



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

AKUT MİGREN ATAĞTA
İNTRAVENÖZ İBUPROFEN İLE TENOKSİKAMIN
ANALJEZİK ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Batuhan GÜMÜŞAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2025



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

AKUT MİGREN ATAHTA

İNTRAVENÖZ İBUPROFEN İLE TENOKSİKAMIN
ANALJEZİK ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Batuhan GÜMÜŞAY

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Sinem DOĞRUYOL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2025

TEŞEKKÜR

Acil Tıp Uzmanlığı eğitimim boyunca bilgisi, tecrübesi, ileri görüşlülüğü ile her zaman destek olan hem bir hoca hem de bir ağabey olarak yanımda olan kendisinden çok şey öğrendiğim ve öğrenmeye devam ettiğim S.B.Ü. Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Şahin Çolak'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde her zaman yanımda olan; bilgi ve deneyimleriyle bizlere rehberlik eden, herhangi bir sorunumuz olduğunda kapısına çekinmeden gittiğimiz Sayın Doç. Dr. Burcu Genç Yavuz'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Hem akademik hem de insani yaklaşımıyla bizlere ilham veren kıymetli hocama, bu süreçteki destekleri ve emeği için minnettarım.

Tez sürecimde ve asistanlık eğitimim boyunca bilgisi, tecrübesi ile yapıcı eleştirileri, destekleyici yaklaşımıyla çalışmalarımı daha ileriye taşımamı sağlayan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Sinem Doğruyol'a teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve tecrübesiyle her zaman yol gösteren, samimiyetiyle her zaman yanımda olan Sayın Başasistan Dr. Kaan Yusufoglu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca hastane içersinde ve dışarısında tecrübeleriyle ve arkadaşlıklarıyla her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Metin Öner'e, Uzm. Dr. Bircan Kaygusuz'a, Uzm. Dr. Mustafa Oğuz Alp Çelik'e, Uzm. Dr. Serkan Kaygusuz'a ve Uzm. Dr. İbrahim Altundağ'a teşekkürlerimi sunarım.

İlk günden son güne kadar yanımda olan değerli eşkıdemim Dr. Oğuzhan Daltekin'e ve eğitim sürecim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli diğer uzmanlarımıza ve sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, her zaman yanımda olan anneme, ağabeyime ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Batuhan GÜMÜŞAY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR... ..	IV
TABLOLAR DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. BAŞ AĞRILARI.....	2
2.2. MİGREN.....	3
2.2.1. Epidemiyoloji	4
2.2.2. Patofizyoloji	5
2.2.3. Etiyoloji	7
2.2.4.Semptom ve Bulgular	8
2.2.5. Tanı	9
2.2.6. Tedavi	12
2.2.6.1. Akut migren atak tedavisi.....	13
2.2.6.2. Komplikasyonlar.....	16
2.3 NRS AĞRI SKALASI.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ	19
3.2. ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEM	19

3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri	19
3.2.2. Dışlama Kriterleri	20
3.2.3. Örneklem Büyüklüğü (Sample Size)	20
3.3. VERİLERİN ELDESİ.....	21
3.3.1 Demografik Özellikler	21
3.3.2 Vital Bulgular	21
3.3.3 NRS Ağrı Skoru	21
3.3.4. Hasta Sonlanımları	22
3.4. KARŞILAŞTIRMALAR	22
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	23
3.6. SAMPLE SİZE ANALİZİ	23
4. BULGULAR	24
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	26
4.2. VİTAL PARAMETRELER VE LABORATUVAR BULGULARI	26
4.3. HASTALARIN MEVCUT MİGREN KLİNİK ÖZELLİKLERİ	28
4.4. UYGULANAN MEDİKAL TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI.....	28
4.4.1. Kurtarıcı Tedavi İhtiyacının İncelenmesi	31
4.4.2. Adverse Olayların İncelenmesi	32
5. TARTIŞMA	33
6. KISITLILIKLAR.....	38
7. SONUÇ	39
8. KAYNAKLAR	40
9. ÖZGEÇMİŞ	49
10. EKLER	51
10.1. TEZ KONUSU ONAY FORMU	51
10.2. ETİK KURUL ONAY FORMU	53

KISALTMALAR

NRS: Numerical Rafing Scale (Nümerik değerlendirme skalası)

IV: İntravenöz

NSAİ: Non-steroidal anti-enflamatuar

MG: Miligram

GKS: Glasgow koma skoru

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Aurasız Migren Tanı Kriterleri	10
Tablo 2. Auralı Migren Tanı Kriterleri	11
Tablo 3. Analjezik tedavi gruplarına göre, temel karakteristik özelliklerin dağılımı	27

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akış şeması diyagramı	25
---	----

Şekil 2. İbuprofen ile tenoksik tedavilerinin 120 dakikalık çalışma sürecinde ölçülen ortalama NRS skorları üzerindeki etkinliği. Numerical Rating Scale (NRS)... 30

Şekil 3. Şekil 3. Tedavi gruplarında birincil sonlanım hedeflerine ulaşma zamanının incelendiği Kaplan-Meier sağkalım analizi sonuçlarını gösteren grafik 31

AKUT MİGREN ATAKTA
İNTRAVENÖZ İBUPROFEN İLE TENOKSİKAMIN
ANALJEZİK ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

GİRİŞ: Akut migren nedenli başvuran hastalar, acil serviste değerlendirilen primer baş ağrısı hastalarının yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Migren kaynaklı baş ağrısı ilk bakışta hayati risk oluşturmadığı için masum bir tablo olarak görülebilir. Ancak hem yaşam kalitesine hem de sağlık kurumlarındaki kalabalıklığa etkisi düşünüldüğünde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak gözardı edilemez. Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar akut migren atağı tedavisinde, özellikle acil servislerde ilk aşama ilaç (first-line therapy) olarak tercih edilmektedir. Çalışmamızdaki birincil hedefimiz acil servislerde kolay ulaşılan ve migren atak tedavisinde oldukça sık kullandığımız NSAİ ilaçlardan ibuprofen vetenoksikamın analjezik etkinliklerini karşılaştırmaktır. İkincil hedefimiz ise tedavi sürecindeki iki farklı ilaca bağlı gelişmiş olan yan etkileri kayıt altına almak ve bu tedavilerin güvenilirliklerini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza acil serviste akut migren atağına bağlı baş ağrısı ile uygunluk kriterlerini karşılayan 100 hasta dahil edildi. Hastalar kapalı zarf yöntemi kullanılarak randomize edildi ve iki ayrı hasta tedavi grubu oluşturuldu. Grup I hastalara intravenöz ibuprofen (400 miligram) infüzyon 10 dakika içinde uygulandı. Grup II hastalara intravenöz tenoksikam (20 miligram) 10 dakikada uygulandı. Her iki tedavi grubunda körlüğü sağlamak amacıyla ilaçlar 100 mililitre serum fizyolojik içinde uygulandı. Serumlar araştırmacı tarafından hazırlandı ve kapalı zarfın üzerinde yer alan rakam ile numaralandı. Böylece uygulayan personel ve hastanın tedaviye kör olması sağlandı. Analjezik etkinlik değerlendirilmesi için Nümerik Ağrı Skalası (NRS) kullanıldı ve her iki grubun tedaviye başlamadan önce ve tedaviden sonrası 30,60,120. Dakikalarda NRS skorları kayıda alındı. Tedavi etkinliği değerlendirilirken NRS skorlarındaki ortalama ve oransal azalma incelendi.

BULGULAR: Çalışmamız boyunca izlenen tedavi gruplarındaki NRS skorlarındaki yüzdeler oransal azalma değerlendirildiğinde, ibuprofen tedavi grubundaki NRS azalmasının tenoksikam tedavisi grubuna göre yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmadı. Çalışmamızın birincil sonlanım hedefi olan ‘ağrının kesilmesi’ yani 120 dakika sonunda NRS skorunda başlangıca göre %50’den fazla azalma görülmesi durumunun sağlandığı hasta sayısı 79 (%79,0) idi. Tedavi gruplarına göre ibuprofen grubunda 43 hastada (%86,0), tenoksikam grubunda 36 hastada (%72,0) birinci sonlanım hedefine ulaşılmış olduğu görüldü. Tedavi grupları arasında birincil sonlanım hedefine ulaşma oranları açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Çalışmamızın ikincil hedefi olan, iki farklı ilaca bağlı gelişmiş olan yan etkiler incelendiğinde her iki tedavi grubunda da benzer yan etkiler tespit edilmiş olup, ciddi sistemik yan etkiyle karşılaşmamıştır. Yan etkiler; İbuprofen tedavi grubunda bir hastada (enjeksiyon yerinde lokal ağrı ve hiperemi) ve Tenoksikam tedavi grubunda iki hastada (bir hastada bulantı, bir hastada enjeksiyon yerinde yanma hissi) şeklinde tespit edilmiştir.

SONUÇ: Baş ağrısının eşlik ettiği migren atak sık acil servis başvurularından biridir. Çalışmamızda acil servise baş ağrısı ile başvuran migren atak hastalarını İbuprofen ve Tenoksikam içerikli medikal tedavi kullanarak 0,30,60 ve 120. dakikalarda değerlendirdik. Bu iki ilacın ağrı kesici etkinliğinin değerlendirmesinde NRS skorunu kullandık. NRS skoru azalmasındaki yüzdeler farklılıklar karşılaştırıldığında, 60. dakikadaki İbuprofen etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Ancak çalışmamızın birincil sonlanım hedefi olan ‘ağrının kesilmesi’ hedefine ulaşan hasta sayıları incelendiğinde, tedavi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcut değildi. Sonuç olarak bu çalışma bize; migren atak tedavisinde ağrı semptomunun kesilmesinde kullanılan Tenoksikamın etkinliğinin, ‘firstline’ tedavi önerileri içinde yer alan İbuprofen’in etkinliğine benzer olduğunu göstermiştir. Yan etkiler açısından elde ettiğimi benzer sonuçlar da göz önünde bulundurulduğunda, ülkemizde acil servislerde kolay ulaşılabilen bu nedenle de klinisyenler tarafından

sıklıkla tercih edilen Tenoksikamın, İbuprofen gibi ilk aşama tedavide kullanılabilir olduğu sonucuna varmış bulunmaktayız.

ANAHTAR KELİMELELER: Baş ağrısı, Migren atak, İbuprofen, Tenoksikam,NRS skoru



COMPARISON OF THE ANALGESIC EFFECTS OF INTRAVENOUS IBUPROFEN AND TENOXICAM IN ACUTE MIGRAINE ATTACK

ABSTRACT

INTRODUCTION: Patients presenting with acute migraine constitute more than half of the primary headache patients evaluated in the emergency department. Migraine-induced headache may seem like an innocent condition at first glance since it does not pose a life-threatening risk. However, considering its impact on both quality of life and the crowding in healthcare institutions, it cannot be ignored as a significant public health issue. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are preferred as the first-line therapy in the treatment of acute migraine attacks, especially in emergency departments. Our primary aim in this study is to compare the analgesic efficacy of ibuprofen and tenoxicam, which are easily accessible and frequently used NSAIDs in the treatment of migraine attacks in emergency departments. Our secondary aim is to record the side effects associated with the two different drugs during the treatment process and to examine the safety of these treatments..

MATERIAL AND METHODS: Our study included 100 patients who met the eligibility criteria with headache due to acute migraine attack in the emergency department. Patients were randomized using the closed envelope method, and two separate patient treatment groups were formed. Group I patients received intravenous ibuprofen (400 milligrams) infusion within 10 minutes. Group II patients received intravenous tenoxicam (20 milligrams) within 10 minutes. To ensure blinding in both treatment groups, the drugs were administered in 100 milliliters of physiological serum. The serums were prepared by the researcher and numbered with the number on the closed envelope. Thus, the personnel administering the treatment and the patient were blinded to the treatment. The Numeric Pain Scale (NRS) was used to evaluate analgesic efficacy, and NRS scores were recorded before the treatment and at 30, 60, and 120 minutes after the treatment in both groups. The average and proportional reduction in NRS scores were examined while evaluating treatment efficacy..

RESULTS: When the percentage proportional reduction in NRS scores in the treatment groups monitored during our study was evaluated, although the NRS reduction in the ibuprofen treatment group was higher than in the tenoxicam treatment group, it was not statistically significantly higher. The primary endpoint of our study, 'pain relief,' meaning a reduction of more than 50% in the NRS score compared to the baseline at 120 minutes, was achieved in 79 patients (79.0%). It was observed that the primary endpoint was reached in 43 patients (86.0%) in the ibuprofen group and in 36 patients (72.0%) in the tenoxicam group. No statistically significant difference was found between the treatment groups in terms of the rates of reaching the primary endpoint.

CONCLUSION: Migraine attacks accompanied by headache are one of the frequent emergency department visits. In our study, we evaluated migraine attack patients presenting with headache to the emergency department using medical treatment containing ibuprofen and tenoxicam at 0, 30, 60, and 120 minutes. We used the NRS score to evaluate the analgesic efficacy of these two drugs. When the percentage differences in the reduction of the NRS score were compared, we found that the efficacy of ibuprofen at 60 minutes was statistically significantly higher. However, when the number of patients reaching the primary endpoint of 'pain relief,' the primary endpoint of our study, was examined, there was no statistically significant difference between the treatment groups. As a result, this study showed us that the efficacy of tenoxicam in relieving pain symptoms in the treatment of migraine attacks is similar to the efficacy of ibuprofen, which is recommended as a first-line treatment. Considering the similar results we obtained in terms of side effects, we concluded that tenoxicam, which is easily accessible in emergency departments in our country and therefore frequently preferred by clinicians, can be used as a first-line treatment like ibuprofen.

- **KEYWORDS:** Headhache, migrainattack, ibuprofen, tenoxicam, NRS scala

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı nahoş bir duyu ve duygusal deneyim olarak Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği tarafından tanımlanmaktadır. Baş ağrısı ise nedeni, süresi, lokalizasyonu değişkenlik gösteren, sıklık olarak toplumun yüzde doksanında görölen ve toplumun en sık Őikayetlerinden biridir. Uluslararası Baş ağrısı Derneği baş ağrılarını 14 ana grup ve yüzlerce alt grup olarak sınıflandırsada başlıca ayırım primer ve sekonder olmak üzere yapılmıştır. Başka bir hastalıkla ilişkisi olmayan ve spesifik olarak baş ağrısı ile ortaya çıkanbaş ağrıları primer baş ağrılarıdır. Toplumda primer baş ağrıları sekondere oranla çok daha fazla görölmektedir. Bunlar migren, gerilim tipi ve küme baş ağrılarıdır. Sekonder baş ağrıları ise daha seyrek olarak görölr, nedeni belli bir hastalığa bağlı olarak (Beyin damar hastalıkları, sinir sistemi hastalıkları, beyin tümörleri, göz hastalıkları, sinüzit, menenjit gibi) hastalıkların seyri sırasında ortaya çıkan baş ağrılarıdır .

Sık acil servis başvuru nedenlerinden biri olarak ‘migren’, primer baş ağrılarına dahil olan, ataklar halinde seyreden, hastaların hayat kalitesini azaltan bir klinik tablodur. Acil servise başvuruların %3-5’i baş ağrısı nedeni olup bunun yaklaşık üçte birini migren atak oluşturmaktadır (1). Tedavisiz 4-72 saat sürebilen migren atakta birçok ilaç ve tedavi yolu denenmektedir. Biz bu çalışmada migren atakta sık kullanılan Tenoksikam ile görece daha az kullanılan İbuprofenin etkinliğini ve yan etkilerini değerlendirip, migren atakta hızlı, yan etkisiz, etkin tedavi açasından hastaların yararına bir katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BAŞ AĞRISI

Baş ağrısı, kafa bölgesindeki herhangi bir noktada duyulan ağrı olarak tanımlanabilir. Tıbbi literatürde ‘cephalalgia’ olarak bilinen baş ağrısı, dünya çapında en yaygın sağlık sorunlarından biri olup, bireylerin yaşam kalitesini etkileyebilecek çeşitli biçimlerde ortaya çıkabilir. Baş ağrıları, genellikle ağrının şiddeti, süresi ve ilişkili semptomlar göz önünde bulundurularak farklı sınıflarda kategorize edilir. Başlıca primer ve sekonder olmak üzere iki ana grupta değerlendirilen baş ağrılarından primer baş ağrıları migren, gerilim tipi baş ağrısı ve küme tipi baş ağrılarıdır (1)(4).

Primer baş ağrıları altta yatan patoloji, travma ve sistemik hastalığın olmadığı, tekrarlayan veya kronik olan baş ağrıları olarak tanımlanmıştır. Toplumda daha yüksek orana sahip olan primer baş ağrılarında etiyoloji birçok farklı nedene dayandırılmaktadır. Bunlar arasında uyku bozukluğu, beslenmede düzensizlik, ailesel yatkınlık, sıvı alım azlığı, malnütrisyon, stres, çalışma sürelerindeki fazlalık ve özellikle günümüzde ekran bağımlılığı başlıca nedenler arasında gösterilebilir. Uzun saatlerce sürebilen, kişinin yaşam kalitesini etkileyen, spesifik tedavinin kısıtlı olduğu ve tedavinin kişiden kişiye farklılık gösterdiği bu nedenle yönetimi zorlaşan primer baş ağrıları acil servise başvurularında da sık sebepler arasında yer almaktadır (1) . Bir ağrının primer olarak değerlendirilebilmesi için sekonder nedenler dışlanmış olup, hayati tehdit edici patolojilerin ekarte edilmesi gerekmektedir. Primer baş ağrılarının büyük bir çoğunluğunu migren oluşturmaktadır. Migren atağı ise acil servise başvuran baş ağrılı hastalar içerisinde en yüksek oranlara sahip olan baş ağrısıdır (12).

Sekonder baş ağrıları ise genellikle altta yatan farklı patolojiler nedeniyle ortaya çıkar. Bu tip baş ağrıları, daha mortal hastalıkların belirtisi ve bulgusu olabilir. Travmaya bağlı gelişen baş ağrıları, menenjit ve ensefalit, sinüs ven trombozu, kafa içi basıncı arttıran patolojiler, beyin tümörleri, intrakranial kanama, serebrovasküler olay veya nörovasküler perfüzyon bozukluğu gibi nedenler, hipoglisemi veya hipertansiyon

gibi metabolik hadiseler, karbonmonoksit intoksikasyonu, sekonder baş ağrı nedenleri arasında gösterilebilir (13). Sekonder baş ağrılarını dışlamak için gerekli ileri görüntüleme tetkiklerinin yapılması gereklidir. Anamnezde ağrı tipinin sorgulanması, daha önce bu ağrıyı yaşayıp yaşamadığının sorgulanması, bize sekonder nedenleri düşündürebilecek ek şikayet ve semptomaların sorgulanması, herhangi bir maddeye, gaza, dumana maruziyet durumunun sorgulanması, ayrıntılı nörolojik muayenenin yapılması gereklidir. Sekonder baş ağrılarının öyküsünde akut ve çok şiddetli başağrısı, özellikle pediatrik hastalarda oksipital yerleşim göstermesi, son 6 ay içinde başlayıp devamlılık göstermesi, tedavide direnç, hastada mevcut malignite tanısı , hastanın mevcut sistemik hastalığı, hastanın yaşamındaki “en şiddetli başağrısı” tanımı , gebelik ve doğum sonrasında görülmesi, fiziksel aktivite sebebi ile çıkması , ıkınma gibi veya öksürme gibi durumlar sonrasında ortaya çıkan başağrısı , postural değişikliğe bağlı şiddetinin değişmesi , dirençli kusmaların eşlik etmesi anamnezde mortalite ve sekonder baş ağrıları açısından önemlidir. Hastalarda bulgu olarak bilinç bozukluğu, senkop , epileptik nöbet , fokal nörolojik bulgu , papilödem, subhyaloid hemoraji , ateş, ense sertliği , halsizlik, kronik yorgunluk , kilo kaybı 3. kranial sinir tutulumu , Horner sendromu, 5. ve 7. Kafa siniri tutulumları baş boyun malignitelerinin perinöral yayılımları açısından gözden kaçmamalıdır. Gks, vital bulgular, anamnez, muayene, ileri görüntüleme tetkikleri ve laboratuvar parametrelerinin topluca değerlendirilmesinden sonra hastalarda ancak sekonder nedenlerin dışlandığından bahsedebiliriz. Sekonder baş ağrılarında nedene yönelik tedavi yapılırken primer baş ağrılarında ampirik ve spesifik semptomatik tedavi yapılmalıdır.

2.2. MİGREN

Migren, genellikle başın tek tarafında, şiddetli ve zonklayıcı bir ağrı ile görülebilen nörolojik bir hastalıktır. Bu durum, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, ışık ve ses hassasiyeti gibi semptomlarla birlikte ortaya çıkabilir. Migrenin çoğu zaman etiolojisinde tetikleyen bir hadise bulunur ve ataklar ile seyredir. Hastalık, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkar. Migrenin patofizyolojisi, beyin

korteksindeki aşırı uyarılma, vasküler değişiklikler ve nörotransmitterlerin normal olmayan düzeyleriyle ilişkilidir (7). Ayrıca, migren atak sırasında, beyindeki ağrı yollarını işleten mekanizmaların aktif olduğu ve ağrıya duyarlılığın arttığı görülmüştür (7). Migrenin tedavisi, akut ataklarda kullanılan semptomatik ilaçlar ve atak sıklığını azaltma amacıyla profilaktik tedavilerle yapılır (7). Başlıca auralı ve aurasız olmak üzere ikiye ayrılır ve migren baş ağrılarının yaklaşık %80-85'i aurasız ve %15-20'si ise auralı migrendir (12). Auralı migrende baş ağrısına eşlik edendiğer ek semptomlar atak başlangıcından önce ortaya çıkmaya başlar (7). Aura semptomları; görsel, duysal, motor, sözel ve denge bozukluklarını içerebilen geçici fokal nörolojik semptomlardır (7). Bunlar sıklıkla bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve koku rahatsızlığı olarak ortaya çıkabilir. Huzursuzluk, sinirlilik, konsantrasyon ve dikkat eksikliği de aura belirtisi olarak görülebilir. Aura, ağrı döneminden önce ortaya çıkar, dakikalar içinde yavaş seyirli olarak gelişir (5-20 dakika) ve 60 dakikadan kısa süre içinde kaybolur (7). Atak süresi 4 ile 72 saat arasında sürebilir. Atak süresinin uzunluğu ve şiddeti hastanın yaşam kalitesini yüksek oranda etkiler.

2.2.1. Epidemiyoloji

2016'da yapılan Küresel Hastalık Yüğü (GBD) çalışmasında migrene nedenli baş ağrısının dünya çapında bir milyardan fazla insanda görüldüğü ve küresel primer baş ağrısı bozukluklarına ilişkin yapılan bir çalışmada migren prevalansı %14 olarak bulunmuştur (66). Dünya'da migren prevalansında ülkeden ülkeye yüksek oranda farklılıklar bulunmaktadır.

Nepal, dünyada yaşa göre bakılmış en yüksek migren prevalansına ve migren nedeniyle engelli yaşamın en uzun süreli olduğu engellilikle yaşanan en fazla yıl sayısına sahip ülke olarak bulunmuştur (18). 18-65 yaş arası Nepalli erişkinler arasında yapılan bir çalışmada, 1 yıllık prevalans %34,7 olarak bulunmuştur (18). Hem epizodik hem de kronik migren, dünya genelindeki her yaşta kadınlarda erkeklerden daha fazladır. (68). Danimarka'da yapılan bir çalışmada 6:1 gibi kadın erkek oranı belirtilirken Dünya

genelinde 2:1'e yakındır (14). Küresel ölçekte, baş ağrılarına sosyodemografik endekslle bakıldığında insanların sosyoekonomik durumuyla güçlü korelasyon göstermektedir (13). Ancak migren, sosyoekonomik konudan bağımsız olarak Dünya genelinde engelliliğin ilk 10 nedenleri arasında gösterilmiştir. (14).

2.2.2. Patofizyoloji

Migrenin patofizyolojisi, nörolovasküler yapı ve genetik faktörlerin etkileşimiyle açıklanabilir (4). Migren, bilateral veya unilateral, genellikle zonklayıcıtıptebir ağrıya yol açan, nörolojik bir hastalıktır (4). Migrenin etiyolojisi tam olarak belirlenmiş olamasada migrenin gelişiminde aşağıdaki ana mekanizmalar yer alır (4).

Migrenin gelişimi, genetik faktörlere bağlı olabilir. Ailede migren öyküsü olan bireylerde migrengörülme oranı daha yüksektir (4). Bu durum, migrenin bazı genetik mutasyonlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, **CACNA1A** ve **ATP1A2** gibi genlerdeki mutasyonlar, migrenin bazı formasyonlarında yer aldığı görülmüştür. (4).

Migrenin başlangıcı, beynin belirli bölgelerindeki anormal elektriksel aktivasyonlarla ilişkilidir. Özellikle trigeminal sinir ve nörotransmitter sistemler, migrenin gelişiminde önemli rol oynar (4):

- Trigeminal sinir: Migrendeki ağrıtrigeminal sinirin uyarımı ile çıkar. Bu sinir, başın duyuusal sinirlerinden biridir ve ağrı sinyallerinin iletiminde rol alır. (4).
- Nörotransmitterler: Serotonin (5-HT) seviyesi, migren ataklarında önemli bir rol oynar. Serotonin damar genişleyebilirliğini düzenleyen nörotransmitterdir.
- Migren atağında, serotonin düzeyleri düşebilir ve bu damarların genişlemesine neden olarak baş ağrısına yol açar (4).

Migrenin vasküler patofizyolojisi, vazokonstriksiyonu takiben vazodilatasyon şeklinde açıklanabilir (4). Migren atak başlangıcında, beynin bazı bölgelerindeki kan damarları daralarak ağrı başlangıcına yol açar ve sonrasında damarlar genişler bu da ağrının artmasını tetikler.

Patofizyolojide önemli bir mekanizma olan kortikal yayılma depresyonu beynin yüzeyindeki aşırı uyarılma sonucu ortaya çıkan elektriksel aktiviteyi ifade eder (4). Özellikle migrenin "aura" fazıyla ilişkilendirilen nörolojik semptomları tetikleyebilir (4).

Son yıllarda, migrenin bir tür nöroinflamasyon (beyin iltihabı) ile ilişkilendirildiği düşünülmektedir (4). Trigeminal sinirden salınan bazı kimyasal maddeler, beyin dokusunda iltihaplanmaya yol açabilir (4). Bu inflamasyon, ağrı algısını artırarak migrenin şiddetini artırabilir.

Migrenin ortaya çıkmasında tetikleyici olabilen birçok çevresel ve biyolojik faktör bulunur. Bunlar aşırı stres, hormon değişiklikleri, sempatik aktiviteyi arttıracak kafein, alkol vb beslenme alışkanlıkları, ışık ve ses gibi çevresel faktörler, rutin uyku düzeninin bozulması ve yer alabilir.

Migren, otonom sinir sisteminin disfonksiyonu ile de ilişkilendirilebilir (4). Bu sistem, vücudun kalp hızı, kan basıncı, sindirim gibi birçok temel işlevini düzenler. Bu sistemi etkileyen bazı anormallikler migren atak esnasında baş ağrısının şiddetini artırabilir ve bulantı, kusma gibi ek semptomlara da yol açabilir (4). Sinirsel, vasküler ve biyokimyasal değişimlerin etkisi, migrenin klinik özelliklerini ve tedavi etkinliğini belirler. Tedavide bu mekanizmalar hedef alınmalıdır.

2.2.3. Etiyoloji

Etiyoloji net olarak ortaya konmamakta olup genetik, çevresel, nörolojik ve biyokimyasal faktörlerin etkileşimi olarak düşünülmüştür. Migrenin gelişiminde farklı faktörler rol oynayabilir

Migrenin kalıtsal genetiği belirlenmiştir. Birinci dereceden akrabalarında migren olan kişilerde hastalığın gelişme olasılığı daha yüksektir (4). Migreni tetikleyen bazı genetik mutasyonlar belirlense de tamamında rastlamak mümkün değildir (19).

Migren, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitter salınımının dengesizliği ile ilişkilidir (33). Serotonin düzeylerinin değişimi, ağrı başlangıcına ve ağrı algısının artmasına neden olabilir. Beyin Hücrelerinin Aşırı Uyarılması: Migrenin patofizyolojisinde, beyin korteksindeki aşırı uyarılma ve bunun yayılmasıyla gelişen bu durum migrenin özellikle aura ile başlayan türlerinde gözlemlenir (7).

Özellikle kadınlarda menstrüel döngü, gebelik ve menopoz gibi hormonal değişimler migreni tetikleyebilir (8). Östrojen seviyelerindeki değişimler, migren atağın sıklığını ve şiddetini etkileyebilir (7). Aşırı stres, migrenin en yaygın tetikleyicilerinden ve migren ataklarını başlatabilir (7).

Parlak ışık, yüksek ses, güçlü kokular, yoğun görsel uyarılar ve hava değişiklikleri özellikle yüksek nem ve basınç düşüşleri migreni tetikleyebilir (7). Çikolata, peynir, alkol, kafein, işlenmiş gıdalar gibi bazı yiyecekler migreni tetikleyebilir ve ayrıca açlık migreni başlatabilir (7).

Migren ağrısının başlangıcı ve artımında en önemli biyokimyasal faktörlerden biri serotonin düzeylerinin değişimidir. Serotonin, vazokonstriksiyon yaparak ağrıyı artırabilir ve migren ataklarını tetikleyebilir. Pürin metabolizmasındaki bozuklukların özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde migren etiyojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. (19).

Migrenin vasküler bir hastalık olduğu teorisine göre, migren baş ağrıları, beyin damarlarında meydana gelen geçici vazokonstriksiyon ve ardından vazodilatasyona bağlı çevredeki sinirlerin uyarılmasına ve ağrıya yol açabilir (33).

Sonuç olarak migren etyolojisi hastadan hastaya değişen çok faktörlü bir yapıya sahip olup birçok etkenin kombinasyonuna ve etkileşimine bağlı ortaya çıkabilir. Hem genetik yatkınlık hem de çevresel tetikleyiciler, migrenin ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır.

2.2.4. Semptom ve Bulgular

Migrenin öncelikli semptomu yoğun baş ağrısı olmakla beraber, eşlik eden diğer semptomlara bağlı olarak migren; auralı ve aurasız olarak ikiye ayrılır. Migren atağından önce prodromal belirtiler hastalarda gözlenebilir. Bunlara örnek olarak halsizlik, yorgunluk, konsantrasyon problemleri, sinirlilik hali ve iştahsızlık verilebilir. Migrenli bireylerin yaklaşık üçte birinde, baş ağrısının başlangıcından 15-60 dakika önce, geçici nörolojik disfonksiyonlarla karakterize aura fazı görülür. Migren aurası kortikal yayılan depolarizasyon adı verilen nörofizyolojik süreçten kaynaklanmaktadır. Kortikal yayılan depolarizasyon tüm nöron ve glia hücrelerini etkileyen, gri cevherde dakikada 2-6 mm hızla ilerleyen bir depolarizasyon ve buna eşlik eden nöronal aktivitede (elektroensefalografi gibi) depresyon dalgasıdır. Kortikal yayılan depolarizasyon insan beyninde genellikle bir veya birkaç gyrusu içerecek şekilde yayılabilir ve tuttuğu kortikal bölgeye göre görsel, sensorimotor veya lisan ile ilgili belirtilere neden olur. Bunun neticesinde ise baş ağrısına ek olarak ışık hassasiyeti, koku ve ses hassasiyeti, görme alanında bazı çizgilenmeler, bulantı, kusma, baş dönmesi ve denge kaybı baş ağrısına eşlik edebilir. Aurasız migrende ise baş ağrısına ek olarak farklı semptomlar gözlemlenmez.

Migrende baş ağrısı en rahatsız edici ve en belirgin semptomdur. Ağrı 4 ila 72 saat aralığında sürebilir. Genellikle tek taraflı, pulsatil, zonklayıcı, orta şiddette fiziksel aktivite ile şiddetlenen migren ağrısı kronik migren hastalarında ayda 15 güne kadar uzun sürelerde hastanın yaşam kalitesini etkileyebilir. Kadınlarda menstrüel siklusta migren atağın sıklığının arttığı gözlemlenmiş olup hormonal değişikliklere bağlı ağrının tetiklenebileceği gözlemlenmiştir.

2.2.5. Tanı

Migren iki auralı ve aurasız olmak üzere iki ana başlıkta ayrılır ve bunların ayrı ayrı tanı kriterleri mevcuttur. Aşağıdaki tablolarda aurasız ve auralı migren tanı kriterleri belirtilmiştir.

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 <ol style="list-style-type: none">1. Tek taraflı yerleşim2. Zonklayıcı karakter3. Orta veya şiddetli ağrı4. Rutin fizik aktivitelerle ağrının şiddetlenmesi ve aktivitelerden kaçınma
D. Ağrıya aşağıdaki semptomlardan 1 ya da fazlasının eşlik etmesi <ol style="list-style-type: none">1. Bulantı ve/veya kusma2. Fotofobi ve fonofobi
E. Altta yatan başka bir durum hastalığının olmaması

Tablo-1 Aurasız Migren Tanı Kriterleri

Auralı Migren Tanı Kriterleri
A. B ve C kriterlerini içeren en az iki atak
B. Tam düzelen aşağıdaki aura semptomlarından bir veya daha fazlası <ol style="list-style-type: none">1. Görsel2. Duysal3. Konuşma ve/veya lisan4. Motor5. Beyin sapı6. Retinal
C. Aşağıdaki altı özellikten en az üçü <ol style="list-style-type: none">1. En az bir aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede ortaya çıkması2. İki veya daha fazla aura semptomu birbiri ardı sıra görülebilir3. Her bir aura semptomu 5-60 dakikada biter4. En az bir aura semptomu unilateraldir5. En an bir aura semptomu pozitif bulgu içerir6. Aura 60 dakika içinde başlayan baş ağrısı ile birlikte olabilir
D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

Tablo-2 Auralı Migren Tanı Kriterleri

Tipik aural migren tanı kriterlerinde aura semptomlarından görsel, duyuşsal ve konuşma ile ilgili olanlar ve migren baş ağrısı esas alınmıştır.

Migren tanısında laboratuvar tetkiklerinin bazı akut başlangıçlı intoksikasyon ve enfektif patolojiler dışında bir yeri olmamakla beraber sekonder nedenlerin dışlanması açasından hastalara kontrastsız beyin tomografisi, kontrastlı beyin MR, MR venografi, kontrastlı beyin boyun anjiografi gibi ileri görüntüleme tetkikleri yapılması gereklidir. ileri görüntüleme tetkikleri ile kitle, intrakraniyal kanama, serebral venöz tromboz , vertebral arter diseksiyonu gibi mortalite ve morbidite açasından önemli tanılarının dışlanması gereklidir. Acil serviste ise kronik migren tanısı olan hastalarda migren atakla sekonder nedenler sık karışabilmektedir. Klinisyenlerin bu aşamada ani başlayan yeni baş ağrılarına ek olarak, kronik baş ağrısı olan hastalara da aynı hassasiyetle yaklaşması oldukça önem taşır. Sekonder nedenlerin dışlanmadığı bir baş ağrısına primer baş ağrısı gibi yaklaşılmaması gerektiği unutulmamalıdır.

2.2.6. Tedavi

. Migren tedavisinde kullanılan ilaçlar etkinliklerini beyin parankiminde, spinal kordda, meninkslerde veya trigeminal gangliyon düzeyinde gösterebilir (37). Özellikle Trigeminal nosiseptör nöronlarının dural ve pial kan damarlarını çevreleyen periferik terminalleri ve TNC nöronları ile sinaps yapan santral terminalleri önemli hedef noktalarıdır. İlaçların kan-beyin bariyerini geçme özelliklerine göre etki ettikleri alan değişmektedir (37). Trigeminal/servikal gangliyon hücreleri ile bunların meningeal sonlanmaları dışındaki diğer etki alanları kan-beyin bariyerinin arkasında kalmaktadır (37). Akut tedavinin hedefi, başlamış olan atağın süresinin ve şiddetinin azaltılması, ideal olarak da sonlandırılmasıdır. Tedavideki amaç yalnız baş ağrısının değil, eşlik eden diğer belirtileri de sonlandırmaktır. Uluslararası Baş ağrısı Birliği'nin akut migren atak tedavi hedefi 2

saat sonunda başağrısının sonlanması ve 24-48 saat süresince baş ağrısı ve eşlikçi belirtilerin tekrarlamamasıdır (36).

2.2.6.1. Akut Migren Atak Tedavisi

Akut atak tedavisine atak başlangıcıyla birlikte başlanırsa başarıya ulaşma şansı artar. Bu nedenle olabildiğince erken olarak, atağın karakterine göre en etkili ajanların kullanılması gereklidir. Hastanın daha önceki ataklarında yapılan tedaviyi bilmek ve ona göre hareket etmek daha faydalı olacaktır. Hafif-orta şiddetli ataklarda non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİ) grubu gibi spesifik olmayan ve erişimi kolay ilaçlar ile yeterince etkinliğin olmaması durumunda triptanlar gibi patofizyolojik olarak daha spesifik ilaçlar tercih edilmelidir (38). Şiddetli bir atak için ise öncelikli olarak triptanlar tercih edilebilir (38). Auralı migren hastalarında eşlik eden semptomlardan bulantı ve kusmanın tedavisi hem bulantı için kullanılacak ajanlar bulantının giderilmesi ve diğer kullanılan ilaçların farmakokinetik etkinliklerini arttırması açısından kullanılması önemlidir. NSAİ veya triptan grubu ilaçların yanına eklenen metoklopramid (10 mg) veya domperidon (10 mg) bulantıya yönelik semptomatik tedavide genellikle etkilidir (33). Domperidon ekstrapiramidal yan etkilere neden olmamakla beraber, etkinlik açısından metoklopramide göre daha zayıftır. Metoklopramid prokinetik etkinliğinin yüksek olması nedeniyle triptan ve NSAİ'lerin gastrointestinal emilimini artırarak tedavide etkinliği sekonder olarak yükseltir (33).

Ağrı başlangıcından sonra çok kısa süre içinde şiddetlenen ataklarda kandaki etkin konsantrasyonun hızla sağlanabilmesi için subkutan veya intranazal triptanlar uygun seçim olabilir (46). Kullanılan ilaçların eliminasyon yarı ömürleri, özellikle 24 saat içinde atak belirtilerinin geri dönen hastalarda göz önünde bulundurulmalı ve bu tür durumlarda uzun etkili ajanlar tercih edilmelidir. Tek ilacın etkinliğinin yeterli olmadığı durumlarda bir NSAİ gibi bir nonspesifik ajanı triptan gibi bir spesifik molekül ile kombine edip hastalarda kullanabilir (36).

NSAİ'lersiklooksijenaz-1 (COX) ve COX-2 enzimlerinin nonselektif inhibisyonu ile araşidonik asitin prostaglandinlere dönüşümünü engelleyerek etkinliğini gösterir (38). Prostaglandinler doğrudan meningeal nosiseptör aktivasyonuna neden olabilmektedir. (38). NSAİ'lerin analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuvar etkileri vardır ve bu moleküllerin çoğu zayıf organik asit oldukları için düşük pH'lı, inflamasyonun olduğu bölgelerde birikme eğilimindedir (36). NSAİ grubu ilaçlardurada nörojenik inflamasyonu, meningeal nosiseptör sensitizasyonunu ve kan-beyin bariyerini geçtikleri durumlarda santral trigeminal sensitizasyonu baskılamaktadır (38). Triptanlardan farklı bir etkisi de oluşmuş sensitizasyonu geri çevirebilmeleridir. Migren tedavisinde etkinliği bilimsel çalışmalar ilekanıtlanmış olan NSAİ grubu ilaçlar, asetilsalisilik asit, ibuprofen, naproksen, ketorolak ve diklofenaktır (38). NSAİ'ler farmakokinetik özellikleri ile birbirlerinden ayrılmaktadır. İbuprofen ve diklofenak oral alım sonrası daha hızlı emilir ve 2 saat içinde atağı kontrol edebilirler, ancak yarı ömürleri 2 saat gibi kısa bir süredir (38). Bu nedenle atağın tekrarlamaması amacıyla dozun yenilenmesi gerekebilir. Naproksenin yarı ömrü daha uzun olmasına karşın (14 saat) etkisi daha yavaş başlar (38). Asetilsalisilik asitinde, 900-1000 mg dozunda kullanılması koşulu ile, basit ve etkili bir ajan olabileceği (yarı ömrü 6 saattir) unutulmamalıdır (38) .

Ergot alkaloidleri ve triptanlar: Serotonerjik 5-HT1B/1D reseptörlerine agonistik etki gösteren, migrene spesifik ilaçlardır ve etki ettikleri 5-HT1B reseptörleri intrakraniyal ve ekstrakraniyal arterlerin duvarında, 5-HT1D reseptörleri ise trigeminal nosiseptif nöronların periferik ve santral terminallerinde bulunur (46). 5-HT1B reseptörleri üzerine agonistik etki sonucunda serebral ve meningeal arterlerde vazokonstriksiyon yanıtı görülürken aynı zamanda nöronlar üzerindeki vazoaktif peptitlerin salınımı engellenir (46). Trigeminal ganglionda da etki göstererek CGRP salınımını ve etkisini baskılayarak buradaki sinyal amplifikasyonunu ve pozitif geri besleme döngüsünü kırar ve bu şekilde dural nörojenik inflamasyona ve periferik ve santral nosiseptörsensitizasyonuna yol açan

süreç kırılmış olur (35). Ayrıca mast hücrelerinde de 5-HT_{1B/1D} reseptörlerinin eksprese edilmesiyle ergot ve triptan molekülleri mast hücrelerinin degranülasyonunu ve histamin açığa çıkışını da doğrudan baskılayabilir (46). Yapılan çalışmalar asıl etki yolunun vazokonstriksiyonu baskılamak değil dural nörojenik inflamasyonu baskılamak olduğunu düşündürmektedir. Sumatriptan gibi kan-beyin engelini geçmeyen triptanların geçen triptanlar kadar etkili olması da temel etki yerinin periferik olduğu görüşünü desteklemektedir (46). Son zamanlarda kan-beyin engelini geçemeyen anti-CGRP monoklonal antikoları ile elde edilen etkinlik dural nörojenik inflamasyonun baskılanmasının migren tedavisindeki önemini göstermektedir. (34). Ergot alkaloidleri ve triptanların genel olarak etkileri benzer olsa da reseptör seçiciliği yönünden birbirinden ayrılır (46). Ergot alkaloidleri migrene spesifik tedavi olarak literatürde ilk kullanılmış ajanlardır (38). Triptanlar 5-HT_{1B/1D} reseptörlerine spesifik iken, ergot alkaloidleri diğer serotonerjik, dopaminerjik ve adrenerjik reseptörlere de bağlanırlar ve bu nedenlerle ergot türevleri önemli yan etki potansiyelini de beraberinde getirmektedir (46). Örneğin; vasküler serotonerjik reseptörlere yoğun afiniteleri de olduğundan sistemik vazokonstriksiyon ve buna bağlı olarak kardiyovasküler yan etkiler görülmüştür. (46).

Uterus üzerindeki kontraktıl etki nedeniyle gebelerde kontrendikedirler ve ayrıca 5-HT_{2B} reseptörlerine afiniteleri nedeniyle kalp kapakları gibi dokularda fibrozisi tetikler (46). Ergotamin ve dihidroergotamin, bu nedenle, migren tedavisinde oldukça etkin olmalarına rağmen büyük ölçüde triptan tercih edilmektedir. (46). Triptanlar, 5-HT_{1B/1D} reseptörlerine selektif oldukları için yan etkileri daha kolay tolere edilebilmektedir ve bununla birlikte ergot alkaloidlerinden de daha etkindirler (46). Triptanlar meningeal Inosiseptörlerin periferik ve santral terminallerinde etki gösterir, CGRP gibi vazoaktif peptitlerin salınımını ve buna bağlı olarak da meningeal vazodilatasyonu ve nörojenik inflamasyonu baskırlar (35). Triptan grubu ilaçlardan 1992'de ilk kullanıma sunulanı sumatriptandır (41). Bir triptan molekülüne yanıt vermeyen bir hasta, bir başka molekülden fayda görebilir (43). Örneğin; naratriptanın, serotonerjik reseptörlere afinitesi

sumatriptandan 2-3 kat daha fazla olması etkinliğini artırmaktadır. Naratriptanın daha yüksek olan lipofilitesi yeterli doz uygulanmasıyla beraber santral sensitizasyon gelişiminden sonra da atak kontrolüne etki edebilmesini açıklamaktadır (43). Triptanların etkinlikleri oral alımlarından sonra 2 saat içinde başlar ve bu atak tedavisi için hedef tedavi süresi açısından uygun bir süredir (33). Subkutan formlarda plazma konsantrasyonu dakikalar içinde etkin düzeye ulaşarak özellikle bulantı-kusmanın eşlik ettiği auralı ve şiddetli ataklarda acil tedavi için faydalıdır (33). Serotonerjik etkiyi potansiyele edilebilecek diğer ergot alkaloidleri ve monoamin oksidaz A (MAO-A) inhibitörleri ile kombinasyonundan kaçınılmalı, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri gibi antidepresan ilaçlarla kombine edilirken de yan etki profili açısından oldukça dikkatli olunmalıdır (44) Aşırı serotonerjik etki sonucunda serotonin sendromu, koroner vazospazm veya serebral vazokonstriksiyon sendromu gibi tehlikeli durumlar seyrek de olsa ortaya çıkabilir (47).

2.2.6.2 Komplikasyonlar

NSAİ, ergot türevleri ve triptanların uzun bir dönem boyunca, sık olarak veya yüksek dozlarda kullanımının kendisi kronik bir baş ağrısı sendromuna neden olabilir. Bu durumun patofizyolojik temelleri halen tam olarak anlaşılmalıyıp prelinik ve klinik çalışmalar kortikal uyarılabilirlikte bir artışa ve ağrı kontrol mekanizmalarındaki bozulmayı göstermektedir (38). Deney hayvanlarında, triptanların kronik uygulanması sonucunda, trigeminal ganglionda CGRP-pozitif dural aferent nöronların sayısının ve bu nöronlardaki nitrik oksit sentaz enziminin ekspresyonunun arttığı görülmüştür (34). Son olarak, kronik asetaminofen ve triptan uygulaması, serebral kortekste 5-HT_{2A} reseptörlerinin sayısında artışa ve endojen serotonerjik sistemin aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır ve bu durum trigeminovasküler sistemin aktivasyonuna yol açmaktadır (32). İlaç aşırı kullanım baş ağrısının tedavisinde en önemli aşama, uygunsuz kullanılan ilaçların hemen kesilmesi ve alternatif etkin profilaktik tedavinin başlanmasıdır. Bu oluşan baş ağrısının yanında NSAİ kullanımı özellikle

gastrointestinal sistemde önemli yan etkilere yol açabilir. Bunların içinde en önemlisi mide ülseri ve buna bağlı oluşan kanamadır. Uzun süreli kullanımda hipertansiyon, akut myokardinfarktüsü ve kronik böbrek yetmezliği ise önemli yan etkiler arasındadır. Triptanların kullanımına bağlı ise baş dönmesi, uyuşukluk, kas ağrıları, vazokonstrüksiyona sekonder göğüs ağrısı, hipertansiyon ve akut myokard infarktüsü gibi mortal yan etkiler görülebilir (46). Bu yan etki profiline bağlı olarak koroner arter hastalığı olan ve kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.



2.3 NRS AĞRI SKALASI

NRS Ağrı Skalası (Numeric Rating Scale), hastaların ağrı düzeylerini rakamsal olarak ifade etmesiyle ölçülen basit ve yaygın bir değerlendirme aracıdır. Bu skala, ağrıyı rakamsal olarak ölçmek ve tedavi sırasında ağrı takibini kolay bir şekilde yapabilmek amacıyla kullanılır.

Hastalardan ağrı şiddetini 0 ile 10 arasında bir rakamla ifade etmeleri istenir.

Rakamların karşılığı ağrı şiddetinin büyüklüğünü temsil eder.

- 0: Hiç ağrı yok
- 10: Dayanılmaz, en şiddetli ağrı

Avantajları:

- Kolay bir şekilde hasta tarafından rahatlıkla anlaşılır ve kullanılabilir.
- Tedavi öncesi ve sonrasında objektif olarak ağrı düzeylerini karşılaştırmak için kullanılabilir.
- Hızlı ve zaman alıcı değildir ve hemen sonuç verir.

Akut ve kronik ağrı değerlendirmesinde, ameliyat sonrası ağrı yönetiminde, fizik tedavi ve rehabilitasyon süreçlerinde, ağrı tedavisinin etkinliğini değerlendirmesinde kullanılabilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın yapılabilmesini uygun gören etik kurul onayı, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.04.2024 tarihinde alınmıştır (Karar no: HNEAH-KAEK 2024/KK/18). Çalışmamız için ClinicalTrials kaydı mevcut olup, kayıt numarası NCT06786650 şeklindedir.

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Araştırma çift kör randomize kontrollü bir çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEM

Çalışmamız T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne akut migren atakile başvuran hastalar üzerinde yapılmıştır. Bu kapsamda 15 Mayıs 2024 ile 15 Ekim 2024 tarihleri arasında Acil Tıp Kliniği'ne başvuran, dahil edilme kriterlerini sağlayan 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri

- . 18- 65 yaş aralığında olmak.
- Bilinen migren tanısına sahip olmak.
- Baş ağrısını açıklayacak sekonder nedenlerin acil serviste dışlanmış olması.
- Migren atak sırasında olup başvurudan önce migren tedavisine yönelik herhangi bir medikal tedavi almamış olmak.
- NRS skoru 5 ve üzeri olmak.

3.2.2. Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak.
- Gebe olmak veya emzirmekte olmak.
- Migren dışı nedenlere (sekonder) bağlı baş ağrısı ile acil servise başvurmuş olmak.
- Akut migren atağı ile başvurmuş olup başvuru öncesi 12 saat içinde migren tedavisine yönelik ilaç kullanmış olmak.
- Çalışmada kullanılacak ilaçlardan herhangi birine karşı allerji öyküsüne sahip olmak.
- Öyküsünde, çalışmada kullanılacak ilaçların kontrendike olduğu komorbiditelere sahip olmak.

3.2.3. Örneklem Büyüklüğü (Sample Size)

Sample size hesaplarırken farklı akut migren tedavisinde farklı medikal tedavilerin karşılaştırıldığı literatür esas alındı (69). NRS skorunun değerlendirildiği bu çalışmada, anlamlı istatistiksel sonuç alınan tedavi gruplarına ait ortalama NRS skorları 2.8 ve 4.7, SD ise 2.68 şeklinde hesaplanmıştı. Bu sonuçlar doğrultusunda yaptığımız sample size analizinde, her grupta 42 hasta olduğu durumda çalışmanın gücü 0,90 olarak hesaplanmıştır (Tip I hata= 0.05).

3.3. VERİLERİN ELDESİ

3.3.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları (hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, malignite-kanser, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik renal yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği, transplantasyon öyküsü) gibi demografik özellikleri kayıt altına alındı.

3.3.2. Vital Bulgular ve Laboratuvar Parametreleri

Hastaların yine acil servise başvurularına ait vital parametreleri (Glaskow koma skalası, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, kalp hızı, satürasyon, solunum sayısı kayıt altına alındı.

3.3.3. Tedavi Grupları ve NRS Ağrı Skorunun Değerlendirilmesi

. Çalışmaya dahil edilecek hastalar kapalı zarf yöntemi kullanılarak randomize edilecek ve iki hasta tedavi grubu oluşturulacaktır:

- Grup I: Akut migren atağına bağlı baş ağrısı nedeniyle acil servisimize başvuran hastalara intravenöz ibuprofen (400 mg) infüzyon 10 dakikada uygulandı.
- Grup II: Akut migren atağına bağlı baş ağrısı nedeniyle acil servisimize başvuran hastalara intravenöz tenoksikam (20 mg) 10 dakikada uygulandı.

Her iki tedavi grubunda körlüğü sağlamak için medikal tedaviler 100 mililitre serum fizyolojik içinde uygulanmıştır. Serumlar sorumlu araştırmacı tarafından hazırlanmış olup, kapalı zarfın üstünde yer alan numara ile numaralandırılmıştır. Böylece uygulayan personel ve hastanın tedaviye kör olması sağlanmıştır.

Her iki tedavi grubundaki hastaların ilk başvuru anında (N0) ve 30.dakikada (N1) 60.dakikada (N2) ve 120.dakikada (N3) NRS ağrı skoru ölçeklendirilmiş ve kayıt altına alınmıştır. NRS skorlarındaki sayısal değişiklikler hesaplanırken her bir ölçüm zamanındaki NRS'deki azalma Delta NRS olarak ifade edildi. Oransal azalmayı göstermek için NRS skorlarının her bir ölçüm zamanında başlangıca göre ne kadar değiştiği hesaplandı. Örneğin, N0 ve N1 için hesaplama yapılırken $(N0-N1/N0) \times 100$ formülü kullanıldı.

3.3.4. Hasta Sonlanımları

Çalışmamızın birincil sonlanım hedefi olan 'ağrının kesilmesi' yani 120 dakikanın sonunda elde edilen NRS skorunda, başlangıca göre %50'den fazla azalma görülmesi durumu olarak tanımlandı.

Çalışmamızın ikincil sonlanım hedefi olan tedavilerin güvenilirliklerini değerlendirme aşamasında, çalışma kapsamında verilen tedavilerle ilişkili gelişmiş olan yan etkiler incelendi ve kayıt altına alındı.

3.4. KARŞILAŞTIRMALAR

Çalışmamızda hastaların acil servis başvurularına ait vital parametreleri, ek hastalıkları, NRS başlangıç skoru, 30. 60. 120. Dakikalardaki NRS skoru ve klinik sonlanımdaki ağrı palyasyon ihtiyacı açısından karşılaştırıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

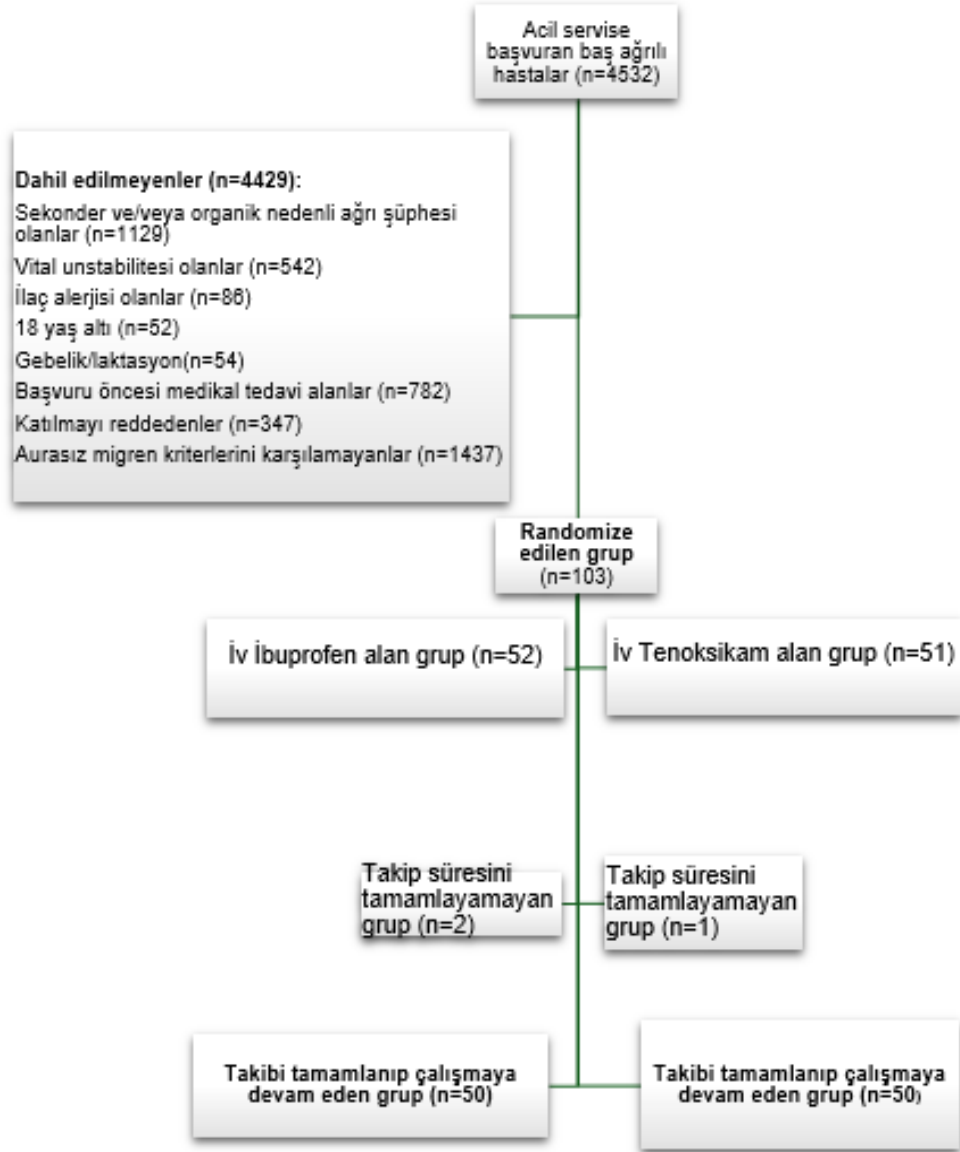
Çalışmada elde edilen veriler incelenirken analiz aşamasında Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Version 20.0) (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Yaş, vital bulgular, ağrı skorları gibi sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda normal dağılıma uygun olanlar ortalama±standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Cinsiyet, komorbid hastalıklar, migren atak özellikleri gibi kategorik değişkenler tanımlanırken sayısal değerler (n) ve yüzdelik (%) değerler kullanıldı. Bu çalışmada normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin tedavi gruplarına göre karşılaştırılmaları için Student t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin tedavi gruplarına göre dağılım oranları incelenirken Chi-square testi kullanıldı. Değişkenlere dair sonuçlar %95 güven aralığında (GA) ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p>0,05$ olarak kabul edildi. Tedavi gruplarına uygulanan ilaçlara ait birincil sonlanıma ulaşma sürelerini değerlendirmek için Kaplan-Meier survival analizi yapıldı.

3.6. SAMPLE SIZE ANALİZİ

Çalışmamıza dahil edilecek hasta sayısını hesaplarken, Rahimdel ve ark'ının yapmış olduğu randomize klinik çalışmayı esas aldık (70). Bu referans çalışmada IV sodyum valproik asit ile subkütansumatriptanın akut migren atağındaki etkinliği karşılaştırılmış olup, 1 saat sonundaki NRS skorlarının ortalamaları 4.29 ± 1.68 ile 5.62 ± 1.23 şeklinde hesaplanmıştı. Bu veriler esas alındığında, çalışmanın gücünü 0.90 iken çalışmamızda da kullanılarak olan sample size 94 olarak hesaplandı (Tip I hata oranı=0.01).

4. BULGULAR

Acil servise baş ağrısı nedeniyle başvuran hastalar çalışmaya uygunlukları açısından incelendi. Çalışmanın dışlanma kriterleri göz önünde bulundurulduktan sonra, 103 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu 103 hastadan 3 tanesi çalışmayı tamamlamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Ibuprofen tedavi grubunda 50, tenoksikam tedavi grubunda 50 hasta çalışmayı tamamlamış olup bu hastalara ait veriler incelendi. Oluşturulan CONSORT- Akış Şeması (Consolidated Standards of Reporting Trials) diyagramı Şekil 1'de gösterildi.



Şekil-1 Akış Şeması Diyagramı

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER VE TEMEL ÖZELLİKLER

Çalışmayı tamamlayan 100 hastanın ortalama yaşı 36.9 ± 12.3 (yaş aralığı:18–65) idi. Bu hastaların cinsiyetlere göre dağılımı 63 (%63,0) kadın ve 37 (%37,0) erkek şeklindeydi. Tedavi grupları arasında ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamış olup p değerleri sırasıyla 0.152 ve 0.300 olarak saptandı. Hastalara ait demografik özellikler, vital bulgular ve hastaların baş ağrısına dair klinik özellikler Tablo 1’de gösterildi. Çalışmamız randomize kontrollü olarak planlandığından tedavi gruplarındaki hastalara ait temel özellikler arasında dağılım sıklığı ve ortalamalar açısından farklılık olup olmadığı değerlendirildi. Tablo 1’de tanımlanmış olan veriler açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.005$).

Çalışmaya dahil edilen 100 hastada mevcut olan ait migren dışındaki komorbid hastalıklar incelenmiş olup en sık komorbid hastalığın 9 hastada saptanan hipertansiyon (%9,0) olduğu tespit edildi. Bunu sırasıyla 4 hastada diyabetes mellitus (%4,0) ve 2 hastada kardiyovasküler hastalıklar (%2,0) olarak saptandı. Tedavi grupları arasında komorbid hastalıkların varlığı ve dağılımı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.005$).

4.2. VİTAL PARAMETRELER

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait vital parametrelerin tedavi gruplarına göre dağılımı Tablo 1’de gösterildi. Çalışmadaki tüm hastaların ortalama sistolik kan basıncı 129.9 ± 12.0 , diyastolik kan basıncı 73.6 ± 10.3 , nabız sayısı 82.1 ± 10.6 , oksijen saturasyonu 98.4 ± 0.6 ve vücut sıcaklığı 36.2 ± 0.2 olarak hesaplandı. Tedavi grupları arasında ortalama vital bulguların dağılımı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.005$).

	Ibuprofen (n=50)	Tenoksikam (n=50)	<i>P,değeri</i>
Yaş (yıl), ortalama	35.2± 13.1	38.8 ± 11.4	0.152
Cinsiyet (Kadın), n (%)	29 (58.0)	34 (68.0)	0.300
Ailede migren öyküsü varlığı, n(%)	31 (62.0)	28 (56.0)	0.542
Bazal NRS (N0) skoru, ortalama	7.06 ± 1.30	8.84± 1.16	0.858
<i>Vital Parametreler</i>			
Sistolik kan basıncı, mmHg	129.7 ± 11.2	130.2 ± 12.9	0.836
Diyastolik kan basıncı, mmHg	75.6 ± 10.4	71.7 ± 9.9	0.054
Nabız, bpm	80.2 ± 10.0	84.0 ± 11.0	0.074
Oksijen saturasyonu, %	98.5 ± 0.5	98.3 ± 0.7	0.054
Vücut sıcaklığı, °C	36.2 ± 0.2	36.2 ± 0.2	0.770
<i>Ağrı özellikleri</i>			
Lokalizasyon, n (%)			
Tek taraflı	25 (50.0)	30 (60.0)	0.315
İki taraflı	25 (50.0)	20 (40.0)	
Ağrı süresi > 24 saat, n (%)	15 (30.0)	20 (40.0)	0.295
Atak sayısı ≥ 2, bir ay boyunca, n (%)	27 (54.0)	35 (73.0)	0.099

Tablo 3. Analjezik tedavi gruplarına göre, temel karakteristik özelliklerin dağılımı

4.3. HASTALARIN MEVCUT MİGREN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların mevcut migren hastalığı ile ilişkili olan özellikler incelendi. Tüm hastaları 59'unda (%59,0) migrene dair aile öyküsünün mevcut olduğu tespit edildi. Tedavi gruplar arasında migren aile öyküsü sıklığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.542$). Tüm hastaların migren atak sıklığı incelendiğinde, 38 hastada (%38,0) ayda 1 atak, 62 hastada (%62,0) ayda 2-4 atak mevcut olduğu tespit edildi. Atak sıklıklarının dağılım açısından tedavi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.099$) Hastaların migren ataklarına dair özellikler incelendi. Tüm hastaların 65'inde (%65,0) migre atak süresinin 4-23 saattir devam ettiği tespit edildi. 35 hastada ise (%35,0) migren atak süresinin 24 saatten daha uzun süredir devam etmekte olduğu görüldü. Tedavi grupları arasında migren atak sürelerinin dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.295$). Hastaların tümünde migren atak ağrısının lateralizasyonu değerlendirildi. 55 hastada (%55,0) unilateral, 45 hastada (%45,0) bilateral ağrıya neden olan bir atak paterni izlendi. Gruplar arasında ağrının lateralizasyonu açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.315$).

4.4. UYGULANAN MEDİKAL TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

Başvuru anındaki ortalama NRS değerleri tedavi gruplarına göre; 7.06 ± 1.30 (ibuprofen tedavi grubu) ve 7.52 ± 1.36 (tenoksikam tedavi grubu) şeklinde olup, bu değerler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.087$). Tedavi gruplarından her bir ölçüm zamanına elde edilen ortalama NRS değişikliklerini göstermek için Şekil 2 oluşturuldu. Delta NRS değerleri arasındaki ortalama farklar sırasıyla aşağıda belirtildi;

- N0 ile N1 için tedavi grupları arasındaki ortalama fark: 0.30 (%95 GA: -0.09-0.69, $p=0.130$)
- N0 ile N2 için tedavi grupları arasındaki ortalama fark: 0.54 (%95 GA: -0.03-1.11, $p=0.063$)

- N0 ile N3 için tedavi grupları arasındaki ortalama fark: 0.26 (%95GA:-0.36-0.88,p=0.403)

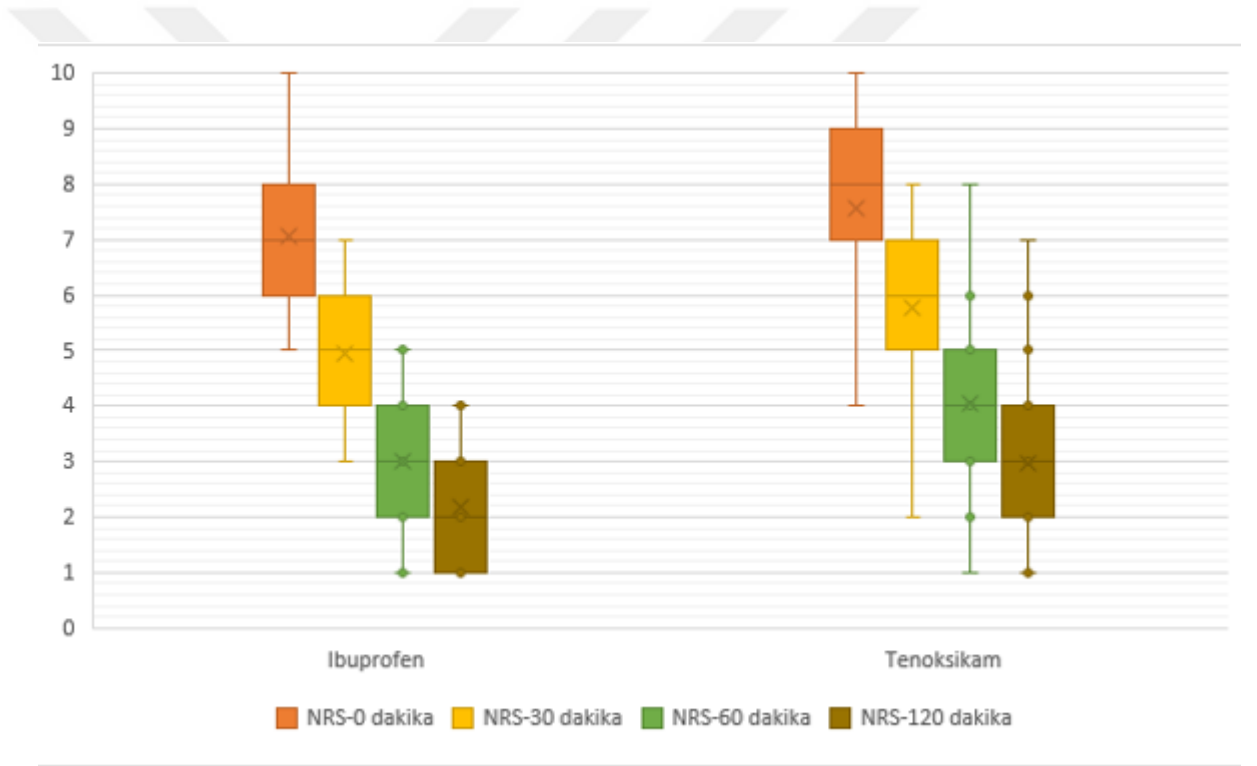
Bu sonuçlara bakıldığında; ibuprofen tedavi grubunda tedavi sonrası ortalama NRS azalması, her bir ölçüm zamanında tenoksikam grubuna oranla daha yüksek saptandı. Ancak tedavi grupları arasındaki bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. NRS değerlerindeki yüzdeler azalma oranlarını incelendi. Bu yüzdeler arasındaki ortalama farklar sırasıyla aşağıda belirtildi;

- N0 ile N1 için tedavi grupları arasındaki ortalama yüzde fark: 5.89 (%95 GA:0.93-10.86, p=0.021)
- N0 ile N2 için tedavi grupları arasındaki ortalama yüzde fark: 9.88 (%95 GA: 3.51-16.24, p=0.003)
- N0 ile N3 için tedavi grupları arasındaki ortalama yüzde fark: 7.09 (%95 GA : 1.08-13.11, p=0.021)

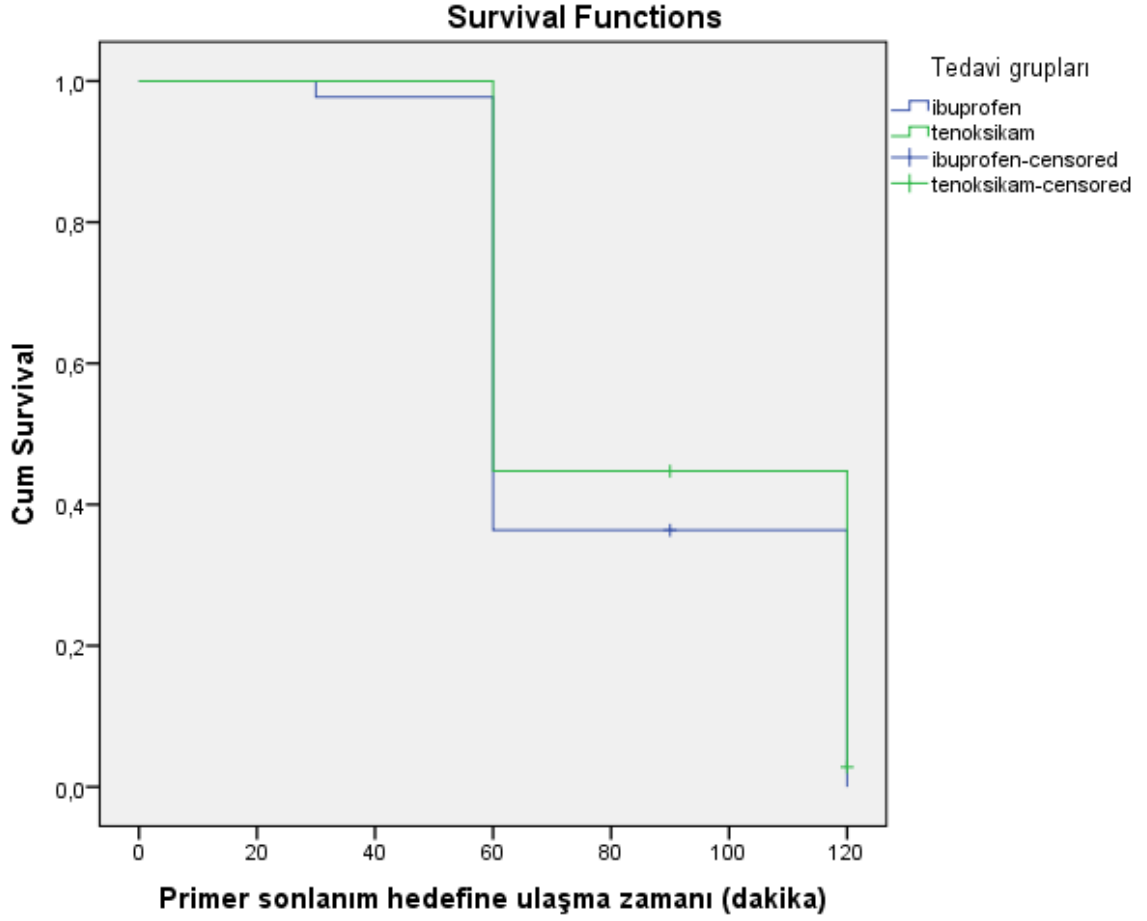
Çalışmamız boyunca izlenen tedavi gruplarındaki NRS skorlarındaki yüzdeler oransal azalmadeğerlendirildiğinde, ibuprofen tedavi grubundaki NRS azalmasının tenoksikam tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Bu anlamlılık düzeyinin özellikle N2 (60. Dakika) ölçüm zamanında daha fazla olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızın birincil sonlanım hedefi olan ‘ağrının kesilmesi’ yani 120 dakika sonunda NRS skorunda başlangıca göre %50’den fazla azalma görülmesi durumunun sağlandığı hasta sayısı 79 (%79,0) idi. Tedavi gruplarına göre ibuprofen grubunda 43 hastada (%86,0), tenoksikam grubunda 36 hastada (%72,0) birincil sonlanım hedefine ulaşılmış olduğu görüldü. Tedavi grupları arasında birincil sonlanım hedefine ulaşma

oranları açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.086$). Tedavi gruplarına göre NRS skor ölçüm zamanlarındaki sonlanım hedefine ulaşma oranlarını gösteren Kaplan-Meier curve Şekil 3’ de gösterildi. Log-rank testi tedavi grupları arasında ‘ağrı kesici’ etkinliğe ulaşma zamanları açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığını gösterdi (χ^2 value=1.12, ortalama: 83.780 ± 3.323 , %95 GA: 77.267-90.294; $p=0.290$).



Şekil 2. İbuprofen ile tenoksikam tedavilerinin 120 dakikalık çalışma sürecinde ölçülen ortalama NRS skorları üzerindeki etkinliği. Numerical Rating Scale (NRS).



Şekil 3. Tedavi gruplarında birincil sonlanım hedeflerine ulaşma zamanının incelendiği Kaplan-Meier sağkalım analizi sonuçlarını gösteren grafik

4.4.1 Kurtarıcı tedavi ihtiyacının incelenmesi

Çalışma süresince en az bir kere kurtarıcı analjezik tedaviye ihtiyaç duyan hastaların toplamsayısı 8 olup bu hastalardan 6'sı (%12,0) ibuprofen tedavi grubunda, 2'si (%4,1) tenoksikam grubundaydı. Bu hastaların dağılımı açısından tedavi grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.148$).

4.4.2 Adverse olayların incelenmesi

Çalışmamızda ilaca bağlı yan etki görülen hasta sayıları; ibuprofen tedavi grubunda bir hasta (enfeksiyon yerinde lokal ağrı ve hiperemi) ve tenoksikam tedavi grubunda iki hasta (bir hastada bulantı, bir hastada enjeksiyon yerinde yanma hissi) şeklinde idi. Bu açıdan gruplararası yan etki görülen hasta sayısı benzerdi. Hastaların hiçbirinde sistemik veya hayati tehdit oluşturan yan etki gözlenmedi.



5. TARTIŞMA

Baş ağrısı, acil servise başvuru nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Altta yatan nedenlerin hayati risk oluşturmaktan başlayıp migren gibi yaşam kalitesini düşüren hastalıklardan kaynaklanmasına kadar çok geniş bir yelpazede pek çok hastalık tablosunun semptomudur. Baş ağrısı, neden olan ciddi sekonder nedenler olmadığında bile tek başına hastaların yaşam kalitesini düşüren ve günlük hayattan izolasyona, iş gücü kaybına neden olan bir tablodur. Migren atağında hastalar sıklıkla en temel semptom olan baş ağrısının paplyasyonu için acil servise başvurmaktadır. Toplumsal sıklığı düşünüldüğünde, aslında acil servis başvurularının büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır. Kliniğimize de sıklıkla başvuran akut migren atağına bağlı baş ağrısı tablosundaki hastaları dahil ettiğimiz bu çalışmada amacımız, rutinde kullanmakta olduğumuz farklı medikal tedavilerin analjezik etkinliklerini incelemektir. Bu gereksinim ilaç etkinliğini araştıran randomize kontrollü çalışma sayısını giderek artmıştır (61).

Non-steroidal anti enflamatuar ilaçlar migren atağında bağlı baş ağrısının giderilmesine ilk basamak ilaçlar arasında olup hem kolay ulaşılabilir hem de etkin ilaçlardır. Özellikle günlük acil pratiğimizde kolay ulaşılıyor olmamız, sık kullandığımız için yan etkilere karşı deneyimli olmamız ve özellikle düşük maliyetli olmaları bu ilaç grubunu biz acil tıp klinisyenleri için de cazip hale getirmiştir. Bir NSAİ olan İbuprofenin migren atak tedavisinde etkinliğinin kanıt düzeyi A olarak tanımlanmıştır (62). Tenoksikam ise yine NSAİ grubu olması nedeniyle etkinliği bilinen ancak literatürdeki yan etki profili nedeniyle migren atak tedavisinde öncelikli konumda yer almayan bir ilaçtır. Acil serviste ağrı palyasyonu açısından sık kullanılsa da migren atak hastalarında aynı sıklıkla tercih edilmemektedir (63). Literatürde Tenoksikam'ın migren ataktakullanımıyla alakalı iki çalışma olup bunlardan Ruiz ve arkadaşlarının çalışmasında baş ağrısındakullanım sıklığının oranından bahsedilmiştir (64). En güncel çalışma olan

Duman ve arkadaşlarının çalışmasında ise Tenoksikam'intriptanlarla beraber kombine kullanımı ile izole kullanımı kıyaslanmıştır (63). Bizim çalışmamıza benzer bir şekilde İbuprofen ve Tenoksikam kıyası literatürte mevcut olmadığından mevcut çalışmamızın bu anlamda literatürdeki ilk çalışma olduğunu düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda iki tedavi grubu oluşturarak IV İbuprofen ve IV Tenoksikam'ın migren atak ilişkili baş ağrısındaki analjezik etkinliklerini, tedavi sürecinde ve bu ilaçların kullanımı ile ilişkili yan etkilerin varlığını ve sıklığını karşılaştırdık. Bu iki farklı medikal ajanın akut migren atağındaki analjezik etkinliklerini kıyaslamak amacıyla farklı ölçüm zamanlarındaki NRS skorlarını takip ettik. Ölçüm zamanları arasında NRS skorları açısından hem sayısal hem de oransal fark olup olmadığını inceledik. Ayrıca tedavi sonlanım hedeflerimizden biri de 120. dakikada NRS skorlarında %50 ve üstünde azalma olması durumuydu. Bu sonlanım, literatürde de 'ağrının kesilmesi' olarak tanımlanmaktadır. Analjezik etkinliğin yanı sıra uyguladığımız medikal ajanların güvenilirliğini incelemek de çalışmamızın ikincil hedefiydi. Güvenilirliği değerlendirmek için tedavi sürecinde ve sonunda gelişmiş olan yan etkileri, advers olayları değerlendirdik. Bu olayların ne olduğunu ve kaç hastada geliştiğini inceledik. Elde ettiğimiz veriler sonucunda İbuprofen ile Tenoksikamın analjezik etkinlikleri açısından bir ilacın diğerine üstün olduğunu düşündürecek bir farklılık saptamadık. Ayrıca her iki ilacın güvenilirliğinin benzer olduğunu tespit ettik.

Literatüre baktığımızda 2017 yılında Kevin Chu ve arkadaşlarının yaptığı kapsamlı çalışmada baş ağrısı başvurularının %23'ünün migrenin oluşturduğu ve bu başvuran hastaların yaş ortalamasının 39 olduğu belirtilmiştir. Baş ağrısıyla başvuran hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında ise ağırlıklı oranda (%62) kadın cinsiyet üstünlüğü tespit edilmişti (65). Bizim çalışmamızdaki verileri incelediğimizde literatüre benzer şekilde ortalama yaş 37 civarındaydı. Yaş aralığı açısından değerlendirildiğinde ise, hastaların çoğunluğu genç-orta yaş aralığında, komorbid hastalık sıklığı oldukça düşük olan iki grup oluşturmaktaydı. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların cinsiyetlere

göre dağılımını incelediğimizde yine literatüre uyumlu şekilde migren atağına bağlı baş ağrısı ile başvuran kadın sayısının, erkek sayısına oranla daha fazla olduğunu tespit ettik.

Migrenin kadınlardaki prevalansı erkeklere oranla 2-3 kat fazla olup bu oran ülkeden ülkeye değişebilmektedir (71). Ayrıca kadınlarda atak süresinin uzunluğu da erkeklere oranla fazladır (71). Bunun sebebi ise hormon dengesindeki düzensizlik ile ilişkilendirilmiştir (71).

Çalışmamızda hastaların geliş vital parametrelerine baktığımızda vital bulguların stabil olduğu gözlemlenmektedir. Hastaların genç olması, ek kronik hastalıklarının olmaması bu sonucu doğurmuştur. Geliş NRS skoru İbuprofen grubunda 7.06 ± 1.30 olup, Tenoksikam grubunda ise 8.84 ± 1.16 dir. Literatüre baktığımızda migren ile ilişkili NRS skoru çalışması olarak magnezyum, metoklopramid ve proklorperazini kıyaslayan Manar ve arkadaşlarının çalışmasında başlangıç NRS skorları 8-9 civarında olup çalışmamızdaki NRS başlangıç skoru literatürdeki çalışma ile benzerdir (57).

Çalışmamızda migren atağına bağlı baş ağrısı ile başvuran hastalarda ağrı lokalizasyonuna dair özellikler incelendiğinde baş ağrısının sıklıkla iki taraflı olduğu tespit edildi. Literatürde Dogruyol ve arkadaşlarının migren hastalarını değerlendirdiği çalışmasında, yine çalışmamıza benzer şekilde en sık ağrı lokalizasyonunun iki taraflı ağrı şeklinde tanımlanmış olduğu görülmektedir (53).

Literatürde Amerika'da yapılmış olan bir migren çalışmasında, migren atak sıklığı aydabirden az olanların oranı %36 iken 1-3 arası olanlar %38 ve daha sık olanların oranı ise %26 olarak bulunmuş olup bizim çalışmamızda bu oran literatürle uyumlu olarak İbuprofen grubundaki hastalar için %54, Tenoksikam grubundaki hastalar için %73 olarak tespit edilmiştir (41). Migren atakta ağrı süresi genellikle 4-72 saat aralığında olup çalışmamızda ağrı süresi 24 saatten uzun süren hasta oranı İbuprofen grubunda %30, Tenoksikam grubunda ise %40 olarak görüldü ve bu oran Olesen ve arkadaşlarının çalışmasındaki atak süreleri ile kıyaslandığında literatürle uyumlu bulunmuştur (49).

Çalışmamızda her iki tedavi grubuna ait başlangıç NRS skorları ile tedavi sonundaki NRS skorları arasındaki değişiklikler incelendiğinde; tedavi grupları tüm saatlere genel olarak baktığımızda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine çalışmamızın birincil sonlanım hedefi olan ‘ağrının kesilmesi’ yani 120 dakika sonunda NRS skorunda başlangıca göre %50’den fazla azalma görülmesi durumunun sağlandığı hasta sayısı açısından tedavi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Yapılan bir çalışmada çalışmamızla benzer dozda uygulanan İbuprofenin, migren atakta plaseboya oranla etkinliği değerlendirilmiş olup, plaseboya göre 2 saatlik değerlendirmede ağrı azalma oranları %57’ye karşı %25 olarak saptanmıştır (48). Bizim çalışmamızda da 2 saat sonra yapılan değerlendirmede NRS skorunda azalma göz önünde bulundurularak literatürle benzer oranda ağrıda azalma olduğu gözlemlendi (48).

İbuprofen grubunda Tenoksikam’la kıyaslandığında oransal olarak NRS skorlarında 30. 60. ve 120. dakikalarda daha fazla düşüş olmasına rağmen bu düşüş oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik. Bu bağlamda migren atağına bağlı baş ağrısının tedavisinde literatürde öncelikli önerilen ve etkinliği kanıtlanmış ilaçlar içerisinde İbuprofen yer almasına karşın literatürde etkinliği kanıtlanmamış Tenoksikam’ın İbuprofen’e benzer düzeyde etkinlik gösterdiğini ortaya koyduk (55). Ülkemizde acil servislere kolay temin edilebilen ve sık kullanılan Tenoksikam’ın diğer patolojilerde olduğu gibi migrende de kullanılabilceğini göstermiş olduk.

Migren atak tedavisinde kullanılacak doğru ilaç seçilirken etkinlik kadar önemli bir diğer faktör de ilacın güvenilirliği olmalıdır. Yapmış olduğumuz bu çalışmada, kullandığımız ilaçlarla ilişkili olabilecek ciddi bir sistemik yan etki ile karşılaşmamıştır. Ayrıca tespit ettiğimiz yan etkiler ciddi risk oluşturmayan lokal yan etkiler şeklinde olup, tedavi grupları arasında bu yan etkilerin sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatürde Turkcuer ve arkadaşları da akut migren atağında parasetamol ve deksketoprofenetkiniklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, çalışmamıza benzer şekilde ciddi yan etki ile

karşılaşmamışladıklarını ifade etmişlerdir (51). Her ne kadar literatürde Tenoksikamın migrendeki etkinliğini inceleyen çalışma mevcut olmasa da genel olarak baktığımızda NSAİ sınıfı ilaçlarla düzenlenmiş literatür çalışmalarında hastalarda ciddi sistemik yan etki ile karşılaşıldığı görülmektedir. Bu sonuçlardan yola çıkarak çalışmamızda karşılaştığımız yan etkiler ve sıklıklarının literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda tedavi etkinlik açısından takip edilen hastalarda ağrının palyasyonu anlamında klinik açıdan anlamlı farklılık olmaması, maliyet açısından İbuprofen'e oranla neredeyse yarı fiyatında olan Tenoksikam'ında daha kostefektif bir tedavi olarak tercih edilebilir olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda bütçe anlamında bir karşılaştırma yapılmamıştır, ancak elde ettiğimiz veriler sonucunda rutinde sıklıkla tercih ettiğimiz Tenoksikam'ın maliyet-etkinlik düşünüldüğünde daha olumlu bir seçenecek olarak düşünülmesi gerektiği sonucuna varmış bulunmaktayız.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan ilki, çalışmamızda placebo grubu yer almadığı için İbuprofen ve Tenoksikam'ınplaceboya üstün olup olmadığına dair verilere yer vermemiş olmamızdır. Ancak bunun temel nedeni, çalışmamızda etkinliğini karşılaştırdığımız medikal ajanların ikisinin de, analjezik etkinliği kanıtlanmış NSAİ ilaçlar olmasıdır. İkinci kısıtlılığımız ise acil servis başvurusundan önce analjezikkullanımı olan hastaları çalışma dışı bırakmış olmamızdır. Bilinen migren tanısı olan hastaların atak başladığı anda analjezik alma konusundaki sıklığı düşündüğünde bu olguların çalışma dışı bırakılmış olmasının bir bias oluşturabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı hastaların analjezik tedavi uygulanması sonrasındaki takip süresinin 2 saat ile sınırlandırılmış olmasıdır. Ülkemizdeki acil tıp kliniklerinin yoğunluğu göz önünde bulundurulduğunda hastaların uzun süreler acil serviste takibi zorlaşmaktadır. Tedavi gruplarının takip süreçlerinin 6 ile 8 saate kadar uzatılabildiği çalışmaların dizayn edilmesi ve gerçekleştirilmesi ile ilaçların etkinliklerinin daha uzun süreli karşılaştırılması sağlanabilir.

7. SONUÇ

Baş ağrısının eşlik ettiği migren atak sık acil servis başvurularından biri olup çalışmamızda acil servise baş ağrısı ile başvuran migren atak hastalarını İbuprofen ve Tenoksikam içerikli medikal tedavi kullanarak 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda değerlendirdik. Bu iki ilacın ağrı kesici etkinliğinin değerlendirilmesinde NRS skorunu kullandık. İki grup arasında 60. dakikada İbuprofenin anajezik etkinliğinin üstünlüğü dışında, diğer sonlanım zamanları açısından anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik. Çalışmamızın birincil sonlanım hedefi olan ‘ağrının kesilmesi’ yani 120 dakika sonunda NRS skorunda başlangıca göre %50’den fazla azalma görülmesi durumunun sağlandığı hasta sayısı 79 (%79,0) idi. Tedavi gruplarına göre ibuprofen grubunda 43 hastada (%86,0), tenoksikam grubunda 36 hastada (%72,0) birincil sonlanım hedefine ulaşılmış olduğu görüldü. Tedavi grupları arasında birincil sonlanım hedefine ulaşma oranları açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Sonuç olarak bu çalışmamız, bize migren atak tedavisinde ağrı semptomunun kesilmesinde literatürde yer alan İbuprofen’in etkinliği ile Tenoksikam’ın etkinliğinin benzer olduğunu göstermiştir. Acil servislere özellikle ülkemizde kolay ulaşılan ve maliyet etkin olan Tenoksikam’ın, migren atak tedavisinde hem etkin hem de güvenli bir tercih olarak kullanılabilir olduğu düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. (Epidemiology of migraine)

Lucy Simmonds¹, Dwij Mehta², SanjayCheema², Manjit Matharu² Affiliations Expand PMID: 38043969 DOI: [10.1016/B978-0-12-823356-6.00017-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823356-6.00017-2)

3. Ashina M, Hansen JM, Do TP ve ark. Migren ve trigeminovasküler sistem – 40 yıl ve devamı. Lancet Neurol 2019;18(8):795-804. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1)

4. Bolay H, Messlinger K, Duox M ve ark. Baş Ağrılarının Anatomisi, Baş Ağrılarının Patofizyolojisi. Ed. Ashina M, Geppetti P. Springer International Publishing, Switzerland. Page:1-31, 2015.

5. Bolay H, Vuralli D, Goadsby PJ. Aura ve baş ağrısı: translasyonel modellerde ilişkiler ve boşluklar. J Headache Pain 2019;20(1):94. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1042-8>

6. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K ve ark. Yeni migren tedavilerinin hedefi olarak CGRP – laboratuvar dan kliniğe başarılı translasyon. Nat Rev Neurol 2018;14(6):338-350. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>

7. Goadsby PJ, Holland PR. Güncelleme: migrenin patofizyolojisi. Neurol Clin 2019;37(4):651-671. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.008>

8. Pearl TA, Dumkrieger G, Chong CD ve ark. Auralı ve aurasız migrende duyusal hipersensitivite semptomları: Amerikan Migren Araştırmaları Kaydı'ndan alınan sonuçlar. Headache 2020;60(3):506-514. <https://doi.org/10.1111/head.13745>

9. Buse DC, Greisman JD, Baigi K ve ark. Migrenin ilerlemesi: sistematik değerlendirme. Headache 2019;59(3):306-338. <https://doi.org/10.1111/head.13459>

10. Gibson KF, Santos AD, Lund N ve ark. Küme baş ağrısının genetiği. Cephalalgia 2019;39(10):1298-1312. <https://doi.org/10.1177/0333102418815503>

- 11.Gormley P, Anttila V, Winsvold BS ve ark. 375,000 bireyin meta-analizinde tespit edilen 38 migren suseptibilite odağı. NatGenet 2016;48(8):856-866. <https://doi.org/10.1038/ng.3598>
- 12.Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T ve ark. Migrenin ve gerilim tipi baş ağrısının prevalansı 12 yıllık dönemde değişti mi? Danimarka popülasyonunda yürütölen araştırma. Eur J Epidemiol 2005;20(3):243-249. <https://doi.org/10.1007/s10654-004-6519-2>
- 13.Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T ve ark. Primer baş ağrısının insidansı: Danimarka'da gerçekleştirilen bir epidemiyolojik takip çalışması. Am J Epidemiol 2005;161(11):1066-1073. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi139>
- 14.Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T ve ark. Migrenin ve gerilim tipi baş ağrısının prognozu: popölasyona dayalı takip çalışması. Neurology 2005;23;65(4):580-585. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172918.74999.8a>
- 15.Marmura MJ. Epizodik migrenin tetikleyicileri, koyucuları ve öngöröcöleri. CurrPainHeadacheRep 2018;22(12):81. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0734-0>
- 16.Pellegrino AB, Davis-Martin RE, Houle TT ve ark. Primer baş ağrısı bozukluklarında algılanan tetikleyiciler: bir meta-analiz.
- 17.Cephalalgia 2018;38(6):1188-1198. <https://doi.org/10.1177/0333102417727535>
- 18.Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ ve ark. Migren ve gerilim tipi baş ağrısının küresel, bölgesel ve ulusal yükü, 1990–2016: 2016 Küresel Hastalık Yükü Çalışmasına yönelik sistematik analiz. Lancet Neurol 2018;17(11):954-976. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3)
- 19.Sutherland HG, Griffiths LR. Migrenin genetiği: migren bozukluklarının moleköler temeline yönelik içgörö. Headache 2017;57(4):537-569. <https://doi.org/10.1111/head.13053>

20. De Tommaso M, Ambrosini A, Brighina F, et al. Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nat Rev Neurol* 2014;10:144-155.
21. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: Continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016;139:1987–1993.
22. Dalkara T, Zervas NT, Moskowitz MA. From spreading depression to the trigeminovascular system. *NeuroSci* 2006;27 Suppl 2:S86-90.
23. Sanchez del R, Reuter U, Moskowitz MA. Central and peripheral mechanisms of migraine. *Funct Neurol* 2000;15 Suppl 3:157–162.
24. Edelmayer RM, Le LN, Yan J, et al. Activation of TRPA1 on dural afferents: A potential mechanism of headache pain. *Pain* 2012;153:1949-1958.
25. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2123-2132.
26. Levy D, Burstein R, Strassman AM. Mast cell involvement in the pathophysiology of migraine headache: A hypothesis. *Headache* 2006;46 Suppl 1:S13-18.
27. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, Tajti J, Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience* 2010;169:683-696.
28. Alvarez FJ, Morris HR, Priestley J V. Sub-populations of smaller diameter trigeminal primary afferent neurons defined by expression of calcitonin gene-related peptide and the cell surface oligosaccharide recognized by monoclonal antibody LA4. *J Neurocytol* 1991;20:716-731.
29. Li J, Vause C V, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide stimulation of nitric oxide synthesis and release from trigeminal ganglion glial cells. *Brain Res.* 2008;1196:22-3

30. Vause C V., Durham PL. Calcitonin gene-related peptide differentially regulates gene and protein expression in trigeminal gliacells: Findings from array analysis. *Neurosci Lett* 2010;473:163-167.
31. Messlinger K. The big CGRP flood -sources, sinks and signalling sites in the trigeminovascular system. *J Headache Pain* 2018;19:22.
32. Eftekhari S, Salvatore CA, Johansson S, Chen TB, Zeng Z, Edvinsson L. Localization of CGRP, CGRP receptor, PACAP and glutamate in trigeminal ganglion. Relation to the blood-brain barrier. *Brain Res* 2015;1600:93-109.
33. Ong JJY, de Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics* 2017;1-17.
34. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain* 2017;158:543-559.
35. Durham PL, Vause C V. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists in the treatment of migraine. *CNS Drugs* 2010;24:539-548.
36. Chem C. CGRP: A New Target for Migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;60:307-322.
37. Nosedà R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* 2013;154 Suppl 1:S44-53.
38. Bernstein C, Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: Perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol* 2012;8:89-99.
39. Nassini R, Materazzi S, Vriens J, et al. The 'headache tree' via umbellulone and TRPA1 activates the trigeminovascular system. *Brain* 2012;135:376-390.

40. Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of Meningeal Nociceptors by Cortical Spreading Depression: Implications for Migraine with Aura. *J Neurosci* 2010;30:8807-8814.
41. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study 2. *Headache* 2001; 41:646-57.
42. Shields KG, Goadsby PJ. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: A role in migraine? *Brain* 2005;128:86-97.
43. Boyer N, Signoret-Genest J, Artola A, Dallel R, Monconduit L. Propranolol treatment prevents chronic central sensitization induced by repeated dural stimulation. *Pain* 2017;158:2025-2034.
44. Wu W, Ye Q, Wang W, Yan LY, Wang Q, Xiao H, et al. Amitriptyline modulates calcium currents and intracellular calcium concentration in mouse trigeminal ganglion neurons. *Neurosci Lett* 2012;506:307-311.
45. Liang J, Liu X, Pan M, et al. Blockade of Nav1.8 currents in nociceptive trigeminal neurons contributes to anti-trigeminovascular nociceptive effect of Amitriptyline. *NeuroMolecular Med* 2014;16:308-321.
46. Goldberg MR, Sciberras D, De Smet M, et al. Influence of beta-adrenoceptor antagonists on the pharmacokinetics of rizatriptan, a 5-HT_{1B/1D} agonist: differential effects of propranolol, nadolol and metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:69-76.
47. Lionetto L, Borro M, Curto M, et al. Choosing the safest acute therapy during chronic migraine prophylactic treatment: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:399-406.

48. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Rabbie R, Derry S, Moore RA. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;2013(4):CD008039. doi: 10.1002/14651858.CD008039.pub3. PMID: 23633348
49. .Olesen J. SomeClinicalfeatures of theacutemigraineattack. An analysis of 750 patients. *Headache* 1978; 18:268-71
50. Do TP, Hvedstrup J, Schytz HW. Botulinumtoxin: A review of themode of action in migraine. *ActaNeurolScand*2018;137:442-451.
51. Turkcuer, I., Serinken, M., Eken, C., Yilmaz, A., Akdag, Ö., Uyanik, E., ... & Elicabuk, H. (2014). Intravenousparacetamolversusdexametoprolol in acutemigraineattack in theemergencydepartment: a randomisedclinicaltrial. *EmergMed* 31(3), 182-185
52. Burstein R, Zhang X, Levy D, Aoki KR, Brin MF. Selectiveinhibition of meningealnociceptorsbybotulinumneurotoxintype A: Therapeuticimplicationsformigraineandotherpains. *Cephalalgia*2014;34:853-869.
53. Dogruyol, S., Gur, S. T. A., Akbas, I., Kocak, M. B., Kocak, A. O., Ceylan, M., & Tekyol, D. (2022). Intravenousibuprofenversussodiumvalproate in acutemigraineattacks in theemergencydepartment: A randomizedclinicaltrial. *TheAmericanJournal of EmergencyMedicine*, 55, 126-132.).
54. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; QualityStandardsSubcommittee of theAmerican Academy of NeurologyandtheAmericanHeadacheSociety. Evidence-basedguidelineupdate: Pharmacologicstreatmentforepisodicmigraine prevention in adults: Report of theQualityStandardsSubcommittee of theAmerican Academy of NeurologyandtheAmericanHeadacheSociety. *Neurology*2012;78:1337-1345.
55. Acute Migraine Treatment in Adults. Becker WJ. *Headache.* 2015 Jun;55(6):778-93. doi: 10.1111/head.12550. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25877672

56. Loder E. Triptantherapy in migraine. N Engl J Med2010;363:63-70.
57. MagraineMagnesiumcomparedtoconventionaltherapyfortreatment of migrainesManar Kandil¹, SabrinJaber², DharatiDesai², StephanyNuñez Cruz², NadineLomotan², UzmaAhmad³, Michael Cirone³, JaxsonBurkins², Marc McDowell²Affiliations ExpandPMID: 33041146PMCID: [PMC7489225](#)DOI: [10.1016/j.ajem.2020.09.033](#)
58. HeadacheClassificationCommittee of the International HeadacheSociety (IHS) The International Classification of HeadacheDisorders, 3rd edition. Cephalalgia2018;38:1-211.
59. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N; International HeadacheSocietyClinicalTrialsSubcommitteemembers: Guidelinesforcontrolledtrials of drugs in migraine: Third edition. A guideforinvestigators. Cephalalgia2012;32:6-38.
60. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi; Başağrısı Özel Sayısı. 2018;11.
61. ONG, Jonathan Jia Yuan; DE FELICE, Milena. Migrainetreatment: currentacute medicationsandtheirpotentialmechanisms of action.Neurotherapeutics, 2018, 15.2: 274-290.).
62. Yuan H, Curran JG, Keith SW, Hopkins MM, SilbersteinSD.Headache. 2021 Oct;61(9):1432-1440. doi: 10.1111/head.14214. Epub 2021 Oct 3.PMID: 34601736
63. [Comparison of triptans, NSAID and combination in migraine attack treatment]. Duman T, Dede HÖ, ŞeydaoğluG.Agri. 2016 Jul;28(3):143-149. doi: 10.5505/agri.2015.00483.PMID: 27813032
64. Clinicalfeatures, diagnosisandtreatment of acuteprimaryheadaches at an emergencycenter: whyarewestillneglectingtheevidence?
Ruiz FB Jr, Santos MS, Siqueira HS, CottaUC.ArqNeuropsiquiatr. 2007 Dec;65(4B):1130-3. doi: 10.1590/s0004-282x2007000700007.PMID: 18345416

65. AcuteHeadachePresentationstotheEmergencyDepartment: A Statewide Cross-sectionalStudy. Chu KH, Howell TE, Keijzers G, Furyk JS, Eley RM, Kinnear FB, Thom O, Mahmoud I, Brown AF. *AcadEmergMed*. 2017 Jan;24(1):53-62. doi: 10.1111/acem.13062. PMID: 27473746
66. Global, regional, andnationalburden of neurological disorders, 1990-2016: a systematicanalysisforthe Global Burden of DiseaseStudy 2016. GBD 2016 NeurologyCollaborators. *LancetNeurol*. 2019 May;18(5):459-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30879893
67. Migraine. Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, Kurth T, Ayata C, Charles A, Ashina M, van den Maagdenberg AMJM, DodickDW. *NatRevDisPrimers*. 2022 Jan 13;8(1):2. doi: 10.1038/s41572-021-00328-4. PMID: 35027572 Review.
68. TheAmericanHeadacheSocietyConsensus Statement: Update on integratingnewmigrainetreatmentsintoclinicalpractice. Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of theAmericanHeadacheSociety. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-1039. doi: 10.1111/head.14153. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34160823
69. 1. Friedman BW, Garber L, Yoon A, et al. Randomizedtrial of IV valproatevs metoclopramidevs ketorolacforacutemigraine. *Neurology*. 2014;82:976-983.
70. Rahimdel, A., Mellat, A., Zeinali, A., Jafari, E., & Ayatollahi, P. (2014). ComparisonbetweenIntravenousSodiumValproateandSubcutaneousSumatriptanforTreatment of AcuteMigraineAttacks; Double-BlindRandomizedClinical Trial. *IranianJournal of MedicalSciences*, 39(2 Suppl), 171-177

71. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of
migraine Kjersti Grøtta Vetvik¹, E Anne

MacGregor² Affiliations Expand PMID: 27836433 DOI: [10.1016/S1474-4422\(16\)302939](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)302939)