



DERLEME / REVIEW

Migren tedavisinde antidepresan ilaçların rolü

Role of antidepressant drugs in migraine treatment

Fatih Berktaş¹, Emine Ekemen¹, Olcay Kiroğlu¹, Fazilet Aksu¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2019;44(Suppl 1):555-566.

Abstract

Migraine is a type of headache with a throbbing character that begins at childhood, adolescence or early adulthood, often accompanied by symptoms such as nausea, light and sound sensitivity. Depression is the most common psychiatric disorder among migraine patients. Migraine and depression affect many people and have a similar prevalence of about 10 and 15%. If migraine treatment is incomplete, depression may occur as a result of the helplessness. Treatment in migraine is carried out in two stages; acute attack and prophylactic treatment. While analgesics, non-steroidal antiinflammatory drugs, ergot alkaloids and triptans are used in acute attack, drugs such as beta blockers, antiepileptics, antidepressants are used in prophylactic treatment. The success of these drugs in reducing the number and severity of attacks in patients can not be achieved with full success. Therefore, the effects of different antidepressant drug groups are investigated. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), selective serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) and especially tricyclic antidepressants (TCA) are preferred especially with depression, stress, anxiety and sleep disturbance in the prophylactic pharmacological treatment of patients with frequent migraine attacks. In this study we aimed to investigate the effects of antidepressants used in migraine treatment on the severity and duration of migraine.

Keywords: Migraine, antidepressants, depression, treatment

Öz

Migren, çocukluk, ergenlik veya erken erişkin dönemde başlayan, sıklıkla bulantı, ışık ve ses duyarlılığı gibi semptomların eşlik ettiği, periyodik aralıklarla gelen zonklayıcı karakterde bir baş ağrısı türüdür. Migrenli hastalarda en çok görülen psikiyatrik bozukluklarda ilk sırada depresyon yer almaktadır. Migren ve depresyon birçok kişiyi etkiler ve yaklaşık %10-15 dolayında benzer prevalansa sahiptir. Migren tedavisi eğer eksik yapılırsa durumun kontrol edilemez olmasının getirdiği çaresizliğin sonucunda hastalarda depresyon ortaya çıkabilmektedir. Migrenin akut ataklarının profilaksi ve tedavisi iki aşamada gerçekleştirilmektedir. Akut atakta; analjezikler ve non-steroid antiinflatuar ilaçlar, ergot alkaloidleri ve triptanlar kullanılırken, profilaktik tedavide; beta blokörler, antiepileptikler, antidepresanlar, kalsiyum kanal blokörleri gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla hastalarda atakların sayısının ve şiddetinin azaltılmasında tam bir başarı elde edilememektedir. Bu sebeple son zamanlarda antidepresan ilaç gruplarının tedavideki yeri araştırılmaktadır. Özellikle depresyon, stres, anksiyete ve uyku bozukluğu ile birlikte sık migren atağı geçirenlerin, profilaktik farmakolojik tedavisinde başta trisiklik antidepresanlar (TSA) olmak üzere, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve selektif serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) tercih edilmektedir. Bu çalışmamızda migren tedavisinde kullanılan antidepresanların migrenin şiddeti ve süresindeki etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Migren, antidepresanlar, depresyon, tedavi

GİRİŞ

Migren genellikle başın tek tarafına lokalize olan, şiddet, sıklık ve süre bakımından farklılıklar gösterebilen, yineleyici ataklarla karakterize, sıklıkla

bulantı, kusma, ışık ve sese karşı hassasiyetin de eşlik edebildiği primer baş ağrısı çeşididir¹. Migren baş ağrısı, kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlere ve genetik yatkınlıklara bağlı nörovasküler olaylar zinciri sonucu epizodik olarak meydana gelmektedir. Trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu migren baş

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fatih Berktaş, ¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey E-mail: eczfatih01@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 27.05.2019 Kabul tarihi/Accepted: 09.08.2019 Çevrimiçi yayın/Published online: 27.09.2019

ağrısının temelini oluşturmaktadır. Migren patofizyolojisi ile ilgili daha çok nörovasküler teori ön plandadır². Yapılan klinik çalışmalar, migren ağrısını başlatan ve kronikleşmesine neden olan etmenler arasında psikolojik stresin ön sıralarda olduğu bildirilmiştir³.

Migren hastaları, sıklıkla ağrı başlangıcı ile algılanan stres düzeylerinin yüksekliğini ve migren ağrısı öncesinde sık stresli yaşam olaylarının olmasını ilişkilendirmektedir. Hastaların % 50-70'i akut stres ile migren ağrısının başladığını belirtmektedir. Migren ile görülen hastalıklardan biri de depresyondur⁴. Depresyon genel anlamda; üzüntülü duygu durum şeklinde düşüncede, konuşmada ve harekette yavaşlama, hareketsizlik, ilgisizlik, bitkinlik, dikkat bozukluğu, isteksizlik, haz alamama, kötümserlik duygusu ve fizyolojik fonksiyonlarda yavaşlama gibi semptomları kapsayan bir bozukluktur⁵.

Migren ve depresyon birçok kişiyi etkiler ve yaklaşık %10-15 dolayında benzer prevalansa sahiptir. Migren ve majör depresyon arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalarda, migren hastalarında kontrol gruplarına göre anksiyete, bipolar bozukluk, panik bozukluk ve sosyal fobinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır^{6,7}.

Migren tedavisi için doğru tanı ve tedavi seçenekleri, migrene eşlik eden hastalıklar ile değerlendirilerek hastaya özgü olmalıdır. Migren tedavisi, farmakolojik ve nonfarmakolojik olmak üzere iki tedavi yaklaşımından oluşur. Profilaktik tedavi atak sıklığını, süresini ve şiddetini azaltmak, akut atakların tedaviye cevabını artırmak, baş ağrısı ile ilişkili fonksiyonel kısıtlılığı azaltmak amacıyla uygulanır. Akut tedaviye kontrendike olan durumlarda ve hasta aşırı ilaç kullanımı riski taşıyorsa profilaktik tedavi yapılması uygundur. Migrenin profilaktik tedavisinde beta blokörler, antiepileptikler, antidepresanlar, kalsiyum kanal blokörleri kullanılmaktadır⁸.

Profilaktik tedavide özellikle depresyon, stres, anksiyete ve uyku bozukluğu ile birlikte sık migren atağı geçirenlerin tedavisinde başta amitriptilin olmak üzere trisiklik antidepresanlarda (TSA) tercih edilebilir. Ayrıca komorbid depresyon ve anksiyete varlığında seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve seçici serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) tercih edilebilir⁹.

Bu incelemede; migren profilaksisinde kullanılan antidepresan ilaçların etki mekanizmalarındaki farklılıkları ve migren ataklarının sıklığı, şiddeti, süresinde oluşturdukları iyileşmeleri değerlendirmeyi

amaçladık.

MİGRENİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Migren, sıklıkla bulantı, ışık (fotofobi) ve ses (fonofobi) duyarlılığı gibi semptomların eşlik ettiği periyodik aralıklarla gelen, çocukluk, ergenlik veya erken erişkinlik döneminde başlayan, zonklayıcı karakterde bir baş ağrısı türüdür¹⁰. Migren terimi ilk olarak Yunanca "hemicrania" (yarım baş) kelimesinden türemiştir. Zaman içerisinde "hemigranea", "emigrania", "megranea" ve "megrim" ve daha sonra "migren" olarak kullanılmıştır. En son Fransızca 'migraine' kelimesi olarak ifade edilmiştir¹¹. Migren, sıklıkla tek taraflı olmakla birlikte erişkinlerin % 40'ında, çocukların ise % 60'ında iki taraflı seyredir¹². Migren, Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre en sık görülen yakınma şikayetlerinde üçüncü sırada yer almaktadır¹³. Migren nöronal bir süreçtir ve vücudun bazı dış stimulanlar ve merkezi sinir sistemindeki endojen döngüsel değişikliklere, nörovasküler reaksiyonunun kalıtsal duyarlılığının artması olarak da tanımlanabilir¹⁴.

Migren ağrıları sıklıkla auralı (klasik) migren ve aurasız (basit) migren olarak sınıflandırılır. Auralı migren, migrenlilerin yaklaşık %15-30'unda görülür. Görsel, duyuşal veya motor fonksiyonlar gibi nöral fonksiyonlarda geçici fokal bozulma (aura) ve 20-40 dakika sonrasında başlayan tek taraflı (hemikranial) baş ağrısı ile karakterizedir. Ağrı çoğunlukla, frontotemporal bölgede ve göz etrafında lokalize ve tek taraflı olsa da başın ve ensenin herhangi bir bölgesinde hissedilebilir. Görmede bozulma, en sık görülen fokal nörolojik bulgulardan biridir ve görme alanının sıklıkla ortasından başlayarak periferde doğru yayılan beyaz veya gümüş renkteki ışık çakmaları, çok renkli ışıklar, göz kamaştırıcı zig zag çizgi oluşumu, bulanık veya puslu görme şeklinde olabilir. Aurayı baş ağrısı takip eder ve 4-72 saat sürer. Baş ağrısına bulantı (%80), kusma (%50), fotofobi, fonofobi, duygu durum değişiklikleri, sersemlik hissi, anoreksi, konuşma bozuklukları eşlik edebilir^{12,14}. Depresif bulgular, yorgunluk, kaygı, sinirlilik ve huzursuzluk sık görülür¹⁵. Migrenli kişi postdrom evrede yorgun, ilgisiz ve huzursuz hissedebilir, dikkatini toplama güçlüğü, duygu durum değişiklikleri ve saçlı deride hassasiyet olabilir. Migren ataklarından sonra bazı hastalar kendilerini çok iyi hissedebilir, öforik olabilir, bazıları ise kendisini depresif ve hasta gibi hissedebilir¹⁶. Auralı migrenin ailesel özelliği daha belirgindir. Aurasız migren ise bulantı, kusmanın olmadığı ve kısmen jeneralize de seyredabilen

karakterdedir. Aurasız migren, auralı migrene göre daha siktir¹⁷. Migren ağrıları, epizodik (ayda 15 günden az) ya da kronik (ayda 15 gün ya da daha fazla) olabilir. Migren ağrısı kronik özellikte başlayabileceği gibi, zaman içinde kronik hal de alabilir¹⁸.

MİGREN EPİDEMİYOLOJİSİ

Migren, primer baş ağrıları arasında, yaşam standartlarını çok olumsuz etkileyen bir baş ağrısıdır. Çoğunlukla genç ve orta yaş bireyler olmak üzere popülasyonun %10-12'sini etkilemektedir. Yaşam boyu prevalansı erkeklerde %8, kadınlarda %25'tir¹⁹. Migrenin prevalansı coğrafik bölgelere göre değişim göstermektedir. 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 almıştır²⁰. Danimarka'da 25-64 yaş arası bireylerde yapılmış bir çalışmada insidans erkeklerde binde 2.6 iken kadınlarda binde 16 olarak tespit edilmiştir²¹.

Türkiye'de yapılan baş ağrısı epidemiyolojisi çalışmasında, 15-55 yaş grubunda migren prevalansı %16.4 olarak bulunmuş olup, bu oran kadınlarda %21.8, erkeklerde %10.9 olarak belirlenmiştir²². Migren oranı özellikle 25-40 yaş arası kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Hastaneye başvuru oranlarının sosyoekonomik düzeyi yüksek bireylerde daha fazla olduğu görülmüştür²³. Migren prevalansı ergenlik öncesinde erkeklerde kızlara göre daha yüksektir. Puberte sonrası kızlarda daha hızlı artar. Kırk yaşına kadar prevalansdaki artış sürer daha sonra azalmaya başlar. Elli yaş üzerinde migren ataklarının ilk kez başlamasına %2 oranında rastlanır. Gebelerde ise ilk trimester sonrası atak sıklığı ve miktarında azalma beklenmektedir. Ancak gebelik sırasında ve postpartum dönemde ilk migren atağıyla da karşılaşılabilir^{24,25}. Migren atak sıklığını dikkate alan az sayıda çalışma mevcut olup, genel kanı migren ataklarının ayda birden az olduğu yönündedir. Fakat migrenli olguların yaklaşık %20'si ayda birden fazla atak geçirmektedir. Ortalama atak süresi bir günden az olup, hastaların beşte birinde 2-3 gün sürmektedir¹⁹. Ailesinde migren bulunan kişilerin migren olma olasılığı olmayan bireylere göre 2-4 kat artmaktadır²⁶.

ETİYOGENEZ

Migren tipi baş ağrısı, genetik yatkınlığı olan kişilerde çeşitli tetikleyici faktörlere bağlı olarak vasküler ve

nöronal yolların etkilenmesi sonucu ortaya çıkan, kişinin günlük yaşamsal faaliyetini etkileyerek iş gücü kaybına neden olan ve hayat konforuna olumsuz etkileri olan ağrılardır²⁷.

Migren, patofizyolojisinde hem nöronal hem de vasküler komponentlerin rol oynadığı, genel olarak nörovasküler bir bozukluk olarak düşünülmektedir. Birçok çalışma, ilgili nöronal yapıların içinde serebral korteks, beyin sapı ve trigeminovasküler sistemin hem periferik hem de santral komponentlerinin olduğunu göstermekte, fakat bu yapıların nasıl aktive oldukları ve ne gibi roller oynadığı konuları ise hala tartışılmaktadır²⁸. Migren atağına neden olan mekanizmalar hala çok iyi anlaşılammış olsa da trigeminovasküler sistemin periferik ve santral komponentlerinden inflamatuvar mediyatörler salınmasına neden olan ve sonuçta ağrının yayılmasını ve devamını sağlayan beyin disfonksiyonu olarak kabul edilmektedir²⁹.

Son yıllarda yapılan çalışmaların sonucu olarak, migren patofizyolojisinde integre nörovasküler teori ön plana çıkmış ve vasküler teoriden uzaklaşmıştır³⁰. Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmakta, bu durum daha fazla trigeminal sinir aktivasyonu ve ağrıya yol açmaktadır³¹. Nörojenik inflamasyon migren modellerinde gösterilmiş ve triptanlarla bu nörojenik inflamasyon bloke edilmiştir. Ağrılarla birlikte olan emosyonel ve affektif farklı bir yolağın aktivasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir³². Ayrıca periferik komponentleride değerlendirmek önemlidir çünkü anti-migren ilaçların etkin olması için kan beyin bariyerini geçmesi ve merkezi sinir sistemine ulaşması şart değildir³³. Migren patofizyolojisinde magnezyumun önemi de tespit edilmiştir. Migrenlilerde serebral ve sistemik magnezyum eksikliğini destekleyen kanıtlar vardır. Magnezyum eksikliği mitokondriyal oksidatif metabolizmada anormalliğe neden olarak N-metil-D-aspartat reseptör fonksiyonunda artışa ve nöronal hipereksitabiliteye yol açar³⁴.

Beyin sapındaki raphe çekirdeği kaynaklı serotonerjik sistemin migren patofizyolojisiyle ilişkisi kanıtlanmıştır³⁵. Serotoninin hem periferik hem de santral etkileri mevcuttur ve etkilerini 5-hidroksitriptamin(5-HT) reseptörleri üzerinden gösterir³⁶. Serotonin yerine göre ve etkilediği reseptöre göre, vazokonstriktör veya vazodilatör etki göstermektedir. Atak sırasında kullanılan sumatriptanın, serotonin (5-HT) reseptörü üzerinden beyin damarlarında vazokonstriksiyon yaptığı

bilinmektedir³⁷. 5-HT₁ reseptörleri üzerinden agonist etki ile atak durdurulabilirken, 5-HT₂ reseptör antagonistleri ile ataklar arası dönemde tedavi edilmektedir. Sirkadiyen hipotalamik anormallik olduğu zaman hem migren tetiklenmekte hem de melatonin üretimi azalmaktadır. Melatoninin menstrual migrenli hastalarda luteal faz boyunca artmazken kontrol hastalarında arttığı gösterilmiştir³⁸. Sonuç olarak migren patofizyolojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır ve nöronal hipereksitabilite ve/veya disinhibisyonun etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir.

MİGREN VE PSİKIYATRİK KOMORBİDİTE

Migren hastalarında yapılan çalışmalarda inme, depresyon, epilepsi, alerjiler ve astım gibi farklı sistemlerle ilişkili birçok hastalığın birlikteliği gösterilmiştir. Ancak bu bağlantılar henüz tam olarak açıklanamamıştır³⁹. Komorbidite ayırıcı tanıyı zorlaştırır, yaşam kalitesini bozar, tedavi rejimine uyumu etkiler, tedavi seçeneklerinde sınırlamalara yol açar ve hastalığın seyrini değiştirerek bazı vakaların kronikleşmesine sebep olur. Bir hastalık diğerine yol açabilir, her iki durum ortak çevresel ve genetik risk faktörleri ile ilişkili olabilir. Migren komorbiditesinin anlaşılması birçok açıdan önemlidir. Migren tanıda belirsizlik ve örtüşen semptomlara bağlı diğer hastalıklarla komorbid olabilir⁸.

Psikiyatrik hastalıklardan, depresyon, anksiyete bozukluğu, mani, panik bozukluk migren hastalarında sık rastlanılmaktadır⁴⁰. Migrenin genelde psikiyatrik ve somatik hastalıklarla birlikte gözlemlendiği bilinmektedir. Psikiyatrik hastalığa sahip olan popülasyonda, toplumun genelinde bildirilen migren oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir⁴¹. Migrenli hastalarda en çok üzerinde durulan psikiyatrik bozukluklarda depresyon ilk sıralarda yer almaktadır⁴²

DEPRESYON

Depresyon tanımlanan ilk ruhsal problemlerden biridir ve Hipokrat tıp literatüründe tanımlayan ilk kişidir. Hipokrat'a göre depresyon durumu kara safradır ve o buna melankoli adını vermiştir⁴³. Depresyon kelime olarak; çökme, kendini kederli hissetme, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Depresyon genel anlamda; üzüntülü duygu durum şeklinde düşüncede, konuşmada ve harekette yavaşlama, hareketsizlik,

ilgisizlik, bitkinlik, dikkat bozukluğu, isteksizlik, haz alamama, kötümserlik duygusu ile fizyolojik fonksiyonlarda yavaşlama gibi semptomları kapsayan bir bozukluktur⁵. Bu hastaların genel olarak motor davranışları yavaştır ve bazı hastaların kişisel bakımlarına ilgileri azalmış olabilmektedir⁴⁴.

MİGREN VE DEPRESYON

Migren ve depresyon birçok kişiyi etkiler ve yaklaşık %10-15 dolayında benzer prevalansa sahiptir. Genel olarak kadınları daha sık etkilemektedir⁶. Migren ve majör depresyon arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalarda, migren hastalarında kontrol gruplarına göre anksiyete, bipolar bozukluk, panik bozukluk ve sosyal fobinin daha yüksek olduğunu gösteren sonuçlar mevcuttur⁷. Migren ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi anlamak tanı ve tedavide önemlidir. Majör depresyon ve anksiyete bozukluğu sıklıkla birlikte görülmektedir. Migren, anksiyete bozukluğu ve majör depresyonun bir arada bulunduğu hallerde anksiyete bozukluğu genellikle migrenden önce ortaya çıkmaktadır; majör depresyon ise sıklıkla migrenden sonra başlamaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmada, yaşam boyu major depresyon prevalansı migrenli kişilerde yaklaşık üç kat daha yüksek bulunmuştur⁴⁵. Ayrıca migren ve depresyon arasındaki ilişkinin, auralı migreni olan kişilerde aurasız migreni olan kişilere oranla daha fazla olduğu belirtilmiştir¹⁵.

Migren tedavisi eğer eksik yapılırsa durumun kontrol edilemez olmasının getirdiği çaresizliğin sonucunda hastalarda depresyon ortaya çıkabilmektedir⁴⁶. Bu hastalıkların birlikteliğinin ortaya çıkış nedenlerinin aynı etyolojiyi paylaşmaları olabileceği de düşünülmektedir. Birçok çalışmada, serotonerjik sistemdeki bozukluğun panik bozukluk ve migren komorbiditesine neden olduğu gösterilmiştir. Migrenli hastalar arasında anksiyete ve depresyon bozuklukları riskinin yüksek olması bu psikiyatrik komorbiditelerin baş ağrısı ile ilişkili yaşam standartlarına etkisinin büyük olduğunu göstermiştir. Migren, anksiyete ve/veya depresyon ile birlikte görüldüğünde migrene bağlı iş gücü kaybının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir⁴⁷.

Majör depresyon migrene neden olabileceği gibi migrende majör depresyona yol açabilir. Hastanın ağrıyı kontrol etmesine, ağrıya uygulanan bilişsel ve davranışsal yaklaşımın faydası vardır⁴⁸. Migren hastalarındaki depresyon, tekrarlayıcı ciddi baş ağrısı ataklarına verilen psikolojik cevabın yansıması, sadece

migrenin depresyona olan etkisini açıklamaya yeterlidir. Bazı çalışmalar, şiddetli baş ağrısı durumu ile depresyon veya panik bozukluk arasında iki yönlü bir ilişki olmadığını ancak migren ve majör depresyon arasında, her hastalığın diğerinin başlangıç riskini artırması ile karakterize çift yönlü etkiyi göstermiştir⁴⁹. Migren hastası olan kişilerin psikiyatrik durumlarının görmezden gelinmesi tedavinin gidişatını olumsuz yönde etkileyebilmektedir⁵⁰. Depresyonun sebeplerinden bazıları da serotonin, noradrenalin, endojen opioid peptitler gibi nörotransmitter maddelerin azalmasıdır. Bu bakımdan bakıldığında bu maddelerin azalmasının, santral ağrı baskılanmasının azalmasına da sebep olabileceği düşünülmektedir⁵¹. Migren ve depresyonu olan hastalarda diğer hastalığın var olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca eşlik eden hastalık varlığında her iki durumu da iyileştirecek tedavi seçenekleri düşünülmelidir⁵². Migren ve migren dışı baş ağrıları ile depresyon ve anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkinin, baş ağrısı sıklığı arttıkça belirgin olarak arttığı belirtilmiştir⁵³. Sonuç olarak, araştırmalar incelendiğinde migrenin depresyon ile ilişkili olduğu birçok çalışmayla ortaya konmuştur.

MİGREN TEDAVİSİ

Migren şiddeti, sıklığı ve migrenin hayat kalitesi üzerine etkisi hastadan hastaya göre farklılık göstermektedir. Etkili bir migren tedavisi yapabilmek için doğru tanı ve tedavi seçenekleri, migrene eşlik eden eş zamanlı hastalıklar ile değerlendirilerek hastaya özgü olmalıdır. Temel olarak migren tedavisi, farmakolojik ve nonfarmakolojik olmak üzere iki tedavi yaklaşımından oluşur.

Migren hastalarında açlık baş ağrısını tetiklediği gibi alkol, nitratri besinler, monosodyum glutamat içeren çin yemekleri, aspartam, çikolata, eskitilmiş peynir tüketimi baş ağrısını etkilemektedir. Stres, endişe, depresyon baş ağrısının psikolojik tetikleyicileridir. Migren hastaları, far ışıkları, kokular, hava değişimi, düzensiz uyku gibi dış etkenlere karşı duyarlıdır. Bu etkenlerden uzaklaşılması ve düzenli uyku, spor gibi yaşam tarzı değişikliklerine dikkat edilmesi sonucunda migren olan kişilerde atak sıklığı ve ilaç kullanımı azalabilir. Akut atak sırasında karanlık, sessiz odada istirahat etmenin faydası mevcuttur⁵⁴.

Farmakolojik tedavi, migren akut atak tedavisi (baş ağrısını sonlandırmak) ve profilaktik tedavi (baş ağrısı sıklığını azaltmak) olarak iki aşamada gerçekleştirilir. Migrenin akut atak tedavisinin amacı baş ağrısı ve

eşlik eden semptomları gidermek, yaşam kalitesini yükseltmek için atakların oluşturduğu durumları ortadan kaldırmak ve ağrı progresyonunun önlenmesidir¹⁵. Atak tedavisine mümkün olan en erken dönemde başlanmalıdır⁵⁵. Atak tedavisinde öncelikli olarak migrene spesifik olmayan tedaviler kullanılır. Migren atağında ilk tercih basit/kombine analjezikler ve non-steroid antiinflamatuar ilaçlardır. Hastaların birçoğunda ağrıya eşlik eden bulantı ve kusma şikâyetleri mevcuttur ve antiemetik ilaç olarak domperidon veya metoklopramid verilebilir. Migrene özgü farmakolojik tedavi preparatları olan ergot alkaloidleri ve triptanlar ise bir diğer seçenektir⁵⁰. Ergot alkaloidleri, uzun dönem migren tedavisinde kullanılmasına karşın giderek daha az tercih edilmektedir. Hipertansiyon, periferik arter hastalığı ve gebelik durumu olan hastalarda kullanımı uygun değildir. Vazospazma neden olmaktadır⁵⁶. Sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, eletriptan gibi triptanlar 5-HT (5- Hidroksitriptofan) 1B/1D reseptör agonisti olup kranial damarlarda seçici vazokonstriksiyon yapmakta, nörojenik inflamasyonu ve trigeminal aferentlerden nöropeptid salınımını azaltmaktadır⁵⁷. Migrende triptanlar hem baş ağrısında hem de ona eşlik eden fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusma gibi belirtiler üzerinde etkilidir⁵⁸. İlaça bağlı baş ağrısı gelişimi açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Basit analjezik alımının ayda 15 gün, triptanların 10 gün ve üzerinde olmaması gerekmektedir⁵⁹. Migren atak tedavisi uygun dozda ve erken dönemde uygulanmalıdır. Baş ağrısı hafifken migren atağının erken tedavisi baş ağrılarının nüks etmesini, çoklu ilaç kullanımını, iş göremezliği ve ilaç yan etkilerini azaltacaktır.

MİGRENDE PROFİLAKTİK TEDAVİ

Farmakolojik tedavide ikinci adım profilaktik tedavidir. Profilaktik tedavi kısa süreli veya uzun süreli olabilir. Profilaktik tedavi atak sıklığını, süresini ve şiddetini azaltmak, akut atakların tedaviye cevabını artırmak, baş ağrısı ile ilişkili fonksiyonel kısıtlılığı azaltmak amacıyla uygulanır. Akut tedaviye kontrendike olan durumlarda ve hasta aşırı ilaç kullanımı riski taşıyorsa profilaktik tedavi yapılması uygundur. Migren profilaktik tedavisinde beta blokörler, anti epileptikler, antidepresanlar, kalsiyum kanal blokörleri kullanılmaktadır⁸. Profilaktik tedavinin etkin olduğunu söyleyebilmek için atak sıklığında en az %50 azalma olması gerekmektedir. Başlanan tedavi en az 2 ay süre ile alınmış olmalı ve etkin bulunduğu altı ay süreyle verilmelidir⁶⁰.

Antiepileptikler hipereksitabiliteyi azaltarak etki etmektedir. Valproik asit ve topiramet, daha çok tercih edilirken, gabapentin ve lamotrijin ise diğer tedavi seçenekleridir⁸. Serotonin antagonisti metiserjid, ciddi yan etkileri nedeniyle tercih edilmemektedir. Kalsiyum kanal blokörü olan flunarazin profilaksi tedavisinde tercih edilebilir⁶¹. Profilaktik ilaç belirlenirken komorbid durumlar dikkate alınmalıdır. Özellikle depresyon, stres, anksiyete ve uyku bozukluğu ile birlikte sık migren atağı geçirenlerin tedavisinde başta amitriptilin olmak üzere trisiklik antidepresanlar (TSA) tercih edilebilir. Ayrıca komorbid depresyon ve anksiyete varlığında seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), seçici serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) tercih edilebilir⁹. Kronik migrende tip A botulinum toksininin etkinliği bazı çalışmalarda plaseboya üstün bulunmuştur. Magnezyum, kandesantan, koenzim Q10, N alfa metil histamin, riboflavin gibi birçok ajan kullanımına dair çalışmalar devam etmektedir⁶². Migren önleyici ajanların hiçbiri migrene spesifik olmayıp, hastaların %60-65'inden fazlasında etkili değildir¹⁵. Çeşitli nonfarmakolojik migren yönetimi yaklaşımları bulunmaktadır. Tetikleyici faktörlerden kaçınmak, kognitif davranışsal teknikler ve tamamlayıcı tedavi teknikleri (akupunktur, hipnoterapi vb) tek başına ya da farmakolojik tedaviyle birlikte efektif migren yönetimini sağlayabilir⁶³.

MİGRENDE KULLANILAN ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

Büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalar, migren ve depresyon arasında anlamlı bir ilişkiyi desteklemekte ve depresyon hastalarında tanı konulan migren prevalansının kontrollere kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir⁶⁴.

Trisiklik Antidepresanlar (TSA)

Trisiklik antidepresanlar (opipramol, klomipramin, imipramin, amitriptilin, maprotilin), serotonin ve noradrenalin geri alım pompalarını kısmen de dopamin geri alım pompalarını inhibe ederek etki gösterir⁶⁴. Trisiklik antidepresanlar, 1964'te baş ağrılarının profilaksisinde etkili olduğu gösterilen ilk ajanlardı ve migren önlenmesinde en sık kullanılan ilaçlardan biridir⁶⁵. Trisiklik antidepresanlardan amitriptilin migren profilaksisinde kanıtlanmış etkinliğe sahiptir⁶⁶. Migren profilaksisinde etkinliğinin antidepresan etkiden bağımsız olduğu

bilinmektedir ve anti migren etki depresyon tedavisinde kullanıldığında beklenen etki süresinden daha erken ortaya çıkar. TSA'ların etkin doz aralığı geniş olduğu için doz uygulamaları bireysel olarak belirlenmelidir.

Migren profilaksisinde kullanımlarında sıklıkla 25 mg/gün gibi antidepresan dozlarından daha düşük dozlar yeterli olabilir. Yeterli yanıt alınmadığında ise 100 mg/gün gibi dozlara dek çıkılmalıdır. Yaşlı hastalarda ise 10 mg/gün gibi daha düşük dozlarda başlanması önerilir⁶⁷. Diğer trisiklik antidepresanların (imipramin ve klomipramin) migren koruyucu tedavisinde etkin olmadığı veya minimal etkili oldukları bildirilmiştir⁶⁶. Ancak yapılan bir meta-analiz çalışmada trisiklik antidepresanlardan amitriptilin, klomipramin ve opipramolün plaseboya göre anlamlı bir avantaj sağladığı gösterilmiştir. Profilaksi ve migrenin tedavisi ile ilgili olarak, çoğu trisiklik antidepresanların serotonerjik ve noradrenerjik iletimi güçlendirerek trigeminovasküler sistemin blok aktivasyonunu güçlendirdiği bildirilmiştir⁶⁸.

Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

Bu grupta sertralın, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram, essitalopram yer almaktadır. Bu grup ilaçların migren profilaksisindeki etkinlikleri trisiklik antidepresanlara göre daha zayıf olmasına rağmen yan etkilerinin daha tolere edilebilir olması nedeniyle alternatif tedavi seçeneğidirler⁶².

Fluoksetinin 10-40 mg/gün dozlarında migren profilaksisinde etkinliği gösterilmiştir⁶⁹. Migrenin profilaktik kontrolü için tek merkezli, randomize, çift kör bir çalışmada; bazal değerler (tedavinin 6 ay boyunca aylık olarak hesaplanan) arasındaki toplam ağrı indeksinin karşılaştırılması, üçüncü aydan başlayarak fluoksetin grubunda belirgin bir azalma ($P < .05$) gösterilmiştir⁷⁰. Klinik rehberlerde genellikle SSRI'lardan ve SNRI'lardan migren için olası koruyucu tedavilerde rolü olan ilaçlar olarak bahsedilmektedir. Bununla birlikte, bu antidepresanların migren profilaksisindeki rolü tam olarak belirlenememiştir. Yapılan bir klinik çalışmada, uzun süreli sitalopram kullanımının amitriptilin kullanımında olduğu gibi 5-HT₂ reseptörlerinin kademeli olarak down regülasyonunu indükleyerek migren ataklarının sayısını ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir. Tek başına veya kombinasyon halinde verilen amitriptilin ve sitalopramın, depresyon ve migrenin komorbiditesi olan hastalarda; amitriptilin

migren ataklarının azaltılmasında sitalopramdan daha etkili olmasına rağmen, iki ilaç depresif semptomları hafifletmede eşit derecede etkili olduğu gösterilmiştir. 16 hafta boyunca iki ilacın kombinasyonu ile tedavi sonucu monoterapiye cevap vermeyen hastalarda, depresyon ve migrende önemli bir iyileşme sağlamıştır. Bu sonuçlar amitriptilin ve sitalopram ile kombine bir tedavinin, monoterapiye yanıt vermeyen migren ve eşlik eden depresyon hastaları için özellikle yararlı olabileceğini göstermektedir⁷¹.

MacGregor ve arkadaşları sertralin ile yaptıkları klinik çalışmada migrenli kadın hastalarda ağrının şiddetinin ilaç tarafından artırıldığı gösterilmiştir⁷². Landy. ve ark. yaptığı çalışmada ise sertralinin migrenin sıklığı veya migren atakları nedeniyle ortaya çıkan fonksiyonel bozukluk üzerinde olumlu bir etkisi olmadığını gösterilmiştir⁷³. SSRI'ların migren tedavisindeki etkisi, önceki çalışmalarla kıyaslandığında çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Saper ve ark. migrenli 58 hastada fluoksetinin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, ilacın plaseboya kıyasla migrenin sıklığı veya şiddeti üzerinde yararlı bir etkisinin olmadığını gösterdiler⁷⁴. Ancak fluoksetin ve fluvoksamin ile yapılan farklı iki çalışmada ise migren profilaksisi için yararlı etkileri olduğu görülmüştür^{74,75}. Migren tedavisinde fluvoksaminin ve amitriptilin ile karşılaştırmalı yapılan çalışmada, amitriptilin baş ağrısı ataklarının sayısını önemli ölçüde azalttığı ancak birçok migrenlide ciddi uyusukluğa neden olduğu belirlenmiştir. Fluvoksaminin ise baş ağrısı ataklarının sayısını olumlu yönde etki gösterdiği ve hafif yan etkilere neden olduğu tespit edilmiştir⁷⁶. Bu bulgular fluvoksaminin migren profilaksisinde alternatif bir ilaç olabileceğini düşündürmektedir.

Azimova ve ark. yaptığı çalışmada, migren ve depresif atak geçiren hastalarda, kullanılan antidepresanlardan amitriptilin uygulanan hastalarda aylık baş ağrısı gün sayısında; $24,2 \pm 2,7$ 'den $9,7 \pm 1,7$ 'ye ($p < 0,001$) ve trazodon kullanan hastalarda $23,5 \pm 2,4$ 'den $11,6 \pm 1,9$ 'a; ($p < 0,001$) anlamlı bir azalma yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca paroksetin kullanan hastalarda 6 ay tedaviden sonra baş ağrısı gün sayısında anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir ($20,7 \pm 2,4$ 'den $14,4 \pm 1,8$ 'e gün/ay; $p < 0,01$)⁷⁷.

Walker ve ark. fluoksetin ile desipramin arasında 36 vakanın bulgularını kullanarak yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmada, iki ilaç arasında anlamlı bir fark bulamamıştır⁷⁸. Landy S. ve ark. yaptıkları randomize, çift kör klinik çalışmada; 4 hafta boyunca migren sıklığı ve ciddiyetini değerlendirdikten sonra

deneklerde 8 haftalık bir süre içinde baş ağrısı gün sayısı ölçülmüştür. Migren sıklığı ve ciddiyeti ölçüsü olan baş ağrısı gün sayısı başlangıçta $20,8 \pm 14,88$, 8. haftada $17,6 \pm 12,27$ ve 12. haftada $16,7 \pm 6,38$ bulunmuştur. Sertralin ile migren tedavisinde anlamlı bir iyileşme elde edilememiştir. Kullanılan SSRI ile kısmi iyileşme olduğu gösterilmiş fakat bu iyileşmenin derecesinin TSA'lar kadar olmadığı gösterilmiştir⁷⁹.

Amerikan İç Hastalıkları Birliği, uzman fikir birliğine ve klinik deneyimlere dayanarak, migreni önlemek için paroksetin ve fluvoksamin gibi bazı SSRI'ların kullanılmasını önermektedir⁸⁰. Amerikan Baş Ağrısı Derneği (AHS) ve Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) ise migren profilaksisi için fluoksetin ve fluvoksamin gibi SSRI'ların kullanımını desteklemek veya reddetmek için migren önleme kılavuzlarından elde edilen verilerin yeterli olmadığını bildirmiştir⁸¹. Ayrıca Avrupa Nörolojik Dernekler Federasyonu ve Kanada Baş Ağrısı Toplumu Federasyonu tarafından yayımlanan kılavuzda, venlafaksin ve diğer antidepresan ilaçlar migren profilaksisi için etkili bir tedavi olarak görülmemektedir^{82,83}.

Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)

Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri, benzer klinik etki profili olan TSA' lardan farklı olarak diğer reseptör sistemlerini etkilememektedirler. Dolayısıyla yan etkileri daha azdır. Bu sınıfta venlafaksin, duloksetin ve milnasipran yer almaktadır. Venlafaksinin migren profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir⁸⁴. Venlafaksin için önerilen doz 150 mg/gündür, tedavinin 37,5 mg/gün dozunda başlanarak haftalık artışlarla dozun 150 mg/güne artırılması önerilir⁸⁵. Tarlacı S.'nin yaptığı bir araştırmada; tedavi öncesi depresyon skorları anlamlı farklılık göstermese de, venlafaksin ve essitalopramın migrenli hastalarda dramatik iyileşme sağladığı ve migren baş ağrısının tedavisinde güvenli ve etkili ilaçlar olduğu gösterilmiştir. Bu prospektif çalışmada, venlafaksin (n = 35) ve essitalopram (n = 58) ile tedavi edilen 93 hasta; baş ağrısı gün sayısı, süresi, yoğunluğu, iş günü kayıpları bakımından görsel analog skalalarla ve MIDAS (Migraine Disability Assesment) ölçeği ile değerlendirilmiş. Venlafaksin grubunda baş ağrısı sıklığında ($P < 0,0001$), süresinde ($P < 0,0001$) ve şiddetinde ($P < 0,0001$) belirgin bir azalma olduğu bildirilmiştir. Essitalopram grubunda, aylık baş ağrısı sıklığı ($P < 0,026$), süresi ($P < 0,002$) ve yoğunluğu ($P < 0,027$), venlafaksin ile aynı ölçüde olmasa da, önemli ölçüde azaldığı görülmüştür.

Ayrıca venlafaksin ve essitalopram tedavisinin üçüncü ayından sonra, hastaların çoğunun (% 82.8'e karşılık % 96.5) minimal veya seyrek MIDAS grubuna taşındığı bildirilmiştir⁸⁶. Paroksetin, fluoksetin, sertralin ve venlafaksinin migren hastalarındaki profilaktik etkisinin karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmada, SSRI'ların migren profilaksisinde etkili olduğu; SSRI grubunda %40, venlafaksin grubunda %66.6 oranında orta ve iyi iyileşme sağlandığı, katekolamin reseptörleri ve serotonin üzerindeki etkisi nedeniyle venlafaksin SSRI'lardan daha etkili olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, venlafaksin alan migren hastalarının %69'u (n=42) iyileşme düzeylerini iyi ya da mükemmel olarak değerlendirmiştir^{86,88}. Salviz ve ark. yaptığı incelemede venlafaksin kullanan 73 hastada; migrene eşlik eden semptomların % 50 oranında azaldığını gösterirken, özellikle baş ağrısı sıklığının % 34 oranında azaldığını bildirmiştir⁸⁹.

Duloksetin (120mg/gün) ile yapılan bir çalışmada, migren profilaksisinde klinik olarak uygun görülen baş ağrısı gün sayısında % 50 veya daha fazla azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, selektif serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörlerinin, trigeminal çekirdek kaudalisindeki 1. ve 2. derece nöronların sinapsları ile omuriliğin dorsal boynuzu arasındaki ağrı geçişini modüle ettiği düşünülmektedir⁹⁰. Duloksetin ile yapılan başka bir çalışmada depresyonu bulunan migren hastalarında duloksetinin ataklarda pozitif etkinliği gösterilmiştir⁹¹. Artemenko ve ark. duloksetinin migrenli hastalarda baş ağrısı gün sayısını %50 den fazla azalttığı bildirilmiştir. Bu sonuç, duloksetinin, kronik migrenli hastalarda beyin antinosiseptif sistemlerinin noradrenerjik ve serotonerjik aktivitesinin artırılmasındaki rolünü doğrulamıştır. Ayrıca duloksetinin klinik etkinliğinin, kronik migrende antinosiseptif aktivitenin, beyin sapı ve beyin nosiseptif sistemlerinin merkezi sensitizasyonun azalması ile açıklanabildiğini göstermiştir. Kronik migreni olan 46 hastada üç aylık duloksetin tedavisinde, aylık baş ağrısı gün sayısı ($25,8 \pm 5,3$ 'ten $10,5 \pm 3,9$ 'a, $p < \text{veya} = 0,001$), migren atakları sıklığı ($11,3 \pm 3,8$ 'den $6,8 \pm 2,5$ 'e, $p < \text{veya} = 0,001$) ve kullanılan analjezik tabletlerin miktarında ($46,6 \pm 14,7$ 'den $8,5 \pm 10,6$ 'ya, $p < \text{veya} = 0,001$) anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Ayrıca baş ağrısı gün sayısının, hastaların yarısında; % 50'den fazla azaldığı görülmüştür⁹². Duloksetin ile yapılan bir çalışmada anksiyeteli grupta aylık ortalama migren sıklığındaki azalma anlamlı iken sadece depresyon olanlar veya normal bireylerde aylık ortalama migren sıklığındaki

azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışma, duloksetinin migrende sadece bir baş ağrısı önleyici ilaç olarak minimal düzeyde etkili olduğunu, ancak anksiyete hastalarında daha etkin olabileceğini göstermektedir⁹³. Curenno ve ark. yaptığı çalışmada 50 migrenli hastada duloksetine yanıt verenlerin oranı % 64 bulunmuştur. Yanıt veren hastaların çoğu % 50'den daha yüksek bir iyileşme göstermişlerdir. Tedavi sonrası aylık baş ağrısı gün sayısı 20.6'dan 11'e, aylık analjezik kullanım sayısı 20'den 10.5'e düşmüştür. Çalışmanın sonunda Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDRS) ve MIDAS skorlarının belirgin olarak (HDRS skoru 26.3'den 14.8'e ve MIDAS skorunu 85.66'den 6.7'e) düştüğü gösterilmiştir⁹⁴.

SNRI'lardan venlafaksin ve duloksetinin, depresyon ve migren görünen komorbid hastalarda en etkili tedaviler arasında olduğu bildirilmiştir⁹⁵.

Alfa 2 Adrenoreseptör Antagonistleri

Levy ve ark. düşük doz Mirtazapin ile klinikte migrenin sıklığının ve şiddetinin azaldığını göstermiştir. Mirtazapinin migren tedavisindeki etkisini iki olası mekanizma ile açıklamışlardır; 1- Mirtazapin, histamin ve 5-HT2 reseptör blokajıyla migren ataklarını önlemektedir. 2- 5-HT1 reseptör aktivasyonu ile migren tedavisini sağlamaktadır⁹⁶.

Seçici Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (NARI)

Amelin ve ark. migrenli hastalarda maprotilin ile fluoksetin ve amitriptilin etkisini karşılaştırılmalı araştırdıklarında; Fluoksetin ile tedavi edilen hastaların % 56'sında, amitriptilin ile tedavi edilen hastaların %71'inde ve maprotilin ile tedavi edilen hastaların %38'inde tedavi süresince migren ataklarının sıklığı ve başlangıç süresinin azaldığını göstermişler. İlaçlarla baş ağrısı yoğunluğu ve süresi azaltılmıştır. Amitriptilin veya fluoksetin ile tedavi edilen gruplarda yaşam kalite indeksi artmış ancak maprotilin ile tedavi edilen grupta yaşam kalitesi indeksinde bir artış tespit edilmemiştir⁹⁷. Amitriptilin ve fluoksetinin, koruyucu tedavide maprotilinden daha etkili olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular dolaylı olarak migren tedavisinde antidepresanların etkinliğinin, serotonin geri alım inhibisyonu ve 5-HT2-reseptör antagonizması ile açıklandığını, noradrenalin geri alımının inhibisyonunun etkisinde çok önemli rolü olmadığını göstermektedir.

Agomelatin

DeneySEL ve pilot klinik çalışmalar, melatonerjik sistemlerin migren patogeneziindeki rolünü ve melatonin reseptörleri üzerine etki eden ilaçların tedavi etkisini göstermektedir. Agomelatin, melatonerjik reseptör (melatonin reseptörü-1 ve melatonin reseptörü-2) agonisti ve 5-HT_{2C} reseptörlerinin seçici bir antagonistidir. Migren önlenmesindeki etkinliğini inceleyen bir çalışmada, 23 ila 45 yaşları arasındaki migrenli olan 20 hastaya 3 ay boyunca günde 25 mg dozunda agomelatin verilmiştir. Migren ataklarının sıklığı (7.4 ± 2.4 'den 3.8 ± 1.4 'e, $p = 0.025$), süresi (38.0 ± 14.1 saatten 24.0 ± 6.1 saate, $p = 0.018$) ve baş ağrısı şiddetinde (8.1 ± 1.8 'den 7.2 ± 1.6 'e, $p = 0,01$) azalma görülmüştür. Agomelatin ile tedavi edilen hastalarda depresyon şiddetinin azaldığı ve gece uykusunun normalleştiği tespit edilmiştir⁹⁸.

Agomelatin ile yapılan başka bir çalışmada, ilaç 50 mg/gün uygulanmış ve 4 aylık takipten sonra, depresif dönemin remisyona girdiği ve migren atakları/ay sıklığı, yoğunluğunun önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Tedavinin ilk ayından itibaren migren atak sıklığında önemli bir azalma bildirilmiştir. Antimigren etkisinde, melatonin agonizması ile 5-HT_{2C} antagonizması arasındaki sinerjik etkinin rolü olduğu görülmüştür. Agomelatinin spesifik antimigren yanıtında yer alan patofizyolojik ve nörokimyasal mekanizmaları netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir⁹⁹. Guglielmo ve ark. çalışmalarında komorbid depresyonu olan ve olmayan migrenli hastalarda agomelatin ile başarılı bir tedavi sağlandığını göstermiştir. Depresyon hastalarında 25 mg agomelatin tedavisi ile 4 aylık takipten sonra, depresif dönem remisyonu ve migren ataklarının sıklığında ve yoğunluğunda önemli ölçüde azalma gözlenmiştir. Agomelatinin potansiyel terapötik etkisi, hem melatonerjik hem de 5-HT_{2C} reseptörleri üzerindeki sinerjik etkisinden dolayı olabildiği iddia edilmiştir¹⁰⁰. Melatoninle yapılan bazı çalışmalarda bu bulgular doğrulanamamış olsa bile, genellikle migren tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir¹⁰¹.

SONUÇ

Elde edilen sonuçlar, migren tedavisinde kullanılan antidepresanların migren ataklarının şiddeti ve süresinde azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Yapılan klinik çalışmalar, migren tedavisinde kullanılan antidepresanların daha çok serotonin geri

alımının inhibisyonu ve 5-HT₂-reseptör antagonizması ile etki sağladığı, noradrenalin geri alımının inhibisyonunun çok önemli rolü olmadığını ortaya koymuştur. TSA' lardan amitriptilinin migrenin profilaktik tedavisinde etkinliğinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. SSRI ve SNRI grubu ilaçların bazılarının ise amitriptilinden daha zayıf antimigren özellik gösterdiği bununla beraber yan etkilerinin daha tolere edilebilir olması nedeniyle tedavide bir seçenek olabildiği anlaşılmıştır. Literatürdeki bazı kanıtlar, melatonerjik sistemin muhtemelen migren patogeneziinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Melatoninin bir antimigren ajanı olarak kullanımı konusunda birkaç çalışma yapılmıştır. Antidepresanlar arasında agomelatinin yeni bir nörokimyasal mekanizması vardır. Agomelatinin potansiyel terapötik etkisi, hem melatonerjik hem de 5-HT_{2C} reseptörleri üzerindeki sinerjik etkisinden dolayı olabilir. Spesifik etki mekanizması ve melatonin ile benzerliği göz önüne alındığında, agomelatin migren profilaksisi için umut verici yeni bir tedavi seçeneği olabilir. Migren tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçların etkileri incelendiğinde; bu ilaçların grup bazında etkilerinin aynı yönlü olmadığı, olumlu etkilerin özellikle ilaç bazında ortaya çıktığı görüşüne varılmıştır. Migren profilaksisinde mekanizma temelli spesifik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi tedavide başarı şansını arttıracaktır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: FA, OK, FB; Veri toplama: -; Veri analizi ve yorumlama: OK, FA, FB; Yazı taslağı: FB, OK; İçeriğin eleştirel incelenmesi: FA, OK; Son onay ve sorumluluk: FB, EE, OK, FA; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: OK, EE, FB; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : FA, OK, FB; Data acquisition: -; Data analysis and interpretation: OK, FA, FB; Drafting manuscript: FB, OK; Critical revision of manuscript: FA, OK; Final approval and accountability: FB, EE, OK, FA; Technical or material support: -; Supervision: OK, EE, FB; Securing funding (if available): n/a.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Bıçakçı Ş. Baş ağrılarında Yeni Sınıflama, Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi. 2003;1:85-93.
2. Bolay H, Dalkara T. Birincil Baş ağrılarının Fizyopatolojisi. Türkiye Klin Dahili Tıp Bilim Nöroloji Derg Baş ağrısı Özel Sayısı. 2003;1:98-102.
3. Lipton RB, Bigal ME. Ten lessons on the epidemiology of migraine. Headache. 2007;47:2-9.
4. Holm JE, Lokken C, Myers TC. Migraine and stress: a Daily examination of temporal relationships in

- women migraineurs. *Headache*. 1997;37:553-8.
5. Karayağız Ş. Bipolar ve Unipolar Depresyonda Aleksitimi Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Yaşam Kalitesi İle İlişkisi (Uzmanlık tezi). Kayseri, Erciyes Üniversitesi, 2013.
 6. Peres MFP, Mercante JPP, Tobo PR, Kamei H, Bigal ME. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *J Headache Pain*. 2017;18:37-44.
 7. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain*. 2004;111:77-83.
 8. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2015;21:973-89.
 9. Punay NC, Couch JR. Antidepressants in the treatment of migraine headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7:51-4.
 10. Lipton RB ve Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache*. 2005;45:3-13.
 11. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Klinik Uygulamada Baş Ağrısı. (Çeviri Eds Ertas M, Akman-Demir G). İstanbul, Yelkovan Yayınları, 2004.
 12. Ward TN. Migraine diagnosis and pathophysiology. *Continuum*. 2012;18:753-63.
 13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629-808.
 14. Lipton RB, Goadsby P, Silberstein SD. Classification and epidemiology of headache. *Headache in Primary Care*. 1999;1:1-10.
 15. İncekara AF. Migren hastalarında nörolojik ve psikiyatrik komorbidite (Uzmanlık tezi). Isparta, Süleyman Demirel Üniversitesi, 2010.
 16. Saper J, Biandi D, MacGregor A. Klinisyenin El Kitabı Bas Ağrısı, 3.Baskı, İngiltere: Science Press Limited, 2001.
 17. Huang GB, Yao LT, Hou JX, Zhang ZJ, Xin YT, Wu XY et al. Epidemiology of migraine in the She ethnic minority group in Fujian province, China. *Neurol Res*. 2013;35:684-92.
 18. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A. et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*. 2004;62:788-90.
 19. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*. 2001;21:774-7.
 20. 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*. 2013;53:427-36.
 21. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan MN, Hansen PT, Welch KM. Epidemiology of migraine. In: *The Headaches*. 3 th edi. Lippincott Williams&Wilkins. 2006:235-41.
 22. Siva A. Başağrısı epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji*. 2003;1:94-7.
 23. Ertas M, Baykan B, Kocasoy OE et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: A nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*. 2012;13:147-57.
 24. Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. Headache: Epidemiology and Impact. In: *Wolff's Headache and Other Head Pain*. 8 th edi. New York:Oxford University Press;2008:45-62.
 25. Üneri Ö, Şenbil N, Turgut S. Migrenli ergenlerde yaşam kalitesi. *Anadolu Psikiyatri Derg*, 2009;10:137-41.
 26. Silberstein SD, Dodick D, Freitag F, Pearlman SH, Hahn SR, Scher AI et al. Pharmacological approaches to managing migraine and associated comorbidities-clinical considerations for monotherapy versus polytherapy. *Headache*. 2007;47:585-99.
 27. Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension type headache: a review of epidemiological and experimental study. *Cephalalgia*. 1999;19:602-21.
 28. Ambrosini A, Schoenen J. The electrophysiology of migraine. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:327-31.
 29. Durham PL, Vause CV. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists in the treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2010;24:539-48.
 30. Bolay H, Dalkara T. Birincil Baş ağrılarının Fizyopatolojisi. *Türkiye Klin Dahili Tıp Bilim Nöroloji Derg Başağrısı Özel Sayısı*. 2003;1:98-102.
 31. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia*. 2004;24:2-7.
 32. Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz A. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8:136-42.
 33. Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. The vasodilatory activity of CGRP: a response. *Headache*. 2014;54:748-9.
 34. 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;19:97-112.
 35. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007;27:1293-300.
 36. Guyton A, Hall J. Tıbbi Fizyoloji. Kan Akımının Dokular Tarafından Lokal Kontrolü ve Hormonal Düzenlenme (Çeviri Ed Çavuşoğlu H). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1996.
 37. Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, Beresford IJ, Skingle M, Whalley ET. Serotonin and migraine. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;600:587-98.
 38. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nation wide home-based study in adults. *J Headache Pain*. 2012;13:147-57.
 39. Wang SJ, Chen PK, Fuh JL. Comorbidities of migraine. *Front Neurol*. 2010;1:16.

40. İncekara AF, Kutluhan S, Yürekli VA, Demirci K, Akdağ C, Zengin E. Neurologic and psychiatric comorbidity in migraine patients. *Turkiye Klin J Med Sci.* 2013;33:59-66.
41. Teggi R, Caldirola D, Colombo B, Perna G, Comi G. Dizziness, migrainous vertigo and psychiatric disorders. *J Laryngol Otol.* 2010;124:285-90.
42. Pompili M, Serafini G, Di Cosimo D, Dominici G. Psychiatric comorbidity and suicide risk in patients with chronic migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6:81-91.
43. Köknel Ö. Ruhsal Çöküntü: Depresyon, İstanbul, Altın Kitaplar Yayınevi, 6.Baskı, 2005.
44. Öztürk MO, Ulusahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları I, Ankara, Tuna Matbaacılık 2011.
45. Kececi H, Dener S, Analan E. Co-morbidity of migraine and major depression in the Turkish population. *Cephalalgia.* 2003;23:271-5.
46. Sheftell FD, Atlas SJ. Migraine and psychiatric comorbidity: from theory and hypotheses to clinical application. *Headache.* 2002;42:934-44.
47. Lanteri-Minet M, Radat F, Chautard MH, Lucas C. Anxiety and depression associated with migraine: influence on migraine subjects' disability, quality of life and acute migraine management. *Pain.* 2005;118:319-26.
48. Karaca S, Demir F, Herken H, Demir O, Aşkın R. Kronik ağrılı ve migrenli hastalarda depresyon düzeyleri ve ağrı ile başa çıkma becerileri. *Dusunen Adam.* 1999;12:31-3.
49. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology.* 2003;60:1308-12.
50. Serkan S. Farklı Öz-Anlayış Düzeylerine Sahip Üniversite Öğrencilerinde Depresyon, Anksiyete ve Stresin Değerlendirilmesi (Yüksek lisans tezi), Konya, Selçuk Üniversitesi, 2008.
51. Kocabaş Z, Çelebi A. Migren ve gerilim baş ağrısında anksiyete, depresyon ve nörotik eğilim düzeyleri. *Dusunen Adam.* 1997;10:17-21.
52. Hamelsky SW, Lipton RB. Psychiatric comorbidity of migraine. *Headache.* 2006;46:1327
53. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Odegard KJ, Dahl AA, Bovim G et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Neurol.* 2003;10:147-52.
54. Siva A. Migren. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu. 2002;30:39-50.
55. Silberstein SD, Sapel JD, Freitag GF. Migraine Diagnosis and Treatment. In: Wollf's Headache and other Head Pain. 7th ed. Oxford, Oxford University Press;2001:201-37.
56. Linde M. Migraine: A review and future directions for treatment. *Acta Neurol Scand.* 2006;114:71-83.
57. Ferrari MD, James MH, Bates D, Pilgrim A, Ashford E, Anderson BA et al. Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. *Cephalalgia.* 1994;14:330-8.
58. Cady R, Martin V, Mausekopp A, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE et al. Efficacy of Rizatriptan 10 mg administered early in a migraine attack. *Headache.* 2006;46:914-24.
59. Doods H. Development of CGRP antagonists for the treatment of migraine. *Curr Opin Investig Drugs.* 2001;2:1261-8.
60. Yücesan C. Migren ve Tedavisi. *Turkiye Klin J Neurol Spec Top.* 2008;1:10-21.
61. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnett WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *Can J Neurol Sci.* 1992;19:340-5.
62. Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2005;64:713-5.
63. Horasanlı E, Usta B, Yesilay A. Medikal akupunktur. *Yeni Tıp Dergisi.* 2008;25:70-5.
64. Örsel S. Depresyonda tedavi: genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar. *Klinik Psikiyatri* 2004;4:17-24
65. Lance JW, Curran DA. Treatment of chronic tension headache. *Lancet.* 1964;1:1236-9.
66. Mathew NT, Tfelt-Hansen P. General pharmacologic approach to migraine management. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen, Welch KMA. *The Headaches* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006:433-40.
67. Ertaş M. Migren tedavisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi. 2002;30:51-4.
68. Galletti F, Cupini LM, Corbelli I. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Prog Neurobiol.* 2009;89:176-92
69. Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache.* 1992;32:101-4.
70. d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache.* 1999;39:716-9.
71. Rampello L, Alvano A, Chiechio S, Malaguarnera M, Raffaele R, Vecchio I et al. Evaluation of the prophylactic efficacy of amitriptyline and citalopram, alone or in combination, in patients with comorbidity of depression, migraine and tension-type headache. *Neuropsychobiology.* 2004;50:322-8.
72. Mac Gregor EA, Frith AA, Hackshaw A. Efficacy, safety, and tolerability of sertraline on depressive symptoms in women with comorbid migraine: an open-label study. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31:392-3.

73. Landy S, McGinnis J, Curlin D, Laizure SC. Selective serotonin reuptake inhibitors for migraine prophylaxis. *Headache*. 1999;39:28-32.
74. Saper JR, Silberstein SD, Lake AE, Winters ME. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache*. 1994;34:497-502.
75. Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache*. 1992;32:101-4.
76. B&rk J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache*. 1994;34:476-8.
77. Azimova JE, Skorobogatykh KV, Sergeev AV, Klimov EA. Migraine and depression: a comparative assessment of the efficacy and safety of antidepressants in patients with migraine. *J Neurol Stroke*. 2018;8:208-12.
78. Walker Z, Walker RWH, Robertson MM, Stansfeld S. Antidepressant treatment of chronic tension-type headache: a comparison between fluoxetine and desipramine. *Headache*. 1998;38:523-8.
79. Landy S, McGinnis J, Curlin D, Laizure SC. Selective serotonin reuptake inhibitors for migraine prophylaxis. *Headache*. 1999;39:28-32.
80. Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137:840-9.
81. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*. 2012;52:930-45.
82. Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN et al. Canadian Headache Society Guideline for Migraine Prophylaxis. *Can J Neurol Sc*. 2012;39:1-2.
83. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A et al. European Federation of Neurological Societies (EFNS) guideline on the drug treatment of migraine - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16:968-81.
84. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;107:44-8.
85. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucler B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005;45:144-52.
86. Tarlaci S. Escitalopram and venlafaxine for the prophylaxis of migraine headache without mood disorders. *Clin Neuropharmacol*. 2009;254-8.
87. Kathpal GS. Role of SSRIs in the management of migraine. *Headache Q, Curr Treat Res*. 1998;9:265-6.
88. Nascimento ED. Profilaxia da migraña. Estudo aberto a venlafaxina em 42 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56:744-6.
89. Salviz M, Yuce T, Acar H, Karatas A, Acikalin RM. Propranolol and venlafaxine for vestibular migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Laryngoscope*. 2016;126:169-74.
90. Young WB, Bradley KC, Anjum MW, Gebeline-Myers C. Duloxetine prophylaxis for episodic migraine in persons without depression: a prospective study. *Headache*. 2013;53:1430-7.
91. Munro G, Jansen-Olesen I. Animal models of pain and migraine in drug discovery. *Drug Discov Today*. 2017;22:1103-111.
92. Artemenko AR, Kurenkov AL, Nikitin SS, Filatova EG. Duloxetine in the treatment of chronic migraine. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2010;110:49-54.
93. Taylor AP, Adelman JU, Freeman MC. Efficacy of Duloxetine as a migraine preventive medication: possible predictors of response in a retrospective chart review. *Headache*. 2007;47:1200-3.
94. Curone M, Tullo V, Savino M, Proietti-Cecchini A, Bussone G, D'Amico D. Outcome of patients with chronic migraine with medication overuse and depression after duloxetine: influence of coexisting obsessive compulsive disorder. *Neurol Sci*. 2013;34:175-7.
95. Burch R. Antidepressants for preventive treatment of migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21:18-29.
96. Lévy E, Margolese HC, Meneses A. Migraine headache prophylaxis and treatment with low-dose mirtazapine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18:301-3.
97. Amelin AV, Skoromets AA, Korenko LA, Tumelevich BCh, Gonchar MA. A comparative efficiency of amitriptyline, fluoxetine and maprotiline in prevention of migraine in attack-free period. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2000;100:20-3.
98. Tabeeva GR, Sergeev AV, Gromova SA. Possibilities of preventive treatment of migraine with the MT1- and MT2 agonist and 5-HT2c receptor antagonist agomelatin (valdoxan). *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011;111:32-6.
99. Plasencia-García BO, Romero-Guillena SL, Quirós López A, Ruiz-Doblado S. Agomelatine and migraine management: a successfully treated case series. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015;5:243-5.
100. Guglielmo R, Martinotti G, Di Giannantonio M, Janiri L. A possible new option for migraine management: agomelatine. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36:65-7.
101. Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R, Bekkelund SI. Prophylaxis of migraine with melatonin: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2010;75:1527-32.