta blokerler yaygın olarak kullanılan birinci basamak ajanlardır. Ancak intrauterin gelişme geriliği ve erken doğum riski nedeniyle üçüncü trimesterde kesilmesi önerilmektedir^{130 132}.

6. LAKTASYON VE MİGREN

Östrojen düşüşünün en yüksek olduğu postpartum dönemde migren riski özellikle özgeçmişinde ve ailesinde migren öyküsü olan kadınlarda 3-6. günler arasında en fazladır¹²⁸.

Laktasyon sırasında akut migren ilaçlarının güvenlik düzeyi incelendiğinde; düşük doz aspirin, ibuprofen, asetaminofen, kafein, metoklopramid, eletriptan ve sumatriptan kullanılabilir. Profilaksi tedavisinde ise en güvenilir ilaç magnezyum ve beta-blokerlerdir^{133 134}.

Emziren anneler için ilaç aldıktan 4-6 saat sonra anne sütünün pompalanması ve boşaltılması ek güvence sağlar. Triptanlar 8 saat sonra süttten atılabilir, bu nedenle sütün boşaltılması ve emzirmeye 24 saat ara verilmesi önerilir. Yüksek doz aspirin, atenolol, nadolol, sinnarizin, flunarizin,

ergotamin, metiserjid ve pizotifen laktasyondaki anneler için kontraendikedir

133 135

SONUÇ OLARAK;

Migren hastalarında menstrüasyon düzeninin eşlik edip etmediği sorgulanmalıdır. MM düşünülen hastanın tedavisinin normal migren hastalarından daha özellikli olduğu bilinmeli ve böylelikle klasik migrenden farklı tedavi seçenekleri düşünülmelidir.



III. GEREÇ VE YÖNTEM

Celal Bayar Üniversitesi Nöroloji- Başağrısı polikliniğine başvuran MİM ve/veya PMM tanısı alan 52 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Komitesi 85252386-050.04.04 numaralı kararı ile çalışmamız için etik kurul onayı alındı.

1. Araştırma Grubu:

Celal Bayar Üniversitesi Nöroloji- Başağrısı polikliniğine başvuran ICHD-3'e göre MM kriterini karşılayan 52 hasta alındı. Olgular başağrısı polikliniğine geldikleri gün değerlendirildi. Hastalara herhangi bir bedensel, ruhsal zararı yoktur. Başağrısı dosyasında yer alan sorulara göre başağrıları değerlendirildi.

Başağrısı dosyasında;

-Hastanın demografik özellikleri

-Özgeçmişi (kaza, ateroskleroz öyküsü, geçici iskemik atak, iskemik inme, DM, HT, koroner arter hastalığı)

-Soygeçmişi

-Alışkanlıkları (sigara, alkol)

-Menstrüasyon başlangıç yaşı

-MM başlangıç zamanı

-Basağrısının gün içindeki seyri (açlıkla belirginleşen, sabahları belirginleşen, akşamları belirginleşen, gün içinde aynı, egzersizle artan, gülmekle artan, öksürükle artan, ıkmayla artan)

-Baş ağrısının lokalizasyonu (unilateral, bilateral, jeneralize, vertekste, frontotemporal bileşkede, suboksipital, perioküler)

-Baş ağrısı tetikleyicileri (emosyonel stres, fiziksel aktivite, menstrüel siklusla ilişkisi, mevsimsel ilişkisi, alkol, açlık, pozisyon değışikliğı, koku)

-Baş ağrısının özellikleri (delici-batıcı, alında, künt, sıkıştırıcı, zonklayıcı, şimşek çakar tarzda, ani başlangıç)

-Baş ağrısına eşlik eden semptomları (bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi, dizziness, uyku düzensizliğı, vertigo, osmofobi, allodini)

-Aura varlığı/varsa özellikleri (görsel, motor, gastrointestinal)

-Baş ağrısının varsa prodromal özellikleri (psişik, motor, gastrointestinal)

-Baş ağrısının varsa postdromal özellikleri (hiperaktivite, hipoaktivite, depresyon, iştah artışı, esneme atakları, yorgunluk)

-Baş ağrısının haftada kaç gün olduğı/ kaç saat sürdüğü

-Baş ağrısı şiddetinin VAS ile değ erlendirilmesi (VAS ile baş ağrısının şiddetinin değ erlendirilmesi ve takipte kullanılması açısından bakılmaktadır)

-Baş ağrısının yaşam kalitesi üzerindeki etkisini görmek için HİT-6 ve MIDAS testleri de değ erlendirilmesi

-İlaçsız atak süresi

-Atak ya da profilaksi için daha önce kullandığı ilaçlar

-KOK kullanımı varsa baş ağrısına olan etkisi ile ilgili olarak sorular mevcuttu. Baş ağrısı yakınması ile gelen tüm hastalara belirtilen tüm sorular sorulmakta ve ayrıntılı olarak kaydedilmektedir.

Migren hastalarında rutin biyokimya (açlık kan şekeri, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, tiroid fonksiyon testleri, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin), hemogram Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında rutin olarak yapılmaktadır. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ilaç başlanacak hastaların tedavi seçeneğı ve takibinde değ erlidir. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda; migren baş ağrısının arttırabildiğı için demir tedavisi yapılması önemlidir.

Tiroid hormon bozuklukları menstrüel siklusu bozabilir. Bu nedenle hipo ve hipertiroidisi olan hastalara replasman tedavileri yapılmış, ancak hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Bu hastalarda tek taraflı baş ağrısı ile migreni taklit edebilen sekonder baş ağrılarını ekarte etmek için kraniyal MR çekimi rutin olarak yapılmaktadır. Kraniyal MR çekimi yapılamayan hastalarda beyin BT çekilmektedir. Sürekli aynı tarafta olan baş ağrıları vasküler (Arteriyovenöz malformasyon, anevrizma) nedenlere bağlı olabildiği için MR-Anjiyografi gerekli görülen hastalardan istenmiştir.

Depresyon ve anksiyete bozuklukları olan migren hastalarını belirlemek için Beck Depresyon ve Beck Anksiyete ölçekleri polikliniğimizde rutin olarak yapılmaktadır. Depresyon ve anksiyetesi olan hastalarda anksiyolitik ve antidepresan kullanımı, baş ağrısı sıklığını ve şiddetini azaltabileceğinden bu ilaçları kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların kullandıkları ilaçlar ve kullanım süresi, atak süresi, tedaviden fayda görmesi baş ağrısı ölçekleriyle değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamıza alınan hastalar dahil edilme ve dışlama kriterleri göz önünde bulunarak alındı;

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:

- Pür menstrüel ya da menstrüasyonla ilişkili migren tanısı alması
- Düzenli menstrüel sikluslarının olması
- Migren atak başlangıcının öngörülebilir olması
- Bilgilendirme sonrası ilacını kullanmayı kabul eden hastalar

DIŞLAMA KRİTERLERİ:

-Kronik migren, gerilim tipi baş ağrısı, küme tipi baş ağrısı ve diğer primer baş ağrıları olanlar

- Sekonder baş ağrısı olanlar
- Diğer nörolojik hastalıkları olanlar

- Otolaringolojik ve intrakranyal başağrısına sekonder başağrısı olanlar
- Kombine oral kontraseptif veya diğer ekzojen hormon tedavileri alanlar
- Laktasyon ve gebelik döneminde olanlar
- Beck Anksiyete ve Beck Depresyon testlerine göre orta ve yüksek düzeyde depresyonu ve anksiyetesi olanlar

Tedaviye uygun hastalar dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun olarak belirlendi. 52 hasta başağrısı polikliniği kontrolünde rutin olarak başağrısı günlükleri ile tedavi öncesi başağrısı skalası VAS ile şiddeti HIT ve MIDAS ölçekleriyle de günlük yaşama olan etkileri değerlendirildi. Daha sonra bu hastalara menstrüasyon kanamasından 2 gün önce başlamak üzere totalde 5 gün asetazolamid 250 mg 2x1 tedavisi başlandı. 3 ay sonra ilaç etkisini değerlendirmek amacıyla yeniden VAS, HIT-6 ve MIDAS ölçekleri kullanıldı. İlaça bağlı yan etkilerin gelişimi açısından karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolit ve hemogram bakışı istendi. Yan etki gelişip gelişmediği (parestezi, sersemlik, ağız kuruluğu, çok idrara çıkma, yorgunluk, iştah kaybı, tat almada bozukluk ve bulantı) sorgulandı. Parestezi olan hastalara oral potasyum sitrat + potasyum bikarbonat tablet eklendi.

2. Onam ve Bilgilendirme:

Çalışmaya katılan tüm katılımcılar Celal Bayar Üniversitesi Nöroloji-Başağrısı polikliniğine başvuran ya da serviste yatarak takip edilen hastalardı. Başağrısı polikliniğine başvuran hastalara hazırlanan başağrısı dosyasında; kayıtlı olan nörolojik muayene, tetkik ve tedaviler mevcuttu. İlaç başlamadan önce her hastaya rutin ilaçla ilişkili bilgi verildi. Retrospektif dosya taraması için hastalardan özel bir izin ve onam formu alınmasına gerek duyulmadı.

3. Hastaların Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçekler:

VAS Skoru Ölçeği: (Ek-1)

VAS skoru; nesnel ve ölçülebilir bir değerlendirmeye imkân tanıyan bir ölçektir. Baş ağrısının şiddetinin değerlendirilmesi ve takibinde kullanılır. Geçerlilik ve güvenilirliği yapılan bu ölçek 10 cm. uzunluğunda olup, vertikal veya horizontal hat üzerinde iki ucu farklı olarak isimlendirilmiştir (0=ağrı yok, 10= en şiddetli ağrı). Hastadan, bu hat üzerinde kendisinin hissettiği ağrı şiddetine karşılık gelen bir noktayı işaretlemesi istenir. İşaret konulan nokta ile hattın en düşük ucu (0=ağrı yok) arasındaki mesafe santimetre olarak ölçülmekte ve bulunan sayısal değer hastanın ağrı şiddetini göstermektedir. Bu skala ile tedavi öncesi ve sonrasında hastaların baş ağrılarının şiddetinde değişiklik olup olmadığı ve dolayısı ile tedaviye yanıtı değerlendirilmeye çalışıldı.

VAS (vizüel analog ağrı skalası) (Visuel Analog Pain Scale)

0 -----5----- 10

(Bir ucunda ağrısızlık diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrıyı yazan 10 cm'lik bir cetvel üzerinde hasta kendi ağrısını işaretler) ¹³⁶.

Baş ağrısı Etki Testi (HIT)-6 Skoru: (Ek-2)

Yaşam kalitesini değerlendirmek ve takipte kullanılması açısından değerlidir. Altı soruluk, baş ağrısına özel bir yaşam kalitesi ölçümüdür. Hastanın baş ağrısına bağlı olarak neler hissettiğini ve neleri yapamadığını tanımlaması ve anlatmasına yardımcı olmak üzere hazırlanmıştır ¹³⁷. Bu form, ağrı şiddetini, iş ve boş zaman etkinlik kaybını, yorgunluk, bilişsel özellikleri sorgulamak ve baş ağrısının kişinin günlük aktivitelerini etkileme durumunu belirlemek amacıyla uygulanmaktadır. Baş ağrısına bağlı olarak ortaya çıkan sorunları geniş bir çerçevede değerlendirmektedir. Hastanın bildirimlerine dayanarak, migren ve baş ağrısı ile ilgili nicel bilgi elde edilmesini sağlamaktadır. Bu test, nöroloji ve genel sağlık dallarından baş ağrıları

konusunda uzman olan uluslararası bir doktor grubu ile SF–36 sağlık değerlendirme testini hazırlayan psikometri uzmanlarının işbirliği ile hazırlanmıştır ¹³⁸.

HIT ölçeğinde yöneltilen sorular şunlardır:

1. Baş ağrınız olduğunda hangi sıklıkta ciddi bir ağrı duyarsınız?
2. Baş ağrılarınız ev işleri, iş yaşamı, okul ve sosyal etkinlikler gibi günlük olağan faaliyetleri yürütme becerinizi ne sıklıkta kısıtlar?
3. Baş ağrınız olduğunda, ne sıklıkta uzanıp dinlenme isteği duyarsınız?
4. Geçtiğimiz 4 hafta boyunca ne sıklıkla kendinizi, baş ağrılarınıza bağlı olarak işinizi ya da gündelik faaliyetlerinizi yürütemeyecek kadar yorgun hissettiniz?
5. Geçtiğimiz 4 hafta boyunca ne sıklıkla baş ağrılarınız nedeniyle kendinizi bıkkın ve tedirgin hissettiniz?
6. Geçtiğimiz 4 hafta boyunca baş ağrılarınız işinize ya da gündelik faaliyetlerinize yoğunlaşma becerinizi ne sıklıkta kısıtladı?

Her soruya, hiçbir zaman (6 puan), nadiren (8 puan), bazen (10 puan), çoğunlukla (11 puan) veya her zaman (13 puan) şeklinde puan verilir. Baş ağrısının hasta üzerindeki etkisi için toplam skor bulunur. Puan ile etkilenme düzeyi doğru orantılıdır. Skorlar en az 36 ile en çok 78 arasında değişir ve aşağıdaki şekilde derecelendirilir ^{139 140}.

49 veya daha düşük puan: Baş ağrıları hastanın yaşamını çok az etkiliyor veya etkilemiyor.

50-55 arası puan: Baş ağrıları hastanın yaşamını biraz etkiliyor.

56-59 arası puan: Baş ağrıları hastanın yaşamını önemli bir şekilde etkiliyor.

60 veya daha fazla puan: Baş ağrıları hastanın yaşamını son derece fazla etkiliyor.

HIT-6 testinin Türkiye'de güvenilirlik ve geçerlilik çalışması 2020 senesinde Aynur Özge ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ¹⁴¹.

Migrene Bağlı Yeti Kaybı Değerlendirme Ölçeği (MIDAS):(Ek-3)

MIDAS, başağrısı ile ilişkili yeti yitimini ölçmek ve migrenin fonksiyonel sonuçları hakkında hasta doktor iletişimini geliştirmek amacıyla geliştirilen, güvenilirlik ve geçerliliği gösterilmiş bir ölçektir. Hastalara başağrılarının ciddiyetini objektif ve kantitatif olarak ifade etmeyi, doktorlara ise migrenin şiddetini ve tedaviye ihtiyacı olup olmadığını göstermeye yardımcı olmaktadır

136 142

Türkçeye çevrilerek geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmış olan MIDAS, son 3 ay içindeki tüm aktivite alanlarında migren özürölülüğünü belirleyen ve hastalar tarafından doldurulan bir testtir ¹⁴³.

MIDAS anketinde aşağıdaki sorular sorgulanır:

1. Son 3 ay içinde başağrılarını nedeniyle kaç gün işe veya okula gidemediniz?
2. Son 3 ay içinde başağrılarını nedeniyle işteki veya okuldaki verimliliğiniz yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir?
3. Son 3 ay içinde başağrılarını nedeniyle kaç gün ev işlerini yapamadınız?
4. Son 3 ay içinde başağrılarını nedeniyle ev işlerindeki verimliliğiniz yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir?
5. Son 3 ay içinde başağrılarını 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 başağrınız oldu?

B. 0-10 arasında değişen bir ölçekte başağrılarınızın ortalama şiddeti nedir?

Hastaların verdikleri cevap doğrultusunda MIDAS skorları hesaplanarak migren atağının hastada oluşturduğu iş gücü kaybı ve ağrılı günlerin sıklığı saptanarak böylelikle tedavi öncesi ve sonrası ağrı şiddeti ve sıklığı ile migrene bağlı iş gücü kaybı durumları değerlendirilir.

Hastanın MIDAS 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 olduğunu,

21 ve üzerindeki puan (IV. Derece) ise ağır kısıtlılık olduğunu göstermektedir.

Beck Depresyon Ölçeği: (Ek-4)

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) 1961 yılında Beck ve arkadaşları tarafından depresif belirtilerin derecesini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir ¹⁴⁴. Türkiye’de geçerlilik ve güvenirlik çalışması 1988 yılında Hisli ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. BDÖ her yanıtı 0-3 arasında puanlanan ve toplam 21 sorudan oluşan bir ölçektir. Buna göre ölçeğin toplam puanı 0-63 arasında değişmektedir. Kesme noktası olarak 17 ve üzeri kabul edildiğinde ölçeğin tedavi gerektiren depresyonu öngörmedeki duyarlılığının % 90 üzerinde olduğu bulunmuştur.¹⁴⁵

Test 21 sorudan oluşmaktadır. En yüksek puan 63’tür.

0-9 puan : Minimal depresyon

10-16 puan: Hafif depresyon

17-29 puan : Orta depresyon

30-63 puan : Şiddetli depresyon olarak değerlendirilir.

Beck Anksiyete Ölçeği: (Ek-5)

Aaron Beck tarafından 21 sorudan oluşan ölçek, 12 yaş ve üzeri bireylerin kaygı (anksiyete) düzeyini belirtmek amacıyla kullanılır ¹⁴⁶. 0 puan hiç, 1 puan hafif, 2 puan orta ve 3 puan ciddi cevaplarını temsil etmektedir. Testin yapıldığı gün dahil olmak üzere son 7 gün içerisinde aşağıdaki belirtilerden hangilerinin

rahatsız ettiği sorulur. İşaretlenen şıkların puanları toplanır ve değeriendirme bu puana göre yapılır.

0-8 puan: Normal

8– 15 puan = Hafif düzeyde anksiyete

16-25 puan = Orta düzeyde anksiyete

26-63 puan = Şiddetli düzeyde anksiyete



IV. BULGULAR

Veri Analizi:

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Gruplara göre parametrelerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için Bağımsız iki örnek t testi ve normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Zamana göre değişimlerin incelenmesinde normal dağılım gösteren veriler için Eşli iki örnek t testi ve normal dağılmayan veriler için Wilcoxon testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson korelasyon katsayısı ve normal dağılmayan verilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Grup, zaman ana etkilerinin ve etkileşimlerinin VAS, MIDAS ve HIT parametreler üzerindeki etkisi Univariate yöntemi ile analizi ile incelendi. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama $\pm$ s. sapma ve ortanca (minimum - maksimum) şeklinde, kategorik veriler için frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

1. Demografik veriler:

Bu çalışmada, Uluslararası Baş ağrısı Topluluğunun ICHD -3 kriterlerine göre menstrüel migren tanısı almış yaşları 20 ile 44 arasında değişen ve tedavide asetazolamid kullanan 52 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Tablo 1: Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Sıklık ve Yüzdelik Oranları

	Sıklık	Yüzde
PMM	26	50
MİM	26	50
Toplam	52	100

(Ki-Kare testi)

52 MM hastasının migren çeşidi gruplaması yapıldığında; hastaların 26'sı (%50) PMM ve diğer 26'sı (%50) MİM'di (Tablo 1).

Tablo 2: Demografik Verilerin Toplu Dağılımı

	PMM	MİM	Total
Polikliniğe başvuru yaşı (yıl)	34,7 ± 7,3 (20 - 44)	32,6 ± 6,5 (23 - 43)	33,7 ± 6,9 (20 - 44)
Migren başlangıç Yaşı (yıl)	27,3 ± 8,8 (12 - 39)	25,6 ± 6,8 (14 - 39)	26,5 ± 7,8 (12 - 39)
Menstrüasyon Başlangıç Yaşı (yıl)	13,4 ± 1,3 (11 - 16)	13,6 ± 1,4 (12 - 16)	13,5 ± 1,3 (11 - 16)

(Student T testi)

Demografik verilere bakıldığında hastaların polikliniğe başvuru yaşı ($p=0,273$), MM başlangıç yaşı ($p=0,441$) ve menstrüasyon başlangıç yaşı ($p=0,529$) gruplar arasında (PMM- MİM) farklılık göstermemiştir (Tablo 2).

Tablo 3: Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Vücut Kitle İndeksi Dağılımı

		PMM	MİM	Total
Vücut Kitlesi (kg/m²)	18.5-24.9	16 (%61,5)	16 (%61,5)	32 (%61,5)
	25-29.9	9 (%34,6)	6 (%23,1)	15 (%28,8)
	30-34.9	1 (%3,8)	3 (%11,5)	4 (%7,7)
	35 ve üzeri	0(%0)	1 (%3,8)	1 (%1,9)
Total		26 (%100)	26 (%100)	52 (%100)

(Ki-Kare Testi)

Demografik veriler incelendiğinde hastaların %61,5'i normal VKİ'ne sahip olup, hasta grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,457$) (Tablo 3).

Tablo 4: Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Eğitim Durumu

		PMM	MİM	Total
Eğitim Durumu	İlkokul	5 (%19,2)	4 (%15,3)	9 (%17,3)
	Ortaokul	0(%0)	2 (%7,7)	2 (%3,8)
	Lise	4 (%15,4)	6 (%23,1)	10 (%19,2)
	Lisans	8 (%30,8)	8 (%30,8)	16 (%30,8)
	Yüksek Lisans	9 (%34,6)	6 (%23,1)	15 (%28,8)
Total		26 (%100)	26 (%100)	52 (%100)

(Ki-kare testi)

Eğitim durumu gruplar arasında anlamlılık göstermemiştir ($p=0,480$) (Tablo 4).

Tablo 5: Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Başağrısı Seyri

		PMM	MİM	Total
Başağrısı Seyri	Açlıkla Belirgin	13 (%50)	13 (%50)	26 (%50)
	Akşamları Belirgin	11 (%42,3)	10 (%38,5)	21 (%40,9)
	Egzersizle Belirgin	6 (%23,1)	10 (%38,5)	16 (%30,8)
	Gülmekle Belirgin	3 (%11,5)	4 (%15,4)	7 (%13,5)
	Gün İçinde Aynı	14 (%53,8)	10 (%38,5)	24 (%46,2)
	İkınmakla Belirgin	4 (%15,4)	7 (%26,9)	11 (%21,2)
	Sabahları Belirgin	4 (%15,4)	8 (%30,8)	12 (%23,1)
	Öksürmekle Belirgin	6 (%23,1)	6 (%23,1)	12 (%23,1)

(Ki-Kare Testi)

Başağırsı seyri özellikleri hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,681$). Hastaların başağırsıları en sık açlıkla belirlidir ve gün içerisinde başağırsı şiddetinde değışiklik yoktur (Tablo 5).

Tablo 6: Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Başağırsı Tetikleyicileri

		PMM	MİM	Total
Başağırsı Tetikleyicileri	Stres	22 (%84,6)	24 (%92,3)	46 (%88,5)
	Yorgunluk	21 (%80,8)	25 (%96,2)	46 (%88,5)
	Mevsimsel İlişki	9 (%34,6)	8 (%30,8)	17 (%32,7)
	Alkol	6 (%23,1)	9 (%34,6)	15 (%28,8)
	Açlık	9 (%34,6)	8 (%30,8)	17 (%32,7)
	Koku	12 (%46,2)	18 (%69,2)	30 (%57,7)
	Yüksek Ses	12 (%46,2)	15 (%57,7)	27 (%51,9)
	Yüksek Işık	10 (%34,6)	10 (%42,3)	20 (%38,5)

(Ki-Kare Testi)

Başağırsı tetikleyicileri hasta grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir ($p=0,173$). En sık tetikleyiciler; stres ve yorgunluk olarak gözlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 7: Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Başağırsı Özellikleri

		PMM	MİM	Total
Başağırsı Özellikleri	Delici-Batıcı	6 (%23,1)	2 (%7,7)	8 (%15,4)
	Alında	3 (%11,5)	1 (%3,8)	4 (%7,7)
	Künt	2 (%7,7)	1 (%3,8)	3 (%5,8)
	Sıkıştırıcı	1 (%3,8)	1 (%3,8)	2 (%3,8)
	Zonklayıcı	21 (%80,8)	22 (%84,6)	43 (%82,7)
	Şimşek Çakar Tarzda	0 (%0)	1 (%3,8)	1 (%1,9)
	Ani	3 (%11,5)	0 (%0)	3 (%5,8)

(Ki-Kare Testi)

Başağrısı özellikleri hasta grupları arasında fark göstermemiştir ($p=0,321$) ancak her iki hasta grubunda zonklayıcı özellik en sık olarak gözlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 8: Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Başağrısının Lokalizasyonu

		PMM	MİM	Total
Lokalizasyonu	Unilateral	20 (%76,9)	18 (%69,2)	38 (%73,1)
	Bilateral	5 (%19,2)	4 (%15,4)	9 (%17,3)
	Jeneralize	3 (%11,5)	5 (%19,2)	8 (%15,4)
	Vertekste	6 (%23,1)	10 (%38,5)	16 (%30,8)
	Frontotemporal bileşkede	13 (%50)	8 (%30,8)	21 (%40,4)
	Suboksipital	3 (%11,5)	4 (%15,4)	7 (%13,5)
	Perioküler	4 (%15,4)	2 (%7,7)	6 (%11,5)

(Ki-Kare Testi)

Başağrısı lokalizasyonunda hasta grupları arasında fark göstermemiştir ($p=0,602$). Her iki grupta en sık unilateral lokalizasyon saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 9: Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Başağrısı Prodromal Özellikleri

		PMM	MİM	Total
Prodromal Özellikler	Yok	9 (%34,6)	16 (%64)	25 (%49)
	Psişik	13 (%50)	6 (%24)	19 (%37,3)
	Motor	4 (%15,4)	2 (%8)	6 (%11,8)
	Gastrointestinal	8 (%30,8)	3 (%12)	11 (%21,5)

(Ki-Kare Testi)

Baş ağrısı prodromal özellikleri hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,246$) (Tablo 9).

Tablo 10: Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Başağrısı Postdromal Özellikleri

		PMM	MİM	Total
Postdromal Özellikler	Hiperaktivite	3 (%13)	5 (%20,8)	8 (%17)
	Hipoaktivite	6 (%26,1)	7 (%29,2)	13 (%27,7)
	Depresyon	3 (%13)	4 (%16,7)	7 (%14,9)
	İştah Artışı	4 (%17,4)	6 (%25)	10 (%21,3)
	Esneyme Atakları	5 (%21,7)	4 (%16,7)	9 (%19,1)
	Yorgunluk	17 (%73,9)	18 (%75)	35 (%75,4)

(Ki-Kare Testi)

Baş ağrısı postdromal özellikleri hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,972$). Her iki grupta da görülen en sık postdromal özellik yorgunluk, ikinci sıklıkta hipoaktivite olduğu gözlenmiştir (Tablo 10).

Tablo 11: Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Başağrısına Eşlik Eden Semptomlar

		PMM	MİM	Total
Eşlik Eden Semptomlar	Bulantı	22 (%85)	21 (%85)	43 (%82)
	Kusma	7 (%27)	12 (%46)	19 (%36)
	Fotofobi	22 (%85)	23 (%88)	45 (%86)
	Fonofobi	22 (%85)	23 (%88)	45 (%86)
	Dizziness	14 (%54)	20 (%77)	34 (%65)
	Vertigo	5 (%19)	5 (%19)	10 (%19)
	Allodini	12 (%46)	12 (%46)	24 (%46)
	Tinnitus	2 (%7,7)	6 (%23)	8 (%15)

(Ki-Kare Testi)

Baş ağrısına eşlik eden semptomlar her iki hasta grubunda anlamlı farklılık göstermemiştir ($p= 0,988$). Ancak her iki grupta da baş ağrısına en sık eşlik eden semptomlar; bulantı, fotofobi ve fonofobi olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 11).

Tablo 12: Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Migren Çeşidinin Belirlenmesi

	PMM	MİM	Total
Auralı Migren	5(%19,2)	5(%19,2)	10(%19,2)
Aurasız Migren	21(%80,8)	21(80,8)	42(%80,8)
Toplam	26(%100)	26(%100)	52(%100)

(Ki-Kare testi)

Her iki hasta grubunda migren başağrısı çeşidine göre anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak her iki grupta da aurasız migren daha sıktır ($p=1,000$) (Tablo 12).

Tablo 13: Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Sigara Kullanım Miktarının Dağılımı

	PMM	MİM	Total
0 Paket yıl	16 (%61,5)	16 (%61,5)	32 (%61,5)
<10 Paket yıl	4 (%15,4)	8 (%30,8)	12 (%23,1)
10-20 Paket yıl	3 (%11,5)	1 (%3,8)	4 (%7,7)
20-30 Paket yıl	3 (%11,5)	1 (%3,8)	4 (%7,7)
Toplam Olgu Sayısı	26 (%100)	26 (%100)	52 (%100)

(Ki-Kare testi)

Sigara kullanımı hasta grupları arasında fark göstermemiştir ancak 10 paket yıl altı sigara içiciliği her iki grupta da daha sıktır ($p=0,343$) (Tablo 13).

Tablo 14: Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Alkol Kullanım Miktarının Dağılımı

	PMM	MİM	Total
<0 Bira-Kadeh	16(%61,5)	15(%57,7)	31(%59,6)
0-5 Bira-Kadeh Arası	10(%38,5)	9(%34,6)	19(%36,5)
5-10 Bira-Kadeh Arası	0(%0)	1(%3,8)	1(%1,9)
10'dan Fazla Bira-Kadeh	0(%0)	1(%3,8)	1(%1,9)
Toplam Olgu Sayısı	26(%100)	26(%100)	52(%100)

(Ki-Kare testi)

Alkol kullanımında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,555$) (Tablo 14).

Tablo 15: Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Özgeçmiş Özellikleri

	PMM	MİM	Total
Hipertansiyon	1 (%3,8)	1 (%3,8)	2 (%3,8)
Diyabetes Mellitus	1 (%3,8)	2 (%7,6)	3 (%5,7)
Hiperkolesterolemi	1 (%3,8)	0(%0)	1 (%1,9)
Depresyon-Anksiyete	2 (%7,6)	2 (%7,6)	4 (%7,6)
Malignite	0(%0)	1 (%3,8)	1 (%1,9)
KOK Kullanımı	7 (%26)	2 (%7,6)	9 (%17,1)
Polikistik Over Sendromu	3 (%11,4)	2 (%7,6)	5 (%9,5)
Guatr	2 (%7,6)	1 (%3,8)	3 (%5,7)
Hiçbir Hastalık Yok	9 (%34,2)	13 (%50)	21 (%40)

(Ki-Kare Testi)

Hastaların özgeçmiş özelliklerine bakıldığında her iki grupta da hiçbir hastalığın eşlik etmediği grup en sıktı. OKS kullanımı ise ikinci sıklıktaydı (Tablo 15).

Tablo 16: Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Soygeçmiş Özellikleri

	PMM	MİM	Total
Hipertansiyon	14 (%53,2)	14 (%53,2)	28 (%53,2)
Diyabetes Mellitus	8 (%30,4)	10 (%38)	18 (%34,2)
Hiperkolesterolemi	1 (%3,8)	0(%0)	1 (%1,9)
Koroner Arter Hastalığı	6 (%22,8)	7 (%26,6)	13 (%24,7)
Malignite	5 (%19)	4 (%15,2)	9 (%17,1)
Migren/Baş ağrısı	7 (%26,6)	9 (%34,2)	16 (%30,4)
Demans	0(%0)	1 (%3,8)	1 (%1,9)
Guatr	1 (%3,8)	1 (%3,8)	2 (%3,8)
Menstrüel Migren	9 (%34,6)	13 (%50)	22 (%42,3)

(Ki-Kare Testi)

Hastaların soygeçmiş özelliklerine bakıldığında her iki grupta da HT en sık özellik olarak gözlenmiştir. Ailede MM öyküsüne bakıldığında ise gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,262$) (Tablo 16).

Tablo 17: KOK Kullanımının Menstrüel Migren Şiddeti (VAS skoru) ile ilişkisi

		PMM	MİM	Toplam
KOK Öncesi VAS	Ort. $\pm$ SS/ (Min-Maks.)	1,8 $\pm$ 4/ (0 - 9)	2,5 $\pm$ 3,5/ (0 - 5)	2 $\pm$ 3,6/ (0 - 9)
KOK Sonrası VAS	Ort. $\pm$ SS/ (Min-Maks.)	7 $\pm$ 1/ (6 - 8)	9 $\pm$ 0/ (9 - 9)	7,6 $\pm$ 1,3/ (6 - 9)

KOK kullanımı öncesi ve sonrası VAS ile ilişkisi tabloda belirtilmiş olup gruplar arasında gözlem sayısı az olduğu için karşılaştırma yapılamamıştır (Tablo 17).

Tablo 18: Menstrüel Migrenin Başlangıç Zamanı (Yıl) İle Atak/Gün Sayısı ilişkisi

		Atak Sıklığı/Ayda Gün Sayısı
Menstrüel Migrenin	R	0,127
Başlangıç Zamanı (Yıl)	P	0,369

(Pearson testi, r: Pearson korelasyon katsayısı)

Menstrüel migrenin başlangıç zamanı (yıl) ile MM sıklığı (ayda/gün sayısı) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,050$) (Tablo 18).

Tablo 19: Menstrüasyon Başlangıç Yaşının ve Menstrüel Migrenin Başlangıç Zamanının Atak Başlangıcında Baş ağrısı Şiddeti (VAS) ile ilişkisi

		Atak başlangıcındaki VAS skoru
Menstrüasyon	R	-0,098
Başlangıç Yaşı	P	0,488
Menstrüel Migrenin	R	-0,123
^x Başlangıç Zamanı (Yıl)	p	0,386

(Pearson testi, r: Pearson korelasyon katsayısı)

Her iki değişkenin baş ağrısı şiddeti ile ilişkisi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,050$) (Tablo 19).

Hastalar tedavi gruplarına göre 4 dönemde değerlendirildi. Akut dönem, kısa dönem profilaksi, uzun dönem profilaksi ve diazomid kullanımıdır. Akut

dönemde kullanılan ilaçlar; deksketoprofen, diklofenak, flurbiprofen, frovatriptan, naproksen, parasetamol, eletriptan ve ergotamindir. Kısa dönem profilakside kullanılan ilaçlar; eletriptan, frovatriptan ve naproksendir..Uzun dönem profilakside kullanılan ilaçlar; duloksetin, fluoksetin, topiramet, amitriptilin, flunarizin, sertralindir.

Tablo 20: Atak Tedavisinde Kullanılan İlaçlara Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

	PMM	MİM	Toplam
Deksketoprofen	9(%36)	8(%33,3)	17(%34,7)
Diklofenak	4(%16)	6(%25)	10(%20,4)
Flurbiprofen	8(%32)	5(%20,8)	13(%26,5)
Frovatriptan	1(%4)	2(%8,3)	3(%6,1)
Naproksen	8(%32)	7(%29,2)	15(%30,6)
Parasetamol	5(%20)	8(%33,3)	13(%26,5)
Eletriptan	2(%8)	2(%8,3)	4(%8,13)
Ergotamin	0(%)	1(%4,2)	1(%2)

(Ki-kare testi)

Gruplara göre atak tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,907$) (Tablo 20).

Tablo 21: Atak Tedavisinde NSAİİ Kullananların Triptan ve Ergotamin Kullananlarla VAS Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması

	VAS	PMM	MİM	Toplam
NSAİİ	Başlangıç	8 (4 - 9)	7 (5 - 10)	7,5 (4 - 10)
	Son	0 (0 - 9)	4 (0 - 8)	0 (0 - 9)
	P	<0,001	<0,001	<0,001
Triptan ve Ergotamin	Başlangıç	7 (6 - 10)	9 (6 - 9)	9 (6 - 10)
	Son	5 (0 - 5)	4 (0 - 8)	4,5 (0 - 8)
	P	0,109	0,043	0,012

(Student T testi)

PMM grubunda NSAİİ kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,001$). MİM grubunda ağrı kesici kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,001$). Grup ayrımı yapmaksızın NSAİİ kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,001$).

PMM grubunda triptan ve ergotamin kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,050$). MİM grubunda her ikisini de kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,043$). Grup ayrımı yapmaksızın her ikisini de kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,012$) (Tablo 21).

Tablo 22: Gruplar Halinde Kullanılan Tedavilere Göre VAS Farklarının Karşılaştırılması

İlaç	PMM	MİM	Toplam
NSAİİ	-5,86 ± 2,48	-4,68 ± 2,47	-5,3 ± 2,51
NSAİİ ve triptan	-4,33 ± 2,08	-5 ± 2,92	-4,75 ± 2,49
p değeri	0,323	0,808	0,574

(Student t testi)

PMM grubunda yalnızca NSAİİ ve her ikisini de kullananların VAS farkların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,050$). MİM grubunda ağrı kesici ve her ikisini de kullananların VAS farkların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,050$). Grup ayrımı yapmaksızın ağrı kesici ve her ikisini de kullananların VAS farkların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,050$) (Tablo 22).

Tablo 23: Atak Tedavisinde Kullanılan Yöntemlere Göre Atak Sonu VAS Skoru Değişikliği

	Deksketoprofen (n=17)	Diklofenak (n=10)	Naproksen (n=15)	Triptan (n=7) (Frovatriptan, Eletriptan)	Ergot (n=1)
Ort. ± SS Ort (Min. - Maks.)	-5,24 ± 2,22 (-8 - 0)	-4,2 ± 2,39 (-8 - 0)	-4,43 ± 2,65 (-9 --1)	-4,71 ± 2,69 (-9 - -1)	--- (-5 --5)

(Student T testi)

Atak tedavisinde kullanılan ilaçlara göre MM başlangıcı VAS skoru ile atak sonundaki VAS skoru farkının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p=0,051) (Tablo 23).

Tablo 24: Hasta Gruplarına Göre Atak Tedavisinde Kullanılan İlaçların VAS Skorları Üzerine Etkisi

İlaç	VAS	PMM	MİM	Toplam
Deksketoprofen	Başlangıç	7 (4 - 9)	6,5 (5 - 10)	7 (4 - 10)
	Son	0 (0 - 9)	0 (0 - 8)	0 (0 - 9)
	p	0,011	0,011	<0,001
Diklofenak	Başlangıç	7,5 (6 - 10)	8,5 (6 - 9)	8 (6 - 10)
	Son	2,5 (0 - 5)	4 (0 - 8)	4 (0 - 8)
	p	0,068	0,042	0,007
Flurbiprofen	Başlangıç	8 (6 - 9)	8 (7 - 9)	8 (6 - 9)
	Son	0 (0 - 6)	4 (0 - 5)	0 (0 - 6)
	p	0,018	0,042	0,002
Frovatriptan	Başlangıç	7 (6 - 10)	9 (6 - 9)	9 (6 - 10)
	Son	5 (0 - 5)	2,5 (0 - 8)	5 (0 - 8)
	p	0,109	0,068	0,018
Naproksen	Başlangıç	8 (6 - 9)	8 (6 - 10)	8 (6 - 10)
	Son	0 (0 - 6)	5 (0 - 8)	4 (0 - 8)
	p	0,018	0,018	0,001
Parasetamol	Başlangıç	7 (7 - 9)	8 (6 - 9)	8 (6 - 9)
	Son	4 (0 - 9)	2 (0 - 8)	4 (0 - 9)
	p	0,063	0,018	0,003

(Wilcoxon testi)

PMM grubunda Deksketoprofen ilacı kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p=0,011**). MİM grubunda Deksketoprofen ilacı kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p=0,011**). Grup ayrımı yapmaksızın Deksketoprofen kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0,001**).

PMM grubunda Diklofenak ilacı kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,050$). MİM grubunda Diklofenak ilacı kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p=0,042**). Grup ayrımı yapmaksızın Diklofenak kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p=0,007**).

PMM grubunda Flurbiprofen ilacı kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p=0,018**). MİM grubunda Flurbiprofen ilacı kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p=0,042**). Grup ayrımı yapmaksızın Flurbiprofen kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p=0,002**).

PMM grubunda Frovatriptan ilacı kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,050$). MİM grubunda Frovatriptan ilacı kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,050$). Grup ayrımı yapmaksızın Frovatriptan kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p=0,018**).

PMM grubunda Naproksen ilacı kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır

(**p=0,018**). MİM grubunda Naproksen ilacı kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p=0,018**). Grup ayrımı yapmaksızın Naproksen kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p=0,001**).

MİM grubunda atakların başlangıç ve son VAS değerleri karşılaştırıldığında kullanan ve kullanmayanlar arasında sadece naproksende istatistiksel açıdan farklılık saptanırken (**p=0,041**) diğer ağrı kesici ve triptanlarda kişiler arasında VAS farklılıkları değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır. ($p>0,05$)

PMM grubunda Parasetamol ilacı kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,050$). MİM grubunda Parasetamol ilacı kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p=0,018**). Grup ayrımı yapmaksızın Parasetamol kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p=0,003**) (Tablo 24).

Tablo 25: Kısa Dönem Profilakside Kullanılan İlaçlara Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

	PMM	MİM	Toplam
Eletriptan	1 (%50)	1 (%50)	2 (%50)
Frovatriptan	0 (%0)	1 (%50)	1 (%25)
Naproksen	1 (%50)	0 (%0)	1 (%25)

Gruplara göre kısa dönem profilakside kullanılan ilaçlar olgu sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel açıdan karşılaştırılamamıştır (Tablo 25).

Tablo 26: Kısa Süreli Profilaksi Kullanan Hastaların Atak Sırasında Gruplar Arası VAS Skoru Farkı

VAS	PMM	MİM	Toplam
Başlangıç	7,0 ± 1,41	9,0 ± 0,0	8,0 ± 1,41
Son	0,0 ± 0,0	2,5 ± 3,54	1,25 ± 2,5
p	0,090	0,234	0,009

(Student T testi)

PMM ve MİM gruplarında eletriptan, naproksen, frovatriptan ilaçlarından en az birini kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,050$). Grup ayrımı yapmaksızın eletriptan, naproksen, frovatriptan ilaçlarından en az birini kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**$p=0,009$**) (Tablo 26).

Tablo 27: Uzun Dönem Profilakside Kullanılan İlaçlara Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

	PMM	MİM	Toplam
Duloksetin	0(%0)	1(%16,7)	1(%12,5)
Fluoksetin	0(%0)	1(%16,7)	1(%12,5)
Topiramat	0(%0)	1(%16,7)	1(%12,5)
Amitriptilin	1(%50)	1(%16,7)	2(%25)
Flunarizin	1(%50)	1(%16,7)	2(%25)
Sertralin	0(%0)	4(%66,7)	4(%50)

(Ki-kare testi)

Gruplara göre uzun süreli profilakside kullanılan ilaçlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,471$) (Tablo 27).

Tablo 28: Uzun Süreli Profilaksi Kullanan Hastaların Atak Sırasında Gruplar Arası VAS Skoru Farkı

VAS	PMM	MİM	Toplam
Başlangıç	7,5 ± 0,71	7,5 ± 1,64	7,5 ± 1,41
Son	2,5 ± 0,354	3,5 ± 1,76	3,25 ± 2,05
p	0,344	0,001	0,001

(Student t testi)

PMM grubunda duloksetin, fluoksetin, topiramat, amitriptilin, flunarizin, sertralin ilaçlarından en az birini kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,050$). MİM grubunda duloksetin, fluoksetin, topiramat, amitriptilin, flunarizin, sertralin ilaçlarından en az birini kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,001$). Grup ayrımı yapmaksızın duloksetin, fluoksetin, topiramat, amitriptilin, flunarizin, sertralin ilaçlarından en az birini kullananların başlangıç ve son VAS skorlarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,001$) (Tablo 28).

Tablo 29: Diazomid Tedavisi Öncesindeki Başlangıç VAS Skorlarına Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

	PMM	MİM	Toplam
Ort. ± SS Ort. (Min. - Maks.)	7,5 ± 1,2 (4 - 9)	7,8 ± 1,4 (5 - 10)	7,6 ± 1,3 (4 - 10)

(Student T testi)

Diazomid tedavisi öncesindeki başlangıç VAS skorları hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,342$) (Tablo 29).

Tablo 30: Asetazolamid Kullanan Hastaların 0.ay VAS Skoru ile 3.ay VAS Skoru Arasındaki Fark

	Ort. $\pm$ SS/Min-Maks
0.ay VAS Skoru	7,63 $\pm$ 1,3 (4 - 10)
3.ay VAS Skoru	3,83 $\pm$ 2,53 (0 - 9)

(Student T testi)

Başlangıçta ve üçüncü ayda ölçülen VAS parametresinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0,001**). Başlangıç VAS ortalaması 7,63 ve üçüncü VAS ortalaması 3,83 olarak elde edilmiştir. Üçüncü ayda VAS değeri daha düşük elde edilmiştir. (Tablo 30)

Tablo 31: Asetazolamid Kullanan Hastaların 0.ay HIT Skoru ile 3.ay HIT Skoru Arasındaki Fark

	Ort. $\pm$ SS/(Min. - Maks.)
0.ay HIT Skoru	58,6 $\pm$ 7,46 (38 - 75)
3.ay HIT Skoru	48,08 $\pm$ 9,52 (36 - 73)

(Student T testi)

Başlangıçta ve üçüncü ayda ölçülen HIT parametresinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0,001**). Başlangıç HIT ortalaması 58,6 ve üçüncü HIT ortalaması 48,08 olarak elde edilmiştir. Üçüncü ayda HIT değeri daha düşük elde edilmiştir. (Tablo 31)

Tablo 32: Asetazolamid Kullanan Hastaların 0.ay MIDAS Skoru ile 3.ay MIDAS Skoru Arasındaki Fark

	Ort. $\pm$ SS/(Min. - Maks.)
0.ay MIDAS Skoru	30,31 $\pm$ 14,65 (4 - 62)
3.ay MIDAS Skoru	11,1 $\pm$ 13,1 (0 - 67)

(Wilcoxon test istatistiği)

Başlangıçta ve üçüncü ayda ölçülen MIDAS parametresinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0,001**). Başlangıç MIDAS ortancası 28,5 ve üçüncü MIDAS ortancası 7 olarak elde edilmiştir. Başlangıç MIDAS ile üçüncü MIDAS değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır (**p=0,044**) (Tablo 32).

Tablo 33: Asetazolamid Kullanan Hasta Gruplarına Göre VAS, HIT ve MIDAS Skor Farklarının Karşılaştırılması

		PMM	MİM
VAS farkı	Ort. ± SS Ort. (Min-Maks.)	-3,27 ± 2,65 (-8 - 1)	-4,35 ± 3,05 (-9 - 3)
HIT farkı	Ort. ± SS Ort. (Min-Maks.)	-8,46 ± 9,94 (-32 - 10)	-12,58 ± 10,13 (-29 - 12)
MIDAS farkı	Ort. ± SS Ort. (Min-Maks.)	-14,42 ± 12,85 (-38 - 16)	-24 ± 18,17 (-60 - 16)

(Student T testi)

Hasta gruplarına göre MIDAS farkının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p=0,033**). MİM grubunda üçüncü ay MIDAS ile başlangıç MIDAS arasında fark diğer gruba göre daha yüksek elde edilmiştir. Gruplara göre VAS ve HIT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (VAS için p=0,180 HIT için p=0,146)) (Tablo 33).

PMM grubunda VAS skorlarının başlangıç ve son değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0,001**). MİM grubunda VAS skorlarının başlangıç ve son değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0,001**). Grup ayrımı yapmaksızın VAS skorlarının başlangıç ve son değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0,001**).

Tablo 34: Gruplar İçinde Asetazolamid Tedavisi Sonrası VAS, HIT ve MIDAS Skorlarının Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi

		PMM	MİM	Toplam
VAS	Başlangıç VAS	7,46 ± 1,17 (4-9)	7,81 ± 1,41 (5-10)	7,63 ± 1,3 (4-10)
	3.ay sonu VAS	4,19 ± 2,37 (0-9)	3,46 ± 2,67 (0-9)	3,83 ± 2,53 (0-9)
	p*	<0,001	<0,001	<0,001
MIDAS	Başlangıç MIDAS	28,2 ± 13,7 (5-51)	32,5 ± 15,5 (4-62)	30,3 ± 14,6 (4-62)
	3.ay sonu MIDAS	13,7 ± 15,5 (0-67)	8,5 ± 10 (0-44)	11,1 ± 13,1 (0-67)
	p**	<0,001	<0,001	<0,001
HIT	Başlangıç HIT	58,0 ± 7,76 (44-75)	59,19 ± 7,24 (38-70)	58,6 ± 7,46 (38-75)
	3.ay sonu HIT	46,54 ± 9,07 (36-68)	46,62 ± 9,92 (36-73)	48,08 ± 9,52 (36-63)
	p*	<0,001	<0,001	<0,001

(*:Student T testi **:Wilcoxon testi)

PMM grubunda MIDAS değerlerinin başlangıç ve son değerlerinin ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0,001**). MİM grubunda MIDAS değerlerinin başlangıç ve son değerlerinin ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0,001**). Grup ayrımı yapmaksızın MIDAS değerlerinin başlangıç ve son değerlerinin ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0,001**).

PMM grubunda HIT değerlerinin başlangıç ve son değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0,001**). MİM grubunda HIT değerlerinin başlangıç ve son değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0,001**). Grup ayrımı yapmaksızın HIT değerlerinin başlangıç ve son değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (**p<0,001**) (Tablo 34).

Tablo 35: Pür Menstrüel Migren Grubunda Asetazolamid Tedavisi Öncesi ve Sonrası Başağrısı Sıklığının Değerlendirilmesi

PMM Atak sıklığı (ayda/gün sayısı)	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	N:hasta sayısı	Yüzdeliği	N:hasta sayısı	Yüzdeliği
0-≤ 2	4	(%15,4)	7	(%26,9)
2-≤ 3	7	(%26,9)	10	(%38,5)
3-≤4	9	(%34,6)	5	(%19,2)
4-≤5	4	(%15,4)	3	(%11,5)
5'in üstü	2	(%7,7)	1	(%3,8)

PMM grubunda başlangıçta ve üçüncü ayda atak sıklığı parametresi değerlendirildiğinde tedavi öncesine göre başağrısı sıklığı azaldığı görülmektedir (Tablo 35).

Tablo 36: Menstrüasyonla İlişkili Migren Grubunda Asetazolamid Tedavisi Öncesi ve Sonrası Başağrısı Sıklığının Değerlendirilmesi

MİM Atak sıklığı (ayda/gün sayısı)	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	N:hasta sayısı	Yüzdeliği	N:hasta sayısı	Yüzdeliği
0-≤ 2	2	(%7,7)	17	(%65,5)
2-≤ 3	1	(%3,8)	3	(%11,5)
3-≤4	5	(%19,2)	1	(%3,8)
4-≤5	6	(%23,1)	3	(%11,5)
5'in üstü	12	(%46,2)	2	(%7,7)

MİM grubunda başlangıçta ve üçüncü ayda atak sıklığı parametresi değerlendirildiğinde tedavi öncesine göre başağrısı sıklığı azalmıştır. MİM grubunda, PMM grubuna göre başağrısı sıklığında azalma daha belirgin olduğu gözlenmektedir (Tablo 36).

Tablo 37: VAS Skoru için Univariate Analiz Sonuçları

	Kareler Toplamı	Sd	Kareler Ortalaması	F	p
Grup	0,962	1	0,962	0,239	0,626
Zaman	376,962	1	376,962	93,539	<0,001
Grup Zaman X	7,538	1	7,538	1,871	0,174

(F: Varyans Analiz Test İstatistiği)

Zaman ana etkisinin VAS skorları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi vardır (**p<0,001**). Zaman ana etkisi incelendiğinde başlangıç skoru ortalaması 7,63 ve üçüncü ay ortalaması 3,83 olarak elde edilmiştir. Grup ana etkisinin ve grup ile zaman etkileşiminin VAS skorları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur ($p>0,050$) (Tablo 37).

Tablo 38: MIDAS Skoru için Univariate Analiz Sonuçları

	Kareler Toplamı	Sd	Kareler Ortalaması	F	p
Grup	6,010	1	6,010	0,031	0,860
Zaman	9596,163	1	9596,163	50,275	<0,001
Grup Zaman X	596,163	1	596,163	3,123	0,080

(F: Varyans Analiz Test İstatistiği)

Zaman ana etkisinin MIDAS değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi vardır (**p<0,001**). Zaman ana etkisi incelendiğinde başlangıç ortalaması 30,31 ve üçüncü ay ortalaması 11,1 olarak elde edilmiştir. Grup ana etkisinin ve grup ile zaman etkileşiminin MIDAS değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur ($p>0,050$) (Tablo 38).

Tablo 39: HIT skoru için Univariate Analiz Sonuçları

	Kareler Toplamı	Sd	Kareler Ortalaması	F	p
Grup	19,471	1	19,471	0,0266	0,607
Zaman	2877,01	1	2877,01	39,257	<0,001
Grup X Zaman	110,087	1	110,087	1,502	0,223

(F: Varyans Analiz Test İstatistiği)

Zaman ana etkisinin HIT değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi vardır ($p<0,001$). Zaman ana etkisi incelendiğinde başlangıç ortalaması 58,6 ve üçüncü ay ortalaması 48,08 olarak elde edilmiştir. Grup ana etkisinin ve grup ile zaman etkileşiminin HIT değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur ($p>0,050$) (Tablo 39).

Tablo 40: Gruplar İçinde Asetazolamid Tedavisi Sonrası HIT Skorunun Derecelendirilmesi

	PMM (n=26)		MİM (n=26)	
	0.ay	3.ay	0.ay	3.ay
<49; yaşamı çok az etkiliyor	3 (%11,5)	13 (%50)	2 (%7,7)	17 (%65,4)
50-55; yaşamı az etkiliyor	4 (%15,4)	6 (%23,1)	5 (%19,2)	5 (%19,2)
56-59; önemli derecede etkiliyor	4 (%15,4)	4 (%15,4)	2 (%7,7)	1 (%3,8)
>60; son derece fazla etkiliyor	15 (%58,2)	3 (%11,5)	17 (%65,4)	3 (%11,5)

Her iki grup karşılaştırıldığında HIT skorunun 60'ın üzerinde olduğu hasta sayısı MİM grubunda daha fazladır. Tedavi öncesi ve sonrası her iki grubun HIT skorunda düşüş belirgindir. Tedavinin MİM grubunda daha etkili olduğu söylenebilir (Tablo 40).

Tablo 41: Gruplar İçinde Asetazolamid Tedavisi Sonrası MIDAS Skorunun Derecelendirilmesi

	PMM		MİM	
	(n=26)		(n=26)	
MIDAS grubu	0.ay	3.ay	0.ay	3.ay
0-5; kısıtlılık yok	2 (%7,7)	9 (%34,6)	1 (%3,8)	12 (%46,2)
6-10; ılımlı veya seyrek kısıtlılık	1 (%3,8)	6 (%23,1)	0 (%0)	8 (%30,8)
11-20; orta düzeyde kısıtlılık	5 (%19,2)	6 (%23,1)	5 (%19,2)	3 (%11,5)
21 ve üzeri; ağır düzeyde kısıtlılık	18 (%69,3)	5 (%19,2)	20 (%77)	3 (%11,5)

Her iki grup karşılaştırıldığında MIDAS skorunun 21'in üzerinde olduğu hasta sayısı MİM grubunda daha fazladır. Tedavi öncesi ve sonrası her iki grubun MIDAS skorunda düşüş belirgindir. Tedavinin MİM grubunda daha etkili olduğu söylenebilir (Tablo 41).

Tablo 42: Menstrüel Migren Alt Tipine Göre Diazomid Yan Etkisi

		PMM	MİM	Total
Diazomid Yan Etkisi	Yok	5 (%20)	6 (%23,1)	11 (%21,6)
	Parestezi	13 (%52)	11 (%42,3)	24 (%47,1)
	Sersemlik	16 (%64)	15 (%57,7)	31 (%60,8)
	Ağız Kuruluğu	10 (%40)	7 (%26,9)	17 (%33,3)
	Poliüri	6 (%24)	4 (%15,4)	10 (%19,6)
	Yorgunluk	10 (%40)	10 (%40)	20 (%40)
	İştah Kaybı	3 (%12)	7 (%26,9)	10 (%19,6)
	Tat Almada Bozukluk	4 (%16)	5 (%19,2)	9 (%17,6)
	Bulantı	9 (%36)	3 (%11,5)	12 (%23,5)

(Ki-Kare Testi)

Diazomid yan etkisi hasta grupları arasında fark göstermemiştir($p=0,486$). Ancak her iki grupta da sersemlik ve parestezi en sık yan etkiler arasındadır (Tablo 42).

V. TARTIŞMA

Migren, 4-72 saat süren ve genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta veya ağır şiddetli, fiziksel hareketlerle artış gösteren, bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobinin eşlik ettiği ataklar halinde olan baş ağrısı hastalığıdır ¹.

Menstrüasyon; kadınlarda migrenin önemli bir tetikleyicisidir. ICHD-3 kriterlerine göre MM 2 gruba ayrılır. Bunlar menstrüel sikluslarının yaklaşık 2/3'ünde görülen; sadece menstrüasyon kanamasının ilk günlerinde görülen PMM ve siklusun herhangi bir döneminde görülen MİM'dir ¹.

Toplum tabanlı çalışmalara göre, menstrüasyonun ilk 2-3 gününde migren görülme riski en fazladır. Her iki alt tipinin görülme sıklıklarını araştıran çalışmalar mevcuttur. Kadın popülasyonunun %5-7'sinde ve migrenli kadınların %13'ünde MİM görüldüğü bildirilmiştir. Kadın popülasyonunun %1-2'inde ve migrenli kadınların %8'inde ise PMM olabileceği gösterilmiştir ^{147,148}.

Çalışmamızda hastalarımızı değerlendirdiğimizde, tüm hastalarımızda menstrüasyon olmadan iki gün önce başlayan baş ağrılarının eşlik ettiği görüldü. PMM sadece adet döneminde baş ağrıları mevcut iken, MİM'i olanlarda adet döneminde belirgin olmak üzere menstrüasyon siklusunun herhangi bir döneminde görülmesi dikkatimizi çekmiştir. Atakların genellikle östrojenin düştüğü dönemlerde olduğu çalışmalarda gösterilse de östrojen düzeyinin aniden yükselmesi de migrenin tetikleyicisi olarak yorumlanmaktadır. Hatta östrojen yüksekliğine bağlı olduğu düşünülerek östrojen antagonisti verilmesini öneren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Baş ağrısı günlüklerine ve telefon görüşmelerimize göre değerlendirildiğinde hastalarımızın ataklarının östrojen düşmesi ile uyumlu günlerde görülmesi

dikkatimizi çekmiştir. Genel olarak başağrısı polikliniğine başvuran hastaları değerlendirdiğimizde, MİM olan hasta sayısının PMM hasta sayısından daha fazla olduğu düşünülmektedir. Ancak çalışmamızdaki hastalar dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre değerlendirildiğinden; her iki alt tipinde hasta sayımızın eşit olduğu her iki alt gruptan da 26'sar hastanın olması dikkatimizi çekmiştir. Ayrıca hastaları taradığımız ve değerlendirdiğimiz dönemin daha kısıtlı süreler içerisinde olması da bu sayının açıklanmasında önemlidir. Daha fazla sayıda ve daha uzun sürede hastanın taranması ve araştırılması durumunda oranlarda farklılık olabileceği de düşünülmüştür.

Migrenin oluşmasında özellikle de MM'in oluşmasında, hormonal değişiklikler ön plandadır. Migren patogenezinde yer alan hormon ve nörotransmitterlerin dışında yaş, VKİ, eğitim düzeyi gibi demografik faktörlerinin varlığı da migrenin gelişmesinde rol oynayabileceği çalışmalarda gösterilmiştir ¹⁴⁹⁻¹⁵⁶.

Menstrüasyon başlangıç yaşı ve MM başlangıç yaşının başağrısı şiddeti ile ilişkisi merak edilen diğer konulardan olup çalışmamızda da bu parametrelere bakılmış korelasyonları değerlendirilmiştir.

Demografik verilere bakıldığında hastalarımıza polikliniğe başvuru yaşı, MM başlangıç yaşı ve menstrüasyon başlangıç yaşları sorgulanmıştır. Hastaların polikliniğe başvuru yaşı ortalaması $33,7 \pm 6,9$ olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında bakıldığında ise PMM grubunda polikliniğe başvuru yaşı $34,7 \pm 7,3$, MİM grubunda ise $32,6 \pm 6,5$ olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında polikliniğe başvuru yaşı açısından istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

MM başlangıç yaşları ise grupların total değerlendirmesinde ortalama $26,5 \pm 7,8$; PMM grubunda $27,3 \pm 8,8$, MİM grubunda $25,6 \pm 6,8$ olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında migren başlangıç yaşı açısından istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Menstrüasyon başlangıç yaşı değerlendirildiğinde ise toplamda ortalama $13,5 \pm 1,3$, PMM grubunda $13,4 \pm 1,3$, MİM grubunda $13,6 \pm 1,4$ olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında menstrüasyon başlangıç yaşı açısından da istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Menstrüasyon başlangıç yaşının ve MM başlama yaşının migren sıklığı ve başağrısı şiddeti ile ilişkili olup olmadığı da ayrıca araştırılmıştır.

MM'in başlangıç zamanı (yıl) ile MM sıklığı (gün/ay sayısı) arasında ilişkiye bakılmış, ancak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. ($p>0,05$)

Menstrüasyon başlangıç yaşının ve MM'in başlangıç yaşının, başağrısı atak şiddeti (VAS ile) üzerine etkisi sorgulanmıştır. Ancak her iki değişkenin de başağrısı şiddeti üzerine etkisine rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Şimdiye kadar sınırlı sayıda migrende görülen başağrısı şiddeti ve sıklığı ile VKİ arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmış olup, aralarındaki ilişki net olarak aydınlatılmamıştır. Bazı çalışmalarda VKİ arttıkça, migren atak sayısı ve şiddetinin de arttığı gözlenmiştir ¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Ancak farklı olarak VKİ ile ilişkisinin bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur ¹⁵²⁻¹⁵⁴. Obez olan ve olmayan kadınlar arasında atak sıklığı, şiddetinin yanı sıra süresi arasında da net bir ilişki olmadığını gösteren çalışma da mevcuttur ¹⁵⁵.

Özellikle MM'de VKİ'nin başağrısına olan etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu demografik verilerden olan VKİ çalışmamızda değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda; VKİ'ne bakıldığında hastaların %61,5'i normal, %28,8'i fazla kilolu, %9,7'si ise obez grubundadır. MM ile obezite arasında ilişkiye rastlanmamıştır. PMM ve MİM grupları arasında da anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Migren şiddetini değerlendiren diğer bir demografik parametre; eğitim durumudur. Eğitim durumu ile migren ilişkisi değerlendirildiğinde, düşük eğitim seviyesi olan hastalarda MO atak sıklığının daha fazla olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Eğitim seviyesi arttıkça migren rekürrensinde azalma olduğu

belirtilmiştir ¹⁵². Bu ilişki MA'da gösterilememiştir. Bunun yanısıra eğitim durumu ile migren ilişkisinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur ¹⁵⁶.

Hastalarımızın eğitim durumları sorgulandığında en sık lisans (%30,8) ve yüksek lisans (%28,8) mezunu bulunmaktadır. Eğitim durumu gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Adet dönemlerinde görülen migren atağının sıklığının, şiddetinin ve süresinin menstrüasyonla ilişkili olmayan migren ataklarından farklı olduğu düşünülmektedir. MM (PMM ve MİM) ataklarının menstrüasyonla ilişkili olmayan migren ataklarına göre daha uzun sürdüğü ve atakların daha şiddetli ve atak sıklığının fazla olduğu gözlenmiştir ^{24 157}. Migren statusu prevalansının da MM'de daha sık olduğu çalışmalarda gösterilmiştir ^{158,159}. Popülasyon kökenli ağrı günlükleri kullanılarak yapılan prospektif bir çalışmada ise MM'i olanlar ve olmayanların başağrısı süreleri karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ¹⁵⁷.

Kısacası yapılan çalışmalar kısıtlı sayıda olsa da genel değerlendirme yapıldığında, özellikle MİM ataklarının PMM ataklarına göre daha sık ve daha şiddetli olduğu dikkati çekmiştir. Özellikle menstrüasyon dönemindeki başağrısı şiddeti ve süresinin daha uzun olduğunu belirten çalışma da mevcuttur ¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak MM global olarak değerlendirilmemiş, kriterlere uygun olarak iki alt grupta değerlendirilmiş ve başağrısı sıklık ve şiddetleri alt gruplar arası karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalar total olarak ve gruplar arası migren atak başlangıcı şiddeti açısından değerlendirilmiştir. Toplam hasta sayısına bakıldığında atak başlangıcındaki VAS skoru; $7,63 \pm 1,3$ olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında değerlendirildiğinde ise PMM grubunda atak başlangıç VAS skoru ortalaması $7,46 \pm 1,17$; MİM grubunda ise $7,81 \pm 1,41$ olarak sonuçlanmıştır. Gruplar arasında ise VAS skorları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her ne kadar istatistiksel olarak farklılık saptanmasa da MİM grubumuzda başağrısı şiddeti daha fazladır. MİM hastalarımızda menstrüasyon döneminde sık, uzun ve şiddetli ağrılar ön

planda olmakla birlikte, hormonal değişikliklerinin yanı sıra ve diğer tetikleyicilere sekonder olarak da migren atakları görölmekte bu da bu grup hastamızda başağrısı şiddetinin daha fazla olmasına yolaçmaktadır.

MM ile ilgili çalışmalarda başağrısının şiddet ve sıklığı dışında diğer özelliklerini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. MM'in menstrüasyonla ilişkili olmayan migren ataklarına göre kusmanın daha çok eşlik ettiği gösterilmiştir ^{160,161}. Başka çalışmalarda menstrüasyonla ilişkili olan ve menstrüasyonla ilişkili olmayan migren atakları semptomları arasında farklılık saptanmamıştır ¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

Çalışmamızda ise MM genel özellikleri değerlendirilmemiştir. Genel değerlendirmenin yanısıra her iki alt grup arasında karşılaştırma yapılmıştır. Bu karşılaştırma sadece başağrısı sıklığı ve şiddetinde yapılmamış, başağrısı ile ilgili tüm parametrelerde yapılmıştır.

Çalışmamızda başağrısının gün içindeki seyri, (açlıkla belirginleşen, sabahları daha çok olan, akşamları belirginleşen, gün içinde aynı, egzersizle artan, gülmekle artan, öksürükle artan, ıkınmayla artan), başağrısının lokalizasyonu (unilateral, bilateral, jeneralize, vertekste, frontotemporal bileşkede, suboksipital, perioküler), başağrısı tetikleyicileri ,(emosyonel stres, fiziksel aktivite, menstrüel siklusla ilişkisi, mevsimsel ilişkisi, alkol, açlık, pozisyon değişikliği, koku), başağrısının özellikleri, (delici-batıcı, alında, künt, sıkıştırıcı, zonklayıcı, şimşek çakar tarzda, ani başlangıç) başağrısına eşlik eden semptomları, (bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi, dizziness, uyku düzensizliği, vertigo, osmofobi, allodini), aura varlığı/varsa özellikleri (görsel, motor, gastrointestinal) değerlendirildi.

Çalışmamızda başağrısı günlükleri eşliğinde hastaların başağrıları teker teker sorgulandı. En sık özellik; başağrısının gün içerisinde değişmeyen şiddette olması ve açlıkla daha belirgin hale gelmesi ile uyumlu bulundu. Başağrısı tetikleyicileri sorgulandığında ise en sık nedenin stres ve yorgunluk olması dikkati çekmektedir. Tüm gruplar içerisinde başağrısının en sık özelliği zonklayıcı olması, en sık lokalizasyon ise unilateral olmasıydı.

MM parametreleri değerlendirilirken kullanılan başka bir özellik; migrenin auralı veya aurasız olarak alt gruba ayrılmasıdır. Hastaların toplamı ve her iki alt grup değerlendirildiğinde %19,2'si MA %80,8'i MO alt grubundadır. Gruplar arasında MA ve MO oranları arasında farklılık saptanmadı.

Baş ağrısı özelliklerinin yanısıra, prodromal ve postdromal özelliklerinin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışmalar mevcuttur. Migrenin prodromal özellikleri karşılaştırıldığında MM'de irritabilite ve halsizlik şikayetlerinin menstrüasyonla ilişkili olmayan migrene göre daha sık rastlandığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Buna karşın MM'de prodromal dönemde bulantıya daha az rastlanmıştır ¹⁵⁹.

Çalışmamızın baş ağrısının prodromal özellikleri toplam hasta sayısı değerlendirildiğinde özelliğin olmadığı (%49) ve psikik özelliklerin (anksiyete ve depresyon) (%37,3) olduğu grup en fazla olarak değerlendirilmiştir. Postdromal özelliklere bakıldığında ise en sık yorgunluk ve ikinci sırada da hipoaktivite gözlenmiştir.

Aynı zamanda hastalarımızın özgeçmiş ve soygeçmişleri de değerlendirilmiştir. Özgeçmişinde hastalığın olmadığı grup en siktir. Bunun yanında özgeçmişinde OKS kullanımı ise 2.sıklıktadır. Ancak hastaların özellikle çalışmamız boyunca OKS kullanmamasına dikkat edilmiştir.

Baş ağrısını etkileyen en önemli parametrelerden bir diğeri ise psikopatoloji yani depresyon ve anksiyete komorbiditesinin olup olmamasıdır. Bu hastalıklar ve tedavileri MM baş ağrısını etkilemesi nedeniyle orta ve ağır derecede depresyon ve anksiyetesi olanlar Beck Anksiyete ve Beck Depresyon ölçekleri kullanarak çalışmaya alınmamıştır.

Soygeçmiş özellikleri sorgulandığında ise her iki grupta ve totalde en sık HT gözlenmiştir. Hasta grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde PMM grubunun %34,6'sı, MİM grubunun ise %50'sinde ailede MM öyküsü bulunmaktadır.

Çalışmaya alınan tüm hastalarımızın nörolojik muayeneleri, göz dibi bakıları normal sınırlarda idi. Aynı zamanda yapılan görüntüleme incelemeleri (Kranial MRG, Kranial MRG Angio) patoloji mevcut değildi. Patoloji saptanan hastalar kriterlerimize uygun olmadığından çalışmaya alınmamıştır.

Anemnez, nörolojik muayene, görüntüleme yöntemleri, kullanılan testler ve baş ağrısı günlüğü eşliğinde yapılan değerlendirmeler sonrasında tedavi planı yapılmaktadır. Bu nedenle MM'i tanımak, eşlik eden komorbiditelere göre uygun atak ve koruyucu tedavisini belirlemek; MM'in yarattığı özür lülüğü en aza indirmek için oldukça önemlidir. MM tedavisinde akut tedavi, kısa dönem profilaksi ve özellikle uzun dönem profilaksi tedavisi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. MM ile ilgili tedavide ise öncelikle akut dönem tedavi ve kısa dönem profilaksi tedavisi ön plandadır.

Atak tedavisi olarak NSAİİ, triptan ve ergot deriveleri kullanımı önerilmektedir. Kolay ulaşılabilmesi nedeni ile NSAİİ ilaç kullanımı daha sıktır.

Atak sırasında kullanılan NSAİİ miktarı karşılaştırıldığında, MM'de kullanılan ilaç miktarının menstrüasyonla ilişkili olmayan migrene göre daha fazla olduğu görülmüştür ¹⁵⁹. Çünkü MM atağı menstrüasyonla ilişkili olmayan migren atağına göre akut tedaviye daha dirençli ve daha fazla özür lülük oranına sahip bulunmuştur ²⁴.

Hastalarımızın kullandıkları atak dönemi ilaçları sorgulandığında hepsinde birden çok atak ilacı kullanım öyküsü mevcuttur. Genel olarak bakıldığında atak döneminde en sık kullanılan ilaçlar; deksketoprofen, naproksen, flurbiprofen ve parasetamoldür. PMM grubunda deksketoprofen, flurbiprofen ve naproksen kullanımı, MİM grubunda ise deksketoprofen, naproksen ve parasetamol kullanımı en fazla sıklıktadır.

Kısa dönem ve uzun dönemde OKS kullanımı önerilen ilaçlardandır. OKS kullanan kadınların migren atak özellikleri ve atak tedavisine verdikleri yanıt ise MM olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ¹⁵⁹.

Çalışmamızda OKS kullanan hasta olmayıp, sadece özgeçmiş özellikleri incelendiğinde OKS kullanımı dikkati çekmiştir. Çalışmamızda OKS dahil hiçbir profilaksi tedavisi almayan olgular seçilmiştir.

MM fizyopatolojisinde en çok sorumlu tutulan hormonal değişikliklerdir. Fizyopatolojinin bilinmesi akut tedavinin yanı sıra hormonal tedavileri ve OKS kullanımını ön plana çıkarmıştır. Sebebi kesin olarak ortaya konmasa da bunun östrojen ani düşüklüğü ve progesteron salınımıyla ilişkili olduğu

kuvvetle muhtemel olarak düşünölmektedir ^{107,162}. Östrojen düşüşü yanı sıra, düşük progesteron seviyesi, menstrüel dönemde endometriyumdan salgılanan PG seviyeleri, düşük serum Mg seviyesi ve perimenstrüel dönemde trigeminal sinir hassasiyetinin artması da etkili olduğu düşünölen diğör sebepler arasında yer almaktadır ¹⁶³.

MM tanımı ICHD-3'te ayrılmış olsa da FDA tarafından onay verilen spesifik ilaç tedavisi yoktur. Menstrüasyonla ilişkili olmayan migren tedavisine benzer tedavi seçenekleri çalışmalar sonucu oluşturulmuştur.

MM tedavisinde kullanılan ilaçlar; NSAİİ'ler, triptanlar ve ergot türevleri, KOK'ler, Mg, beta-blokerler, topiramet, valproat gibi antikonvölzan ilaçlar, amitriptilin ve SSRI ve SNRI gibi antidepresanlar, kalsiyum kanal blokerleridir. Tedavi seçeneğini başağrısının süresi ve şiddeti belirler.

İlk sırada kullanılan ve üzerine çalışmalar yapılan ilaçlar akut dönem tedavisinde kullanılan ilaçlardır. İlaçların birbirlerine olan üstünlüklerinin değeriendirildiğı birçok çalışma mevcuttur Atak tedavisinin karşılaştırmalı çalışmaları ile ilgili en önemli kısıtlayıcı; tüm çalışmalarda ilaç etkisinin 2. 4. ve 24 saat süre ile kısıtlanmış olmasıdır ¹⁶⁴.

Akut atak tedavisinde en çok kullanılan ilaçlar ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle NSAİİ grubudur. Bu grup içerisinde farklı etken maddelerin olduğı plasebo karşılaştırmaların yer aldığı çalışmalar mevcuttur. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü mefenamik asit 500 mg 3x1 ve plasebo karşılaştırılması yapılan bir çalışmada, mefenamik asitin ağrı üzerindeki etkisi değeriendirilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre plasebo grubunda hastaların %16,6'sı, mefenamik asit kullanan hastaların ise %79,16'sı ilaç alımı sonrasında başağrısında belirgin azalma tariflemişlerdir ⁷⁹.

MM atak tedavisinde kullanılan diğör bir ilaç naproksen sodyumdur. Naproksen sodyum kullanımıyla ilgili çalışmalar menstrüasyon durumu belirtilmeksizin, migren hastalarının akut tedavisinde naproksen sodyum (500 mg ve 825 mg) plaseboyla karşılaştırılmış ve başağrısını ilk 2 saat içinde hafifletmede, rekürrens riskini azaltmada ve 24 saatlik izlemde naproksen sodyumun daha üstün olduğı sonucuna varılmıştır ¹⁶⁵.

MM atak tedavisinde en çok kullanılan ilaçlardan bir diğeri triptanlardır. Triptanların birbirlerine olan üstünlüklerinin karşılaştırıldığı çalışmaların yanısıra plasebo karşılaştırmalı çalışmalar mevcuttur. Frovatriptan, naratriptan, almotriptan, sumatriptan ve zolmitriptan ile yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada ilaç etkileri karşılaştırılmıştır. Atak tedavisinde baş ağrısının 2. 4. ve 24 saatlik izlemlerde frovatriptan ve almotriptanın benzer ağrısız sürelerle sahip olduğu görülmüştür. Ancak baş ağrısı rekürrensine bakıldığında, frovatriptanın almotriptandan daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır ¹⁶⁶. Frovatriptan 2,5 mg ve rizatriptan 10 mg ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada ise yine benzer ağrısız sürelerle rağmen 24. saatteki baş ağrısı rekürrens oranlarına bakıldığında, frovatriptanın %10, rizatriptanın %32 düzeyinde azalma olduğu görülmüştür ^{167,168}. Kısa etkili triptanlardan olan sumatriptanla ilgili yapılan bir çalışmada ise sumatriptan 50 mg ve 100 mg dozları plasebo ile karşılaştırılmış ve her ikisinin de plaseboya oranla (%60 ve %50) etkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi verildikten 2 saat sonra baş ağrısında azalma saptanmıştır ¹⁶⁹. Başka bir etken madde olan Naratriptan kullanan hastalarda ise baş ağrısından 4 saate kadar ağrısız dönem sağlayarak, plasebodan anlamlı üstünlüğü gösterilmiştir ($p<0,01$) ¹⁷⁰

Zolmitriptan ile yapılan bir çalışmada ise, ilk 30 dakika içerisinde baş ağrısını azaltmada çeşitli dozlarda (1.25 mg, 2.5 mg, ve 5 mg) plasebodan daha anlamlı olduğu gösterilmiştir ¹⁷¹. Tuchman'ın yaptığı çalışmada ise ataktan sonraki 2. ve 24. saat kontrollerinde zolmitriptan kullanan hastaların plaseboya oranla baş ağrısının şiddetinde ve rekürrensinde belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$ ve $p=0,009$) ¹⁷².

Eletriptanla yapılan çalışmada ise 40 mg ve 80 mg eletriptanın baş ağrısı atak tedavisinde ilk 2 saatte yanıtı plaseboya oranla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. İlk 24 saatteki baş ağrısı rekürrensini değerlendirildiğinde eletriptan kullananlarda plaseboya oranla belirgin azalma olduğu görülmektedir. Eletriptan kullanan hastalarda yorgunluk, göğüs ağrısı, ağız kuruluğu, bulantı-kusma, sersemlik ve aşırı uykululuk gibi yan etkiler gözlenmiştir ⁶⁹. Eletriptan 40 mg akut tedavideki etkinliği rizatriptan 10 mg ile

karşılaştırıldığında da etki ve yan etki profilinin benzer olduğu sonucuna varılmıştır ⁶⁵.

Rodgers ve arkadaşları; MM ile ilişkili baş ağrısı ve eşlikçi semptomların 2 saat içinde değerlendirildiği 2 ayrı metaanaliz çalışması yapmıştır. Rizatriptan 10 mg'ın %33, plasebonun %16 oranında semptomların azalmasında başarılı olduğu sonucuna ulaşmışlardır. ($p<0,001$) ⁶⁴.

Triptanların sekonder ilaçlarla birlikte kullanımı tek başına triptan kullanımını ile MM tedavisinde etkinliği açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalardan birinde rizatriptan 10 mg ve deksametazon 4 mg kombinasyonu yapılmıştır. Rizatriptan 10 mg'ın tek başına deksametazon 4 mg'a üstün olduğu, rizatriptan ve deksametazon kombinasyonunun, rizatriptan ve deksametazonun monoterapi kullanımından daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır ¹⁷³.

Yine buna benzer bir çalışma frovatriptan 2,5 mg 1x1 ve deksketoprofen 25 mg 1x1 ayrı ayrı ve kombine tedavileri yapılmış ve kombinasyon tedavisinin her iki ilacın monoterapi şeklinde kullanılmasından daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır ¹⁷⁴. Sumatriptan 85 mg ve naproksen sodyum 550 mg kombinasyonunun çift kör, randomize, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada ise yine hem baş ağrısı şiddeti hem de tedaviden sonraki 1. 2. 4. ve 24 saatte kontrol değerlendirmelerinde baş ağrısı rekürrensinde plaseboya görece anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$) ¹⁷⁵.

OKS'nin indüklediği MM tedavisinde frovatriptan 2,5 mg kullanımı ile diğer triptanların kullanımı (rizatriptan 10 mg, zolmitriptan 2.5 mg, almotriptan 12.5 mg) karşılaştırılmıştır. 35 kadınla yapılan bu çalışmada atak tedavisi sonrası 2. ve 24. saat kontrollerde ağrısız sürenin ve baş ağrısı rekürrensine değerlendirilmesinde triptanlar arasında üstünlük sağlanmamıştır ($p<0,05$) ¹⁷⁶.

Triptan kullanımı ile benzer özellikleri olan diğer bir ilaç dihidroergotamindir. Dihidroergotamin atak tedavisinde etkililiğini ölçmek için yapılan bir çalışmada 30 kadının baş ağrısı değerlendirilmiş, baş ağrısı sıklığı ve baş ağrısı şiddetinde yaklaşık %80 inde azalma, buna bağlı olarak fonksiyonel özürülük testlerinde yaklaşık %60 oranında düzelme gözlenmiştir ¹⁰.

Çalışmamızda atak tedavisini karşılaştıracak herhangi bir bölüm mevcut değildir. Sadece anamnezlerinde geriye dönük olarak kullanılan atak tedavilerinin (analjezikler ve triptanlar) ayrı ayrı iki alt grupta ve total grupta baş ağrısı şiddeti üzerine olan etkileri değerlendirildi.

Atak tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar (NSAİİ ve triptan toplu halde değerlendirildiğinde) arasında atak sonu VAS skoru değişikliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). NSAİİ ve triptanlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise ağrı kesici kullanan grupta baş ağrısı şiddetine etkisi açısından hem alt gruplarda hem de total grupta anlamlılık mevcuttur ($P<0,05$).

Triptan ve ergotamin kullanımının baş ağrısı şiddeti üzerine etkisi MİM grubunda ($p<0,05$) anlamlı iken PMM grubunda anlamlılık saptanamamıştır ($P>0,05$). NSAİİ/ NSAİİ + triptan kullanımı karşılaştırılmasında hiçbir grupta ve toplamda baş ağrısı şiddeti üzerine birbirlerine üstünlük saptamadığı görülmüştür ($P>0,05$).

Aynı zamanda hasta gruplarına göre ağrı kesicilerin (NSAİİ) her birinin baş ağrısı şiddetine olan etkisi tek tek ve gruplar düzeyinde değerlendirilmiştir. Diklofenak potasyum MİM grubunda anlamlı iken ($p=0,042$), PMM grubunda ($p=0,068$) ilişki saptanamamıştır. Tüm gruplar açısından bakıldığında ise istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p=0,007$). Deksketoprofen, flurbiprofen ve naproksen sodyumun gruplar içinde her grup için ayrı ve tüm gruplar açısından bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı görülmüştür ($p<0,05$). Parasetamol MİM grubunda anlamlı iken ($p=0,018$), PMM grubunda ilişki saptanamamıştır ($p>0,050$). Frovatriptan gruplar içinde bakıldığında fark görülmemiştir, tüm gruplara bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$). Tüm gruplara bakıldığında ise istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p=0,003$).

Özellikle MM tedavisinde kullanılan ve en çok önerilen tedavilerden birisi kısa dönem profilaksisidir. Bu profilaksi tedavisinde kullanılan ilaçlar; NSAİİ ilaçlardan triptanlara, hormonlardan vitaminlere kadar geniş bir yelpaze içerisindedir.

En sık ve rahat kullanılan ilaçlar NSAİİ grubundandır. MM'de atak tedavisinde kullanılan NSAİİ'lerin kısa dönem profilakside kullanımına dair çalışmalar da mevcuttur. Nimesulid ile yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada; 2 siklus boyunca menstrüel kanamadan 10 gün önce nimesulid 100 mg 3x1 tedavisi başlanmış ve baş ağrısı süresi ve şiddetinde plaseboya göre anlamlı düşüş sağlanmıştır ($p=0.0001$) ¹⁷⁷.

Naproxen sodyum 550 mg 2x1 kullanım dozuyla menstrüel kanamadan 7-14 gün önce başlanan tedavinin, baş ağrılı gün sayısında azalmasında etkili olduğu sonucuna varılmıştır ⁷⁸. Szekely ve arkadaşlarının naproxen sodyumla (550 mg 2x1, ovulasyondan 8 gün sonra başlamak ve menstrüel kanamadan 8 gün sonra kesilmek üzere) yaptığı başka bir çalışmada, plaseboya (%36) karşılaştırıldığında baş ağrısı atak sayısında %44 oranında azalma olduğu gözlenmiştir ($p=0,02$). Ancak baş ağrısı şiddeti ve süresi açısından karşılaştırıldığında arada istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu kadar ilaç kullanımı olması nedeni ile ilaç aşırı kullanım baş ağrısı açısından da dikkatli olunması gerekliliği açısından uyarılmıştır ¹⁷⁸

Kısa dönem profilakside kullanılan diğer ilaç grubu triptanlardır. Menstrüasyon kanamasından 2-3 gün önce başlanıp, 5-6 gün kullanılmak üzere Frovatriptan 2,5 mg 1x1, Naratriptan 1 ve 2,5 mg 2x1, Zolmitriptan 2,5 mg 3x1 ile plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada her üç triptanın da plaseboya oranla MM'i önlediği görülmüştür. Yeni atak gelişimine bakıldığında ise; zolmitriptan ve frovatriptan kullananların naratriptan kullananlara oranla daha az atak geçirdiği gösterilmiştir ¹⁷⁹.

Triptanların her biri ayrı ayrı değerlendirilip doz-etki ilişkisine bakıldığında, frovatriptan ve zolmitriptan kullanımında yüksek doz kullanımının daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile triptanların etkisinin dozla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır ¹⁷⁹.

Yan etki profiline bakıldığında, frovatriptan dışındaki diğer triptanlarda benzer yan etkiler görülmüştür; bunlar baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk, uykululuk şeklinde olabilir. Ancak triptanların yan etkileri plaseboya karşılaştırıldığında aralarında anlamlı derecede fark bulunmamıştır ¹⁷⁹

Sumatriptanla yapılan bir çalışmada menstrüasyon kanamasından 2-3 gün önce başlanan ve 5 gün boyunca devam edilen oral 25 mg 3x1 tedavisi sonrasında MM atak sayısında ve ağrı şiddetinde belirgin azalma olduğu gözlenmiştir ¹⁸⁰.

Sadece triptan grubu ilaçlar karşılaştırılmamış farklı etki mekanizmasına sahip diğer ilaçlar da kendi aralarında karşılaştırılmışlardır. Frovatriptan 2,5 mg, transdermal 25 µg östrojen ve naproksen sodyum 500 mg tedavilerini karşılaştıran bir çalışmada mevcuttur. Menstrüasyon kanamasından 2 gün önce başlanıp totalde 6 günü bulan kısa dönem profilaksi tedavisiyle; frovatriptanın diğerlerinden daha etkili şekilde baş ağrısı sıklığını ve şiddetini azalttığı sonucuna varılmıştır ¹⁸¹.

Yavaş salımlı oral yolla alınan 3.5 mg dihidroergotaminin menstrüasyon kanamasından 2 gün önce başlanarak toplamda 5 gün, günde 2 kez ergotamin alınması ile baş ağrısı sıklığında ve şiddetinde azalma olduğu ayrıca belirtilmiştir ⁸⁵.

Dihidroergotamin nazal sprey 3x1 tedavisi de koruyucu tedavide etkili bulunmuştur ⁵⁶.

Menstrüel kanamadan 1 gün önce başlanan ve menstrüel kanamadan 1 gün sonra devam eden ergonovin 0,2 1x1 mg tedavisi 3 ay boyunca kullanılarak değerlendirilmiş; atak şiddetinde % 60 azalma, atak sıklığında ise % 15 oranında azalma saptanmıştır. Ancak % 35 hastada tedavide hiçbir değişiklik saptanmamıştır ¹⁸².

Kısa dönem profilaksi tedavi seçeneklerinde de kombinasyon tedavileri denenmiştir. Kombine frovatriptan ve oral kontraseptiflerle yapılan bir çalışmada kombinasyon tedavisiyle baş ağrısı şiddeti ve sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir ¹⁸³.

MM fizyopatolojisinde hormonların önemli yer almasından dolayı hormon tedavileri de önemli yer tutmaktadır.

Perimenstrüel dönemde transkütanöz E2 jel tedavisinin MM'i önlediğine dair çalışmalar mevcuttur. MacGregor ve arkadaşları tarafından uygulanan 1,5 mg jel E2 tedavisi 8 gün boyunca uygulanmış ve menstrüasyonun 2. gününde (başlangıcın 9.gününde) LH seviyelerinde dalgalanmaya sebep olmuştur. Bu dönemde başağrıları azalmış, E2 patch çıkarıldığında ise başağrısı insidansı yine artış göstermiştir ¹⁶¹. Östrojen patch ile yapılan çalışmalar ise E2 jel kadar olumlu değildir. 50 µg trandermal E2 patch ve plaseboyla yapılan çalışmalar sonucunda patch tedavinin etkisiz olduğunu göstermişlerdir ^{184,185}. Ancak Pradalier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 50 µg ve 100 µg östradiol patch tedavisi başağrısı sıklığını sırasıyla %92 ve %50 oranında azalttığını göstermişlerdir. Çalışmanın sonucunda perimenstrüel östrojen seviyelerini 60-80 pg/mL aralığında tutulduğunda MM'i önlediği gösterilmiştir ³⁰.

Diğer bir tedavi ise elektrolit dengesine yöneliktir. Mg replasmanı ile yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmada menstrüel siklusun 15.gününde başlayıp kanamanın ilk gününe kadar devam eden dönemde 360 mg/gün oral magnezyum pirolidon karboksilik asit tedavisi verilmiş, etkinliği plasebo ile karşılaştırıldığında Mg replasmanının başağrısı sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir ²¹.

Hastalarımızın özgeçmişlerine yönelik olarak MİM ve/veya PMM ataklarında kısa dönem profilaksi kullanıp kullanmadıkları kullandıkları ise ne kullandıkları ve ne kadar etkili olduğu değerlendirildi.

Çalışmamızda eletriptan kullanan 2 olgu, naproksen sodyum kullanan 1 olgu, frovatriptan kullanan 1 olgu mevcuttu.

PMM ve MİM grubunda VAS skorlarının ortalamalarının farkı (başlangıç-son) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,050$). Total değerlendirmede VAS skorlarının ortalamalarının farkı (başlangıç-son) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,009$). Ancak hasta sayısının bu grupta çok az olması değerlendirmenin suboptimal yapılmasına neden olmaktadır.

Özellikle migren hastalarında uzun dönem profilaksi tedavisi önerilmektedir. MM tanısı alan hastalarda uzun dönem profilakside hormon terapileri önerilmektedir. Uzun dönem profilakside kullanılan tedavi; hormon tedavisinden antidepresanlara, antiepileptikten cerrahi yöntemlere kadar geniş bir yelpaze içerisindedir.

Sürekli hormon tedavisinde OKS'lerin kontrasepsiyonda olduğu gibi uzun süreli profilakside kullanımı uzun dönem profilaksi tedavilerindendir. KOK kullanım süresine bakıldığında 84 gün devamlı kullanım ve standart 21/7 gün kuralı karşılaştırılmış ve devamlı kullanımda baş ağrısı insidansının azaldığı görülmüştür ¹⁸⁶. Bir başka çalışmada 102 kadın içinde 3mg drospirenon/30 µg etinil östradiol bulunan oral kontraseptifi devamlı olarak 168 gün kullanmış ve çalışmanın sonucunda kadınların baş ağrısı sıklığında ve şiddetinde azalma ve yaşam kalitelerinde düzelme olduğu gözlenmiştir ($p<0,0001$) ¹⁸⁷. De Leo'nun yaptığı çalışmada etinil östradiol 20 µg /drospirenon 3 mg tedavisi 2 gruba verilmiştir. Grup A tedaviyi 21 gün aktif 7 gün plasebo, Grup B ise 24 gün aktif 6 gün plasebo şeklinde almıştır. Çalışmanın sonucunda Grup B'deki hastaların baş ağrısı şiddeti, süresi ve rekürrensi sonuçları karşılaştırılmış, Grup A'ya göre daha iyi sonuçlanmıştır ¹⁸⁸.

Yalnızca progesteron içeren kontrasepsiyon yöntemleri ile ilgili az bilgiye sahip olmakla birlikte amenore yaparak migreni iyileştirdiğine dair çalışmalar da mevcuttur ¹⁰¹. Levonorgestrelli rahim içi araç kullanan kadınlarda lokal endometriyum etkisi ile ovaryan supresyon sağlanmış ve böylece amenore gözlenmiştir ¹⁰². Ancak devamlı ekzojen progesteron tedavisinin östrojen siklusunu bozması nedeniyle MİM'e sebep olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur ^{96,107}.

KOK kullanımında diğer bir kısıtlayıcısı kadınlarda östrojen hormonunun düştüğü aralıklarda migrenin tetiklenebildiği çalışmalardır ³⁸. Licten'in postmenopozal kadınlarla yaptığı çalışmada; geçmişinde MİM baş ağrısı öyküsü olan kadınların hormon iv depo E2 tedavisi sonrası 3. hafta E2 seviyelerinde düşme nedeniyle migren ataklarının tekrarladığı görülmüştür ¹⁸⁹.

Başka bir çalışmada ise; postmenopozal dönemde KOK kullanan kadınlarda daha önce hiç ilaç kullanmayan kadınlara göre migren riskinin %42 oranında arttığı görülmüştür ¹⁹⁰. Farklı olarak doğal yolla elde edilen fitoöstrojen deriveleri de profilakside denenmiş ve MİM'de başağrısı sıklığını azalttığı gözlemlenmiştir ¹⁹¹.

OKS'lerin uzun süreli kullanımlarını kısıtlamada sigara içen kadınlarda iskemi riskini arttırmasıdır. İlaç başlamadan önce hastalar arteriyel hastalıklar (DM, HT, ileri yaş) açısından sorgulanmalıdır ¹⁹².

Uzun dönem profilakside hormon tedavisinde kullanılan diğer bir ajan olan GnRH analogları dirençli MM tedavisinde etkin bulunmuştur. Hipotalamik seviyede etki ederek reversibl medikal menopoza sebep olurlar. Murray ve Muse 10 ay boyunca intramuskuler olarak leuprolide asetat vererek E2 seviyesini menopozal seviyeye getirmişler ve tedavi süresi boyunca deneklerde migren başağrısında belirgin olarak azalma gözlemlemişlerdir ¹⁰⁸.

Sentetik androjen ajanı olan danazol da östrojen antagonisti gibi davranarak östrojen seviyelerini düşürür. Licten ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma danazol 200 mg 2x1 tedavisinin ayda/ 25-28 gün kullanımı ile E2 seviyesinin sürekli 50 pg/mL altında tutulması ile menstrüel migren önlendiği gösterilmiştir ¹⁹³.

Diğer bir ilaç grubu antidepresanlardır. Migren ve migrene eşlik eden depresyonu tedavi etmesi nedeniyle değerlidir. MM'de özellikle kullanılan antidepresanlarla ilişkili çalışmaya rastlanmamıştır. Migren profilaksisinde kullanılan trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, nortriptilin, doksepin, protriptilin) daha güvenilir olarak kullanılabilir ¹⁸⁴. Migren profilaksisinde etkinliği trisiklikler kadar olmasa da yan etkilerinin daha tolere edilebilir olması nedeniyle SNRI ve SSRI'lar da diğer seçenekler arasındadır ¹⁹⁴.

Antiepileptikler MM'e eşlik eden epilepsi, anksiyete bozukluğu ve bipolar bozuklukları olan hastalarda ilk tercihte akılda tutulması gereken ajanlardır. Antiepileptik ajanların kullanımında dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, bilinen klasik yan etkileri dışında, OKS kullanımını tercih ettiğimiz hastalarda OKS'nin etkisini değiştirebilmesidir. Antiepileptikler OKS'lerin metabolizmasını

artırır ¹⁹⁵. Birlikte kullanımlarında başağrısında azalma olurken, kontrasepsiyon etkisinde azalma gözlenebilir. Bunun nedeni her iki ilaç grubunun da metabolizasyon için CYP3A4 enzimini kullanmalarıdır. Topiramatin en az 200 mg/gün dozunda oral östrojenin metabolizma hızını arttırdığı gözlenmiştir ¹⁹⁶. KOK'larla etkileşimi ise en az 100 mg/gün dozunda gerçekleşir ¹⁹⁷. Topiramatin, 100 mg/gün dozlarında epizodik ve kronik migrenin tedavisinde etkili olduğunu gösteren çok sayıda büyük, randomize, plasebo kontrollü çalışma ları mevcuttur. Ayrıca epizodik migrenin kronik migrene dönüşmesini de önleyebilir ^{198–201}. Lamotrijin ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı olsa da yapılan çalışmalarda auralı migreni önlediğine dair sonuçlar elde edilmiştir ^{113–115}. Gabapentin ile de çalışma yapılmış ancak epizodik migren profilaksi çalışmalarında etkisi bulunamamıştır. Ancak OKS'lerin etkileşime girmemesi nedeniyle kadınlarda kullanımı güvenli bulunmuştur. Gebelerde kullanımı ise kategori C grubundadır ²⁰².

Ayrıca vitamin E replasmanı ve bunun yanısıra başka nörotransmitterler üzerine etki eden ilaçlarla ilgili de kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Vitamin E'nin uzun dönem profilaksisinde ağrı şiddetinde ve özürlülük oranında ve ibuprofenle tedaviye cevapta plaseboya göre anlamlı derecede fark olduğu görülmüştür ¹²¹. Dopamin agonisti olan bromokriptinin 2.5 mg günde 3 kez kullanımı ile 1 sene boyunca izlenen hastalarda MM başağrısı sıklığında belirgin bir düşüş olduğu görülmüştür ¹²⁰.

Cerrahi yöntemler ise genellikle MM tedavisi arasında yer almazlar. Ancak jinekolojik nedenlerle yapılan laparoskopik uterosakral sinir ablasyon tedavisi (LUNA), MM'li kadınların 3 aylık takibinde MM başağrısı VAS skorunda % 25 ve daha fazla azalma, 1 yıllık izlemde ise %95'e yakın azalma sağladığı izlenmiştir ²⁰³.

Nonfarmakolojik tedavi seçenekleri arasında vagus sinir stimülasyonu ve akupunktur yer almaktadır. Vagus siniri stimülasyonu, son zamanlarda; non-invaziv olması nedeniyle MİM'de profilaksi olarak tercih edilebileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur ¹²³. Akupunktur, Çin'de klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar yeterli düzeyde

olmayıp, plasebo ile karşılaştırılması gereken daha çok çalışmaya ihtiyaç olan bir yöntemdir ¹²⁵.

Çalışmamızda hastalarımızın özgeçmişlerine yönelik olarak MİM ataklarında uzun dönem profilaksi kullanıp kullanmadıklarına bakıldı. Ayrıca kullanılan ilaçların başağrısı şiddeti üzerine olan etkisi de değerlendirildi.

Uzun dönem profilaksi kullanan hastalar PMM grubunda 2 hasta, MİM grubunda ise 9 hasta ile sınırlıydı. Bu hastalar içinde uzun profilaksiden fayda görmeyen ve 2.ilaca geçen hastalar da bulunmaktadır. Toplam hasta sayısı değerlendirildiğinde ilaç kullananların %50'sinde sertralin kullanımı mevcut olup en sık grubu oluşturmaktadır. Daha sonra ise amitriptilin ve flunnarizin eşit sıklıkta (%25) kullanılmıştır.

Uzun dönem profilaksi kullanan hastalarımızda PMM grubunda VAS skorlarının ortalamalarının farkı (başlangıç-son) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($P>0,050$). MİM grubunda ise VAS skorlarının ortalamalarının farkı (başlangıç-son) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($P=0,001$). Genel olarak yapılan değerlendirmede skorlarının ortalamalarının farkı (başlangıç-son) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,001$)

Çalışmamızda daha önce literatürde bahsedilmeyen ancak olgu bazında kısa dönem profilakside önerilen asetazolamid tedavisi kullanan olgular değerlendirildi. Çalışmamızda MM kısa dönem profilaksi tedavisi olarak öngörülen menstrüasyon başlangıcından 2 gün önce başlamak üzere totalde 5 gün kullanmak üzere asetazolamid tedavisi uygulanmaktadır. Bu ilacı kullanan hastalar ayrıntılı olarak geriye dönük taranmıştır

Asetazolamidin en sık kullanıldığı yerler; konjestif kalp yetmezliği, epilepsinin bazı türleri, glokom, idyopatik intrakranyal hipertansiyon ve akut dağ hastalığı tedavisidir ²⁰⁴.

2010'da ilk defa menstrüel döngü sırasında BOS akım değişiklikleri çalışılmıştır. Bu çalışmada progesteronda anlamlı değişiklik olmamışken östrojenin kanda yükseldiği dönemde BOS volümünde azalma, gri madde ve ak madde hacminde de artma saptanmıştır. LH pikinden sonra östrojenin en

düşük, progesteronun en yüksek olduğu dönemde ise BOS akımı artmış, gri ve ak madde volümünde de azalma saptanmıştır. Menstrüel döngüye bakıldığında ise BOS ve beyin hacminde değişiklik gözlenmemiştir ⁴⁵. Bu çalışma ışığında luteal fazda artan BOS hacminin bir diüretik olan asetazolamid tarafında düşürülerek, MM olası tetikleyicisinin önüne geçilmesi hedeflenmiştir.

Asetazolamidin BOS akımını azaltması dışında diğer etkisi ise migren baş ağrısı patofizyolojisinde görülen serebral vazokonstriksiyonu tersine çevirmesidir. Oral ve iv olarak alınabilen asetazolamid santral sinir sisteminde kan beyin bariyerini yavaşça invaze ederek KA enzimini inhibe eder ve böylelikle asidoz oluşturur ²⁰⁵. Asidoz nedeniyle serebral damarlar vazodilatasyona uğrar ve serebral kan akımı artar. Asetazolamidin bu vazodilatör etkisi yalnızca arteriyoller üzerinde konstrakte damarlar üzerine etkili bulunmuştur ²⁰⁶. Serebral damarlardaki bu değişiklik perivasküler pH ve NO arteriol duvarına direkt etkilemesi sonucu ile de oluşabilir ²⁰⁷.

MM'e sebep olan östrojen düşüklüğünün tetiklediği vazokonstriksiyonu vazodilatasyon lehine çevirerek ve luteal fazdaki BOS volümündeki artışın diüretik etki ile azaltılması prensibine dayanarak; MM profilaksisinde asetazolamidin kullanılabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da kısa dönem profilakside kullanılan asetazolamid; MM'li hastaların migren atak sayısında ve baş ağrısı şiddetinde belirgin azalma olduğu görülmüştür

PMM (n:26) ve MİM (n:26) tanısı alan toplam 52 hasta asetazolamid tedavisi kullandıkları sırada başka bir tedavi (atak tedavisi/ kısa profilaksi ve uzun profilaksi) kullanmamışlardır. Üç ay boyunca tedaviye devam edilmiştir ve yan etkileri sorgulanmıştır.

Asetazolamidin en sık yan etkileri arasında; parestezi, sersemlik, ağız kuruluğu, poliüri, yorgunluk, iştah kaybı, tad almada zorluk ve bulantı bulunmaktadır. Hastalarımızda en sık görülen yan etkiler sersemlik ve parestezi şeklindedir. Parestezi şikayeti olan hastalara bu dönemde potasyum sitrat+potasyum bikorbonat (kalinor) tablet eklenmiştir. Karaciğer ve böbrek

fonksiyon testleri, elektrolitler ve hemogram bakısı ilaç kullanım sırasında kontrol edilmiştir.

Hastaların tedaviden gördüğü fayda VAS, HIT-6, MIDAS ölçekleriyle değerlendirilmiş ve bu hastaların her ay polikliniğe çağrılarak, gelemeyenlerin ise telefonla görüşülerek kontrolleri sağlanmıştır.

VAS skorlarının başlangıç ve son değerlerinin ortalamaları arasında, PMM grubunda, MİM grubunda ve grup ayrımı yapmaksızın toplam değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,001$).

MIDAS değerlerinin başlangıç ve son değerlerinin ortancaları arasında, PMM grubunda, MİM grubunda ve grup ayrımı yapmaksızın toplam değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,001$).

HIT değerlerinin başlangıç ve son değerlerinin ortalamaları arasında PMM grubunda, MİM grubunda grup ayrımı yapmaksızın toplam değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,001$).

VAS- MIDAS- HIT skor farkları gruplar arası karşılaştırıldığında ise hasta gruplarına göre MIDAS farkının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,033$). MİM grubunda istatistiksel açıdan fark daha belirgindir. Gruplara göre VAS ve HIT farkının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p_{vas}=0,180$ - $p_{hit}=0,146$)

Özetle premenstrüel dönemde östrojen düşüşü ve progesteron düşmesinin yanısıra BOS akım artışı olmaktadır. Asetazolamid hiçbir hormon üzerine etki etmeden, sadece BOS akım üzerine etki ederek baş ağrısını azaltmakta, yaşam kalitesini artırmaktadır.

PMM grubunda sadece menstrüasyon kanaması döneminde baş ağrısı olmakta ve asetazolamid bu döneme etki ederek baş ağrısını azaltmaktadır. MİM grubunda ise menstrüel siklusun herhangi bir döneminde migren atağı olmaktadır. Ama bu grup hastada da menstrüasyon dönemindeki ağrılar daha şiddetli olduğundan asetazolamid verilerek şiddetli olan ağrıların önüne geçilmektedir. Siklusun diğer döneminde görülen baş ağrısı atakları her zaman hormonal nedenlere bağlı değildir. Başka tetikleyiciler de eşlik etmektedir ve

bu grup hastada menstruasyon kanaması dışındaki dönemde olan ağrılara sadece atak tedavisi verilmesi yeterli olmuştur. Böylelikle bu alt tipinde de hem başağrısı şiddeti azalmış hem de yaşam kalitesi artmıştır. Profilaksiye gerek duyulmamıştır.



VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

MM profilaksisinde, MM'e sebep olan östrojen düşüklüğünün tetiklediği vazokonstrüksiyonu vazodilatasyona çevirerek ve luteal fazdaki BOS volümündeki artışın diüretik etki ile azaltılması prensibine dayanarak, asetazolamidin kullanılabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da kısa dönem profilakside kullanılan asetazolamid tedavisiyle; MM'li hastaların migren atak sayısında ve baş ağrısı şiddetinde belirgin azalma olduğu ve buna bağlı olarak yaşam kalitesinde artma olduğu görülmüştür. Literatürde bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmadır. Hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılığıdır Daha fazla sayıda olgudan oluşan daha uzun dönem asetazolamid tedavisinin uygulandığı çalışmaların ileride yapılması önerilmektedir.

VII. ÖZET

Giriş: Kadınlarda menstrüel siklus ve hormonal değişiklikler migren tetikleyicileri arasındadır. ICHD-3, kriterlerine göre, menstrüel migren (MM) pür menstrüel migren (PMM) ve menstrüasyonla ilişkili migren (MİM) olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Çalışmamızda kısa dönem profilaksi olarak asetazolamid kullanan hastaların her iki grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası (3.ay) olmak üzere Vizüel Analog Scale (VAS) testiyle baş ağrısı şiddetinin; Headache Impact Test (HIT) ve Migraine Disability Assessment (MIDAS) testleriyle yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Baş ağrısı polikliniğine MM tanısı ile başvuran olgular etik kurul onayı sonrası retrospektif olarak dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, alışkanlıkları, baş ağrısı özellikleri sorgulandı. Hastalara kısa dönem profilaksi tedavisi, öngörülen menstrüasyon başlangıcından 2 gün önce başlanarak toplam 5 gün asetazolamid 500 mg/gün tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası VAS, MIDAS ve HIT testleri yapıldı.

Bulgular: 26 adet PMM, 26 adet MİM hastası saptandı. Asetazolamid kullanan hastalarda hem totalde hem de gruplar düzeyinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmada; VAS ve HIT skorlarında gruplar arasında farklılık olmaksızın, MIDAS skorunda MİM grubunda daha belirgin olmak üzere her iki alt grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme olduğu saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: MM tanısı alan hastalarda kısa dönem profilaksi tedavisinde asetazolamid kullanımı baş ağrısı şiddetinde ve sıklığında azalmaya ve yaşam kalitesinde düzelmeye neden olmaktadır Çalışmamızla literatürde ilk kez vurgulanmıştır.

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

Introduction: Migraine triggers in women include menstrual cycle and hormonal changes. According to ICHD-3 criteria, menstrual migraine (MM) is divided in two groups as pure menstrual migraine (PMM) and menstrual-related migraine (MRM). The present study aimed to evaluate and compare severity of headache using visual analog scale (VAS) and effects on quality of life using Headache Impact Test (HIT) and Migraine Disability Assessment (MIDAS) tests before and after (on 3 months) treatment in both groups of patients using acetazolamide for short-term prophylaxis of migraine.

Methods: The patients presenting to Headache out-patient clinic of Neurology Department of Medical Faculty Celal Bayar University with diagnosis of MM were retrospectively reviewed based on inclusion and exclusion criteria after taking approval from the Ethics Committee. Demographic characteristics, habits, and features of headache were queried. As short-term prophylactic treatment, acetazolamide was given at dose of 500 mg daily for 5 days from the time two days before predicted onset of the menstrual cycle. VAS, MIDAS, and HIT tests were performed before and after treatment.

Findings: A total of 26 patients with PMM and 26 patients with MRM were detected. In overall and group-level comparisons before and after treatment in the patients using acetazolamide, statistically significant improvement was found ($p < 0.05$) in MIDAS score in both groups of patients with the difference being more prominent in the MRM group but there was no significant difference in VAS and HIT scores between the groups.

Conclusions: Using acetazolamide for short-term prophylaxis in the patients with diagnosis of MM leads to decreased severity and frequency of headache and improvement in quality of life. Our study was emphasized in the literature for the first time.

IX. EKLER

VAS skoru : (Ek-1)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ağrı Yok					Ağrı En Şiddetli					

Figür 1: Kullanılan Vizüel Analog Skala

HİT-6 Testi : (Ek-2)

1. Baş ağrınız olduğunda hangi sıklıkta ciddi bir ağrı duyarsınız?
2. Baş ağrılarınız ev işleri, iş yaşamı, okul ve sosyal etkinlikler gibi günlük olağan faaliyetleri yürütme becerinizi ne sıklıkta kısıtlar?
3. Baş ağrınız olduğunda, ne sıklıkta uzanıp dinlenme isteği duyarsınız?
4. Geçtiğimiz 4 hafta boyunca ne sıklıkla kendinizi, baş ağrılarınıza bağlı olarak işinizi ya da gündelik faaliyetlerinizi yürütemeyecek kadar yorgun hissettiniz?
5. Geçtiğimiz 4 hafta boyunca ne sıklıkla baş ağrılarınız nedeniyle kendinizi bıkkın ve tedirgin hissettiniz?
6. Geçtiğimiz 4 hafta boyunca baş ağrılarınız işinize ya da gündelik faaliyetlerinize yoğunlaşma becerinizi ne sıklıkta kısıtladı?

MIDAS Testi : (Ek-3)

1. Son 3 ay içinde başağrıları nedeniyle kaç gün işe veya okula gidemediniz?
2. Son 3 ay içinde başağrıları nedeniyle işteki veya okuldaki verimliliğiniz yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir?
3. Son 3 ay içinde başağrıları nedeniyle kaç gün ev işlerini yapamadınız?
4. Son 3 ay içinde başağrıları nedeniyle ev işlerindeki verimliliğiniz yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir?
5. Son 3 ay içinde başağrıları 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 başağrınız oldu?

B. 0-10 arasında değişen bir ölçekte başağrılarınızın ortalama şiddeti nedir?

Beck Depresyon Ölçeği: (Ek- 4)

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

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

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

Toplam BECK-D skoru:.....

designed by Emrah SONGUR M.D.

Beck Anksiyete Ölçeği: (Ek- 5)

Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı: Tarih:

Aşağıda belirtilen kaygı ya da endişeli durumları zamanlarda yaşadıklarınızı belirtmek için belirtiler verilmektedir. Lütfen her maddede iki kere okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki beşimden BÜGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADA siz ne kadar rahatsız olduğunuzu yansıtmaya uygun yere (x) işaret koyarak belirtiniz.

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

Toplam BECK-A skoru:

Designed by Emrah SOĞUKER M.D.

X. TEŞEKKÜR YAZISI

Tez yazımı öncesinde projenin belirlenmesinde, tez yazımı sırasında bilimsel desteği ve katkıları sebebiyle sayın değerli hocam Prof. Dr. Deniz Selçuki'ye teşekkürlerimi sunarım.

XI. KAYNAKLAR

1. Olesen J. International Classification of Headache Disorders. *Lancet Neurol.* 2018;17(5):396-397. doi:10.1016/S1474-4422(18)30085-1
2. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. *Headache.* 2001;41(7):646-657. doi:10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x
3. Bolay H, Moskowitz MA. The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache. In: *Revue Neurologique*. Vol 161. Elsevier Masson SAS; 2005:655-657. doi:10.1016/s0035-3787(05)85108-2
4. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):954-976. doi:10.1016/S1474-4422(18)30322-3
5. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia.* 2001;21(7):774-777. doi:10.1177/033310240102100708
6. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: Epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache.* 2005;45(SUPPL. 1). doi:10.1111/j.1526-4610.2005.4501001.x
7. Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The Prevalence, Impact, and Treatment of Migraine and Severe Headaches in the United States: A Review of Statistics From National Surveillance Studies. *Headache J Head Face Pain.* 2013;53(3):427-436. doi:10.1111/head.12074
8. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache in Clinical Practice*. Martin Dunitz; 2002.
9. Dowson A, Jagger S. The UK Migraine Patient Survey: Quality of life and treatment. *Curr Med Res Opin.* 1999;15(4):241-253. doi:10.1185/03007999909116495
10. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick D, Wolff HG (Harold G. *Wolff's Headache and Other Head Pain*. Oxford University Press; 2008.

11. Silberstein SD, Dodick D, Freitag F, et al. Pharmacological Approaches to Managing Migraine and Associated Comorbidities-Clinical Considerations for Monotherapy Versus Polytherapy. *Headache J Head Face Pain*. 2007;47(4):585-599. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00760.x
12. Durham PL, Vause C V. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists in the treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2010;24(7):539-548. doi:10.2165/11534920-000000000-00000
13. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience*. 2009;161(2):327-341. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.03.019
14. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8(2):136-142. doi:10.1038/nm0202-136
15. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(10):570-584. doi:10.1038/nrn3057
16. Chiu HY, Yeh TH, Huang YC, Chen PY. Effects of intravenous and oral magnesium on reducing migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*. 2016;19(1):E97-E112.
17. Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(12):81. doi:10.1007/s11916-018-0734-0
18. Sood S V. HEMIPLEGIC MIGRAINE ASSOCIATED WITH MENSTRUATION. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1971;78(8):762-763. doi:10.1111/j.1471-0528.1971.tb01645.x
19. Johannes CB, Linet MS, Stewart WF, Celentano DD, Lipton RB, Szklo M. Relationship of headache to phase of the menstrual cycle among young women: a daily diary study. *Neurology*. 1995;45(6):1076-1082. doi:10.1212/wnl.45.6.1076
20. Cupini LM, Matteis M, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M, Troisi E. Sex-Hormone-Related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia*.

1995;15(2):140-144. doi:10.1046/j.1468-2982.1995.015002140.x

21. Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani AR, Nappi G. Magnesium Prophylaxis of Menstrual Migraine: Effects on Intracellular Magnesium. *Headache J Head Face Pain*. 1991;31(5):298-301. doi:10.1111/j.1526-4610.1991.hed3105298.x
22. Benedetto C. Eicosanoids in primary dysmenorrhea, endometriosis and menstrual migraine. *Gynecol Endocrinol*. 1989;3(1):71-94. doi:10.3109/09513598909152454
23. Pinkerman B, Holroyd K. Menstrual and nonmenstrual migraines differ in women with menstrually-related migraine. *Cephalalgia*. 2010;30(10):1187-1194. doi:10.1177/0333102409359315
24. Couturier EGM, Bomhof MAM, Neven AK, Van Duijn NP. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: Prevalence, disability and treatment. *Cephalalgia*. 2003;23(4):302-308. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00516.x
25. MacGregor EA. Migraine management during menstruation and menopause. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015;21(4):990-1003. doi:10.1212/CON.0000000000000196
26. Reed BG, Carr BR. *The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation*. MDText.com, Inc.; 2000. Accessed April 25, 2020.
27. Victor T, Hu X, Campbell J, Buse D, Lipton R. Migraine prevalence by age and sex in the United States: A life-span study. *Cephalalgia*. 2010;30(9):1065-1072. doi:10.1177/0333102409355601
28. Hayon R, Carlson J, Mcmillen J, Schrager S. *Menstrual Migraines: Which Options and When? About Half of Women Affected by Migraine Have Menstrually*. Vol 65.; 2016.
29. Calhoun AH. Understanding Menstrual Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 2018;58(4):626-630. doi:10.1111/head.13291
30. Loder EW. Menstrual migraine: Pathophysiology, diagnosis, and impact. In: *Headache*. Vol 46. ; 2006:S55-60. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00555.x

31. Silberstein S, Merriam G. Sex hormones and headache 1999 (menstrual migraine). *Neurology*. 1999;53(4 Suppl 1):S3-13.
32. Mannix LK. Menstrual-related pain conditions: Dysmenorrhea and migraine. *J Women's Heal*. 2008;17(5):879-891. doi:10.1089/jwh.2007.0440
33. Paiva T, Batista A, Martins P, Martins A. The Relationship Between Headaches and Sleep Disturbances. *Headache J Head Face Pain*. 1995;35(10):590-596. doi:10.1111/j.1526-4610.1995.hed3510590.x
34. Vogler B, Rapoport AM, Tepper SJ, Sheftell F, Bigal ME. Role of melatonin in the pathophysiology of migraine: Implications for treatment. *CNS Drugs*. 2006;20(5):343-350. doi:10.2165/00023210-200620050-00001
35. Durham PL. CGRP-Receptor Antagonists - A Fresh Approach to Migraine Therapy? *N Engl J Med*. 2004;350(11):1073-1075. doi:10.1056/NEJMp048016
36. Brun J, Claustrat B, Saddier P, Chazot G. Nocturnal melatonin excretion is decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses. *Cephalalgia*. 1995;15(2):136-139. doi:10.1046/j.1468-2982.1995.015002136.x
37. Mauskop A, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine. *Headache*. 2002;42(4):242-248. doi:10.1046/j.1526-4610.2002.02075.x
38. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol*. 2004;3(6):354-361. doi:10.1016/S1474-4422(04)00768-9
39. Pringsheim T, Gooren L. Migraine prevalence in male to female transsexuals on hormone therapy. *Neurology*. 2004;63(3):593-594. doi:10.1212/01.WNL.0000130338.62037.CC
40. Cahill L. Why sex matters for neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(6):477-484. doi:10.1038/nrn1909
41. Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. Sex differences in the brain: Implications for explaining autism. *Science (80-)*. 2005;310(5749):819-823. doi:10.1126/science.11115455
42. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. Cognitive dysfunction during migraine attacks: A study on migraine without aura. *Cephalalgia*. 2015;35(8):662-674.

doi:10.1177/0333102414553823

43. Breedlove SM, Jordan CL. The increasingly plastic, hormone-responsive adult brain. doi: 10.1073/pnas.071054098
44. Phillips SM, Sherwin BB. Variations in memory function and sex steroid hormones across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17(5):497-506. doi:10.1016/0306-4530(92)90008-U
45. Hagemann G, Ugur T, Schleussner E, et al. Changes in Brain Size during the Menstrual Cycle. Eagleman DM, ed. *PLoS One*. 2011;6(2):e14655. doi:10.1371/journal.pone.0014655
46. Oatridge A, Holdcroft A, Saeed N, et al. *Change in Brain Size during and after Pregnancy: Study in Healthy Women and Women with Preeclampsia*.
47. Lay CL, Payne R. Recognition and treatment of menstrual migraine. *Neurologist*. 2007;13(4):197-204. doi:10.1097/NRL.0b013e31805c746f
48. Nöroloji Derneği T, Yayınadır nin, BIÇAKCI Musa ÖZTÜRK Serap ÜÇLER Necdet KARLI Aksel SİVA Ş. BAŞAĞRISI TANI VE TEDAVİ GÜNCEL YAKLAŞIMLAR Türk Nöroloji Derneği Başağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları. Accessed April 25, 2020.
49. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2017(9). doi:10.1002/14651858.CD008040.pub3
50. Hall DW. Migraine. Mefenamic acid (ponstan) in the treatment of attacks. *J R Coll Gen Pract*. 1968;15(4):321.
51. Johnson ES, Ratcliffe DM, Wilkinson M. Naproxen sodium in the treatment of migraine. *Cephalalgia*. 1985;5(1):5-10. doi:10.1046/j.1468-2982.1985.0501005.x
52. Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2012. doi:10.1002/14651858.cd008783.pub2

53. Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB. Efficacy of Nonprescription Doses of Ibuprofen for Treating Migraine Headache. A Randomized Controlled Trial. *Headache J Head Face Pain*. 2001;41(7):665-679. doi:10.1046/j.1526-4610.2001.041007665.x
54. Tasaki Y, Yamamoto J, Omura T, et al. Oxicam structure in non-steroidal anti-inflammatory drugs is essential to exhibit Akt-mediated neuroprotection against 1-methyl-4-phenyl pyridinium-induced cytotoxicity. *Eur J Pharmacol*. 2012;676(1-3):57-63. doi:10.1016/j.ejphar.2011.11.046
55. Heintz RC, Guentert TW, Enrico JF, et al. Pharmacokinetics of tenoxicam in healthy human volunteers. 01 Jan 1984, 7(2):33-44
56. Silberstein S. Preventive Treatment of Migraine. *Cephalalgia*. 1997;17(2):67-72. doi:10.1046/j.1468-2982.1997.1702067.x
57. Matchar DB, Young WB, Professor of Neurology A, et al. *Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting: Pharmacological Management of Acute Attacks*.
58. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology and the american headache society. *Neurology*. 2012;78(17):1337-1345. doi:10.1212/WNL.0b013e3182535d20
59. Pringsheim T, Davenport W J, Dodick D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews. doi:10.1212/01.wnl.0000310638.54698.36
60. Tuchman M, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Efficacy and tolerability of zolmitriptan oral tablet in the acute treatment of menstrual migraine. *CNS Drugs*. 2006;20(12):1019-1026. doi:10.2165/00023210-200620120-00005
61. Visser WH, Klein KB, Cox RC, Jones D, Ferrari MD. 311C90, A new central and peripherally acting 5-HT_{1D} receptor agonist in the acute oral treatment of migraine: A double-blind, placebo-controlled, dose-range finding study. *Neurology*. 1996;46(2):522-526. doi:10.1212/WNL.46.2.522

62. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, et al. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig, 311C90) for the acute treatment of migraine: A multicenter, double-blind, placebo-controlled dose range-findings study. *Neurology*. 1997;49(5):1210-1218. doi:10.1212/WNL.49.5.1210
63. Nett R, Mannix LK, Mueller L, et al. Rizatriptan efficacy in ICHD-II pure menstrual migraine and menstrually related migraine. *Headache*. 2008;48(8):1194-1201. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01093.x
64. Rodgers AJ, Hustad CM, Cady RK, et al. Total Migraine Freedom, a Potential Primary Endpoint to Assess Acute Treatment in Migraine: Comparison to the Current FDA Requirement Using the Complete Rizatriptan Study Database. *Headache J Head Face Pain*. 2011;51(3):356-368. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01771.x
65. Martin V, Cady R, Mauskop A, et al. Efficacy of rizatriptan for menstrual migraine in an early intervention model: A prospective subgroup analysis of the rizatriptan TAME (Treat a Migraine Early) studies. *Headache*. 2008;48(2):226-235. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00947.x
66. Vyas K P, Halpin R A, Geer L A, et al. Disposition and Pharmacokinetics of the Antimigraine Drug, Rizatriptan, in Humans January 2000, 28 (1) 89-95;
67. Block GA, Goldstein J, Polis A, Reines SA, Smith ME. Efficacy and safety of rizatriptan versus standard care during long- term treatment for migraine. *Headache*. 1998;38(10):764-771. doi:10.1046/j.1526-4610.1998.3810764.x
68. Bell CF, Foley KA, Barlas S, Solomon G, Hu XH. Time to pain freedom and onset of pain relief with rizatriptan 10 mg and prescription usual-care oral medications in the acute treatment of migraine headaches: A multicenter, prospective, open-label, two-attack, crossover study. *Clin Ther*. 2006;28(6):872-880. doi:10.1016/j.clinthera.2006.06.006
69. Bhambri R, Martin VT, Abdulsattar Y, et al. Comparing the Efficacy of Eletriptan for Migraine in Women During Menstrual and Non-Menstrual Time Periods: A Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. *Headache J Head Face Pain*. 2014;54(2):343-354. doi:10.1111/head.12257

70. Allais G, Acuto G, Cabarrocas X, Esbri R, Benedetto C, Bussone G. Efficacy and tolerability of almotriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of menstrual migraine. *Neurol Sci.* 2006;27(SUPPL. 2). doi:10.1007/s10072-006-0600-4
71. Krymchantowski AV. Acute treatment of migraine. Breaking the paradigm of monotherapy. *BMC Neurol.* 2004;4(1):4. doi:10.1186/1471-2377-4-4
72. Karakurum B, Naldöken S, Ortapamuk H, Üçler S, Inan LE. Menstrual migraine and SPECT. *J Headache Pain.* 2002;3(3):143-147. doi:10.1007/s101940200032
73. Silberstein SD, Edlund W. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;55(6):754-762. doi:10.1212/WNL.55.6.754
74. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: A meta-analysis of 53 trials. *Lancet.* 2001;358(9294):1668-1675. doi:10.1016/S0140-6736(01)06711-3
75. Boyle CA. Management of menstrual migraine. *Neurology.* 1999;53(4 Suppl 1):S14-8. Accessed April 25, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10487508>
76. Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral dihydroergotamine for acute migraine headache: A systematic review of the literature. *Ann Emerg Med.* 2005;45(4):393-401. doi:10.1016/j.annemergmed.2004.07.430
77. Avanzini G, Bonavita V, Federico NA, et al. *Editor-in-Chief Associate Editors SIN Scientific Committee Editorial Assistant Founded by Renato Boeri Official Journal of the Italian Neurological Society Advisory Board.*
78. 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(8):1157-1168. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x

79. Al-Waili NS. Treatment of menstrual migraine with prostaglandin synthesis inhibitor mefenamic acid: double-blind study with placebo. *Eur J Med Res.* 2000;5(4):176-182. Accessed June 22, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799353>
80. Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: Evidence-based review. *Neurology.* 2008;70(17):1555-1563. doi:10.1212/01.wnl.0000310638.54698.36
81. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology.* 2004;63(2):261-269. doi:10.1212/01.WNL.0000134620.30129.D6
82. Mannix LK, Savani N, Landy S, et al. Efficacy and tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine: Data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Headache.* 2007;47(7):1037-1049. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00855.x
83. Marcus DA, Bernstein CD, Sullivan EA, Rudy TE. Perimenstrual eletriptan prevents menstrual migraine: An open-label study. *Headache.* 2010;50(4):551-562. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01628.x
84. Newman LC, Lipton RB, Lay CL, Solomon S. A pilot study of oral sumatriptan as intermittent prophylaxis of menstruation-related migraine. *Neurology.* 1998;51(1):307-309. doi:10.1212/WNL.51.1.307
85. D'Alessandro R, Gamberini G, Lozito A, Sacquegna T. Menstrual migraine: Intermittent prophylaxis with a timed-release pharmacological formulation of dihydroergotamine. *Cephalalgia.* 1983;3(Suppl. 1):156-158. doi:10.1177/03331024830030s125
86. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: A double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology.* 2006;67(12):2159-2163. doi:10.1212/01.wnl.0000249114.52802.55
87. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol.* 2000;95(2):261-266. doi:10.1016/S0029-7844(99)00524-4

88. Ferrante F, Fusco E, Calabresi P, Cupini LM. Phyto-oestrogens in the prophylaxis of menstrual migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27(3):137-140. doi:10.1097/00002826-200405000-00010
89. Calton G, Burnett JW. Danazol and Migraine. *N Engl J Med*. 1984;310(11):721-722. doi:10.1056/NEJM198403153101114
90. O'Dea JPK, Davis EH. Tamoxifen in the treatment of menstrual migraine. *Neurology*. 1990;40(9):1470-1471. doi:10.1212/wnl.40.9.1470
91. Aamand R, Dalsgaard T, Jensen FB, Simonsen U, Roepstorff A, Fago A. Generation of nitric oxide from nitrite by carbonic anhydrase: A possible link between metabolic activity and vasodilation. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2009;297(6). doi:10.1152/ajpheart.00525.2009
92. Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol*. 2006;101(4):1252-1261. doi:10.1152/japplphysiol.01095.2005
93. Hwang RJ, Wu CH, Chen LF, Yeh TC, Hsieh JC. Female menstrual phases modulate human prefrontal asymmetry: A magnetoencephalographic study. *Horm Behav*. 2009;55(1):203-209. doi:10.1016/j.yhbeh.2008.10.008
94. Arnglim N, Schytz HW, Asghar MS, et al. Association of acetazolamide infusion with headache and cranial artery dilation in healthy volunteers. *Pain*. 2014;155(8):1649-1658. doi:10.1016/j.pain.2014.05.019
95. Dahl A, Russell D, Rootwelt K, Nyberg-Hansen R, Kerty E. Cerebral vasoreactivity assessed with transcranial doppler and regional cerebral blood flow measurements: Dose, serum concentration, and time course of the response to acetazolamide. *Stroke*. 1995;26(12):2302-2306. doi:10.1161/01.STR.26.12.2302
96. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis - Part 2. *Headache*. 2006;46(3):365-386. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00370.x
97. MacGregor EA. Migraine headache in perimenopausal and menopausal women. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13(5):399-403. doi:10.1007/s11916-009-0065-2

98. Koss MC. Functional role of nitric oxide in regulation of ocular blood flow. *Eur J Pharmacol.* 1999;374(2):161-174. doi:10.1016/S0014-2999(99)00242-3
99. Pedersen DB, Eysteinnsson T, Stefánsson E, et al. Indomethacin lowers optic nerve oxygen tension and reduces the effect of carbonic anhydrase inhibition and carbon dioxide breathing. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(8):1088-1091. doi:10.1136/bjo.2003.041251
100. Practice bulletin no. 109: Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):206-218. doi:10.1097/AOG.0b013e3181cb50b5
101. MacGregor EA. Contraception and headache. *Headache.* 2013;53(2):247-276. doi:10.1111/head.12035
102. Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. *J Headache Pain.* 2014;15(1):1-5. doi:10.1186/1129-2377-15-30
103. Archer DF. Menstrual-cycle-related symptoms: a review of the rationale for continuous use of oral contraceptives. *Contraception.* 2006;74(5):359-366. doi:10.1016/j.contraception.2006.06.003
104. MacGregor EA, Rosenberg JD, Kurth T. Sex-related differences in epidemiological and clinic-based headache studies. *Headache.* 2011;51(6):843-859. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.01904.x
105. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol.* 1997;54(4):362-368. doi:10.1001/archneur.1997.00550160012009
106. MacClellan LR, Giles W, Cole J, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: The stroke prevention in young women study. *Stroke.* 2007;38(9):2438-2445. doi:10.1161/STROKEAHA.107.488395
107. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology.* 1972;22(4):355-365. doi:10.1212/wnl.22.4.355
108. Murray SC, Muse KN. Effective treatment of severe menstrual migraine headaches with gonadotropin-releasing hormone agonist and “add-back”

- therapy. *Fertil Steril*. 1997;67(2):390-393. doi:10.1016/S0015-0282(97)81928-0
109. Mannix LK. Management of Menstrual Migraine. *Neurologist*. 2003;9(4):207-213. doi:10.1097/01.nrl.0000080952.78533.0a
 110. Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: An updated Cochrane review. *Cephalalgia*. 2015;35(1):51-62. doi:10.1177/0333102414534325
 111. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, Mccrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6). doi:10.1002/14651858.CD010611
 112. Silberstein SD, Collins SD. Safety of divalproex sodium in migraine prophylaxis: An open-label, long-term study. *Headache*. 1999;39(9):633-643. doi:10.1046/j.1526-4610.1999.3909633.x
 113. D'Andréa G, Granella F, Cadaldini M, Manzoni GC. Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura. an open pilot study. *Ital J Neurol Sci*. 1997;18(4):93. doi:10.1111/j.1468-2982.1999.1901064.x
 114. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1730-1732. doi:10.1136/jnnp.2005.063750
 115. Pascual J, Caminero AB, Mateos V, et al. Preventing disturbing migraine aura with lamotrigine: An open study. *Headache*. 2004;44(10):1024-1028. doi:10.1111/j.1526-4610.2004.04198.x
 116. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*. 2012;32(1):6-38. doi:10.1177/0333102411417901
 117. Vijayalaxmi, Reiter RJ, Tan DX, Herman TS, Thomas CR. Melatonin as a radioprotective agent: A review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(3):639-653. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.02.006
 118. Chuang JI, Mohan N, Meltz ML, Reiter RJ. Effect of melatonin on NF- κ B DNA-binding activity in the rat spleen. *Cell Biol Int*. 1996;20(10):687-692.

doi:10.1006/cbir.1996.0091

119. Peres MFP, Sanchez Del Rio M, Seabra MLV, et al. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(6):747-751. doi:10.1136/jnnp.71.6.747
120. Herzog AG. Continuous bromocriptine therapy in menstrual migraine. *Neurology*. 1997;48(1):101-102. doi:10.1212/WNL.48.1.101
121. The Effect of Vitamin E on the Treatment of Menstrual Migraine - PubMed. Accessed April 28, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19114966/>
122. MacGregor EA. Perimenopausal migraine in women with vasomotor symptoms. *Maturitas*. 2012;71(1):79-82. doi:10.1016/j.maturitas.2011.11.001
123. Grazzi L, Egeo G, Calhoun AH, McClure CK, Liebler E, Barbanti P. Non-invasive Vagus Nerve Stimulation (nVNS) as mini-prophylaxis for menstrual/menstrually related migraine: An open-label study. *J Headache Pain*. 2016;17(1). doi:10.1186/s10194-016-0684-z
124. Lewith GT, Machin D. On the evaluation of the clinical effects of acupuncture. *Pain*. 1983;16(2):111-127. doi:10.1016/0304-3959(83)90202-6
125. Mauskop A. Alternative therapies in headache: Is there a role? *Med Clin North Am*. 2001;85(4):1077-1084. doi:10.1016/S0025-7125(05)70360-6
126. Lieba-Samal D, Wöber C, Frantal S, et al. Headache, menstruation and combined oral contraceptives: A diary study in 184 women with migraine. *Eur J Pain*. 2011;15(8):852-857. doi:10.1016/j.ejpain.2011.02.003
127. Facchinetti F, Nappi RE, Tirelli A, Polatti F, Nappi G. Hormone supplementation differently affects migraine in postmenopausal women. *Headache*. 2002;42(9):924-929. doi:10.1046/j.1526-4610.2002.02215.x
128. Stein G, Morton J, Marsh A, et al. Headaches after childbirth. *Acta Neurol Scand*. 1984;69(2):74-79. doi:10.1111/j.1600-0404.1984.tb07782.x
129. Wells RE, Turner DP, Lee M, Bishop L, Strauss L. Managing Migraine During Pregnancy and Lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(4). doi:10.1007/s11910-016-0634-9

130. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain*. 2017;18(1). doi:10.1186/s10194-017-0816-0
131. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to Triptan medications: A meta-analysis. *Headache*. 2015;55(4):490-501. doi:10.1111/head.12500
132. Jarvis S, Dassan P, Piercy CN. Managing migraine in pregnancy. *BMJ*. 2018;360. doi:10.1136/bmj.k80
133. Davanzo R, Bua J, Paloni G, Facchina G. Breastfeeding and migraine drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(11):1313-1324. doi:10.1007/s00228-014-1748-0
134. Hutchinson S, Marmura MJ, Calhoun A, Lucas S, Silberstein S, Peterlin BL. Use of common migraine treatments in breast-feeding women: A summary of recommendations. *Headache*. 2013;53(4):614-627. doi:10.1111/head.12064
135. Hoshiyama E, Tatsumoto M, Iwanami H, et al. Postpartum migraines: A long-term prospective study. *Intern Med*. 2012;51(22):3119-3123. doi:10.2169/internalmedicine.51.8542
136. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology*. 1999;53(5):988-994. doi:10.1212/wnl.53.5.988
137. Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, Mann JD, DeVellis RF. Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(4):374-380. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.05.010
138. Bjorner JB, Kosinski M, Ware JE. Using item response theory to calibrate the Headache Impact Test (HIT™) to the metric of traditional headache scales. *Qual Life Res*. 2003;12(8):981-1002. doi:10.1023/A:1026123400242
139. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: The HIT-6™. *Qual Life Res*. 2003;12(8):963-974. doi:10.1023/A:1026119331193

140. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011;31(3):357-367. doi:10.1177/0333102410379890
141. YALINAY DIKMEN P, BOZDAG M, GUNES M, et al. Reliability and validity of Turkish version of Headache Impact Test (HIT-6) in patients with migraine. *Arch Neuropsychiatry*. Published online January 6, 2020. doi:10.29399/npa.24956
142. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, Sawyer J, Lee C, Liberman JN. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain*. 2000;88(1):41-52. doi:10.1016/S0304-3959(00)00305-5
143. Ertaş M, Siva A, Dalkara T, et al. Validity and reliability of the Turkish migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache*. 2004;44(8):786-793. doi:10.1111/j.1526-4610.2004.04146.x
144. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
145. Sahin NH. Beck Depresyon Envanteri'nin Geçerliği Üzerine bir Çalışma.
146. Beck A, Epstein N, ... GB-J of consulting and, 1988 undefined. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *psycnet.apa.org*. Accessed April 29, 2020. <https://psycnet.apa.org/record/1989-10559-001>
147. Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: A population-based study. *Cephalalgia*. 2014;34(4):280-288. doi:10.1177/0333102413507637
148. Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Self-reported menstrual migraine in the general population. *J Headache Pain*. 2010;11(2):87-92. doi:10.1007/s10194-010-0197-0
149. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: A population study. *Neurology*. 2006;66(4):545-550. doi:10.1212/01.wnl.0000197218.05284.82
150. Lillis J, Graham Thomas J, Seng EK, et al. Importance of Pain Acceptance in Relation to Headache Disability and Pain Interference in Women With Migraine

- and Overweight/Obesity. *Headache J Head Face Pain*. 2017;57(5):709-718. doi:10.1111/head.13058
151. Bigal ME, Tsang A, Loder E, Serrano D, Reed ML, Lipton RB. Body mass index and episodic headaches: A population-based study. *Arch Intern Med*. 2007;167(18):1964-1970. doi:10.1001/archinte.167.18.1964
 152. Le H, Tfelt-Hansen P, Skytthe A, Kyvik KO, Olesen J. Association between migraine, lifestyle and socioeconomic factors: A population-based cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2011;12(2):157-172. doi:10.1007/s10194-011-0321-9
 153. Ornello R, Ripa P, Pistoia F, et al. Migraine and body mass index categories: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Headache Pain*. 2015;16(1):27. doi:10.1186/s10194-015-0510-z
 154. Yu S, Liu R, Yang X, et al. Body mass index and migraine: A survey of the Chinese adult population. *J Headache Pain*. 2012;13(7):531-536. doi:10.1007/s10194-012-0470-5
 155. Winter A, Berger K, Buring J, Kurth T. Body Mass Index, Migraine, Migraine Frequency and Migraine Features in Women. *Cephalalgia*. 2009;29(2):269-278. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01716.x
 156. Hasvold T, Johnsen R, Førde OH. Non-migrainous headache, neck or shoulder pain, and migraine - Differences in association with background factors in a city population. *Scand J Prim Health Care*. 1996;14(2):92-99. doi:10.3109/02813439608997077
 157. Stewart WF, Lipton RB, Chee E, Sawyer J, Silberstein SD. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology*. 2000;55(10):1517-1523. doi:10.1212/WNL.55.10.1517
 158. Vetvik KG, Russell MB. Are menstrual and nonmenstrual migraine attacks different? *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(5):339-342. doi:10.1007/s11916-011-0212-4
 159. Granella F, Sances G, Allais G, et al. Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centres. *Cephalalgia*. 2004;24(9):707-716. doi:10.1111/j.1468-

160. MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology*. 2004;63(2):351-353. doi:10.1212/01.WNL.0000133134.68143.2E
161. Sullivan E, Bushnell C. Management of menstrual migraine: A review of current abortive and prophylactic therapies. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(5):376-384. doi:10.1007/s11916-010-0138-2
162. Benedetto C, Allais G, Ciochetto D, De Lorenzo C. Pathophysiological aspects of menstrual migraine. In: *Cephalalgia*. Vol 17. SAGE Publications Ltd; 1997:32-34. doi:10.1177/0333102497017S2010
163. Martin VT. New theories in the pathogenesis of menstrual migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12(6):453-462. doi:10.1007/s11916-008-0077-3
164. Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS. Menstrual Migraine and Treatment Options: Review. *Headache*. 2017;57(2):194-208. doi:10.1111/head.12978
165. Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(10). doi:10.1002/14651858.CD009455.pub2
166. Bartolini M, Giamberardino MA, Lisotto C, et al. Frovatriptan versus almotriptan for acute treatment of menstrual migraine: Analysis of a double-blind, randomized, cross-over, multicenter, Italian, comparative study. *J Headache Pain*. 2012;13(5):401-406. doi:10.1007/s10194-012-0455-4
167. Savi L, Omboni S, Lisotto C, et al. Efficacy of frovatriptan in the acute treatment of menstrually related migraine: Analysis of a double-blind, randomized, cross-over, multicenter, Italian, comparative study versus rizatriptan. *J Headache Pain*. 2011;12(6):609-615. doi:10.1007/s10194-011-0366-9
168. Savi L, Omboni S, Lisotto C, et al. A double-blind, randomized, multicenter, Italian study of frovatriptan versus rizatriptan for the acute treatment of migraine. *J Headache Pain*. 2011;12(2):219-226. doi:10.1007/s10194-010-0243-y

169. Nett R, Landy S, Shackelford S, Richardson MS, Ames M, Lener M. Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. *Obstet Gynecol.* 2003;102(4):835-842. doi:10.1016/S0029-7844(03)00659-8
170. Massiou H, Jamin C, Hinzelin G, Bidaut-Mazel C. Efficacy of oral naratriptan in the treatment of menstrually related migraine. *Eur J Neurol.* 2005;12(10):774-781. doi:10.1111/j.1468-1331.2005.01076.x
171. Loder E, Silberstein SD, Abu-Shakra S, Mueller L, Smith T. Efficacy and Tolerability of Oral Zolmitriptan in Menstrually Associated Migraine: A Randomized, Prospective, Parallel-Group, Double-blind, Placebo-Controlled Study. *Headache.* 2004;44(2):120-130. doi:10.1111/j.1526-4610.2004.04027.x
172. Tuchman M, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Efficacy and tolerability of zolmitriptan oral tablet in the acute treatment of menstrual migraine. *CNS Drugs.* 2006;20(12):1019-1026. doi:10.2165/00023210-200620120-00005
173. Bigal M, Sheftell F, Tepper S, Tepper D, Ho TW, Rapoport A. A Randomized double-blind study comparing rizatriptan, dexamethasone, and the combination of both in the acute treatment of menstrually related migraine: Research submission. *Headache.* 2008;48(9):1286-1293. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01092.x
174. Allais G, Rolando S, Schiapparelli P, et al. Frovatriptan plus dexketoprofen in the treatment of menstrually related migraine: An open study. *Neurol Sci.* 2013;34(SUPPL. 1). doi:10.1007/s10072-013-1390-0
175. Martin VT, Ballard J, Diamond MP, et al. Relief of menstrual symptoms and migraine with a single-tablet formulation of sumatriptan and naproxen sodium. *J Women's Heal.* 2014;23(5):389-396. doi:10.1089/jwh.2013.4577
176. Allais G, Tullo V, Omboni S, et al. Frovatriptan vs. other triptans for the acute treatment of oral contraceptive-induced menstrual migraine: Pooled analysis of three double-blind, randomized, crossover, multicenter studies. *Neurol Sci.* 2013;34(SUPPL. 1). doi:10.1007/s10072-013-1393-x
177. Giacobuzzo M, Gallo MF, Guidi V, Rico R, Scaricabarozzi I. *Nimesulide in the Treatment of Menstrual Migraine.* Vol 46.; 1993.

178. Szekely B, Merryman S, Croft H, Post G. Prophylactic effects of naproxen sodium on perimenstrual headache: A double-blind, placebo-controlled study. In: *Cephalalgia*. Vol 9. SAGE PublicationsSage UK: London, England; 1989:452-453. doi:10.1177/0333102489009s10240
179. Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. *J Headache Pain*. 2013;14(1):7. doi:10.1186/1129-2377-14-7
180. Newman LC, Lipton RB, Lay CL, Solomon S. A pilot study of oral sumatriptan as intermittent prophylaxis of menstruation-related migraine. *Neurology*. 1998;51(1):307-309. doi:10.1212/WNL.51.1.307
181. Guidotti M, Mauri M, Barrilà C, Guidotti F, Belloni C. Frovatriptan vs. transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. *J Headache Pain*. 2007;8(5):283-288. doi:10.1007/s10194-007-0417-4
182. Gallagher RM. Menstrual Migraine and Intermittent Ergonovine Therapy. *Headache J Head Face Pain*. 1989;29(6):366-367. doi:10.1111/j.1526-4610.1989.hed2906366.x
183. Coffee AL, Sulak PJ, Hill AJ, Hansen DJ, Kuehl TJ, Clark JW. Extended cycle combined oral contraceptives and prophylactic frovatriptan during the hormone-free interval in women with menstrual-related migraines. *J Women's Heal*. 2014;23(4):310-317. doi:10.1089/jwh.2013.4485
184. Martin VT. Menstrual migraine: A review of prophylactic therapies. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8(3):229-237. doi:10.1007/s11916-004-0057-1
185. Smite MG, van der Meer YG, Pfeil JPJM, Rijnierse JJMM, Vos AJM. Perimenstrual Migraine: Effect of Estraderm TTSr and the Value of Contingent Negative Variation and Exteroceptive Temporalis Muscle Suppression Test. *Headache J Head Face Pain*. 1994;34(2):103-106. doi:10.1111/j.1526-4610.1994.hed3402103.x
186. MacGregor EA. Review: Menstrual migraine: therapeutic approaches. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009;2(5):327-336. doi:10.1177/1756285609335537

187. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: Impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache*. 2007;47(1):27-37. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00650.x
188. De Leo V, Sclaro V, Musacchio MC, Di Sabatino A, Morgante G, Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril*. 2011;96(4):917-920. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.07.1089
189. Lichten EM, Lichten JB, Whitty A, Pieper D. The Confirmation of a Biochemical Marker for Women's Hormonal Migraine: The Depo-Estradiol Challenge Test. *Headache J Head Face Pain*. 1996;36(6):367-371. doi:10.1046/j.1526-4610.1996.3606367.x
190. Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, et al. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *J Women's Heal*. 2003;12(10):1027-1036. doi:10.1089/154099903322643956
191. Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Randomized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. *Biomed Pharmacother*. 2002;56(6):283-288. doi:10.1016/S0753-3322(02)00181-6
192. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ*. 1995;310(6983):830. doi:10.1136/bmj.310.6983.830
193. Efficacy of Danazol in the Control of Hormonal Migraine - PubMed. Accessed April 29, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1865397/>
194. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015;21(4):973-989. doi:10.1212/CON.0000000000000199
195. Reddy DS. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2010;3(2):183-192. doi:10.1586/ecp.10.3
196. Johnston CA, Crawford PM. Anti-epileptic drugs and hormonal treatments. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16(5):1-9. doi:10.1007/s11940-014-0288-3

197. Doose DR, Wang SS, Padmanabhan M, Schwabe S, Jacobs D, Bialer M. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia*. 2003;44(4):540-549. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.55602.x
198. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for Migraine Prevention: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Assoc*. 2004;291(8):965-973. doi:10.1001/jama.291.8.965
199. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*. 2004;251(8):943-950. doi:10.1007/s00415-004-0464-6
200. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. Topiramate in migraine prevention: Results of a large controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61(4):490-495. doi:10.1001/archneur.61.4.490
201. Bussone G, Diener HC, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: A pooled analysis of double-blind randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2005;59(8):961-968. doi:10.1111/j.1368-5031.2005.00612.x
202. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, Mccrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6). doi:10.1002/14651858.CD010609
203. Juang CM, Yen MS, Twu NF, Horng HC, Yu HC, Hsu WL. Impact of laparoscopic uterosacral nerve ablation on menstrual migraine. *J Gynecol Surg*. 2006;22(3):97-103. doi:10.1089/gyn.2006.22.97
204. Leaf DE, Goldfarb DS. Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. *J Appl Physiol*. 2007;102(4):1313-1322. doi:10.1152/japplphysiol.01572.2005
205. Settakis G, Molnár C, Kerényi L, et al. Acetazolamide as a vasodilatory stimulus in cerebrovascular diseases and in conditions affecting the cerebral vasculature. *Eur J Neurol*. 2003;10(6):609-620. doi:10.1046/j.1468-1331.2003.00675.x

206. Sorteberg W, Lindegaard KF, Rootwelt K, et al. Effect of acetazolamide on cerebral artery blood velocity and regional cerebral blood flow in normal subjects. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989;97(3-4):139-145. doi:10.1007/BF01772826
207. RIDDERSTRÅLE Y, HANSON M. Histochemical study of the distribution of carbonic anhydrase in the cat brain. *Acta Physiol Scand*. 1985;124(4):557-564. doi:10.1111/j.1748-1716.1985.tb00048.x

