



## KLİNİK ÇALIŞMA / ORIGINAL ARTICLE

# Kronik migrene dönüşüm üzerine etkili risk faktörlerinin araştırılması

## Investigation of the risk factors for the transition of episodic migraines to chronic migraines

Arife ÇİMEN ATALAR, Osman Özgür YALIN

### Özet

**Amaç:** Kronik migren (KM), toplumda sık rastlanan, ciddi sosyoekonomik ve kişisel engelliliğe yol açabilen fakat halen tanısız zorlukların yaşandığı bir migren komplikasyonudur. Bu çalışmada amacımız, üçüncü basamak bir başağrısı polikliniğine başvurmuş ve KM tanısı ile takip edilmekte olan hastalarda, kronik migrene dönüşümde etkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi ve bu faktörlerin hastalık prognozuna olan etkilerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Baş Ağrısı Polikliniğimize, Şubat 2015–Aralık 2017 tarihleri arasında baş ağrısı yakınması ile başvuran hastalar arasından 115 KM ve 377 epizodik migren (EM) hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalık başlangıç yaşı, baş ağrısının süresi ve sıklığı, aura varlığı ve tipi, baş ağrısının klinik özellikleri ve lokalizasyonu, ağrının şiddeti, tetikleyici faktörler, aile öyküsü varlığı, VAS ve ASC skorları, allodini varlığı, MIDAS skorları kaydedilmiş ve iki grup istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. KM e dönüşümde bağımsız risk faktörlerinin belirlenebilmesi amacıyla lojistik regresyon yöntemi kullanılmıştır.

**Bulgular:** 492 hastanın (408 kadın, 84 erkek) yaş ortalaması 36,03±12,67 yıl, hastalık süresi 10,78±10,36 yıl, atak sıklığı 10,35±9,06 atak/ay, atak süresi 30,10±23,54 saat idi. KM tanısı olan 115 hasta (104 kadın, 11 erkek) bulunmaktaydı. Kadın cinsiyet (p=0,015), atak sıklığı (p<0,001), ASC (p=0,002), VAS (p=0,001) ve MIDAS skorları (p<0,001) KM grubunda daha yüksekti. Lojistik regresyon analizinde, KM'e dönüşümde ilaç aşırı kullanımı (RR:0,9) ve allodini varlığı (RR:0,3) bağımsız risk faktörleri olarak bulundu (p<0,05).

**Sonuç:** Üçüncü basamak bir merkezin verilerine dayanan çalışmamızın sonuçları, KM in gerek bireysel gerek toplumsal olarak ciddi engellilik oluşturabilen bir nörolojik hastalık olduğu, özellikle aşırı ilaç kullanımı ve kutanöz allodini tarifleyen hastalarda KM e dönüşüm açısından daha dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Başağrısı; kronik migren; migren yükü.

### Summary

**Objectives:** Chronic migraine (CM) is a frequent complication of migraines that has a serious impact on personal and social life and is still underdiagnosed. The aim of this study was to determine risk factors for the progression to CM and to investigate the relationship of these factors to the disease prognosis.

**Methods:** In all, 115 CM and 377 episodic migraine patients from between February 2015 and December 2017 were enrolled. The age of disease onset, headache duration and frequency, presence of aura and type of aura, clinical properties and location of headache, pain severity, trigger factors, presence of family history, visual analogue scale (VAS) and Allodynia Symptom Checklist (ASC) scores, presence of allodynia, and Migraine Disability Assessment (MIDAS) scores were recorded and the 2 groups were compared statistically. Logistic regression was used to determine the independent risk factors for a conversion to CM.

**Results:** The mean age of the 492 patients (408 female, 84 male) was 36.03±12.67 years, the disease duration was 10.78±10.36 years, the attack frequency was 10.35±9.06 attacks/month, and the attack duration was 30.10±23.54 hours. There were 115 patients (104 female, 11 male) with CM. Female gender (p=0.015), attack frequency (p<0.001), ASC score (p=0.002), VAS score (p=0.001), and MIDAS score (p<0.001) had greater representation in the CM group. Medication overuse (relative risk [RR]: 0.9) and allodynia (RR: 0.3) were independent risk factors for a transition to CM in the logistic regression analysis (p<0.05).

**Conclusion:** Based on the present data of a tertiary headache center, it was concluded that CM is a disabling neurological disease with a serious personal and public burden. Special care should be taken among patients with medication overuse and cutaneous allodynia with regard to the possibility of transition to CM.

Keywords: Chronic migraine; headache; migraine burden.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Başağrısı Bölümü, İstanbul

Division of Headache, Department of Neurology, Health Sciences University, Istanbul Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted) 03.02.2019 Düzeltme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision) 24.06.2019 Online yayımlanma tarihi (Available online date) 25.06.2019

**İletişim (Correspondence):** Dr. Arife Çimen Atalar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Başağrısı Bölümü, İstanbul, Turkey.

**Tel (Phone):** +90 - 533 - 814 18 17 **e-posta (e-mail):** cimenatarlar@yahoo.com.tr

© 2019 Türk Algoloji Derneği



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## Giriş

Kronik migren (KM) toplumda sık rastlanan, ciddi sosyoekonomik ve kişisel engelliliğe yol açabilen fakat halen tanınan zorlukların yaşandığı bir migren komplikasyonudur.<sup>[1-3]</sup> Toplumsal insidansı yaklaşık %2,5 civarında olup tıpkı diğer primer baş ağrısı sendromlarında olduğu gibi tanısı temel olarak klinik öyküye dayanır.<sup>[4]</sup> En az 3 ay boyunca, ayda 15 gün ya da fazla ve 4 saatten uzun süren baş ağrısı atakları ile karakterize olup, bu atakların en az sekizinin migren tanı kriterlerini karşılaması KM tanısı için gerekmektedir.<sup>[5]</sup> Etiyolojisinde epizodik migrenden (EM) dönüşüm çoğunlukla suçlanmakla birlikte, kişinin genetik yatkınlığı ve bazı modifiye edilebilir olan ve olmayan risk faktörlerinin bu dönüşümde rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>[6]</sup> Migren kronifikasyonunda yukarıda belirtildiği gibi çok sayıda faktör suçlanmakla birlikte halen altta yatan patofizyolojik mekanizmalar ve kronikleşmeye neden olan etmenler tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.<sup>[7,8]</sup> Bu çalışmada amacımız, üçüncü basamak bir baş ağrısı polikliniğine başvurmuş ve kronik migren tanısı ile takip edilmekte olan hastalarda, KM'e dönüşümde etkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi ve bu faktörlerin hastalık prognozuna olan etkilerini araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Üçüncü basamak bir merkeze bağlı Baş Ağrısı Polikliniği'ne, Şubat 2015–Aralık 2017 tarihleri arasında baş ağrısı yakınması ile başvuran hastalar arasından, bir nöroloji uzmanı tarafından, Uluslararası Baş ağrısı Derneği (International Headache Society, IHS) kriterlerine (ICHD-3) uygun olarak tanı almış olan ardışık 115 kronik migren (1.3) ve 377 epizodik migren (1.1 ve 1.2) hastası çalışmaya dahil edilmiştir.<sup>[5]</sup> KM tanı kriterlerini karşılayan hastalar çalışma grubunu oluştururken, hasta grubunun geri kalanı (EM hastaları) kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Türkçe okuma ve yazma bilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalık başlangıç yaşı, baş ağrısının süresi ve sıklığı, aura varlığı ve tipi, baş ağrısının klinik özellikleri ve lokalizasyonu, ağrının şiddeti, tetikleyici faktörler, aile öyküsü varlığı, VAS ve ASC skorları, allodini varlığı, MIDAS skorları gibi klinik ve demografik bilgiler her hasta için baş ağrısı uzmanı tarafından yapılan yüz yüze görüşmelerde standart bir anket formu uygulanarak kaydedilmiştir.

Görüşmelerde kullanılan formlardan Vizüel Analog Skala (VAS); horizontal ya da vertikal planda 10 cm lik düz bir çizgi üzerinde hastanın hissettiği ağrı şiddetini; 0= hiç ağrı yok ve 10= en şiddetli ağrı şeklinde belirtmesi ve bu yolla hastanın ağrı yoğunluğunun subjektif olarak belirlenmesinde kullanılan bir ölçektir.<sup>[9,10]</sup> Allodini Semptom Anketi (ASC) ise 12 maddeden oluşan, kutanöz allodi varlığını, alt tiplerini ve şiddetini belirlemede kullanılan, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması mevcut olan bir anket formudur.<sup>[11-13]</sup>

MIDAS (Migraine disability assessment); Stewart ve ark. tarafından geliştirilmiş, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış, Türkçe validasyonu yapılmış olan bir testtir. Baş ağrısının son 3 ay içindeki etkisini beş sorudan oluşan bir form aracılığıyla, iş ve okul çalışması, ev işleri, aileyle geçirilen zaman ve sosyal durum tespiti yaparak inceler.<sup>[14,15]</sup>

Her hastanın detaylı sistemik ve nörolojik muayeneleri bir nöroloji uzmanı tarafından yapılarak hastaların kan basıncı, ağırlık ve boy ölçümleri standart cihazlar yardımıyla ölçülerek kaydedilmiştir (Rieser/Seri Numarası: 4012835). Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamından bilgilendirilmiş onam formu alınmış ve çalışma lokal etik kurul tarafından onaylanmıştır (İstanbul Eğitim ve Araştırma hastanesi. Protokol no: 612/27.02.2015).

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (SPSS 22.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra, nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare test kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeylerinde değerlendirildi. KM gelişimi üzerine etkili olabilen bağımsız faktörlerin belirlenmesi, istatistiksel olarak anlamlılık gösteren faktörler kullanılarak lojistik regresyon analizi yöntemi aracılığıyla değerlendirilmiştir. Oluşturulan modelde model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanılmıştır. Tip 1 hata düzeyi %5'in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Güven aralığı %95).

**Tablo 1.** Kronik migren grubu ile kontrol grubunun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Demografik/klinik özellik	KM grubu (n=115) Ort.±SS	Kontrol grubu (EM) (n=377) Ort.±SS	p**
Yaş (yıl)	37.00±12.71	35.73±12.66	0.213
Cinsiyet (e/k) (n/%)	11/104	73/304	0.015*
Hastalık süresi (yıl)	11.85±11.36	10.45±10.03	0.443
Atak sıklığı (n/ay)	22.68±6.96	6.59±5.65	<0.001*
Atak süresi (saat)	31.79±23.74	29.58±23.49	0.288
Sigara kullanımı (paket/yıl)	3.32± 6.79	3.26±7.16	0.906
ASC skoru	6.42±5.14	4.58±4.71	0.002*
VAS skoru	8.79±1.12	8.30±3.62	0.001*
Sistolik kan basıncı (mmHg)	120.57±17.93	121.42±18.72	0.724
Diastolik kan basıncı (mmHg)	76.17±11.17	77.64±12.63	0.495
MIDAS skoru	71.47±46.82	22.66±21.40	<0.001*
Vücut kitle indeksi değeri (BMI)	27.23±5.57	26.60±6.22	0.465

KM: Kronik migren; EM: Epizodik migren; n: sayı; Ort. Ortalama; SS: Standart sapma; e: Erkek; k: Kadın BMI: Body mass index; ASC: Allodini Semptom Anketi; VAS: Vizüel Analog Skala; MIDAS: Migraine disability assessment; \*p<0.05; \*\*Pearson ki-kare.

**Tablo 2.** Kronik migren ve epizodik migren grubu arasında migren özelliklerinin karşılaştırılması

	KM grubu (n=115)		Kontrol grubu (EM) (n=377)		p**
	n	%	n	%	
Aura varlığı	39	33.9	111	29.4	0.362
İlaç aşırı kullanımı	70	60.9	6	1.6	<0.001*
Aile öyküsü	83	72.2	241	63.9	0.103
Allodini varlığı	91	79.1	227	60.2	<0.001*
Fizik aktivite ile tetiklenme	110	95.7	345	91.5	0.26
Fotofobi varlığı	95	82.6	318	84.4	0.756
Fonofobi varlığı	97	84.3	321	85.1	0.834
Menstruasyon ile tetiklenme <sup>y</sup>	67	58.3	164	43.5	0.008*

KM: Kronik migren; EM: Epizodik migren; n: sayı; <sup>y</sup>Yalnız kadın hasta grubu için değerlendirme yapılmıştır; \*p<0.05; \*\*Pearson ki-kare.

## Bulgular

Çalışmaya katılan 492 hastanın (408 kadın, 84 erkek) yaş ortalaması 36,03±12,67 yıl, hastalık süresi 10,78±10,36 yıl, atak sıklığı 10,35±9,06 atak/ay, atak süresi 30,10±23,54 saat idi. KM tanısı olan 115 hasta (104 kadın, 11 erkek) bulunmaktaydı. KM grubunda olan ve kontrol grubunu oluşturan hastaların klinik ve demografik verilerinin karşılaştırması Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 2'de migren karakteristikleri bakımından iki grup karşılaştırılmıştır.

KM grubunda, kadın cinsiyet (p=0,015), yüksek atak sıklığı (p<0,001), ASC (p=0,002), VAS (p=0,001) ve MI-

DAS skorları (p<0,001) EM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda, KM'e dönüşümde ilaç aşırı kullanımı (RR:0,9) ve allodini varlığı (RR:0,3) bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (p<0,05).

## Tartışma

Çalışmamız; KM in kadınlarda daha sık görüldüğü ve atak sıklığı, VAS, ASC ve MIDAS skorlarının bu hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca ilaç aşırı kullanımı ve allodininin

bu hasta grubunda daha yüksek oranlarda bulunduğu ve kadın hastalarda menstruasyonun tetikleyici rolü olduğu izlenmiştir. KM'e dönüşümde ilaç aşırı kullanımı (RR:0,9) ve allodini varlığı (RR:0,3) bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Blumenfeld ve ark'nın 2011 de yayınladığı, 9 ülkede 8726 hasta üzerinde yapılmış olan International Burden of Migraine Study (IBMS) sonuçlarına göre KM hastalarında migrenle ilişkili dizabileyi yansıtan MIDAS skorları ve ağrı şiddeti ile ilişkili VAS skorları EM grubuna kıyasla belirgin olarak yüksek bulunmuştur (ortalama MIDAS skorları KM için 72,6; EM için 14,5) ( $p<0,001$ ). Cinsiyet ve yaş ortalaması bakımından iki grup arasında fark gözlenmemiştir.<sup>[3]</sup> Benzer bir başka çalışmada 520 KM hastası ile 9424 EM'li hasta karşılaştırılmış, KM grubunda hastalık ile ilişkili dizabileyi yansıtan MIDAS skorlarının EM'e oranla anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür.<sup>[16]</sup> VAS ve MIDAS skorlarının KM grubunda belirgin yüksek bulunması, KM'in diğer migren alt tiplerine göre çok daha belirgin engellilik ve yaşam kalitesi bozukluğu nedeni olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da benzer biçimde MIDAS ve VAS skorları kronik migrenli grupta belirgin olarak yüksek bulunmasının yanı sıra, kadın cinsiyette kronikleşme oranları erkek cinsiyete oranla çok daha yüksekti. Migrenin tüm alt gruplarında kadın cinsiyetin baskın olduğu daha önce yapılmış çok sayıda çalışmada gösterilmiştir.<sup>[3, 17-21]</sup> Hormonal faktörler özellikle de yüksek östrojen düzeyleri ve menstruasyon esnasındaki östrojen çökmesi, kadın cinsiyetteki artmış migren sıklığından sorumlu tutulmakla birlikte<sup>[22]</sup> kadın ve erkekte nöronal ve ağrıya dair iletim yollarının ve beyin yapılarının farklı olması da üzerinde durulan etkenler arasında yer almaktadır.<sup>[23]</sup>

Menstruasyon ile ilişkili migren, tek başına ciddi dizabilite nedeni olabilen bir migren alt tipi olmasının yanısıra, KM hastalarında daha sık rastlanabildiğine dair yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.<sup>[24]</sup> Menstruasyon esnasında meydana gelen hormonal dalgalanmaların, migrenin evölüsyonunu hızlandırabileceği ve hormonal içerikli oral kontraseptiflerin EM den KM'e dönüşüme neden olabileceği öne sürülmüştür.<sup>[25, 26]</sup> Çalışmamızda kronik migrenli kadın hastalarda menstruasyon ile tetiklenmenin belirgin olması, olası hormonal mekanizmaların kronik migren oluşumu üzerinde etkili olabileceğini destekler

niteliktedir.<sup>[27]</sup> Bu bulgu, menstruasyonun tetiklediği migren atakları olan hastalarda erken tanının ve koruyucu tedavi uygulamalarının önemini vurgulaması bakımından dikkat çekicidir.

Lipton RB ve ark'ı 2015'te yapmış oldukları çalışmada, kronik migren gelişiminde, atak sıklığındaki artışın belirleyici faktörlerden biri olduğu ve migren ataklarının erken dönemde etkin olarak tedavi edilmesinin kronik migrene dönüşümün önüne geçebileceği üzerinde durmuşlardır.<sup>[28, 29]</sup> Özellikle ayda  $\geq 4$  atak geçirmekte olan bireylerde epizodik migrenden kronik migrene olan dönüşümde katlanarak bir artış meydana geldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>[30]</sup> Çalışmamızın sonuçları yukarıda belirtilen çalışmalar ile benzer olup, atak sıklığında meydana gelen artışın, migrende kronikleşme eğilimini belirgin düzeyde arttırdığını dolayısıyla kronik migrene dönüşümde belirleyici olabileceğini destekler niteliktedir ( $p<0,001$ ).

Nosiseptif ağrı eşiğindeki azalma ve ağrı yollarındaki değişikliklerin (santral sensitizasyon), migrende allodininin varlığında rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir.<sup>[31]</sup> Kutanöz allodini varlığının, aynı zamanda hastalık progresyonunun bir ifadesi olduğu ve KM hastalarında epizodik gruba kıyasla daha yüksek oranlarda saptandığına dair çalışmalar mevcut olup, allodinin migrenli hastalarda migrenle ilişkili dizabileyi arttıran bir faktör olduğu düşünülmektedir.<sup>[19, 32, 33]</sup> Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar halen net olmamakla birlikte öne sürülen hipotezler arasında beyin sapı trigeminal çekirdek kompleksi nöronlarının kronik sensitizasyonu ve ağrılı olmayan uyarana karşı artmış sensitivite göstermesi dolayısıyla santral sensitizasyon dikkat çekicidir.<sup>[32, 34, 35]</sup> Santral sensitizasyon geliştiğinde nöronal uyarım eşiği düşmekte, nöronal ateşleme frekansı artmakta ve normalde ağrı uyandırmaması beklenen bir uyarana karşı ağrı hissedilmesi şeklinde bir yanıt meydana gelmektedir.<sup>[36]</sup> Çalışmamızda kronik migrenli hasta grubunda %79,1 oranında allodini var olduğunu tespit ettik ve bu oran literatürde bildirilen oranlar (%79) ile benzer bulundu.<sup>[35]</sup> Kronik migren hastalarında artmış kutanöz allodini ve santral sensitizasyon varlığının hastalık progresyonunu göstermede klinik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

İlaç aşırı kullanımı çok sayıda çalışmada migren kro-

nifikasyonunda etkili olduğu düşünölen bir faktör olmakla birlikte, olası ilaç aşırısı kullanımının eşlik ettiği KM'li hastalarda arındırma tedavisi sonrası %45 kadar hastada epizodik forma geri dönüş olmadığı bilinmektedir.<sup>[37]</sup> Bu durum bazı EM li hastalarda kronik forma dönüşmeye karşı bir yatkınlık olabileceği ihtimalini akla getirmektedir.<sup>[38]</sup> İlaç aşırısı kullanımının ağrı yollarında modifikasyonlara neden olarak bazı hastalarda geri dönüşümsüz patofizyolojik değişikliklere yol açabilmesi ve sonuç olarak ağrıya olan santral sensitizasyonun arttırması mümkündür. Çalışmamızda ilaç aşırısı kullanımının kronik migrenli grupta istatistiksel olarak belirgin şekilde artmış olduğunu ve yapılan regresyon analizi ile oluşturulan modelde ilaç aşırısı kullanımının kronik migrene dönüşümde etkili bir faktör olduğunu gördük. Bu sonuç EM li hastalarda erken evrede doğru bir tedavi planı düzenlenerek kronik migren gelişiminin önüne geçilebileceğini düşündürmesi bakımından dikkat çekicidir.

İlaç aşırısı kullanımı ve allodini varlığı yukarıda vurgulandığı üzere, kronik migren oluşumu bakımından risk faktörü oluşturmasının yanısıra, kronik migren oluşumunun bir sonucu olarak da ortaya çıkabilirler. Kronik migren hastalarında gelişen persistan kortikal hipereksitabilite bu hasta grubunda kutanöz allodini gelişimine yol açabilmektedir.<sup>[32, 39]</sup> Yine kronik migrenli hastalarda optimum dozda ve efektif tedavilerin uygulanmaması durumunda, hastalar aşırısı ilaç kullanımına yönelmekte ve bu durum kronik migrenle ilişkili dizabiliteye ilaç aşırısı kullanım başağrısının eklenmesine yol açarak mevcut dizabilitede artışa yol açabilmektedir.<sup>[31, 38]</sup>

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamız 3. basamak bir başağrısı merkezinde ve genel popölasyona kıyasla dirençli sayılabilecek hastalarla yapılmış bir çalışma olması nedeniyle toplum genelini yansıtmada yetersiz kalabilir. İkincil olarak çalışmada bir hayat kalitesi ölçeği kullanılmamış olması EM ve KM grupları arasında hayat kalitesindeki etkilenmenin karşılaştırılabilmesini MIDAS skorları ile sınırlamaktadır. Son olarak bu hastaların komorbid durumlar (anksiyete, depresyon vb) açısından objektif ölçekler ile değerlendirilememiş olması, komorbid hastalıkların KM oluşumu üzerinde olası olumsuz etkilerinin değerlendirilebilmesini güçleştirmektedir.

## Sonuç

Üçüncü basamak bir başağrısı merkezinin verilerine dayanan çalışmamızın sonuçları, KM in gerek bireysel gerek toplumsal olarak ciddi engellilik oluşturabilen bir nörolojik hastalık olduğu, özellikle aşırısı ilaç kullanımı ve kutanöz allodini tarifleyen hastalarda KM e dönüşüm açısından daha dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir. KM ve EM arasındaki farklılıkların ve alta yatan nedenlerin aydınlatılmasına yönelik çalışmaların, erken tanı ve etkili koruyucu tedavilerin ortaya çıkmasına zemin oluşturabileceği kanaatindeyiz.

**Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.**

**Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.**

## Kaynaklar

1. Özge A, Uluduz D, Selekler M, Öztürk M, Baykan B, Çınar N, et al. Gender differences in older adults with chronic migraine in Turkey. *Geriatr Gerontol Int* 2015;15(5):652–8.
2. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012;52(10):1456–70. [\[CrossRef\]](#)
3. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2011;31(3):301–15. [\[CrossRef\]](#)
4. 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):1157–68. [\[CrossRef\]](#)
5. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders: 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629–808. [\[CrossRef\]](#)
6. Becker WJ. The Diagnosis and Management of Chronic Migraine in Primary Care. *Headache* 2017;57(9):1471–81.
7. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol* 2016;12(8):455–64.
8. Schulte LH, Allers A, May A. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: Evidence from high-resolution fMRI. *Neurology* 2017;88(21):2011–16. [\[CrossRef\]](#)
9. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health* 1990;13(4):227–36. [\[CrossRef\]](#)
10. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scand J Pain* 2016;13:67–75. [\[CrossRef\]](#)
11. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed

- ML, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol* 2008;63(2):148–58. [CrossRef]
12. Yalin OÖ, Uludüz D, Sungur MA, Sart H, Özge A. Identification of Allodynic Migraine Patients with the Turkish Version of the Allodynia Symptom Checklist: Reliability and Consistency Study. *Noro Psikiyatı Ars* 2017;54(3):260–6. [CrossRef]
  13. Ekizoglu E, Baykan B, Orhan EK, Ertas M. The analysis of allodynia in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 2012;32(14):1049–58. [CrossRef]
  14. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, Liberman J, Sawyer J. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalalgia* 1999;19(2):107–14. [CrossRef]
  15. Ertaş M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, Inan L, et al. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache* 2004;44(8):786–93. [CrossRef]
  16. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 2008;71(8):559–66. [CrossRef]
  17. Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol* 1995;24(3):612–8. [CrossRef]
  18. Özge A. Critical evaluation of headache classifications. *Noro Psikiyatı Ars* 2013;50(Suppl 1):8–13. [CrossRef]
  19. Aydın Özemir Z, Baykan B. The Face of Chronic Migraine Which Has Started to be Clarified. *Noro Psikiyatı Ars* 2013;50(Suppl1):21–5. [CrossRef]
  20. Belfer I. Pain in women. *Agri* 2017;29(2):51–4. [CrossRef]
  21. Yetkin Özden S, Baykan B, Ertekin E. Investigation of obsessive-compulsive symptoms in patients with migraine. *Agri* 2015;27(1):18–25. [CrossRef]
  22. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol* 2017;16(1):76–87. [CrossRef]
  23. Maleki N, Linnman C, Brawn J, Burstein R, Becerra L, Borsook D. Her versus his migraine: Multiple sex differences in brain function and structure. *Brain* 2012;135(Pt 8):2546–59. [CrossRef]
  24. Calhoun A, Ford S. Elimination of menstrual-related migraine beneficially impacts chronification and medication overuse. *Headache* 2008;48(8):1186–93. [CrossRef]
  25. Brandes JL. Migraine in women. *Continuum (Minneapolis)* 2012;18(4):835–52. [CrossRef]
  26. Güven B, Güven H, Çomoğlu S. Clinical characteristics of menstrually related and non-menstrual migraine. *Acta Neurol Belg* 2017;117(3):671–6. [CrossRef]
  27. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, Stewart WF, Reed ML, Fanning KM, et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache* 2013;53(8):1278–99. [CrossRef]
  28. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache* 2015;55(2):103–22. [CrossRef]
  29. Scher AL, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003;106(1-2):81–9.
  30. Limmroth V, Biondi D, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate in patients with episodic migraine: reducing the risk for chronic forms of headache. *Headache* 2007;47(1):13–21. [CrossRef]
  31. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache* 2008;48(1):7–15. [CrossRef]
  32. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology* 2008;70(17):1525–33. [CrossRef]
  33. Burstein R, Jakubowski M. Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization. *Ann Neurol* 2004;55(1):27–36. [CrossRef]
  34. Cooke L, Eliasziw M, Becker WJ. Cutaneous allodynia in transformed migraine patients. *Headache* 2007;47(4):531–9.
  35. Burstein R, Yarnitsky D, Gool-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000;47(5):614–24. [CrossRef]
  36. Aurora SK, Brin MF. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache* 2017;57(1):109–25.
  37. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology* 2006;66(12):1894–8. [CrossRef]
  38. Bonavita V, De Simone R. The lesson of chronic migraine. *Neurol Sci* 2015;36(Suppl1):101–07.
  39. Zappaterra M, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Pini LA. Basal cutaneous pain threshold in headache patients. *J Headache Pain* 2011;12(3):303–10. [CrossRef]