



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ATATÜRK SANATORYUM

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

**ACİL SERVİSTE AURASIZ AKUT MİGREN İÇİN TEDAVİ ALAN
HASTALARDA EK VERİLEN OKSİJEN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Ali Solak

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2025



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ATATÜRK SANATORYUM

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

**ACİL SERVİSTE AURASIZ AKUT MİGREN İÇİN TEDAVİ ALAN
HASTALARDA EK VERİLEN OKSİJEN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Ali Solak

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülşah Çıkrıkçı Işık

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
BEYAN	iv
KISALTMALAR	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	3
2.1 Migren.....	3
2.1.1 Migren Tanımı.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Patofizyoloji.....	4
2.1.3.1 Trigemiovasküler Sistem ve Beyin Sapı Çekirdekleri.....	4
2.1.3.2 Hipotalamus.....	5
2.1.3.3 Talamus.....	6
2.1.3.4 Korteks.....	6
2.1.4 Migrende Risk Faktörleri ve İlişkili Komorbiditeler	7
2.1.5 Tanı Kriterleri.....	8
2.1.6 Migren Sınıflaması.....	9
2.1.7 Migrende Klinik Özellikler.....	10
2.1.8 Migren Tetikleyicileri	11
2.1.9 Migren Tedavisi.....	12
2.1.9.1 Akut Atak Tedavisi.....	12
2.1.9.1.1 Non Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ).....	12
2.1.9.1.2 Triptanlar	13
2.1.9.1.3 Antiemetikler	14
2.1.9.1.4 Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) antagonistleri.....	14
2.1.9.1.5 Seçici serotonin 1F reseptör agonisti.....	15
2.1.9.1.6 Ergotlar	15

2.1.9.1.7 Nörostimülasyon ve Periferik Sinir Blokajları.....	15
2.1.9.2 Profilaktik Tedaviler.....	16
2.1.9.2.1 Beta Blokerler	16
2.1.9.2.2 Antidepresanlar	17
2.1.9.2.3 Antikonvülsanlar.....	17
2.1.9.2.4 Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	17
2.1.9.3. Alternatif Tedaviler	18
2.1.9.4 Migren Tedavisinde Oksijen	18
3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1 Çalışma Dizaynı.....	19
3.2 Çalışma Prosedürü	19
3.3 Çalışma Popülasyonu	21
3.3.1 Çalışmaya dahil etme kriterleri.....	21
3.3.2 Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	21
3.4 Örneklem Büyüklüğü	22
3.5 Veriler ve Tanımlar.....	22
3.6 Sonuçlar.....	22
3.7 İstatistiksel Analiz.....	22
4- BULGULAR.....	24
5- TARTIŞMA.....	28
6-KISITLILIKLAR.....	35
7- SONUÇ.....	36
8- KAYNAKÇA.....	37
9-ÖZGEÇMİŞ.....	46
10-EKLER.....	47
10.1. EK-1: Etik kurul onayı.....	48
10.2. EK-2: TİTCK Onayı	51
10.3. EK-3: Olgu Rapor Formu	53

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimiz boyunca bilgi ve tecrübesiyle bize her zaman yol gösteren, her durumda ve her konuda desteğini bizden esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Yunusur ÇEVİK'e,

Her konuda bize destek ve yol gösterici olan, bilgi ve tecrübesiyle bize her zaman yanımızda olduğunu hissettiren çok değerli hocam Prof. Dr. Emine Emektar'a,

Hepimizin hocası olmanın yanında abisi de olan, her birimize başta akademik olmak üzere her konuda yol göstermekten hiçbir zaman yorulmayan çok değerli hocam Prof. Dr. Şeref Kerem Çorbacıoğlu'na,

Desteği ve bilgisiyle her zaman yanımızda olduğunu hissettiren, birlikte tuttuğumuz nöbetlerde ekstra zorluklar yaşamamıza rağmen bu yoğunluğumuzu her zaman eğitici bir duruma çeviren çok değerli hocam Doç. Dr. Hüseyin Uzunosmanoğlu'na

Tüm bilgi ve tecrübesiyle bize her zaman yol gösteren, tez danışmanım olarak sürekli bana sabırla yaklaşan, tezimin hazırlığı sırasında karşılaştığım her zorlukta yeni bir kapı açan ve desteğini hep hissettiren çok değerli hocam Doç. Dr. Gülşah Çıkrıkçı Işık'a

Bilgi ve tecrübelerini her zaman bizimle paylaşan çok değerli hocam Doç. Dr. Seda Dağar'a

Asistanlık sürecimde birlikte çalıştığımız tecrübeleriyle yanımızda olan tüm uzmanlarıma,

Hiçbir zaman yalnız olmadığımızı hissettiren kıdemlilerime,

Tüm nöbetlerimizde ve tez çalışmalarımnda her zaman birlikte uyum ve huzur içinde çalıştığımız sevgili asistan arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personelimize,

Beni yetiştirip bugünlere gelmemde çok büyük emek ve fedakarlıkları olan annem ve babama,

Her zaman yanımda olan sevgili eşim ve biricik kızıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

KISALTMALAR

5-HT: 5-hidroksitriptamin

AMPA: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit

AS: Acil Servis

CGRP: calcitonine gene related peptid

COX: siklooksijenaz

Dk: Dakika

FDA: Food and Drug Administration

GABA: γ -aminobutirik asit

HBOT: Hiperbarik oksijen tedavisi

ICHD-II: Uluslararası Baş ağrısı Hastalıkları Sınıflamasının ikinci baskısı

IQR: Interquartile Range

Lt: Litre

MAO-A: Monoamin oksidaz A

Mg: Miligram

ml: Mililitre

mm: Milimetre

NBOT: Normal basınçlı oksijen tedavisi

NSAİİ: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar

SPSS: Statistical Package for the Social Science

SS: Standart Sapma

T.C.: Türkiye Cumhuriyeti

VAS: Vizüel Analog Skala

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1 Çalışmanın Akış Diyagramı.....	26
--	----



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Migren Sınıflaması.....	10
Tablo 4.1 Hastalarda Baş Ağrısının Özellikleri.....	24
Tablo 4.2 Hastaların Vital Bulguları.....	25
Tablo 4.3 O ₂ Alan ve Almayan Gruplarda Yaş, Cinsiyet ve 0. Dakika Ağrı Skoru.....	27
Tablo 4.4 O ₂ Alan ve Almayan Gruplarda VAS Skorları ve Kurtarma Tedavileri.....	27



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Migren baş ağrıları acil servis başvuruları içerisinde önemli bir sıklığa sahiptir. Küme tipi baş ağrılarında etkinliği kesin olarak gösterilmiş olan oksijen tedavisinin diğer primer baş ağrılarında etkinliği halen güncel bir araştırma konusudur. Bu çalışmada amacımız acil servise akut aurasız migren ile başvuran hastalarda mevcut tedavilere ek olarak verilecek oksijen tedavisinin ağrı yönetimindeki etkinliğini araştırmaktır.

MATERYAL METOT: Çalışma Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde etik kurul onamı alınmasını takiben başlatıldı. Randomize kontrollü bir çalışma olarak gerçekleştirildi. Hastalar 'Random Allocation' programıyla randomize edilerek iki gruba ayrıldı. Acil servise aurasız migren ile başvurmuş tüm hastalara standart tedavi olarak 100 ml normal salin içerisinde 50 mg deksketoprofen + 10 mg metoklopramid HCl intravenöz uygulandı. Çalışma grubuna buna ek olarak 60 dakika boyunca basit yüz maskesi ile 10L/dk'dan oksijen verildi. Hastaların demografik bilgileri, ağrı özellikleri, komorbid hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, aura varlığı, vizüel analog skala (VAS) ile tedavinin 0. dakikası, 15., 30. ve 60. dakika ağrı skorları veri toplama formuna kaydedildi. Çalışmanın istatistiği Jamovi programı ile yapıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi olarak belirlendi.

BULGULAR: Oksijen alan grupta 79, almayan grupta 81 olmak üzere çalışma toplam 160 katılımcı ile gerçekleştirildi. Gruplar arası demografik veriler ve bazal VAS skorları arasında anlamlı fark saptanmadı. VAS skoru 15.dk, 30.dk, 60.dk değerleri iki grup arasında anlamlı fark göstermedi (sırasıyla $p=0.6$, $p=0.71$ ve $p=0.69$). Kurtarma tedavisi oksijen alan grupta 1 hastada gerekirken oksijen almayan grupta 2 hastada gerekti ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.57$).

SONUÇ: Aurasız migren hastalarında standart non-steroid ve antiemetik tedavisine ek olarak verilen oksijen tedavisinin ağrı kontrolünde ek bir katkısı gösterilememiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: Migren, Oksijen Tedavisi, Acil Servis

ABSTRACT

INTRODUCTION AND AIM: Migraine headaches have a significant frequency among emergency department visits. The effectiveness of oxygen therapy, which has been clearly shown for cluster headaches, is still a current research topic in other primary headaches. The aim of this study is to investigate the effectiveness of oxygen therapy given in addition to current treatments in pain management of patients presenting to the emergency department with acute migraine without aura.

MATERIAL AND METHOD: The study was initiated after obtaining ethical committee approval at the Emergency Medicine Clinic of Atatürk Sanatoryum Education and Research Hospital. It was conducted as a randomized controlled trial. Patients were randomized with the 'Random Allocation' program and divided into two groups. All patients presenting to the emergency department with migraine without aura were administered 50 mg dexketoprofen + 10 mg metoclopramide HCl in 100 ml normal saline intravenously as standard treatment. In addition, oxygen was administered to the study group at 10 L/min with a simple face mask for 60 minutes. Demographic information of the patients, pain characteristics, comorbid diseases, medications used, presence of aura, visual analog scale (VAS) and pain scores at the 0th minute, 15th, 30th and 60th minutes of treatment were recorded in the data collection form. Statistics of the study were performed with Jamovi program and $p < 0.05$ was determined as statistical significance level.

RESULTS: The study was conducted with a total of 160 participants, 79 in the oxygen group and 81 in the non-oxygen group. No significant difference was found between the demographic data and baseline VAS scores between the groups. VAS score values at 15th, 30th and 60th minutes did not show a significant difference between the two groups ($p=0.6$, $p=0.71$ and $p=0.69$, respectively). Rescue treatment was required in 1 patient in the oxygen group and in 2 patients in the non-oxygen group, but no statistically significant difference was found ($p=0.57$).

CONCLUSION: Oxygen therapy given in addition to standard non-steroid and antiemetic treatments in patients with migraine without aura, has not been shown to have an additional contribution to pain control.

KEYWORDS: Migraine, Oxygen Therapy, Emergency Department

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer baş ağrıları tüm başvurularının yaklaşık %2'sini oluşturan sık bir acil servis (AS) başvuru nedenidir (1). Uluslararası Baş ağrısı Hastalıkları Sınıflamasının ikinci baskısı'na (ICHD-II) göre primer baş ağrıları migren, gerilim tipi baş ağrısı, küme tip baş ağrısı ve sınıflanamayan baş ağrıları olmak üzere dört gruba ayrılır (2). Gerilim tipi baş ağrıları, en sık karşılaşılan baş ağrısı olmasına rağmen, nadiren ciddi ağrılar olduğundan, migreni olan hastalarda görülmediği sürece AS'e başvuramazlar (3). Migren, primer baş ağrıları içerisinde, migren dışı baş ağrılarında dört kat fazla oranla, en sık AS başvurusuna neden olan ağrıdır ki, AS başvurusuna sebep olan küme tipi baş ağrısında prevalans %0,5 iken, migren prevalansı %12'dir (3). Her ne kadar bu hastalıklar farklı patofizyolojik mekanizmalardan kaynaklansa da AS yaklaşımları ve tedaviye yanıtları benzerdir. Klinik uygulamada non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), nöroleptikler ve opioidler sık kullanılan ilaçlardır, ancak intravenöz valporik asit, intranasal lidokoin, magnezyum sülfat, propofol ve oksijen tedavisi gibi ileri tedavi seçenekleri de mevcuttur (3).

Oksijen tedavisinin primer baş ağrılarındaki yeri ilk kez 1940'larda çalışılmıştır (4). Tam etki mekanizması bilinmemekle birlikte, oksijen küme tipi baş ağrılarında etkinliği kanıtlanmış bir tedavidir (5). Muhtemelen oksijenin küme tipi baş ağrılarındaki ağrıyı azaltıcı etkisi beyinde oluşan vazokonstriksiyon, oksijenin antienflamatuvar etkisi ve otonom sinir sistemindeki düzensizliklerin tersine çevrilmesinin sonucudur (6). Güvenli, tolere edilebilir, erişilebilir ve düşük maliyetli bir tedavi seçeneği olması dolayısıyla oksijen tedavisi son yıllarda migren yönetiminde kullanılmaya başlanmıştır (3,7). Migrende sorumlu mekanizmalar anormal oksijen yararlanımı, doku hipoksisi ve serebrovasküler disfonksiyonlar olduğundan, yukarıdaki mekanizmalara ek olarak hiperoksi, mikroembolilerce tetiklenen depresyonu baskılaması, infarkt çevresine yayılan depolarizasyonun inhibisyonu ve kan beyin bariyerindeki hasarın azaltılmasını sağlayarak akut migren yönetiminde fayda sağlıyor olabilir (8). Her ne kadar etkin ve avantajlı olduğu yönünde yayınlar olsa da oksijen tedavisi henüz migren tedavisinde yüksek kanıt düzeyli bir alternatif değildir (9).

Bu çalışmanın amacı acil servise akut aurasız migren ile başvuran hastalarda mevcut tedavilere ek olarak verilecek oksijen tedavisinin ağrı yönetimindeki etkinliğini araştırmaktır. Ağrının rahatlama hızı ve ek analjezik ihtiyacı değerlendirilecek sekonder sonlanım noktaları olarak belirlenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİGREN

2.1.1. Migren Tanımı

Migren, baş ağrısı ve eşlik eden bir dizi semptomla ilişkilendirilen ailesel, epizodik ve karmaşık bir duysal işlem bozukluğudur (10). Migren atakları 4-72 saat kadar sürebilmekte ve birbiriyle örtüşebilen prodrom, aura, baş ağrısı ve postrom olmak üzere 4 evreden oluşmaktadır (11). Aura tüm migren hastalarında mevcut değildir. Migren hastalarının yaklaşık üçte biri, özellikle de kadınlar, baş ağrılarının öncesinde veya sırasında aura adı verilen geçici fokal nörolojik semptomdan yakınır. Görsel aura en sık görülen türdür (%90). Bunu duysal (%30-54) ve dil aurası (%31) takip etmektedir (12). Motor, beyin sapı ve retina aurası atipiktir ve bu nedenle çok daha az sıklıkta görülür.

2.1.2 Epidemiyoloji

Migren birinci basamak sağlık hizmetlerinde en sık karşılaşılan nörolojik hastalıktır. Son Küresel Hastalık Yüğü 2019 araştırmasının bulgularına göre migren, dünyadaki engellilik nedenleri arasında ikinci, genç kadınlarda ise birinci sırada yer almaktadır (13). Migren, kadınların %18'ini, erkeklerin ise %6'sını, kronik migren ise dünya nüfusunun %2'sini etkilemesi nedeniyle sık görülen bir rahatsızlık olup, hastalar, aileleri ve toplum için önemli bir yük oluşturmaktadır (14).

Migren dünya çapında en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir ve migrenin küresel prevalansının 2019'da 1,1 milyar olduğu tahmin edilmektedir (15). Migrenin küresel prevalansı son otuz yılda önemli ölçüde artmıştır. Küresel Hastalık Yüğü 2019 verilerine göre migrenin tahmini küresel yaygınlığı 1990'da 721,9 milyondan 2019'da 1,1 milyara yükselmiştir. Tüm yaş gruplarında migren prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksek saptanmıştır (13).

Migren vakalarının en yüksek görülme oranı ve en yüksek vaka sayısı hem kadınlarda hem de erkeklerde 10-14 yaş grubunda bulunmuştur. Ülkemiz dışında

yapılan çalışmalarda migren sıklığı erkekler arasında yaklaşık %6, kadınlar arasında ise %15-17 arasında değişken oranlarda saptanmıştır. Sıklık yaşla beraber değişmektedir ve 40 yaşlarında artmaktadır. İlerleyen yaşlarda her iki cinsiyette de sıklığı azalmaktadır (16). Ülkemizde gerçekleştirilen çok merkezli bir baş ağrısı epidemiyolojisi çalışmasında, 15–55 yaş grubunda migren sıklığı %16,4 olarak bulunmuştur. Kadınlarda sıklığı %21,8 iken, erkeklerde %10,9 saptanmıştır (17).

2.1.3 Patofizyoloji

2.1.3.1 Trigeminovasküler Sistem ve Beyin Sapı Çekirdekleri

Trigeminovasküler sistem, meninksleri ve intrakraniyal kan damarlarını periferik olarak innerve eden ve merkezi olarak spinal trigeminal nükleus kaudalis ve üst servikal omurilikten oluşan trigeminoservikal komplekste birleşen trigeminal gangliondan gelen periferik aksonlardan oluşmaktadır (18,19). İkinci sıra nöronlar bu kompleksten talamokortikal nöronlara yükselir ve ayrıca diensefalon ve beyin sapındaki locus seruleus, periaquaduktal gri madde ve hipotalamus gibi anahtar beyin çekirdeklerine projekte olmaktadır (20). Trigeminovasküler ağrı yollarının aktivasyonunun, dura mater seviyesinde kalsitonin geni ile ilişkili peptid (calsitonine gene related peptid, CGRP) ve hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit gibi nöropeptitlerin salınması yoluyla migren ağrısının niteliklerinin bir kısmına aracılık ettiği düşünülmektedir (21,22). CGRP hem periferik hem de merkezi nöronlarda yaygın olarak eksprese edilir ve güçlü vazodilatör özelliklere sahiptir. Migren hastalarında CGRP yükselmesi, inhibitör mekanizmalarda bir azalma ile ilişkilendirilmiştir; bunun da çoklu merkezi nöron devrelerinin sensitizasyonu yoluyla migren duyarlılığına yol açması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (21).

Migren patogenezinin dair bir hipotez; periferik trigeminovasküler nöronların duyarlı hale geldiği ve daha sonra trigeminal nükleus kaudalis ve üst servikal omurilikteki ikinci sıra nöronları duyarlı hale getirdiği ve rostral olarak talamik çekirdeklere ve anahtar medüller, beyin sapı ve diensefalik bölgelere bu sensitizasyonun yayıldığı şeklindedir (23). Çalışmalar, nosiseptif migren evresinde erken beyin sapı tutulumuna dair güvenilir kanıtlar sağlamıştır; ancak migren atağının başlamasının, hipotalamus gibi daha merkezi alanlardaki beyin fonksiyon

bozukluğuyla ve muhtemelen dış faktörlerle de bağlantılı olduğu zamanla daha açık bir hale gelmiştir (23).

Locus seruleus, rostral ventral medulla ve cuneiform çekirdek gibi çekirdekler, migrende trigeminovasküler ağrı iletiminin ve otonomik yanıtların modüle edilmesinde anahtar rol oynamaktadır. Bu bölgeler triptanlar, ergot türevleri ve yeni geliştirilen CGRP reseptör antagonistleri için hedef bölgeleri temsil etmektedir (24-26). Ayrıca, parabrakiyal çekirdeğin doğrudan ve dolaylı trigeminal aktivasyonu, baş ve yüz ağrısının sefalik olmayan ağrıyla karşılaştırıldığında neden bu kadar yoğun olduğunu açıklayabilirken, özellikle amigdalaya doğru olan yukarı trigemino-parabrakiyal-limbik bağlantılar migrenin emosyonel-motivasyonel yönlerini ve iştah ve tat anormallikleri ile ilişkisini açıklamaktadır (25). Ayrıca trigeminovasküler sistemin, özellikle de trigeminal nükleus kaudalis'in santral sensitizasyonu, sitokin salınımından ve artan astrositik aktivasyondan etkilenen kronik migren gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (26,27). Nörofizyolojik ve nörogörüntüleme çalışmaları beyin sapı aktivasyonlarının baş ağrısının başlangıcından önceki 24 saatte en belirgin olduğu ve atak sırasında giderek azaldığını göstermektedir (28,29).

2.1.3.2 Hipotalamus

Migreni duyuşal eşikte bir bozukluk olarak tanımlayan teoriler hipotalamusun ağrının bir merkezi olarak ağrı eşığının düşmesi ve esneme, susama ve poliüri gibi öncü semptomlardaki rolüne vurgu yapmaktadır (30). Spontan ve nitrogliserinle tetiklenen ataklar sırasında gerçekleştirilen fonksiyonel nörogörüntülemeler, migren başlangıcında hipotalamusun rolünü daha net göstermiştir (31). Spinal trigeminal çekirdekler ve dorsal rostral pons ile hipotalamik-beyin sapı bağlantısındaki değişimler, ağrı başlangıcından 48 saat öncesine kadar olan prodromal fazında gösterilmiştir (32). Pozitron emisyon tomografisi ayrıca daha önce hem spontan migren baş ağrısı hem de ön uyarı fazı sırasında hipotalamik aktivasyonu ortaya çıkarmıştır (33). Aynı zamanda güncel fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında spinal trigeminal çekirdek ve kortikal bölgeler ile hipotalamik bağlantıdaki değişikliklerin kronik migren gelişimi ile ilişkili olduğunu saptanmıştır (34).

2.1.3.3 Talamus

Talamus duyuşal işlemlerde kritik bir role sahiptir. Duyusal girdilerini ekstrakraniyal cilt dokusundan ve dura materden almaktadır ve otonomik, emosyonel ve bilişsel işlevlerle ilgili kortikal bölgelere projeksiyon yapmaktadır. Bunların tümü, migrendeki duyuların karmaşıklığını kısmen açıklamaktadır (35). Talamokortikal senkronizasyon, beyin sapındaki (glutamat, serotonin ve noradrenalin), retiküler talamik bölgelerdeki (γ -aminobutirik asit-GABA) ve hipotalamik çekirdeklerdeki (dopamin, histamin, oreksin ve melanin içeren hormon) nörotransmitterler ve nöropeptit ağlarından etkilenmektedir (36). Migrende santral sensitizasyon, fotofobi ve allodini gelişiminde talamusun önemli rolleri olduğunu gösteren çok sayıda araştırma mevcuttur (37-39).

Yapısal nörogörüntüleme çalışmaları migren hastalarında, mikroyapısal anormalliklerle birlikte talamik çekirdeklerin hacminde farklılıklar olduğunu göstermiştir (40). Fonksiyonel Manyetik Rezonans görüntüleme çalışmaları da atakların hem içinde hem de dışında talamusta önemli değişiklikler olduğunu göstermiştir (41). Aurasız migrende talamus ile ağrıyı modüle eden alanlar arasındaki bağlantının iktal faz sırasında etkilendiği görülmektedir (42). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışma hem epizodik hem de kronik migren hastalarının trigeminal somatosensoriyel yollarda daha fazla aktivasyona sahip olduğunu ve desendan ağrı modülatör devrelerinde daha düşük aktivasyona sahip olduğunu göstermiştir (43). Talamustaki trigeminovasküler nosiseptif bilginin işlenmesi, migren tedavisinde olası bir hedefi temsil etmektedir. Bu bulguları destekler şekilde triptanların ve profilaktik ilaçların talamokortikal modülasyon üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (44).

2.1.3.4 Korteks

Korteksin migren oluşumundaki rolü giderek daha fazla aydınlatılmaktadır ve aslında hem iktal hem de interiktal dönemde hastalarda ağrının işlenmesiyle ilişkili temel kortikal alanların yapı ve fonksiyonunda birçok değişiklik saptanmıştır (45). Baş ağrısı aşamasında kortikal ağlar işlevsel değişiklikler gösterir ve bu değişiklikler migrenin bilişsel, ağrılı ve duygusal semptomlarına yol açmaktadır (46). Auralı

migren hastalarında yapılan çalışmalarda korteks yapısında, fonksiyonel bağlantılarda, kortikal uyarılabilirlikte ve görsel yollardaki ağrı modülasyonunda farklılıklar olduğu gösterilmiştir (47-49). Özellikle oksipital korteks tutulumu, ışık duyarlılığından görsel auralara kadar migrenle ilişkili çok sayıda görsel semptomu açıklamaktadır (50). Menstrüel migren son zamanlarda ağrının bilişsel işlenmesinde yer alan ve daha önce migren biyolojisi ile ilişkilendirilen sağ ön singulumdaki yapısal ve fonksiyonel bağlantı değişiklikleriyle ilişkilendirilmiştir (51).

2.1.4 Migrende Risk Faktörleri ve İlişkili Komorbiditeler

Migren tetikleyicileri, risk faktörleri ile ilişkili komorbiditeler arasındaki neden sonuç ilişkisi çoğu zaman net gösterilememektedir (52). Ancak migren atakları sıklıkla dalgalanan hormon seviyeleriyle ilişkilidir (53). Migrende östrojen, kortizol ve tiroid hormonlarındaki düzensizliklerin önemli risk faktörleri olabileceğine dair çeşitli bulgular mevcuttur (52). Ayrıca metabolik sendrom, obezite gibi durumlar da migren için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Obezite ve migren arasındaki bu ilişki özellikle 55 yaş altında daha büyük önem arz etmektedir (54).

Kontrolsüz hipertansiyonun auralı ve aurasız migren için bir risk faktörü olduğu ve hipertansiyonun da migren kronikleşmesine neden olabileceği rapor edilmiştir (55). Dislipidemi, migren ataklarının gelişmesinde ve yoğunlaşmasında rol oynayan faktörlerden biridir ve ayrıca kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına da katkıda bulunmaktadır (56). Epidemiyolojik araştırmalar hem auralı migren hem de aurasız migren gelişiminde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığını bulmuştur (57). Monozigotik ikizlerde uyum oranı dizigotik ikizlere göre daha yüksektir. Ayrıca epigenetik faktörlerin migren gelişimi, kronikleşmesi ve tedaviye yanıtını etkileyebildiği gösterilmiştir (58).

Alkol, migreni tetikleyen ilk 10 tetikleyiciden biri olmakla beraber migren gelişme riskini %51'e kadar arttırdığı gösterilmiştir (59). Ancak alkolün migren gelişimindeki etkilerinin hangi mekanizma ile olduğu belirsizliğini korumaktadır. Benzer şekilde migren ile madde kullanımı ve bağımlılığı arasında da ilişki saptanmıştır (60). Bununla birlikte madde bağımlılığı migren tetikleyicisi olarak değil ilişkili komorbidite olarak değerlendirilmektedir. Benzer şekilde depresyon, anksiyete

ve bipolar bozukluğun da migren ile ilişkili komorbiditeler olduğunu destekleyen veriler mevcuttur (52).

Uyku düzeninde bozulma, çok uyuma veya yetersiz uyku migrenin önemli tetikleyicileri arasında yer almaktadır. Uyku bozuklukları migren türü ve şiddeti ile ilişkilidir (61). Ayrıca uyku şikayetleri epizodik migren hastalarından ziyade kronik migren hastalarında daha sık görülür (62). Kronik yorgunluk şikayetleri de migren hastalarında oldukça yaygın görülmektedir. Ancak yorgunluk hissi ile migren arasındaki neden sonuç ilişkisi de karmaşık görünmektedir (63).

Yaş, kadın cinsiyeti ve düşük eğitim durumu migren kronikleşmesi için en önemli demografik risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (64). Migren her yaşta gelişebilmektedir. Ancak yaygınlık oranının 45 yaşından önce en yüksek olduğu görülmektedir (11).

Güncel yayınlarda migrenin kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (65). Bu bağlantı, auralı migrende aurasız migrene göre daha belirgindir. Auralı migren hastalarının iskemik inme, hemorajik inme ve subklinik iskemik lezyon riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (65).

2.1.5 Tanı kriterleri

Migrenin güncel tanı kriterleri Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu Sınıflama Komitesi'nin üçüncü basımına (ICDH-3) dayanmaktadır. ICDH-3'e göre migrenin başlıca iki tipi olan auralı ve aurasız migren için tanı kriterleri aşağıdaki gibidir (66):

Aurasız migren tanı kriterleri

- A. Geçmişte, B ve D kriterlerini dolduran en az 5 atak geçirmiş olmak
- B. Baş ağrısının 4-72 saat sürmesi (tedavisiz ya da başarısız tedavi girişimi)
- C. Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerden en azından 2 ve fazlasını içermesi
 1. Tek taraflı yerleşim
 2. Zonklayıcı karakter
 3. Orta veya şiddetli ağrı
 4. Rutin fizik aktivitelerle ağrının şiddetlenmesi ve aktivitelerden kaçınma
- D. Ağrıya aşağıdaki semptomlardan 1 ya da fazlasının eşlik etmesi

1. Bulantı ve/veya kusma
2. Fotofobi ve fonofobi
- E. Altta yatan başka bir durum hastalığının olmaması

Auralı migren tanı kriterleri

- A. B ve C kriterlerini içeren en az iki atak
- B. Tam düzelen aşağıdaki aura semptomlarından bir veya daha fazlası
 1. Görsel
 2. Duysal
 3. Konuşma ve/veya lisan
 4. Motor
 5. Beyin sapı
 6. Retinal
- C. Aşağıdaki altı özelliğten en az üçü
 1. En az bir aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede ortaya çıkması
 2. İki veya daha fazla aura semptomu birbiri ardı sıra görülebilir
 3. Her bir aura semptomu 5-60 dakikada biter
 4. En az bir aura semptomu unilateraldir
 5. En az bir aura semptomu pozitif bulgu içerir
 6. Aura 60 dakika içinde başlayan baş ağrısı ile birlikte olabilir
- D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

2.1.6 Migren Sınıflaması

Migren başlıca auralı ve aurasız migren olarak sınıflandırılrsa da birçok farklı alt klinik tipe ayrılmaktadır. Özellikle auralı migrende aura özellikleri oldukça değişken olabilmektedir. Auraların özelliklerine göre çeşitli sınıflamalar mevcuttur. Migren tipleri Tablo 1’de sunulmuştur (66).

Tablo 2.1 Migren Sınıflaması (66)

1. Aurasız migren	3. Kronik migren
2. Auralı migren	4. Migren komplikasyonları
Tipik auralı migren	Migren statusu
Tipik başağrılı aura	Enfarktsız uzamış aura
Tipik başağrısız aura	Migrenöz enfarkt
Beyin sapı auralı migren	Migren aurasının başlattığı nöbet
Hemiplejik migren	5. Olası migren
Familyal hemiplejik migren (FHM)	Olası aurasız migren
Familyal hemiplejik migren tip 1 (FHM1)	Olası auralı migren
Familyal hemiplejik migren tip 2 (FHM2)	6. Migrenle ilişkili epizodik sendromlar
Familyal hemiplejik migren tip 3 (FHM3)	Tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluk
Familyal hemiplejik migren tip, diğer lokuslar	Siklik kusma sendromu
Sporadik hemiplejik migren	Abdominal migren
Retinal migren	Benign Paroksizmal vertigo
	Benign Paroksizmal tortikolis

2.1.7 Migrende Klinik Özellikler

Migren ataklarında klinik olarak prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom olmak üzere başlıca dört evre tanımlanmıştır (67). Prodrom döneminde hipotalamusun dopaminerjik aktivasyonu ile ilişkili uyarıcı semptomlar görülmektedir (68). Hastaların yaklaşık %77'sinde baş ağrısının başlamasından 24 ila 48 saat öncesine kadar prodromal semptomlar görülür. Prodromal semptomlar kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (69). Bu evrede sık görülen semptomlar arasında esneme, ruh hali değişikliği, uyuşukluk, boyun belirtileri, ışığa duyarlılık, huzursuzluk, görüşe odaklanmada zorluklar, üşüme hissi, sese duyarlılık, terleme, aşırı enerji, susama ve ödem yer almaktadır.

Aura vakaların yaklaşık %25'inde kortikal fonksiyonda, kan dolaşımında ve nörovasküler entegrasyonda değişiklikler ile meydana gelen bulguları içeren evredir (67). Baş ağrısından önce de ortaya çıkabileceği gibi aynı anda da ortaya çıkabilmektedir. Tipik olarak kademeli gelişir ve auraların süreleri 60 dakikadan azdır. Sıklıkla görsel auralar görülmektedir. Auralar pozitif ve negatif semptomlara göre sınıflandırılabilir. Pozitif semptomlar parlak çizgiler veya şekiller görülmesi,

kulak çınlaması, sesler, pareteziler, allodini veya ritmik hareketler gibi semptomları içeren ve merkezi sinir sistemi nöronlarından aktif salınımdan kaynaklanan semptomlardır. Negatif semptomlar, görme, işitme, duyu veya harekette azalma veya kayıp gibi işlev eksikliğini veya kaybını gösteren belirtilerdir. Auraların tamamen düzelebiliyor olması tanı kriterlerinde yer almaktadır. Auralar arasında pareteziler de sık görülmektedir ve hasta tarafından genellikle yüzün bir tarafında veya bir uzuvda karıncalanma hissi olarak tarif edilmektedir. Auralar arasında en yaygın pozitif görsel semptom parıldayan skotomdur. En yaygın negatif görsel semptom ise görme alanı kusurlarıdır (67).

Duyusal auralar da yaygın görülmektedir. Görsel semptomları takip edebilir veya bunlar olmadan ortaya çıkabilirler. Dil auraları daha nadir görülmektedir ve geçici disfazi olarak ortaya çıkabilmektedir. Motor auralar nadirdir. Ekstremiteleri ve yüzü kapsayan tam veya kısmi hemipleji şeklinde gelişebilmektedir (67).

Baş ağrısı evresi kan dolaşımında ve beyin sapı, talamus, hipotalamus ve korteksin işlevinde ek değişikliklerle ortaya çıkan evredir (67). Çoğunlukla tek taraflı, genellikle pulsatil veya zonklayıcı özellikte ve ilk saatlerde artan yoğunlukta bir karaktere sahiptir. Bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi, burun akıntısı, gözyaşı, allodini ve osmofobi sık eşlik eden semptomlardır. Ağrı genellikle uyku ile rahatlamaktadır. Bununla beraber fotofobinin de mevcudiyeti nedeniyle hastalarda karanlık bir yerde dinlenme ihtiyacı doğurmaktadır (67).

Postdrom dönemi baş ağrısının sona ermesinden sonraki dönemi tanımlamaktadır. Bu dönemde önceki baş ağrısı ile aynı yerde harekete duyarlı bir rahatsızlık hissi görülebilmektedir. Aynı zamanda bu dönemde yorgunluk, baş dönmesi, konsantrasyon güçlüğü ve öfori sık görülmektedir.

2.1.8 Migren Tetikleyicileri

Epizodik ve kronik migren, auralı migren ve aurasız migren ile kadın ve erkekler arasında bireysel tetikleyiciler açısından farklılıklar görülmektedir (70). Auralı hastalarda ışığın, aurasız hastalarda ise menstruasyonun daha sık tetikleyici olduğu gösterilmiştir (71). Başka bir çalışmada ise kadın ve erkekler arasında öğün atlama, cinsel aktivite, hava değişiklikleri, parfüm ve sigara kullanımının migren tetikleme

sıklığı açısından farklılıklar bulunmuştur (72). Migrenli kadınların erkeklere göre daha fazla hava, parfüm/koku ve ısı tetikleyicisine sahip olduğu saptanmıştır. Migren hastalarının dörtte üçünde en azından atakların bir kısmı ile ilişkilendirilebilen tetikleyiciler bulunmaktadır. Stres, kadınlarda hormonlar, yemek yememe, hava durumu ve uyku bozuklukları en yaygın olanlardır. Tetikleyicilerin daha şiddetli bir akut migren atağıyla ilişkili olma olasılığı daha yüksektir. Tetikleyicilerin tespiti ve kontrolü bu açıdan migren yönetiminin önemli bir yönünü oluşturmaktadır. Tetikleyici doza bağlı olabilir veya tetiğe yanıt süresi gecikebilir, bu da 'tetikleyici' ile akut baş ağrısı arasındaki ilişkinin belirlenmesini zorlaştırır.

Günümüze kadar en iyi tanımlanan tetikleyiciler; stres, hormonal değişiklikler, açlık, hava durumundaki değişimler, soğuk ve sıcak hava, uyku bozuklukları, geç saatte uyuma, parfüm ve kokular, boyun ağrısı, alkol ve sigaradır. Bazı yiyecekler de migren tetikleyicileri olarak iyi tanımlanmıştır. Bunlar; çikolata, turunçgiller, fındık, dondurma, domates, soğan, süt ürünleri, alkollü içecekler, kahve, kafein, monosodyum glutamat, histamin, tiramin, feniletilamin, nitritler, aspartam, sukraloz ve glutendir (73).

2.1.9 Migren Tedavisi

2.1.9.1 Akut Atak Tedavisi

Akut tedavi baş ağrısını ve ilerlemesini durdurmayı amaçlar. Migrene bağlı mide stazında oral ajanlar etkisiz olabilmektedir. Bu nedenle bazı hastalarda, özellikle bulantı ve kusma şikayeti olanlarda parenteral ilaç tedavisi gerekli olmaktadır (67,74). Tedavide basamaklı yaklaşım kullanılmaktadır.

2.1.9.1.1 Non Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

Bu grupta migren ataklarında etkili bir şekilde kullanılabilen seçenekler ibuprofen, naproksen, diklofenak, aspirin veya asetaminofendir (75). NSAİİ'lerin etkisi siklooksijenaz-1 (COX) ve COX-2 enzimlerinin nonselektif inhibisyonu aracılığıyla ortaya çıkar. Bu enzimlerin inhibisyonu ile doğrudan meningeal nosiseptör aktivasyonundan sorumlu olan prostaglandinlere dönüşüm engellenmiş olur (76).

Genellikle hafif ila orta dereceli ataklarda bulantı veya kusma eşlik etmemekte ve tek başına NSAİİ'lerin oral preparatları ile etkili bir şekilde ataklar sonlandırılabilir. Bir NSAİİ etkisizse başka bir ilaç sınıfına geçilmelidir. Triptanlar ve ergot türevlerinde olduğu gibi NSAİİ'lerin de sık ve uzun süre boyunca yüksek dozla kullanımına bağlı ilaç aşırı kullanım baş ağrısı gelişebilmektedir.

2.1.9.1.2 Triptanlar

Sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan, rizatriptan, almotriptan bu grupta sık kullanılan ajanlardandır. Orta ila şiddetli ataklar için naproksen ile birlikte veya tek başlarına kullanılabilirler. NSAİİ'lerin aksine, bir triptana iyi yanıt vermeyen hastalar diğerine iyi yanıt verebilir. Bu nedenle tedavinin hastaya göre şekillendirilmesi gerekir. Ayrıca triptanların kullanımı bir ay içinde on günden az olacak şekilde sınırlandırılmalıdır. Aksi takdirde ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrıları gelişebilmektedir (77).

Triptanların koroner arterler ve serebral damarlar üzerindeki 5-HT (1B) ve 5-HT (1D) reseptörlerini aktivasyonu nedeniyle iskemik inme, iskemik kalp hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon, anjina, hamilelik, hemiplejik veya baziler migren hastalarında bu grup ilaçların kullanımı önerilmemektedir. Kardiyovasküler risk taşıyan bu hastalarda en uygun ilaç, vazokonstriksiyon oluşturmeyen seçici serotonin 1F reseptör agonisti olan lasmiditan'dır. Triptanlarla beraber seçici serotonin geri alım inhibitörleri veya seçici serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri alınması durumunda hastaların serotonin sendromu riski nedeniyle yakın izlemi önerilir (77).

NSAİİ ile triptan kombinasyonu, her iki ilaç sınıfının tek başına kullanılmasından daha etkili görünmektedir. Bulantı kusma varlığında triptanların ağızda eriyen formları avantaj sağlıyor gibi görünse de etki başlangıç süreleri oral preparatlar ile aynıdır. Ağızda eriyen formları mukozadan emilmez dolayısıyla etki etmesi için eridikten sonra yutulması ve gastrointestinal sistemden emilmesi gerekmektedir. Ciddi bulantı kusma varlığında subkutan veya intranasal formlarının kullanılması tedavide daha etkindir. Sumatriptanın 6 mg subkutan formu ve zolmitriptanın 5 mg intranasal formları tercih edilebilir (77).

2.1.9.1.3 Antiemetikler

Bu grupta migren tedavisinde kullanılan ajanlar domperidoni metoklopramid, klorpromazin veya proklorperazindir. Özellikle acil serviste bulantı ve kusmayı azaltmak için genellikle NSAİİ'ler veya triptanlarla birlikte yardımcı tedavi olarak kullanılırlar (67). Migrene ataklarına sıklıkla eşlik eden ve baş ağrısının kendisinden daha rahatsız edici olabilen bulantı ve kusmayı önlemelerinin yanı sıra akut atakta kullanılan ilaçların farmakokinetiği üzerine etkili olarak daha etkin bir ağrı yönetimi sağlamaktadırlar. Domperidonda ekstrapiramidal yan etkiler görülmemesi bir avantaj olsa da etkinliği metoklopramidden daha düşüktür. Metoklopramid prokinetik etkinliğe de sahip bir ilaçtır. Bu nedenle ağrı yönetiminde kullanılan diğer ilaçların emilimini hızlandırmaktadır. Çoğunlukla metoklopramid ile gelişen distonik reaksiyonların önlenmesinde difenhidramin de tedaviye eklenebilir .

2.1.9.1.4 Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) antagonistleri

Migren atağı sırasında ve kronik migren hastalarında migren atakları arasında CGRP seviyeleri yükselmektedir. Ayrıca ekzojen infüzyonlar ile CGRP verilmesinin migren ataklarını tetiklediği gösterilmiştir (78). CGRP veya reseptörü üzerinde etkili olan Food and Drug Administration (FDA) onaylı ilaçlar, migren tedavisinde veya profilaksisinde kullanılabilir. Bu grup, CGRP reseptörüne karşı monoklonal antikoları (erenumab, eptinezumab, galcanezumab, fremanezumab) ve CGRP reseptör antagonistlerini (rimegepant ve ubrogepant) içerir. Ayrıca atogepant ve zavegepant da FDA onayı alan diğer reseptör antagonistleridir.

Monoklonal antikolar epizodik ve kronik migrende migren profilaksisinde kullanılmaktadır. Rimegepant ve ubrogepant auralı veya aurasız migrenin akut tedavisinde kullanılır. Standart tedavilere yanıt vermeyen veya koroner arter hastalığı olan hastalarda Rimegepant (75 mg tek doz) veya ubrogepant düşünülebilir (79).

2.1.9.1.5 Seçici serotonin 1F reseptör agonisti

FDA tarafından 2019 yılında, yetişkinlerde migrenin akut tedavisi için seçici serotonin 1F reseptör agonisti olan lasmiditanın oral tabletlerini onaylamıştır. Lasmiditanın başlangıç dozu 50 veya 100 mg olup, özellikle kardiyovasküler riskler nedeniyle triptan kullanamayan hastalar için etkilidir. Doz, gereksinime göre 100 veya 200 mg'a yükseltilebilir, ancak 24 saat içinde birden fazla doz alınmamalıdır. Ancak önemli bir yan etkisi baş dönmesidir. Bu nedenle hastalar, lasmiditan dozundan sonra en az sekiz saat boyunca potansiyel olarak tehlikeli faaliyetlerde bulunmamalı veya motorlu araç kullanmamalıdır (80).

2.1.9.1.6 Ergotlar

Ergot alkaloidleri, çeşitli reseptörlerle etkileşimi içeren karmaşık bir etki moduna sahiptir. Hem ergotaminin hem de dihidroergotaminin 5-HT (5-hidroksitriptamin), dopamin ve noradrenalin reseptörlerine afiniteleri vardır (81). Ergotamin ve dihidroergotamin akut ataklar için parenteral uygulama olarak önerilir ve aşırı ilaç kullanımı baş ağrısı ve migren statusu için köprü tedavisi olarak etkilidir. Ergotamin türevleri serebrovasküler, kardiyovasküler ve periferik iskemik komplikasyonlar dahil olmak üzere önemli yan etkiler gösterebilmektedir.

2.1.9.1.7 Nörostimülasyon ve Periferik Sinir Blokajları

Transkütanöz supraorbital sinir stimülasyonu ağrı yoğunluğunu azaltmada etkin olabilir (82). Transkraniyal manyetik stimülasyonun ikinci basamak tedavi olarak etkili olduğu ve hiçbir ciddi yan etkisi olmadığı kanıtlanmıştır. Kronik migren tedavisinde de bir seçenek olarak sunulabilir (83). Epilepsi hastalarında kontrendikedir. Oksipital pleksus ve sfenopalatin ganglion blokajları da ağrı yönetiminde etkin yöntemler arasındadır (83).

2.1.9.2 Profilaktik Tedaviler

Profilaktik tedavi, atak sıklığını azaltmayı, akut atakların şiddetine ve süresine yanıt verme yeteneğini geliştirmeyi ve işlevselliğin kaybını azaltmayı amaçlamaktadır (74). Aynı zamanda profilaksinin bir parçası olarak her bireye özgü olabilen migren tetikleyicilerinin iyi dökümante edilmesi ve tetikleyicilerin azaltıldığı yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanması gerekmektedir. Profilaktik tedavi endikasyonları şunlardır:

- Sık veya uzun süreli baş ağrıları
- Önemli derecede işlevsellik ve yaşam kalitesinin kaybına neden olan ataklar
- Akut atak tedavilerinde komplikasyonların gelişmesi veya etkisiz olması
- Aşırı ilaç kullanımı ilişkili baş ağrısı riski
- Menstrüel migren (kısa süreli premenstrüel profilaksi ile birlikte)
- Hemiplejik migren
- Beyin sapı auralı migren
- Enfarktüs olmadan kalıcı aura
- Migren enfarktüsü

2.1.9.2.1 Beta Blokerler

Bu grupta metoprolol ve propranolol sık kullanılan ilaçlardır. Beta blokerler özellikle hipertansif hastalarda migren profilaksisinde ön plana çıkmaktadır. Propranolol kan beyin bariyerini geçebilen bir beta blokerdir. Selektif bir beta-1 reseptör antagonisti olan metoprolol de migren profilaksisinde propranolol ile benzer etkinliğe sahip bulunmuştur. Propranolol kullanan hastalarda akut ağrı yönetiminde rizatriptan kullanımı önerilmez. MAO-A (monoamin oksidaz A) enzim aktivitesindeki değişikliğe bağlı olarak plazma düzeyinde ciddi artışlar görülebilmektedir. Bu nedenle MAO-A iel metabolize olmayan eletriptan ve frovatriptan gibi triptanlar propranolol kullanan hastalarda daha güvenli görünmektedir (76).

2.1.9.2.2 Antidepresanlar

Migrenle ilişkili veya eş zamanlı depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları yaşayan hastalarda antidepresanlar uygun seçenek olabilmektedir. Migren profilaksisinde en sık kullanılan antidepresanlar amitriptilin ve venlafaksindir (76). Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin aynı etkinliğe sahip olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamakta ve güncel verilere göre yeterli profilaktik etkiye sahip olduğuna inanılan amitriptilin ve venlafaksin bu grupta kullanılmaktadır. Amitriptilin bir trisiklik antidepresandır ve antidepresan olarak önerilen dozlarından daha düşük dozlarda da migren profilaksisi sağlayabilmektedir (76). Bu grup ilaçların kronik kullanımda ağrı kontrol yollarının modülasyonunu sağladığı ve profilaksideki etkilerinin bu yolla geliştiği düşünülmektedir.

2.1.9.2.3 Antikonvülsanlar

Migrenle epilepsi komorbidite olarak sık görülebilmektedir. Valproik asit ve topiramate ön koşul olmamakla beraber epilepsisi de olan hastalarda migren profilaksisinde uygun seçenek olabilmektedir. Antiepileptiklerin migren profilaksisinde kullanılabileceği de ilk olarak epilepsi hastalarında kullanımı sırasında raslantısal olarak fark edilmiştir. Antiepileptikler nöronal eksitabilite üzerinde inhibitör mekanizmalara sahiptir. Topiramate sodyum kanal blokajı, GABA reseptör etkisinin artırılması, AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit) reseptör antagonizması, yüksek voltaj ile aktive olan L-tipi kalsiyum kanallarının inhibisyonu, karbonik anhidraz enziminin inhibisyonu gibi etki mekanizmalarına sahiptir. Valproik asit GABA transaminaz enzimini inhibe ederek beyinde yaygın olarak GABA konsantrasyonunu arttırmakta ve voltaja bağlı sodyum kanal ve T-tipi kalsiyum kanal blokajı yapmaktadır (76).

2.1.9.2.4 Kalsiyum Kanal Blokerleri

Flunarizin nonselektif bir kalsiyum kanal antagonistidir (76). Bununla beraber flunarizinin dopamin ve histamin reseptör antagonizması etkileri de mevcuttur.

Migren profilaksisindeki etki mekanizması halen tam olarak bilinmemekle beraber, nörojenik inflamasyon üzerinde inhibitör etkisine yönelik bulgular mevcuttur. Bir diğer kalsiyum kanal antagonisti olan verapamil, PQ tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanalının disfonksiyonel olduğu ailevi hemiplejik migren hastalarında ön plana çıkmaktadır (76).

2.1.9.3. Alternatif Tedaviler

Yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin önemli bir parçasıdır ve göz ardı edilmemelidir. Ancak bu süreçte hastanın katılımına yardımcı olmak ve ruh sağlığını iyileştirmek için sosyal destek büyük önem taşımaktadır. Düzenli egzersiz, yoga, bilişsel davranışçı terapiler, biyofeedback, detoksifikasyon tedavileri ve melatonin migren tedavisinde etkin olduğu gösterilen alternatif tedavilerdir (67).

2.1.9.4 Migren Tedavisinde Oksijen

Baş ağrısında maske yoluyla oksijen inhalasyonunun etkinliğini gösteren ilk çalışma 1940'ta yapılmıştır (84). Oksijenin akut migren tedavisinde etkili olabileceğine dair birçok yayın mevcuttur. Doku hipoksisi ve serebrovasküler disfonksiyon, migren baş ağrılarının patogenezinde rol oynayan faktörlerdendir (85-87). Ayrıca deneysel hipoksinin auralı ve aurasız migrenleri indüklediği gösterilmiştir (88,89). Hiperoksinin ise vazokonstrüktif etkileri vardır (90). Oksijen tedavisi kortikal depresyonu doğrudan önleyemese de mikroembolizmin tetiklediği kortikal depresyonu önleyebilmektedir (91,92). Mikroembolizme bağlı kortikal depresyonun da migren tetikleyicisi olduğunu destekleyen bulgular mevcuttur (93). Oksijen tedavisinin baş ağrısı tipleri içinde en çok küme tipi baş ağrısında etkili olduğu gösterilmiştir (94). Oksijenin küme tipi baş ağrılarındaki ağrıyı azaltıcı etkisinin beyinde oluşan vazokonstrüksiyon, oksijenin antiinflamatuvar etkisi ve otonom sinir sistemindeki düzensizliklerin geri çevrilmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (6). Ancak migrendeki etkinliğine dair literatürde tartışmalı sonuçlar mevcuttur. Biz de bu çalışma ile aurasız akut migren baş ağrısında deksketoprofen ve metoklopramid tedavisine ek olarak uygulanan oksijenin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Dizaynı

Çalışma akut aurasız migren atağına bağlı baş ağrısı tedavisinde ilaç tedavisine ek olarak verilen oksijenin etkinliğini saptama amacıyla randomize ve prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde 2572 numaralı 28.09.2022 tarihli etik kurul ve 13.02.2023 tarihli Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu onayları alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan Aydınlatılmış Onam Formu aracılığıyla onam alındı. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak gerçekleştirildi.

3.2 Çalışma Prosedürü

Acil servise baş ağrısı şikâyeti ile başvurmuş, tıbbi öyküsünde aurasız migren tanısı olan ve bu şikayete yönelik tedavisi planlanmış hastalar ön değerlendirmeye alındı. Hastanemizde bu nedenle başvuran hastalara farklı tedavi yaklaşımları olsa da en sık kullanılan tedavi yaklaşımı kontraendikasyon yoksa 100 ml normal salin içerisinde 50 mg deksketoprofen + 10 mg metoklopramid HCl intravenöz yoldan uygulamasıdır.

Aurasız migren tanısı ile gelen, çalışmada yer almayan hekim tarafından değerlendirilmesi tamamlanmış ve acil serviste 100 ml normal salin içerisinde 50 mg deksketoprofen + 10 mg metoklopramid HCl intravenöz yoldan verilmesi şeklinde tedavi tercihi yapılmış hastalar, tedavinin başlangıcında araştırmacılar tarafından tekrar nöroloji baş ağrısı değerlendirme formu ile değerlendirildi ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmak için aydınlatılmış onam veren hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların ilk değerlendirmesi ve tedavileri çalışmada yer almayan, o gün acil serviste görevli hekimlerce yapıldı ve bu süreç araştırmacı hekimlerce kesinlikle müdahale edilmedi. Bu ön koşulları sağlayan hastalar tedavi alanına geldiklerinde, tedavilerinde gecikme olmaksızın nöbetçi hemşireler tarafından tedavileri hazırlanırken çalışmada görevli araştırmacı hekimler tarafından değerlendirildi.

Bu hastalar arasından Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International

Headache Society-IHS) 2018 kriterleri esas alınarak yapılan tekrar değerlendirme ile aurasız migren ilişkili baş ağrısı tanısı konulan, tedavi başladıktan sonraki 0. dakikada vizüel analog skala (VAS) değeri “40” değerinin üzerinde olan ve dışlama kriterlerinde yer alan özellikleri olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi (2). Dahil edilen tüm hastalar bilgilendirildikten sonra yazılı onamları alındı.

Hastalar ‘Random Allocation’ programıyla randomize olarak iki gruba ayrıldı. Çalışma grubuna 60 dakika boyunca basit yüz maskesi ile 10L/dk’dan oksijen verilirken, kontrol grubu olan diğer grup çalışmaya dahil olmayan acil hekiminin önerdiği standart tedaviyi aldı.

Birinci saat sonunda VAS ağrı skoru %50 ve üzerinde azalan hastalarda uygulanan tedavi başarılı kabul edildi. Rutin verilen bu baş ağrısı tedavisine rağmen baş ağrısında 0. dakikaya göre 1. saatte yüzde 50’nin üstünde ağrı azalması sağlanmayan hastalardan kurtarıcı tedavi olarak tramadol 100 mg/2ml intravenöz olarak uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastanemizde aurasız migren tanısı ile başvurup başlangıç VAS skoru 40’ın üzerinde olan ile tedavi olarak 100 ml normal salin içerisinde 50 mg deksketoprofen + 10 mg metoklopramid HCl intravenöz tercih edilmeyen ya da bu ilk tedavi tercih edilmesine rağmen kurtarma tedavisi gerektirip tramadol dışında bir tedavi tercih edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya sadece tedavisi planlanmış hemşire tarafından tedavisi hazırlanmış hastalar dahil edildi ve o günkü acil nöbetçi hekiminin tedavi tercihlerine müdahale edilmedi. Çalışmamızda sadece çalışma grubuna tarafımızca oksijen tedavisi ek olarak verildi, kontrol grubu sadece acil hekiminin başladığı rutin tedaviyi aldı. Oksijen dışında hastalara tarafımızca uygulama olmadı.

3.3 Çalışma Popülasyonu

3.3.1 Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 18-65 yaş arasındaki hastalar
- Tıbbi öykülerinde ve acil servisteki değerlendirmelerinde IHS-2018 baş ağrısı sınıflandırmasına göre migren ilişkili baş ağrısı tanısı almış hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar
- VAS skoru 40 ve üzerinde olan hastalar

- Acil serviste ilk değerlendiren hekim tarafından standart tedavi (100 ml normal salin içerisinde 50 mg deksketoprofen + 10 mg metoklopramid HCl intravenöz yoldan) order edilmiş hastalar.

- Kurtarma tedavisi olarak çalışmada yer almayan hekim tarafından tramadol order edilmiş hastalar

3.3.2 Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Son 6 saat içerisinde herhangi bir analjezik ilaç kullanımı olan hastalar
- İlaç aşırı kullanım baş ağrısı olan hastalar
- Diğer tüm primer baş ağrısı tiplerinden; migren ilişkili baş ağrısı öncesi aura yaşayanlar, migren statusu, kronik migren ilişkili baş ağrısı, gerilim tipi baş ağrısı, trigeminal otonomik sefalji, primer öksürük baş ağrısı, primer egzersiz ilişkili baş ağrısı, cinsel etkinliğe eşlik eden primer baş ağrısı, primer gök gürültüsü baş ağrısı, soğukla uyarılan baş ağrısı, dış basınçla ilişkili baş ağrısı, primer saplanıcı baş ağrısı, numüler baş ağrısı, hipnik baş ağrısı ve yeni günlük ısrarcı baş ağrısı tanısı alan hastalar

- Antikoagülan ilaç kullanan veya kanama diyatezi olan hastalar
- Gebe veya emziren kadın hastalar
- Ateşi olanlar
- Sekonder baş ağrısı tanısı alanlar
- Fokal nörolojik bulgusu olanlar
- Kalp, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar
- Peptik ülser hikayesi olan hastalar
- Kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlar
- Akut koroner sendrom öyküsü olanlar
- Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar.
- Metoklopramid tedavisine bağlı daha önce akut distoni veya akatizi hikayesi olanlar

3.4 Örneklem Büyüklüğü

Bu çalışmanın örneklem büyüklüğü G-Power for Mac OS X (version 3.1.9.2; Universitat Düsseldorf, Germany) programı ile yapılmıştır. Todd ve arkadaşlarının

migren çalışmalarında önerdikleri minimum VAS farkı dikkate alınarak bu çalışmada iki grup arasında toplamda 13 birimlik VAS farkını saptayabilecek bir güç hesabı yapılmıştır (95). Standart sapma (SS) değeri daha önceki çalışmalardan yola çıkılarak 28 olarak kabul edilmiştir (96). Sonuç itibari ile tip-1 hata %5 ve tip-2 hata %20 olacak şekilde bu çalışmanın örneklem büyüklüğü her grup için 74 hasta olarak belirlenmiştir. Olası protokol sapmaları göz önünde bulundurularak her gruba 80 olacak şekilde toplamda 160 hasta alınmasına karar verilmiştir.

3.5 Veriler ve Tanımlar

Çalışmaya kabul edilen hastaların demografik bilgileri, komorbid hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, aura varlığı, vizüel analog skala (VAS) ile tedavinin 0. dakikası, 15., 30. ve 60. dakika ağrı skorları (minimum 0, maksimum 100), ağrının karakteri ve lokalizasyonu veri toplama formuna kaydedildi.

3.6 Sonlanımlar

Bu çalışmanın primer sonlanımı acil servise akut aurasız migren ile başvuran hastalarda mevcut tedavilere ek olarak verilecek oksijen tedavisinin ağrı yönetimindeki etkinliğini saptamaktır. Ağrının rahatlama hızı ve ek analjezik ihtiyacı değerlendirilecek sekonder sonlanım noktaları olarak belirlenmiştir.

3.7 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Jamovi programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kantitatif veriler gözlem sayısı ve yüzde (%) olarak, kalitatif veriler ise ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (%25-%75 çeyreklikler arası aralık) şeklinde ifade edildi. Vakaların normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren parametreler için T-testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Mann-Whitney U testi kullanıldı, kategorik veriler için Fischer exact testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak belirlendi.



4.BULGULAR

Çalışmaya O₂'li grupta 81, O₂'siz grupta 79 olmak üzere toplam 160 hasta dahil edildi. Hastaların 138'i (86.3%) kadındı. Ortalama yaş 37.5±10.7 yıl olarak saptandı. Hastalarda baş ağrısının karakteristik özellikleri ile ilgili bilgiler Tablo 1'de özetlendi.

Tablo 4.1 Hastalarda Baş Ağrısının Özellikleri	
Ağrının sıklığı (yılıda)	9.5 (IQR 25-75: 5 – 15)
Atak süresi (saat)	24 (IQR 25-75: 6 – 54)
Ağrının yeri Tek taraflı (yarım sağ veya sol) Ağrı bazen sağ bazen sol taraflı Tüm baş ağrısı Baş ve yüz ağrısı Yalnızca yüz ağrısı Diğer	Evet %41.3 Evet %31.7 Evet %13.1 Evet %21.3 Evet %0.6 Evet %2.5
Ağrının karakteri Zonklar gibi Sıkıştırıcı gibi Kafam patlayacak gibi Beynim akacak gibi Bıçak batar gibi Basınç gibi Diğer	Evet %58.8 Evet %11.3 Evet %27.5 Evet %8.1 Evet %8.8 Evet %13.1 Evet %3.1
Ağrının geleceğini ağrı başlamadan önce anlarım	Evet %0
Kadın hastalarda ağrının adet döngüsü ile ilişkisi	Evet %9.2
Ağrıyı tetikleyen faktörler Sıkıntı, üzüntü, stres Aşırı yorgunluk Alkol Dondurma, soğuk su Çikolata, çerez Açlık Aşırı uyku, uykusuzluk Güneş, parlak ışık Boyun hareketleri Diğer	Evet %71.3 Evet %46.3 Evet %3.1 Evet %3.1 Evet %10 Evet %45.6 Evet %42.5 Evet %33.8 Evet %9.4 Evet %5.1
Ağrıya eşlik eden durumlar Bulantı Kusma İştahsızlık Çift görme Görme bozukluğu	Evet %90.6 Evet %44.4 Evet %20 Evet %7.5 Evet %16.9

Kokudan rahatsızlık	Evet %45
Işıktan rahatsızlık	Evet %66.3
Sesten rahatsızlık	Evet %58.1
Baş dönmesi	Evet %25
Gözde kızarıklık, sulanma	Evet %12.5
Alın ve yüzde terleme	Evet %11.9
Burun tıkanıklığı	Evet %13.8
Burun akıntısı	Evet %8.1
Göz bebeklerinde küçülme	Evet %0.6
Göz kapağı ve yüzde şişme	Evet %10
Yüzde kızarıklık veya solukluk	Evet %5.1
Ense sertliği, ense ağrısı	Evet %22.5
Kollarda uyuşma veya güçsüzlük	Evet %11.9
Çene hareketleriyle ağrı	Evet %10
Baş ağrısı nedeniyle son 3 aydır ayda kaç gün ağrı kesici kullanıldığı	8 (IQR 25-75 3 – 20)

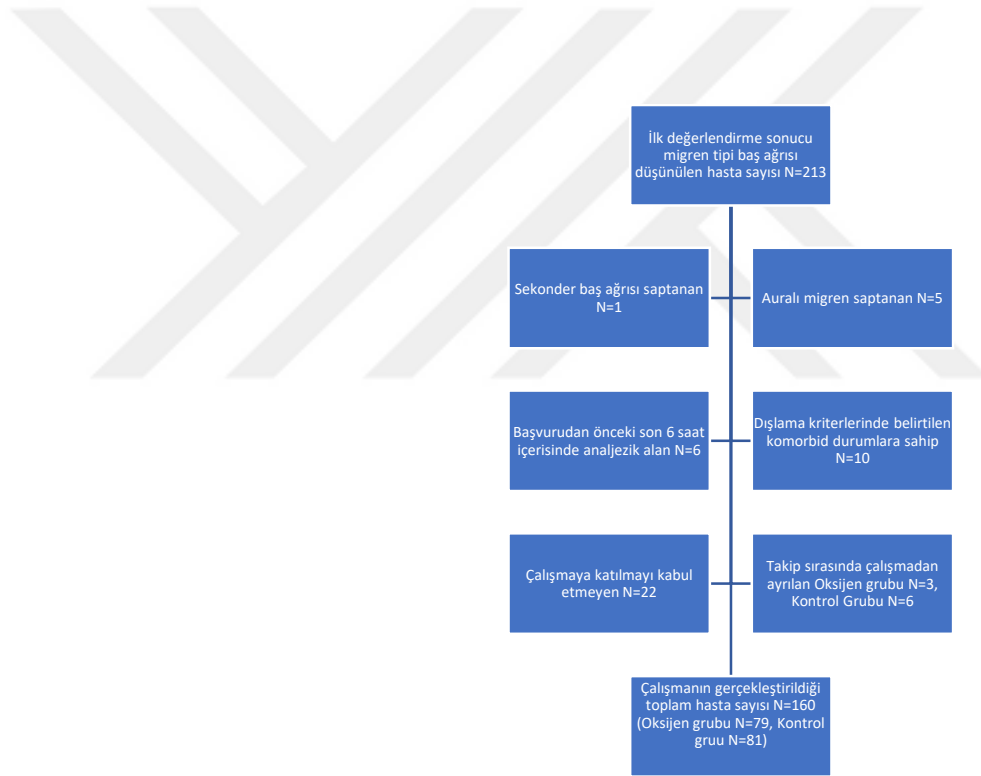
*Normal dağılmayan veriler için data medyan ve çeyreklikler arası fark olarak, frekans veriler için yüzde olarak gösterilmiştir.

Hastalarımızda sistemik hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, koroner arter hastalığı gibi kronik hastalıklar sorgulandı ancak herhangi bir kronik hastalık tanımlayan hastamız saptanmadı. Acil serviste değerlendirilen vital bulgular da normal aralıkta değerlendirilmiş olup ortalama değerler Tablo 2’de gösterildi. Hastaların %90’ında kronik ilaç kullanımını yokken, 13 (%8.1) hasta migrene spesifik ilaç kullandığını, 1 (%0.6) hasta da NSAID kullandığını belirtmiştir.

Tablo 4.2 Hastaların Vital Bulguları	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	126 ± 13.3
Diastolik kan basıncı (mmHg)	74.6 ± 11.9
Solunum sayısı (nefes/dakika)	14.9 ± 2.55
Nabız (atım/dakika)	83 ± 9
Ateş (°C)	36.3 ± 0.34

*Normal dağılıma uyan veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

Hastalar ek oksijen tedavisi alacak ve almayacak olanlar şeklinde gruplandırıldı. Başlangıçta değerlendirilen 213 hastadan sekonder baş ağrısı saptanan 1, auralı migren saptanan 5, başvurudan önceki son 6 saat içerisinde analjezik alan 6, dışlama kriterlerinde belirtilen komorbid durumlara sahip 10, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen 22, takip sırasında çalışmadan ayrılan oksijen grubu 3 ve kontrol grubu 6 olmak üzere toplam 53 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak O₂ alan grupta 79, almayan grupta 81 hasta değerlendirildi. Hastaların dışlanma nedenleri akış semasında verilmiştir (Şekil 1). Grupların yaş ve cinsiyet dağılımları ve başlangıçtaki ağrı skorları benzerdi (Tablo 3).



Şekil 4.1 Çalışmanın Akış Diyagramı

Tablo 4.3 O₂ Alan ve Almayan Gruplarda Yaş, Cinsiyet ve 0. Dakika Ağrı Skoru

	O₂ Alan Grup N=79	O₂ Almayan Grup N=81	P değeri
Kadın Cinsiyet	67 (%84.8)	71 (%87.7)	0.6
Yaş	37.8 ± 11.5	37.2 ± 9.93	0.71
0.Dakika VAS skoru	78.3 ± 16.9	77.2 ± 16.8	0.69

*Frekans veriler n ve % şeklinde; normal dağılıma uyan veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma Chi kare testi ve student t testi ile yapılmıştır.

Oksijen alan ve almayan gruplarda 15., 30. ve 60. dakikalarda ağrı skorları benzerdi, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (her ölçüm için $p>0.05$). Kurtarıcı tedaviye ihtiyaç duyan hasta sayısı da O₂ alan grupta 1, almayan grupta 2 hastaydı. Bu hastaların ağrısı kurtarma tedavisinden sonra geriledi (Tablo 4).

Tablo 4.4 O₂ Alan ve Almayan Gruplarda VAS Skorları ve Kurtarma Tedavileri

	O₂ Alan Grup N=79	O₂ Almayan Grup N=81	P değeri
15. Dakika VAS Skoru	42.9 ± 26.5	44.5 ± 24.2	0.69
30. Dakika VAS Skoru	19.5 ± 21.7	22.3 ± 27.3	0.48
60. Dakika VAS Skoru	6.95 ± 13.3	6.22 ± 15	0.74
Kurtarma Tedavisi	1	2	0.57

*Frekans veriler n ve % şeklinde; normal dağılıma uyan veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma Fischer exact testi ve Student t testi ile yapılmıştır.

5.TARTIŞMA

Aurasız akut migren baş ağrısında deksketoprofen ve metoklopramid tedavisine ek olarak uygulanan oksijenin etkinliğini araştırmayı amaçladığımız bu çalışmada, oksijen tedavisinin; 15.dakika, 30.dakika ve 60.dakikada VAS ile değerlendirilen ağrı şiddeti üzerinde anlamlı etkisi olmadığını saptadık. Çalışmaya aldığımız hastalardan baş ağrısında azalma %50'nin altında olan ve kurtarma tedavisi olarak tramadol tercih edilen hasta sayılarında da gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %86.3 kadındı. T.C Sağlık Bakanlığı Migren Klinik Protokolü'nde belirtildiği üzere; migren kadınlarda erkeklerden yaklaşık 2 kat daha sık görülmekte ve prevalansının en yüksek olduğu popülasyon 20-40 yaş arası kadınlar olarak bilinmektedir (97). Hatta 30-34 yaş aralığında kadınlarda migren görülme oranı %26.6 olarak belirtilmiştir. Her 4 kadından birinde migren görülürken erkeklerde bu oran çok daha düşüktür (97). Çalışmamızda da kadınların daha yüksek oranda olması literatürdeki bu verilerle uyumludur.

Çalışmamızda katılımcıların ortalama yaşı 37.5 ± 10.7 yıl bulunmuştur. Ülkemizde Ertaş ve ark.'nın gerçekleştirdiği ve migren prevalansının araştırıldığı bir çalışmada migren tanı kriterlerini karşılayan katılımcıların ortalama yaşı 35.9 ± 12 yıl saptanmıştır (98). Aynı çalışmada migren yaygınlığının en çok 35-40 yaş arası kadınlarda olduğu gösterilmiştir (98). Yine ülkemizde Özdemir ve ark.'nın gerçekleştirdiği bir çalışmada migren sıklığının 40 yaş sonrasında anlamlı düzeyde azaldığı ve en sık gözlemlendiği yaş grubunun ise 30-39 olduğu saptanmıştır (99). Çalışmamızda katılımcıların yaş dağılımları da literatürle uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda başlangıç VAS skorları O₂ alan grupta 78.3 ± 16.9 , almayan grupta 77.2 ± 16.8 mm olarak saptandı. Richman ve ark.'nın gerçekleştirdiği ve akut migren baş ağrısında droperidolün etkinliğini araştırdığı bir çalışmada droperidol alan grupta ortalama 88 mm, almayan grupta 76 mm olarak saptanmıştır (100). Lines ve ark.'nın gerçekleştirdiği ve migren hastalarında VAS ve kategorik skorları karşılaştıran bir çalışmada, hastalar rizatriptan alan, sumatriptan alan ve plasebo alanlar olmak üzere 3 grupta incelenmiştir (101). Rizatriptan alan grubun ortalama bazal VAS değeri 63 mm,

sumatriptan alan grubun 50 mm, plasebo grubunun 63 mm olarak saptanmıştır (101). Akut migren baş ağrılarında standart tedavilerden olan 100 ml normal salin içerisinde 50 mg deksketoprofen + 10 mg metoklopramid HCl uygulamasının daha hafif ağrılarda tek başına yeterli olacağı öngörülerek, oksijenin olası ilave etkinliğinin gösterilebilmesi adına çalışmamıza VAS skoru 40 mm ve üzeri olan hastaları dahil ettik. Bu nedenle çalışmamızda bazal VAS değerleri benzer çalışmalardan yüksek görünmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda gruplar arasında temel demografik özellikler ve bazal VAS değerleri benzer dağılım göstermektedir.

Oksijen tedavisinin primer baş ağrılarında küme tipi baş ağrısında etkinliği 1981 yılında 52 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada gösterilmiş ve 2009 yılında plasebo kontrollü bir çalışmada da bu etkinlik doğrulanmıştır (5, 94, 102). Ancak migren ve gerilim tipi baş ağrılarında etkinliği hakkında literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Aynı zamanda etkili olduğu durumlarda bu etkinin altında yatan mekanizma da kesin olarak bilinmemektedir. Kranial parasempatik yol veya trigeminootonom refleksin inhibisyonu, kalsitonin geniyle ilişkili peptid gibi nörotransmitterlerin veya nöropeptitlerin modülasyonu, nörojenik plazma protein ekstrasvazasyonunun baskılanması ve serebral arter vazokonstriksiyonu öne sürülen mekanizmalar arasındadır (102-106). Trigeminoservikal kompleks üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda %100 oksijen inhalasyonunun süperior salivatuvar çekirdeğin stimülasyon etkilerini inhibe ettiği, trigeminoservikal kompleksteki nöronal ateşlemeyi baskıladığını ve kornea ile lakrimal kesedeki kan akışını azalttığı gösterilmiştir (104). Ancak meningeal vazodilatasyon ve trigeminoservikal kompleksin dural elektriksel stimülasyonla aktivasyonu oksijen inhalasyonundan etkilenmemiştir. Migren ağrılarında oksijenin etkinliğinin net bir şekilde gösterilememesinin bununla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak %100 oksijen ile sağlanan hiperoksinin vazokonstrüksiyon etkisi ve oksijenin nazal mukozadaki soğutucu etkisinin trigeminovasküler sistemin aktivasyonunu baskılayabileceği ve bu yolla küme tipi ve migren baş ağrılarında etkili olabileceğine dair hipotezler de mevcuttur (102). Ayrıca hipoksiye bağlı beyinde yayılan kortikal depresyonun nöbet ve migren aurasının patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Hiperoksinin de bu kortikal depresyonu önleyerek migreni hafifletmede etkili olabileceği düşünülmektedir (107).

Singhal ve ark. migrende 10-15 lt/dk akış hızında geri solumasız yüz maskesi ile verilen oksijen tedavisinin etkinliğini inceledikleri randomize plasebo kontrollü bir çalışmada; 22 hasta değerlendirmeye alınmış ve 15, 30 ve 60.dk'lardaki VAS skorları, ağrı tamamen geçiyse ağrının geçme süresi ve eşlik eden semptomlar incelenmiştir (108). Oda havasıyla karşılaştırıldığında 15.dk ağrı skorlarında oksijen tedavisinin herhangi bir fark yaratmadığı saptanmıştır. Ancak 60.dk VAS skorları başlangıca göre daha düşük olan hasta oranı oksijen grubunda daha fazla saptanmıştır (%45'e karşı %23). Aynı zamanda fotofobi, bulanık görme ve skotom semptomları da oksijen grubunda oda havası grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla azalmıştır. Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak katılımcılardan başka bir migren atak tedavisi kullanmaması istenmiştir (108). Aynı zamanda çalışmamızdan farklı olarak VAS değerine göre dışlama yapılmamış ve tüm şiddetlerdeki ataklar çalışmaya dahil edilmiştir. Dolayısıyla çalışmamızda verdiğimiz NSAID tedavisi, oksijen tedavisinin olası etkinliğini gözlemlememizi maskeleyebilir. Sonuçlarımızın farklı çıkması bu durumlarla ilişkili görünmektedir.

Shah ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve intranasal high-flow nemlendirilmiş oksijen tedavisinin migrendeki etkinliğinin incelendiği randomize tek kör çalışmada katılımcılar kuru oksijen, kuru hava, nemlendirilmiş hava ve nemlendirilmiş oksijen alan gruplar olmak üzere 4 kolda incelenmiştir (107). Çalışmada bazal VAS, 5., 15. ve 120.dk VAS skorları ve bulantı, fotosensitivite ve sese hassasiyet semptomlarının varlığı kaydedilmiştir. Çalışmada gruplar arasında bazal semptom skorları benzer dağılım gösterirken; nemlendirilmiş oksijen, kuru hava ve kuru oksijen alan gruplarda ağrı skorlarında bazal skorlara göre anlamlı düşüş görülmüştür. Sadece nemlendirilmiş hava alan grupta ağrı skorunda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak kranial otonomik semptomlar gibi küme tipi baş ağrısına benzer özelliklerin eşlik ettiği migren ağrılarında, bu özelliklerin eşlik etmediği migren ağrılarına göre oksijen tedavisinin daha etkili olabileceği sonucu çıkarılmıştır (102). Bunu destekleyecek şekilde Jürgens ve ark. tarafından bir olgu bildirilmiştir (109). Aurasız ancak tek taraflı kranial otonomik semptomların eşlik ettiği bir migren baş ağrısı ile başvuran hastada 15 dakika süre ile high-flow %100 oksijen uygulaması ile migren baş ağrısı ile beraber otonomik semptomlarının da

tamamen geçtiği ancak oksijenin kesilmesinden 30 dakika sonra semptomların tekrarladığı gösterilmiştir. Jürgen ve ark. semptomların tekrarlamasını; migren ağrılarının küme tipi baş ağrılarına göre daha uzun sürmesi ve bu nedenle daha uzun süreli oksijen gerektirmesi ile açıklamışlardır (109). Bizim çalışmamızda hastalara migren ataklarına eşlik eden kranial otonomik semptomlar sorgulandığında; gözde kızarıklık ve sulanma %12.5, alın ve yüzde terleme %11.9, burun tıkanıklığı %13.8, burun akıntısı %8.1 ve göz bebeklerinde küçülme %0.6 oranında saptandı. Otonomik semptom gösteren hastaların az sayıda olması da oksijenin ek bir katkısının saptanmamasına yol açmış olabilir. Aynı zamanda çalışmalarda oksijen verilme yöntemleri farklılıklar göstermektedir. Bu da literatürde farklı sonuçların saptanmasına yol açmış olabilir. Oksijenin hangi migren çeşidinde hangi yöntemle, hangi süre ile uygulanması gerektiğine dair ileri çalışmalara ihtiyaç halen devam etmektedir.

Bennett ve ark. ise farklı bir yöntem olarak normal atmosferik basınçta uygulanan oksijen tedavileri (normobarik oksijen tedavisi, NBOT) ve atmosfer basıncından daha yüksek basınç koşullarının sağlandığı ortamda verilen oksijen tedavilerinin (hiperbarik oksijen tedavisi, HBOT) küme tipi baş ağrısı ve migren ataklarındaki etkinliğini bir meta-analiz ile incelemişlerdir (110). Derlemeye dahil edilen çalışmalardan biri Özkurt ve ark. tarafından acil servise her türlü baş ağrısı ile başvuran hastalarda geri solumasız maske ile 15 lt/dk hızında %100 oksijen uygulamasının plasebo olarak oda havası ile karşılaştırıldığı çalışmadır (111). Bu çalışmada toplam 204 katılımcı dahil edilmiş ve 102 hasta oksijen alırken 102 hasta oda havası almıştır. Hastaların baş ağrısı tipleri; gerilim (%47), migren (%27), farklılaşmamış (%25) ve küme (%1) baş ağrısı olarak sınıflandırılmıştır. Oksijen tedavisi alan hastalar, plaseboya kıyasla tüm noktalarda VAS skorlarında anlamlı iyileşme bildirmişlerdir. Oksijen tedavisi alan grupta 15. dakikada 22 mm'ye karşı 11 mm ($p<0.001$), 30. dakikada 29 mm'ye karşı 13 mm ($p<0.001$) ve 60. dakikada 55 mm'ye karşı 45 mm ($p<0.001$) olacak şekilde ağrı düzeylerinde anlamlı gerileme görülmüştür (111). Tedavinin 30. Dakikasında oksijen grubundaki hastaların %72'si ve plasebo grubundaki hastaların %86'sı analjezik ilaç talep etmiştir ($p=0.005$). Ancak bu çalışmada bizden farklı olarak tüm baş ağrıları dahil edilmiş ve başlangıçta oksijen/oda havası dışında ek bir tedavi verilmemiştir.

Bennett ve ark.'nın meta-analizine dahil edilen bir diğer çalışma Wilson ve ark.'nın auralı migren hastalarında 2.4 atmosfer basınçta verdikleri HBOT etkinliğini plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmadır (112). Bu çalışmada VAS ile değerlendirilen ağrı şiddetinin HBOT grubunda anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmanın yüksek yanlılık içerdiği ve yalnızca 6 hastanın çalışmayı tamamlayabildiği belirtilmiştir. Aynı zamanda auralı migren hastalarında gerçekleştirilmiş olması da çalışmamızdan en önemli farklılıklarından biridir.

Bennett ve ark.'nın analizine dahil edilen çalışmaların hiçbirinde HBOT ile baş ağrısının tamamen çözüldüğü görülmemiş ancak Fife ve ark., Hill ve ark. ve Myers ve ark.'nın çalışmalarında 40-45 dakikalık bir HBOT tedavisi ile migren ağrılarının önemli ölçüde gerilediği gösterilmiştir (7, 113-115). Bennett ve ark. HBOT ile migren baş ağrılarının rahatlatma oranındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir (Rölatif Risk=6.21, %95GA; 2.41-16) (110). Bununla birlikte akut migren baş ağrılarında HBOT kullanımının HBOT merkezlerinin sınırlı sayıda olması ve akut ağrı sırasında hastaların hiperbarik bir odaya girmek istememesi gibi çeşitli zorlukları bulunmaktadır. Normobarik koşullarda uygulanan oksijen tedavisinin etkinliği ise tartışmalıdır.

Güncel olarak Kaçer ve ark. tarafından 2023 yılında acil serviste primer baş ağrılarında yüksek ve orta akımlı oksijen tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı randomize plasebo kontrollü çift kör bir çalışma gerçekleştirilmiştir (116). Bu çalışmada acil servise başvuran tüm primer baş ağrıları dahil edilmiş ve yüksek akımlı oksijen (15 L/dak oksijen), orta akımlı oksijen (8 L/dak oksijen), plasebo olarak yüksek akımlı oda havası (15 L/dak oda havası), plasebo olarak orta akımlı oda havası (8 L/dak oda havası) olmak üzere dört farklı tedavi yöntemi uygulanmıştır. Çalışmaya yaş ortalaması 35,14 ± 9,1 yıl olan 104 hasta dahil edilmiştir. Katılımcılar arasında en sık görülen baş ağrısı tipi gerilim tipiyken (n=43, %41,3), bunu migren (n=36, %34,6), sınıflandırılmamış (n=22, %21,1) ve küme (n=3, %3) izlemiştir. Oksijen tedavisi alan hastaların tüm kontrol noktalarında (15, 30 ve 60. dakikalar) VAS skorları plaseboya göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p<0.001). Skorlardaki bu fark 30. dakikada maksimuma ulaşmıştır (116). Yüksek akımlı ve orta akımlı tedaviler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı zamana plasebo tedavisi

alan hastaların acil servise tekrar başvurma olasılığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yüksek akımlı ve orta akımlı tedavi grupları arasında tekrar başvurma ve 30. dakika analjezi gereksinimi açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Oksijen tedavisi alan hastalarda ağrı süresi anlamlı olarak daha kısa bulunmuş ve yüksek akımlı oksijen tedavisi alan hastaların acil serviste daha az zaman geçirdiği görülmüştür ($p<0.001$). Dolayısıyla yazarlar bu bulgular ışığında oksijen tedavisinin primer baş ağrılarında etkili bir tedavi olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (116). Yüksek ve orta akışlı oksijen terapilerinden elde edilen sonuçlara dayanarak, orta akışlı oksijenle tedaviye başlamanın daha uygun olduğu görüşüne varmışlardır. Ancak bu çalışma çalışmamızdan farklı olarak tüm primer baş ağrılarını dahil etmiştir. Migren hastaları içerisinde de auralı migrenler dışlanmamıştır. Bazal VAS değerine göre de hastalar sınıflandırılmamıştır. Dolayısıyla oksijenin etkili olduğu daha yüksek kanıt düzeyleri ile gösterilmiş olan küme tipi baş ağrılarının çalışmaya dahil edilmiş olması, auralı migrenlerin dışlanmamış olması ve ek herhangi bir tedavi uygulanmamış olmasının sonuçlarımız arasındaki farklılığı açıkladığı görüşüdeyiz.

Çalışmamızın literatürdeki çalışmalardan en önemli farklarından biri; acil serviste standart migren baş ağrısı tedavilerinden olan 100 ml normal salin içerisinde 50 mg deksketoprofen + 10 mg metoklopramid HCl intravenöz uygulamasına oksijenin ilave etkinliği olup olmadığını araştırmasıdır. Küme tipi baş ağrıları üzerinde gerçekleştirilen maliyet etkinlik çalışmalarında her ne kadar oksijenin düşük maliyetli ve etkin bir tedavi olduğu gösterilse de migrendeki etkinliği net bir şekilde gösterilememiştir. Tek başına kullanıldığında ağrının azalmasında etkili olabileceğine işaret eden çalışmalar olmasına karşın çalışmaların çoğunda ağrının tamamen düzeldiği gösterilememiştir. Ayrıca oksijen tedavisi kesildikten sonra ağrının tekrar başladığını gösteren çalışmalar da görülmektedir. Her ne kadar HBOT etkinliğine dair yayınlar olsa da acil servise sık başvuru nedenlerinden biri olan migren ağrılarında HBOT merkezlerinin kısıtlılığı ve hasta uyumunun zorluğu gibi faktörlerle rutin kullanım için uygun bir tedavi olarak görünmemektedir. Literatürdeki çalışmalar auralı migrenlerin de dahil edildiği veya tüm primer baş ağrılarının incelendiği heterojen örneklemliler çalışmalardır. Bu açıdan çalışmamızın izole aurasız ve VAS skoru 40 mm'nin üzerinde olan hastaları incelemesi açısından daha spesifik bilgiler

sağladığı ve literatüre katkı sunduğu görüşündeyiz. Otonomik semptomları olan ve aurası olan migren hastalarında oksijenin olası faydaları olduğu düşünülse de çalışmamızın bulguları ışığında oksijenin standart migren baş ağrısı tedavilerine ek bir katkı sağlamadığı ve rutin kullanımı için yeterli kanıt olmadığı görüşündeyiz. Ancak farklı uygulama şekilleri, süresi ve farklı popülasyonlarda ileri çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.



6.KISITLILIKLAR

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı üçüncü basamak bir hastanede tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Bu nedenle sonuçların genellenebilirliği kısıtlıdır. Ağrı şiddeti üzerindeki etkinliği inceleyen bir çalışma olması sebebiyle subjektif bir sonlanımın incelenmesi bir diğer kısıtlılığdır. Önemli bir miktarda hasta çalışmadan çekilmiştir ve çalışmadan neden çekildiklerine dair veri bulunmamaktadır. Bu da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.



7.SONUÇ

Acil serviste standart migren baş ağrısı tedavisine ek olarak uygulanan oksijenin etkinliğini inceleyen çalışmamızda; oksijen alan grup ile almayan grup arasında ağrı kontrolü açısından anlamlı bir fark saptamamıştır. Her ne kadar oksijenin tek başına kullanımının migren ağrılarında potansiyel faydaları olabileceğini gösteren çalışmalar olsa da standart tedavilere ilave bir fayda sağlamadığı görüşündeyiz. Özellikle aurasız ve VAS değeri 40 mm ve üzeri olan hastalarda standart analjezik yaklaşımlar ile başlanması yeterli görünmektedir. Oksijenin migren baş ağrılarında acil serviste rutin kullanımını destekleyecek bir veri elde edilememiştir.

8.KAYNAKÇA

1. Ozkurt B, Cinar O, Cevik E, et al. Efficacy of high-flow oxygen therapy in all types of headache: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Emerg Med.* 2012;30(9):1760-1764.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 1): 2–150.
3. Green MW. The emergency management of headaches. *Neurologist.* 2003;9(2):93-98.
4. Alvarez, W.C.; Mason, A.Y. Results obtained in the treatment of headache with the inhalation of pure oxygen. *Mayo Clin. Proc.* 1940;15:616–618.
5. Cohen, A.S.; Burns, B.; Goadsby, P.J. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: A randomized trial. *JAMA* 2009;302:2451–2457.
6. Saeedi M, Shahvaran SM, Ramezani M, Rafiemanesh H, Karimialavijeh E. Comparing the effects of 3 oxygen delivery methods plus intravenous ketorolac on primary headaches: A randomized clinical trial. *Am J Emerg Med.* 2020;38(1):55-59.
7. Ciarambino T, Sansone G, Menna G, et al. Oxygen Therapy in Headache Disorders: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2021;11(3):379.
8. Singhal AB, Maas MB, Goldstein JN, et al. High-flow oxygen therapy for treatment of acute migraine: A randomized crossover trial. *Cephalalgia.* 2017;37(8):730-736.
9. Bennett MH, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P, Weibel S. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for the treatment and prevention of migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12):CD005219.
10. Goadsby P.J., Holland P.R. An update: pathophysiology of migraine. *Neurol Clin,* 2019;37:651–671.
11. Dodick D.W. Migraine. *Lancet.* 2018;391:1315–1330.
12. Kisson N.R., Cutrer F.M. Aura and other neurologic dysfunction in or with migraine. *Headache.* 2017;57:1179–1194.

13. Steiner T.J., Stovner L.J., Jensen R., Uluduz D., Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21:137.
14. Goadsby P.J., Holland P.R., Martins-Oliveira M., Hoffmann J., Schankin C., Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97:553–622.
15. Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, Mansournia MA, Khodayari MT, Sullman MJM, et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *PAIN*. 2022;163:e293–309.
16. Stewart, W., A. Shechter, and B. Rasmussen, Migraine prevalence: a review of population-based studies. *Neurology*, 1994. 44(6).
17. Hayran, O., M. Zarifoglu, A. Siva, Başağrısı epidemiyolojisi. *Ağrı*, 2000: 12 (2) 181-183.
18. Hoskin KL, Zagami A, Goadsby PJ. Stimulation of the middle meningeal artery leads to Fos expression in the trigeminocervical nucleus: a comparative study of monkey and cat. *J Anat*. 1999; 194:579–588.
19. Goadsby PJ, Hoskin KL. The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain *Macaca nemestrina*: a c-fos immunocytochemical study. *J Anat*. 1997; 190(Pt 3):367–375.
20. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12(10):570–584.
21. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache*. 2019; 59(5):659–681.
22. Zagami AS, Edvinsson L, Goadsby PJ. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and migraine. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014; 1(12):1036–104021.
23. Messina R, Gollion C, Christensen RH, Amin FM. Functional MRI in migraine. *Curr Opin Neurol*. 2022; 35(3):328–335.
24. Kroger IL, May A. Triptan-induced disruption of trigemino-cortical connectivity. *Neurology*. 2015;84(21):2124–2131.
25. Goadsby PJ, Hoskin KL. Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of the serotonin (5HT)1B/D receptor agonist zolmitriptan (311C90): are brain stem sites therapeutic target in migraine? *Pain*. 1996; 67(2–3):355–359.
26. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nat Rev Neurol*. 2019; 15(8):483–490.
27. Zhang L, Lu C, Kang L, Li Y, Tang W, Zhao D et al. Temporal characteristics of astrocytic activation in the TNC in a mice model of pain induced by recurrent dural infusion of inflammatory soup. *J Headache Pain*. 2022; 23(1):8.

28. Hsiao F-J, Chen W-T, Pan L-LH, Liu H-Y, Wang Y-F, Chen S-P et al. Dynamic brainstem and somatosensory cortical excitability during migraine cycles. *J Headache Pain*. 2022; 23(1):21.
29. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain J Neurol*. 2016; 139(Pt 7):1987–1993.
30. Peng KP, May A. Migraine understood as a sensory threshold disease. *Pain*. 2019; 160(7):1494–1501
31. May A, Burstein R. Hypothalamic regulation of headache and migraine. *Cephalalgia Int J Headache*. 2019; 39(13):1710–1719
32. Schulte LH, Mehnert J, May A. Longitudinal neuroimaging over 30 days: temporal characteristics of migraine. *Ann Neurol*. 2020; 87(4):646–651
33. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*. 2007; 47(10):1418–1426
34. Lee MJ, Park BY, Cho S, Kim ST, Park H, Chung CS. Increased connectivity of pain matrix in chronic migraine: a resting-state functional MRI study. *J Headache Pain*. 2019; 20(1):29
35. Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms. *J Neurosci*. 2019; 31(40):14204–14217
36. Nosedá R, Borsook D, Burstein R. Neuropeptides and neurotransmitters that modulate thalamo-cortical pathways relevant to migraine headache. *Headache*. 2017; 57(Suppl 2):97–111
37. Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol*. 1998; 79(2):964–982
38. Suzuki K, Suzuki S, Shiina T, Kobayashi S, Hirata K. Central sensitization in migraine: a narrative review. *J Pain Res*. 2022; 15:2673–2682
39. Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Gooley JJ, Saper CB, Digre K et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nat Neurosci*. 2010; 13(2):239–245
40. Messina R, Rocca MA, Colombo B, Pagani E, Falini A, Comi G et al. White matter microstructure abnormalities in pediatric migraine patients. *Cephalalgia*. 2015; 35(14):1278–1286
41. Hougaard A, Nielsen SH, Gaist D, Puonti O, Garde E, Reislev NL et al. Migraine with aura in women is not associated with structural thalamic abnormalities. *Neuroimage Clin*. 2020; 28:102361
42. Amin FM, Hougaard A, Magon S, Sprenger T, Wolfram F, Rostrup E et al. Altered thalamic connectivity during spontaneous attacks of migraine without aura: a resting-state fMRI study. *Cephalalgia*. 2018; 38(7):1237–1244

43. Lim M, Jassar H, Kim DJ, Nascimento TD, DaSilva AF. Differential alteration of fMRI signal variability in the ascending trigeminal somatosensory and pain modulatory pathways in migraine. *J Headache Pain*. 2021; 22(1):4
44. Puledda F, Shields K. Non-pharmacological approaches for migraine. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2018; 15(2):336–345
45. Messina R, Filippi M, Goadsby PJ. Recent advances in headache neuroimaging. *Curr Opin Neurol*. 2018; 31(4):379–385
46. Coppola G, Parisi V, Di Renzo A, Pierelli F. Cortical pain processing in migraine. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020; 127(4):551–566
47. Magon S, May A, Stankewitz A, Goadsby PJ, Schankin C, Ashina M et al. Cortical abnormalities in episodic migraine: a multi-center 3T MRI study. *Cephalalgia*. 2019; 39(5):665–673
48. Arngrim N, Hougaard A, Schytz HW, Vestergaard MB, Britze J, Amin FM et al. Effect of hypoxia on BOLD fMRI response and total cerebral blood flow in migraine with aura patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019; 39(4):680–689
49. Farago P, Tuka B, Toth E, Szabo N, Kiraly A, Csete G et al (2017) Interictal brain activity differs in migraine with and without aura: resting state fMRI study. *J Headache Pain*. 2017; 20 18(1):8
50. Puledda F, Ffytche DH, O'Daly O, Goadsby PJ. Imaging the visual network in the migraine spectrum. *Front Neurol*. 2019; 10:1325
51. Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol*. 2022;12:800605.
52. Hipolito Rodrigues MA, Maitrot-Mantelet L, Plu-Bureau G, Gompel A. Migraine, hormones and the menopausal transition. *Climacteric*. 2018; 21:256–66.
53. Pavlovic JM, Vieira JR, Lipton RB, Bond DS. Association between obesity and migraine in women. *Curr Pain Headache Rep*. 2017; 21:41.
54. Rainero I, Govone F, Gai A, Vacca A, Rubino E. Is migraine primarily a metaboloendocrine disorder? *Curr Pain Headache Rep*. 2018; 22:36.
55. Onderwater GL, Ligthart L, Bot M, Demirkan A, Fu J, van der Kallen CJ, et al. Large-scale plasma metabolome analysis reveals alterations in HDL metabolism in migraine. *Neurology*. 2019; 92:e1899–911.
56. Zhao H, Eising E, De Vries B, Vijfhuizen LS, Consortium IHG, Anttila V, et al. Gene-based pleiotropy across migraine with aura and migraine without aura patient groups. *Cephalalgia*. 2016; 36:648–57.
57. Eising E, Datsun NA, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD. Epigenetic mechanisms in migraine: a promising avenue? *BMC Med*. 2013;11:26.
58. Peroutka SJ. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18:454.

59. Minen MT, De Dhaem OB, Van Diest AK, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87:741–9.
60. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol*. 2013; 260:1960–9.
61. Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache J Head Face Pain*. 2005; 45:904–10.
62. Peroutka SJ. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18:454.
63. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:455–64.
64. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009; 339:b3914.
65. International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition (ICHD-3) Abbreviated pocket version for reference by professional users only prepared by the Headache Classification Committee of the International Headache Society. ©International Headache Society 2017/18
66. Pescador Ruschel MA, De Jesus O. Migraine Headache. [Updated 2024 Jul 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560787/>
67. Charles A. The evolution of a migraine attack - a review of recent evidence. *Headache*. 2013;53(2):413-9.
68. Laurell K, Arto V, Bendtsen L, Hagen K, Häggström J, Linde M, Söderström L, Tronvik E, Wessman M, Zwart JA, Kallela M. Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia*. 2016;36(10):951-9.
69. Kelman L. The Triggers or Precipitants of the Acute Migraine Attack. *Cephalalgia*. 2007;27(5):394-402.
70. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 1996; 16:239–45.
71. Robbins L. Precipitating factors in migraine: a retrospective review of 494 patients. *Headache* 1994; 34:214–6.
72. Martin, V.T.; Vij, B. Diet and Headache: Part 1. *Headache J. Head Face Pain* 2016, 56, 1543–1552.
73. Cairns, B.E. Influence of pro-algesic foods on chronic pain conditions. *Expert Rev. Neurother*. 2016, 16, 415–423.

74. Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. *CMAJ*. 2010; 20;182(7):E269-76.
75. Biglione B, Gitin A, Gorelick PB, Hennekens C. Aspirin in the Treatment and Prevention of Migraine Headaches: Possible Additional Clinical Options for Primary Healthcare Providers. *Am J Med*. 2020;133(4):412-416.
76. Türk Nöroloji Derneği. Baş Ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar. Editör: Şebnem Bıçakçı. Galenos Yayınevi. İstanbul 2018.
77. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache*. 2015;55 Suppl 4:221-35.77
78. Rashid A, Manghi A. Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560648/>
79. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, Szegedi A. Ubrogapant for the Treatment of Migraine. *N Engl J Med*. 2019; 05;381(23):2230-2241.
80. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB., COL MIG-301 Study Group. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology*. 2018;11;91(24):e2222-e2232.
81. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Láinez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain*. 2000;123 (Pt 1):9-18.
82. Chou DE, Shnayderman Yugrakh M, Winegarner D, Rowe V, Kuruvilla D, Schoenen J. Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalalgia*. 2019;39(1):3-14.
83. Bholra R, Kinsella E, Giffin N, Lipscombe S, Ahmed F, Weatherall M, Goadsby PJ. Single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS) for the acute treatment of migraine: evaluation of outcome data for the UK post market pilot program. *J Headache Pain*. 2015;16:535.
84. Alvarez, W.C., Mason, A.Y. Results obtained in the treatment of headache with the inhalation of pure oxygen. *MayoClin.Proc*. 1940,15,616–618.
85. Ayata, C., Lauritzen, M. Spreading depression, spreading depolarizations and the cerebral vasculature. *Physiol Rev*. 2015,95, 953–993.
86. Ejaz, S., Emmrich, J.V., Sitnikov, S.L., Hong, Y.T., Sawiak, S.J., Fryer, T.D., et al. Normobaric hyperoxia markedly reduces brain damage and sensorimotor deficits following brief focal ischaemia. *Brain* 2016,139Pt3, 751–764.
87. Amery, W.K. Brain hypoxia: The turning point in the genesis of the migraine attack. *Cephalalgia* 1982,2,83–109.

88. Schoonman,G.G.;Sandor,P.S.;Agosti,R.M.;Siccoli,M.;Bärtsch,P.;Ferrari,M.D. et al. Nitroglycerin as trigger factors for migraine.Cephalalgia2006,26,816–819.
89. Wolff,C.B.Cerebral blood flow and oxygen delivery at high altitude. HighAlt.Med.Biol.2000,1,33–38.
90. Kudo,C., Nozari,A. , Moskowitz,M.A., Ayata,C. The impact of anesthetics and hyperoxia on cortical spreading depression. Exp. Neurol.2008,212,201–206.
91. Nozari,A., Dilekoz,E., Sukhotinsky,I, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura and patent foramen ovale. Ann.Neurol.2010,67,221–229.
92. Dalkara,T., Nozari,A., Moskowitz,M.A. Migraine aura pathophysiology: The role of blood vessels and microembolisation. LancetNeurol.2010,9,309–317.
93. Kudrow,L.Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. Headache1981,21,1–4.
94. Kudrow L: Cluster Headache. Mechanisms and Management. London, Oxford University Press, 1980.
95. Todd KH, Funk JP. The minimum clinically important difference in physician-assigned visual analog pain scores. Acad Emerg Med. 1996;3:142-146.
96. FriedmanB,GarberL,YoonA,etal.Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. Neurology. 2014;82:976-983.
97. T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı. Migren Klinik Protokolü. Ankara, 2020.
98. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, 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(2):147-157.
99. Özdemir G; Aygül R; Demir R; Özel; Ertekin,A; Ulvi H. Migraine prevalence, disability, and sociodemographic properties in the eastern region of Turkey: a population-based door-to-door survey. Turk J of Med Sci; 2014; 44: (4), 16.
100. Richman PB, Allegra J, Eskin B, et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy of intramuscular droperidol for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med*. 2002;20(1):39-42.
101. Lines, C. R., Vandormael, K., Malbecq, W.. *A comparison of visual analog scale and categorical ratings of headache pain in a randomized controlled clinical trial with migraine patients*. *Pain*.2001; 93(2), 185–190.
102. Mo H, Chung SJ, Rozen TD, Cho SJ. Oxygen Therapy in Cluster Headache, Migraine, and Other Headache Disorders. *J Clin Neurol*. 2022;18(3):271-279.
103. Rozen TD, Fishman RS. Demand valve oxygen: a promising new oxygen delivery system for the acute treatment of cluster headache. *Pain Med*. 2013;14:455–459.

104. Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, Goadsby PJ. Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminocervical complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents. *Headache*. 2009;49:1131–1143.
105. Gooriah R, Buture A, Ahmed F. Evidence-based treatments for cluster headache. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1687–1696.
106. Rozen TD. Inhaled oxygen for cluster headache: efficacy, mechanism of action, utilization, and economics. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16:175–179.
107. Shah R, Assis F, Narasimhan B, Khachadourian V, Zhou S, Tandri H, et al. Trans-nasal high-flow dehumidified air in acute migraine headaches: a randomized controlled trial. *Cephalalgia*. 2021;41:968–978.
108. Singhal AB, Maas MB, Goldstein JN, et al. High-flow oxygen therapy for treatment of acute migraine: A randomized crossover trial. *Cephalalgia*. 2017;37(8):730-736.
109. Jürgens TP, Schulte LH, May A. Oxygen treatment is effective in migraine with autonomic symptoms. *Cephalalgia*. 2013;33(1):65-67.
110. Bennett MH, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P, Weibel S. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for the treatment and prevention of migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD005219. Published 2015 Dec 28.
111. Ozkurt B, Cinar O, Cevik E, et al. Efficacy of high-flow oxygen therapy in all types of headache: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2012;30(9):1760-1764.
112. Wilson JR, Foresman GH, Gamber RG, Wright T. Hyperbaric oxygen in the treatment of migraine with aura. *Headache* 1998;38(2):112-5.
113. Fife CE, Meyer JS, Berry JM, Sutton TE. Hyperbaric oxygen and acute migraine pain: preliminary results of a randomised blinded trial. *Undersea Biomedical Research* 1992;19:106-7.
114. Hill RK. A blinded, crossover controlled study of the use of hyperbaric oxygen in the treatment of migraine headache. *Undersea Biomedical Research* 1992;19(S):106.
115. Myers DE, Myers RA. A preliminary report on hyperbaric oxygen in the relief of migraine headache. *Headache* 1995;35(4):197-9.
116. Kaçer İ, Çağlar A. High or mid-flow oxygen therapy for primary headache disorders: A randomized controlled study. *Am J Emerg Med*. 2023;68:138-143.

9.ÖZGEÇMİŞ

9.1. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Ali SOLAK

Doğum tarihi

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

E-posta adresi:

Telefon:

9.2. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz: Necmettin Erbakan Üniversitesi / Meram Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz: 2017

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz:

9.3. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz:

Osmaniye Devlet Hastanesi

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi

9.4. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

İyi klinik uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa, alınan kurum/kuruluşun adı ve tarihi ile lütfen belirtiniz:

Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

10.EKLER

10.1. EK-1: Etik kurul onayı

10.2. EK-2: TITCK Onayı

10.3. EK-3: Veri toplama formu





T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/2572
Konu: Etik Kurul Kararı

28.09.2022

**ANKARA ATATÜRK SANATORİYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU**

“Acil Serviste Aurasız Akut Migren İçin Tedavi Alan Hastalarda Ek Verilen Oksijen Tedavisinin Etkinliği” adlı gözlemsel ilaç klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25Kağıören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil serviste aurasız akut migren için tedavi alan hastalarda ek verilen oksijen tedavisinin etkinliği
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2012 K/ĖEK 15
	AÇIK ADRESİ:	Pınarbaşı Mah. Sanatoryum Cad. Ardahan Sok. No:25 06380 Keçiören / Ankara
	TELEFON	0312 356 90 00-1065
	FAKS	
	E-POSTA	aturksanatoryumetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç Dr Gülşah ÇIKRIKÇI IŞIK			
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp			
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input checked="" type="checkbox"/> Uzmanlık tezi (Dr Ali SOLAK)			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>			
	Diger ise belirtiniz Prospektif				
	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	22.09.2022	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	22.09.2022	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	22.09.2022	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil serviste aurasız akut migren için tedavi alan hastalarda ek verilen oksijen tedavisinin etkinliği
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
		<input type="checkbox"/>	
	<input checked="" type="checkbox"/>		27.06.2022 Versiyon 1 16.800 tl Araştırmanın kendisi tarafından karşılanacaktır.
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2572	Tarih:28.09.2022	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç. Dr. Osman KORUCU				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Gözyet	Araştırma İle İlişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Osman KORUCU (Etik Kurul Başkanı)	Nöroloji	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. S. Ş. Erkmen GÜLHAN (Etik Kurul Dışk. Yard.)	Göğüs Cerrahisi	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Didem AKIJKILI (Bildirimden Sorumlu Üye)	Çocuk Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İsmet Faruk ÖZGÜNER	Çocuk Cerrahisi	Dr. Sani Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları E. A. H.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İpe ÖZAKCA	Farmakoloji (PHD)	Ankara Üniv. İcz. Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Selma UYSAL RAMADAN	Radyodiagnostik	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gülçin GÜLER ŞİMŞEK	Patoloji	Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Sebnem İLHAN	Fizyoloji	Gülhane Öğ. Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Dr. Volkan MEDENİ	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Rahime BEDİR FENDİK	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Bülent ÖZTÜRK	Genel Cerrahi	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Emine EMEKTAR	Acil Tıp	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Av. Abdullah Emin TEKİN	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Cafar TAYLIYOĞLU	Din Görevlisi	Diyanet İşleri Başkanlığı Ankara Müftülüğü	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-66175679-514.05.02-1015712
Konu : Gözlemsel Çalışma [22-AKD-205]

13.02.2023

Sayın Doç. Dr. Gülşah ÇIKRIKÇI İŞİK
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Acil Tıp Anabilim Dalı
ANKARA

- İlgi : a) 18.10.2022 tarihli, E-85521274-000-1914912 evrak sayılı başvurumuz.
b) 02.12.2022 tarihli, E-66175679-514.05.01-941580 evrak sayılı yazımız.
c) 03.01.2023 tarihli, E-85521274-000-2083896 evrak sayılı başvurumuz.

Aşağıda bilgileri verilen gözlemsel çalışmaya ait başvurumuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Acil serviste aurasız akut migren için tedavi alan hastalarda ek verilen oksijen tedavisinin etkinliği
Koordinatör:	Doç. Dr. Gülşah ÇIKRIKÇI İŞİK
Koordinatör Merkez:	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi /Acil Tıp Anabilim Dalı / ANKARA
Destekleyici:	-
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi KAEK
(TUBITAK-BAP) Proje Yürütücüsü:	-

Çalışmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Çalışma ekibinde yer alan katılımcı hekimlerin ilgili mevzuat hükümleri gereğince çalışma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Çalışma sırasında protokol kapsamında uygulanan rutin dışı tedavi ve tetkiklerin gözlemsel ilaç çalışması gereğince destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz "Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve "Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı"na ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu çalışmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Çalışmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: ZW56M0Fyak1US3k0M0FyRG83ak1UM0Fy

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-oby5>

Sığıntı Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA

Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60

e-Posta: halkla.iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr>

Kep Adresi: titck@hs01.kop.tr





T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

tarih ve 29041 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre çalışma ile ilgili kayıtların tamamının çalışmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	13.12.2022	2
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	13.12.2022	2
Olgu Rapor Formu	13.12.2022	2
Bütçe	13.12.2022	
Etik Kurul Kararı	14.12.2022	Karar No: 2611

İlgi (a) yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Çalışma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

Gözlemsel ilaç çalışmaları bir müstahzarın kullanımını teşvik etmek amacıyla planlanamaz veya yürütülemez. Bu çalışmaların planında/protokolünde müstahzar adı yerine etkin madde adı kullanılmalıdır. Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu doğrultusunda çalışmaya, hakkında bilgi toplanması hedeflenen etkin maddeyi içeren piyasada mevcut ruhsatlı tüm ilaçlar dâhil edilmelidir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımın bir örneğinin diğer merkezlere ve ilgili Etik Kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Elif İnci ERGÖNÜL
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı



Acil serviste aurasız akut migren için tedavi alan hastalarda ek verilen oksijen tedavisinin etkinliği

OLGU RAPOR FORMU

Vaka No:	Vital Bulgular: TA: /mmHg SS:sol/dk Nb: atım/dk SO2: % Ateş:C°	Ek Hastalıklar: HT KKY DM KAH KBH SVO Kanama Diyatezi: KC Yetmezliği: Peptik ülser:
Tarih:		
Yaş:		
Cinsiyet:		
Meslek:	Gebelik/emzirme:	Kullanılan İlaçlar:
Metaklopramide bağlı daha önce akut distoni veya akatizi hikayesi: Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>		
Bilinen deksketoprofen alerjisi: Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>		
Son 6 saat içerisinde herhangi bir analjezik ilaç kullanmış mı? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>		
Aura var mı? Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>		
Ek Oksijen tedavisi alacak mı? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>		
AĞRI ŞİDDETİ: VİZÜEL ANALOG SKALA (VAS) SKORU tedavi öncesi 0-100 mm arasında bir değer yazınız. (Örn;67mm)		
TEDAVİ ÖNCESİ 0. DAKİKA VAS SKORU		
Ağrı Yok 0 mm	Dayanılmaz Ağrı 100 mm	→ <input type="text" value="mm"/>
TEDAVİ SONRASI 15. DAKİKA VAS SKORU		
Ağrı Yok 0 mm	Dayanılmaz Ağrı 100 mm	→ <input type="text" value="mm"/>
TEDAVİ SONRASI 30. DAKİKA VAS SKORU		
Ağrı Yok 0 mm	Dayanılmaz Ağrı 100 mm	→ <input type="text" value="mm"/>

TEDAVİ SONRASI 60. DAKİKA VAS SKORU			
Ağrı Yok 0 mm	Dayanılmaz Ağrı 100 mm	→	<input type="text" value="mm"/>
AĞRISI GEÇMEYEN (60. Dakikada başlangıca göre ağrıda %50'den fazla azalma yok) HASTAYA KURTARMA TEDAVİSİ VERİLDİ Mİ ? (100 cc SF içinde tramadol 100 mg/2ml intravenöz iv) Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>			
TEDAVİ SONRASI 120. DAKİKA VAS SKORU			
Ağrı Yok 0 mm	Dayanılmaz Ağrı 100 mm	→	<input type="text" value="mm"/>
Ek bilgiler: (yan etki, çalışmadan çekilme vs)			