

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE AKUT MİGREN ATAĞINA BAĞLI
BAŞAĞRISI TEDAVİSİNDE ORAL PARASETAMOL VE
ZOLMİTRİPTAN' IN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:
RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ
DR. CÜNEYT ARIKAN

DANIŞMAN
PROF.DR. İBRAHİM TÜRKÇÜER

DENİZLİ 2017

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE AKUT MİGREN ATAĞINA BAĞLI
BAŞAĞRISI TEDAVİSİNDE ORAL PARASETAMOL VE
ZOLMİTRİPTAN' IN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:
RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ
DR. CÜNEYT ARIKAN

DANIŞMAN
PROF.DR. İBRAHİM TÜRKÇÜER

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 16.12.2015 tarih,04 sayı ve 2015TPF039 numaralı kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ 2017

Prof. Dr. İbrahim TÜRKCÜER danışmanlığında Dr. Cüneyt ARIKAN tarafından yapılan “ACİL SERVİSTE AKUT MİGREN ATAĞINA BAĞLI BAŞAĞRISI TEDAVİSİNDE ORAL PARASETAMOL VE ZOLMİTRİPTAN’ IN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI” başlıklı tez çalışması 10/03/2017 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı’ nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. İbrahim TÜRKCÜER

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Atakan YILMAZ

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Bekir DAĞLI

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

/ /

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

Doç. Dr. Şahika Pınar AKYER

Doktora

Dekan Yardımcısı

TEŞEKKÜR

Çalışma süresince düşünce ve önerileri ile bu tezin hazırlanmasına büyük katkıda bulunan, bütün bilgi ve deneyimlerini bana aktarmaya çalıőan, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, değerli hocam Sayın Prof. Dr. İbrahim Türkçüer'e sonsuz teőekkürlerimi sunarım. Acil tıp ihtisas eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerini benimle paylaőan çok kıymetli hocalarım, Sayın Prof. Dr. Bülent Erdur'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Atakan Yılmaz'a, Sayın Uzm. Dr. Aykut Uyanık'a ve birlikte görev yapma onuruna eriőtığım tüm Pamukkale Üniversitesi acil servis çalıőanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın tüm zorluklarında bana her türlü desteği veren, bana güvenen, her zaman yanımda olduklarını hissettiren aileme ve hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu süreçte de bana sevgi, sabır ve sonsuz destekleriyle yanımda olan, tüm sıkıntılarımı paylaőan sevgili eőim Burcu' ya sonsuz teőekkürlerimi sunuyorum. Bu çalışma onlar olmadan var olamazdı.

Dr. Cüneyt ARIKAN

Denizli, 2017

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
GRAFİKLER DİZİNİ.....	X
ÖZET.....	XI
İNGİLİZCE ÖZET.....	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ.....	45
7. KAYNAKLAR.....	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

- 5HT_{1B-D}**: Serotonin Reseptörü 1B-D
- ABD**: Amerika Birleşik Devletleri
- ASA**: Asetil Salisilik Asit
- C2**: 2. Servikal Omurga
- CGRP**: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
- COX**: Siklooksijenaz
- dk**: dakika
- FDA**: Food and Drug Administration
- ICD**: Uluslararası Hastalık Sınıflaması
- IHS**: International Headache Society
- İM**: İntramüsküler
- İNH**: İnhaler
- İV**: İntravenöz
- kg**: kilogram
- mcg**: mikrogram
- mg**: miligram
- MAO**: Monoamin Oksidaz
- NRS**: Numeric Rating Skala
- NS**: Nazal Sprey
- NSAİİ**: Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar
- PAÜTF**: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
- PO**: Peroral
- PG**: Prostaglandin
- SC**: Subkutan
- SL**: Sublingual

SNRI: Seçici Nöradrenalin Gerilim İnhibitörü

SD: Standart Deviasyon

SSRI: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü

SSS: Santral Sinir Sistemi

TA: Tansiyon Arteryel

VAS: Visual Analog Skala

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

Şekil 1.Çalışma Akış Şeması

Şekil 2. Çalışmaya Alınan Hastaların Akış Şeması

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.Migreni Tetikleyen Faktörler

Tablo 2.IHS 2004 Sınıflama Sistemine Göre Migren Sınıflaması

Tablo 3. Aurasız Migren Kriterleri

Tablo 4. Migren Baş Ağrılı Tipik Aura Kriterleri

Tablo 5. Non - Migren Baş Ağrılı Tipik Aura Kriterleri

Tablo 6. Kronik Migren Kriterleri

Tablo 7. Migren Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Kanıt Düzeyleri

Tablo 8. Çalışmaya Dâhil Olma ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Tablo 9. Katılımcıların Özellikleri ve Vital Bulguları

Tablo 10. VAS Ağrı Skorunun Zamanla Değişimi

Tablo 11.NRS Ağrı Skorunun Zamanla Değişimi

Tablo 12. VAS ve NRS Ağrı Skorlarında 0-15., 0-30. Ve 0-60. Dakikalar Arasındaki Farkların Karşılaştırılması

Tablo 13. Metoklopramid Uygulanan Ve Uygulanmayan Hastaların VAS ve NRS Ağrı Skorlarının Zamanla Değişimi

Tablo 14.Metoklopramid ve Kurtarıcı Tedavi Kullanılan Hastalar

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. VAS Ağrı Skorunun Zamanla Değişimi

Grafik 2.NRS Ağrı Skorunun Zamanla Değişimi

Grafik 3.VAS Ağrı Skorunun Zamanla Değişimi

Grafik 4. NRS Ağrı Skorunun Zamanla Değişimi

ÖZET

Acil serviste akut migren atağına bağlı baş ağrısı tedavisinde oral parasetamol ve zolmitriptan' ın etkinliğinin karşılaştırılması:

Randomize kontrollü çalışma

Dr. Cüneyt ARIKAN

Migren, baş ağrısı ile karakterize, tekrarlayan ataklar şeklinde ortaya çıkan ve diğer ilişkili semptomların eşlik ettiği, kronik ve bazen de ilerleyici bir hastalıktır. Acil servise başvuran hastalar arasında en sık baş ağrısı sebebi ise migrendir.

Amacımız acil serviste akut migren atağına bağlı baş ağrısı tedavisinde oral parasetamol ve zolmitriptanın etkinliğinin karşılaştırmaktır.

Prospektif, randomize, kontrollü olarak tasarladığımız araştırmamız, etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak–Aralık 2016 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapıldı. Migren atağına bağlı baş ağrısı şikayeti ile başvuran toplam 200 hastayı dahil ettiğimiz çalışmamızda hastalar 2 gruba ayrıldı. 1. Gruba oral parasetamol, 2. gruba oral zolmitriptan uygulandı. Değerlendirme ölçeği olarak 100 mm' lik vizüel analog skala (VAS) ve numeric rating skala (NRS) kullanıldı.

Altmışınca dakika VAS skorlarındaki ortalama düşüş parasetamolde $61,2 \pm 17,5$ mm iken zolmitriptanda $59,2 \pm 19,3$ mm olarak ölçüldü ($p=276$). Altmışınca dakika NRS skorlarındaki ortalama düşüş ise parasetamolde $5,9 \pm 1,7$ puan, zolmitriptanda ise $5,7 \pm 2,0$ puan olarak ölçüldü ($p=0,127$).

Çalışmamızın sonucunda oral parasetamol ve zolmitriptanın akut aurasız migren atağına bağlı baş ağrısı tedavisinde benzer derecede etkili olduğu tespit edildi.

Oral yoldan kullanılan ilaçlar ile akut aurasız migren atakları kontrol altına alınabilir ve bu durum akut migren atağı ile acil servise başvuran hasta sayısını ve acil servise başvuran hastalarda iv girişim oranını önemli ölçüde azaltabilir.

Anahtar kelimeler: migren, parasetamol, zolmitriptan, acil servis

SUMMARY

Comparison of oral paracetamol and zolmitriptan efficacy in the treatment of acute migraine headache in emergency department: Randomize controlled trial

Dr. Cüneyt ARIKAN

Migraine is a chronic and sometimes progressive disorder, characterized by headache, recurrent episodes, and other associated symptoms. Migraine is the most common cause of headache among patients who applied to emergency services.

Our purpose is to compare the efficacy of oral paracetamol and zolmitriptan in the treatment of acute migraine headache in an emergency department.

A prospective, randomized, controlled research we have designed, after approval by the ethics committee; was performed between January and December 2016 in the Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine. In our study, which included a total of 200 patients presenting with a migraine headache complaint, the patients were divided into 2 groups. 1st group oral paracetamol, 2nd group oral zolmitriptan applied. A 100 mm visual analogue scale (VAS) and a numeric rating scale (NRS) were used as the evaluation scale.

The mean decrease in the sixtieth minute VAS scores was 61.2 ± 17.5 mm in paracetamol and 59.2 ± 19.3 mm in zolmitriptan ($p = 276$). The mean decrease in the 60th minute NRS scores was 5.9 ± 1.7 points in paracetamol and 5.7 ± 2.0 points in zolmitriptan ($p = 0,127$).

As a result of our study, it was determined that oral paracetamol and zolmitriptan were similarly effective in the treatment of acute migraine without aura headache.

Oral medications can be used to control attacks of acute migraine without aura, in this way the number of patients presenting emergency services with an acute migraine attack and the rate of iv intervention in patients presenting emergency services may be significantly reduced.

Key words; Migraine, paracetamol, zolmitriptan, emergency service

1.GİRİŞ

Migren, baş ağrısı ile karakterize, tekrarlayan ataklar şeklinde ortaya çıkan ve diğer ilişkili semptomların eşlik ettiği, kronik ve bazen de ilerleyici bir hastalıktır.(1)

Acil servise başvuran hastaların % 4 - 8' inin şikâyeti baş ağrısıdır (2). En sık baş ağrısı sebebi ise migrendir. Migren tedavisi, migren ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltmaya yönelik önleyici tedaviler içerebilir. Akut terapiler ise migren krizini önlemek için kullanılır (3). Acil serviste tedavinin amacı, en az istenmeyen yan etki ve acil servisten taburcu edildikten sonra tekrarlamayacak şekilde ağrıyı hızla dindirmektir(4). Migren konusunda henüz üzerinde uzlaşmış bir tedavi protokolü olmasa da kliniklerde çok sayıda değişik tedavi protokolleri uygulanmaktadır.

Parasetamol, diğer non steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) göre güvenli ve yan etki insidansı az olan bir ilaçtır. Parasetamolün analjezik ve antipiretik özelliklerinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, etkisini santral ve periferik yolla gösterdiği düşünülür. Parasetamol ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 5-10 dakika içinde gösterir. Doruk analjezik etkiye 1 saatte ulaşılır ve bu etki genellikle 4-6 saat sürer (5).

Son yıllarda geliştirilen ve kullanımını giderek artan sentetik triptan türevleride oral yoldan kullanılmaları ve hızlı etki başlangıçları sayesinde acil servislerde kullanılmaya uygun ilaçlar olarak gözükmektedir. Zolmitriptan, auralı ve aurasız migren atağı tedavisinde kullanılan sentetik triptamin türevi, selektif serotonin reseptör agonisti (5HT_{1B-D}) bir ilaçtır. Serotonin reseptörlerine tam agonist etki yaparak etki gösterirler. Parsiyel agonist etki yapan diğer ilaçlara göre (ergotamin ve dihidroergotamin) daha güvenli kabul edilirler. Farmakolojik etkisini migren etyolojisindeki nörolojik inflamasyon modeline göre trigeminovasküler sinir uçlarındaki inhibitör 5HT_{1B-D}reseptörlerini aktive ederek gösterir. (5).

Parasetamol tüm dünyada ve ülkemizde olduğu gibi bizim kliniğimizde de analjezik olarak yaygın kullanılan bir ilaç olsa da zolmitriptan henüz acil servisler için yeni bir ilaçtır. Bizim amacımız akut migren atağına bağlı baş ağrısının tedavisinde oral parasetamolün ve zolmitriptanın etkinliğini karşılaştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Migren, çoğunlukla otonom sinir sisteminde görülen birkaç belirtiyile bağlantılı olan, tekrarlayıcı, orta şiddette ve şiddetli baş ağrısı ile karakterize kronik bir rahatsızlıktır. Baş ağrısı genellikle yavaş başlangıçlıdır ve 4-72 saat sürer. Tipik olarak tek taraflı, zonklayıcı ve fiziksel aktivite ile artan bir ağrıdır. Baş ağrısına sıklıkla bulantı, kusma, ışık ve sese karşı hassasiyet eşlik eder (2). Migren hastalarının neredeyse üçte biri, yakın bir zamanda baş ağrısının meydana geleceğinin sinyalini veren geçici duyuşal, motor bozukluk, görme ya da konuşma kabiliyeti bozukluğu olan bir aura hisseder (6).

2.1. TARİHÇE

Hemikrania terimi ilk kez Bergamalı Galen (Galenus) tarafından kullanılmıştır ve migren kelime olarak buradan köken alır (7). Kelime Yunanca' da '*ήμικρανία*' - *hemikrania* - yarım kafatası, başın bir tarafındaki ağrı (*ήμι* - *hemi* - yarım ve *κρανίον* - *kranion* - kafatası) anlamındadır (8,9). Galen ayrıca ağrının beyin omurilik zarları ve kafadaki kan damarları nedeniyle ortaya çıktığını ileri sürmüştür (10). Migren ile ilgili ilk açıklamalar ise milâttan önce 1200 civarında Antik Mısır' da yazılmış olan Ebers Tıp Papirüsü' nde yer alır. (11) Milattan önce 200 yılında, Hipokrat Tıp Okulu' ndaki yazılar, görsel auranın baş ağrısından önce geldiği ve kusma yoluyla kısmi rahatlama sağlandığını tanımlamıştır. (10) William Harvey 17. yüzyılda, trepanasyonun (baş delgi ameliyatı) migrende bir tedavi yöntemi olarak kullanılmasını önermiştir (12).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Migren dünya genelinde insanların %10' undan fazlasını etkilemektedir.(13) Migren prevalansı coğrafik olarak farklılıklar gösterir, örneğin Asya kıtasında % 0,6 – 1,7 oranında görülürken, Avrupa ülkelerinde % 4 – 18, Kuzey Amerika' da % 6 - 18 arasındadır (1,14,15).Bu veriler yaşa göre büyük oranda değişiklik gösterir. Migren en yaygın olarak 15 ile 24 yaş arasında başlar, en sık 35 yaş ile 45 yaşlarında görülür (16). Ergenlik yıllarının ilk dönemlerinde migren erkekler arasında kızlara göre daha yaygındır. Yetişkinlik döneminde ise kadınlarda erkeklere göre iki ile üç kat daha fazla görülür. Migren her iki cinsiyette de en sık 25-55 yaşları arasında

görülür ve prevalansı sosyoekonomik durumu düşük olan bireylerde daha yüksektir (1).

Ülkemizde migren sıklığı görülme oranları Avrupa ülkeleri ile benzerlik göstermektedir. Türkiye’ de yapılan çok merkezli bir baş ağrısı epidemiyolojisi çalışmasında, 15–55 yaş grubunda migren prevalansı %16,4 bulunmuştur. Migren prevalansı cinsiyetler arasında incelendiğinde ise kadınlar için %21,8, erkekler için ise %10,9 olarak belirlenmiştir. Öğrenim düzeyi düşük, eşinden ayrılmış veya dul olanlarda migren daha yüksek oranlarda görülmüştür. Sosyoekonomik düzey, kırsal veya kent yerleşimli yaşam açısından ise migren prevalansı ülkemizde önemli farklılık göstermemektedir. Bölgesel olarak bakıldığında Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde migren prevalansı %11,4 - 14,7 arasında değişmekte iken, Ege, Akdeniz, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde ise ve %20,6 - %24 gibi daha yüksek değerlere ulaşmaktadır (17).

Migrende atak sıklığı değişkendir, yaşam boyu çok az olabileceği gibi haftada birkaç kez de olabilir. Ortalaması yaklaşık olarak ayda birdir (18,19).

2.3. PATOFİZYOLOJİ

Migren ağrıları beyin dokusunun bir tetikleyiciye karşı primer cevabıdır (2). Migrenin oluşum mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, nörovasküler bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (16).Başlıca teori, serebral korteksin uyarılabilirliğinin artması ve beyin sapındaki trigeminal çekirdekte bulunan ağrı nöronlarının anormal bir şekilde kontrol edilmesiyle ilişkilidir(20). Beyin parankimi yaygın olarak ağrıya duyarsızdır. Beynin büyük damar yapıları ve proksimal damarları ağrıya duyarlıdır. Proksimal damarlar trigeminal sinirin oftalmik dalı ile posterior fossa ise 2. servikal omurgadan (C2) çıkan spinal sinirlerle uyarılır. Trigemino vasküler aksonların uyarılması ile serebral kan damarlarını uyararak afferent C liflerinden depolanan nörojenik peptidler salınır. Salınan vazodilatör peptitler, endotelial hücreler, trombositler ve mast hücrelerini uyararak nörojenik inflamasyona neden olur (21). Nörojenik inflamasyonla salınan kininler siklooksijenaz (COX) üretimine neden olur. Siklooksijenazlar arakidonik asidi prostaglandinlere (PG)dönüştürür. Kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) ve prostaglandinler meningeal kan damarlarında vazodilatasyona ve çevre dokularda inflamasyona neden olurlar.

İnflamasyon sonrası oluşan ağrı sinyalleri trigeminal nükleus kaudalis seviyesinden merkeze doğru iletilir. Assendan sinyaller talamus ve kortekse yayılarak daha fazla nöronun etkilenmesine neden olurlar ve yolakları üzerindeki komşu otonomik nükleusları da aktive ederler. Bu duruma santral sensitizasyon denir ve klinikte allodini olarak karşımıza çıkar. Migren atağının en yoğun olduğu dönemde, santral sensitizasyonla ışık (fotofobi), ses (fonofobi), koku (osmofobi) ve dokunma (kutanöz allodini) rahatsız edicidir. Akut tedavinin amacı, atak başlangıcının 30 dakikası içinde gelişebilen santral sensitizasyonu önlemek ya da geri döndürebilmektir. Triptanlar ve ergotamin türevleri serotonin reseptörleri üzerinden CGRP salınımını engeller. NSAİİ' lar araziidonik asid yolağını sonlandırırılar. Böylece, periferik ağrı mekanizmaları standart akut tedavilerle durdurulabilir (22).

Migrenin ortaya çıkmasında hem çevresel hem de kalıtsal faktörlerin birlikte rol aldığı düşünölmektedir(23). Değişen hormon düzeyleri de migreni etkileyebilir. Migren ergenlik öncesi yaşlarda erkekleri kızlara göre biraz daha fazla etkiler, ancak erişkin yaşa gelindiğinde kadınları erkeklere göre iki üç kat daha fazla etkilemektedir (24,25). Migren eğilimi genellikle gebelik esnasında azalır (24). Migreni tetikleyen faktörlerTablo-1' de belirtilmiştir (21).

Tablo 1.Migreni Tetikleyen Faktörler

Alkol
Çikolata
Küflü peynir
Monosodyum Glutamat
Kafein
Kuruyemişler
Nitratlar
Duygusal stres
Hava ve mevsim değişiklikleri

Seyahat

Yükseğe rakıma çıkma

Uyku ve diyet değişikliği

Menstrüasyon

Ovulasyon

Hormon replasmanı

Güçlü ışık

Titreşen ışık

Kokular

Gürültü

2.4. SINIFLAMA

Tüm dünyada kullanılan ve genel kabul gören bir sınıflama tıbbın her dalı için çok önemlidir. Migren ilk olarak, 1887 yılında, Fransız kütüphaneci Louis Hyacinthe Thomas tarafından auralı migren (migraine ophthalmique) ve aurasız migren (migraine vulgaire) olarak iki türe ayrılmıştır (10).

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society - IHS) ise ilk olarak 1988 yılında baş ağrılarını sınıflamaya yönelik bir çalışma yapmıştır. Baş ağrısı tanısında bir standart oluşturan bu ilk sınıflama sistemi tüm dünyada kabul görmüş ve 2004 yılında da güncellenmiştir.

IHS sınıflama sisteminde baş ağrıları, primer baş ağrısı bozuklukları ve sekonder baş ağrısı bozuklukları olarak başlıca iki gruba ayrılmıştır. Primer baş ağrısı sınıflamasında altta yatan saptanabilir bir neden yoktur ve sınıflama semptomların özelliklerini esas alır. Sekonder baş ağrısı sınıflamasında ise baş ağrısı, beyin tümörü, inme veya metabolik bozukluk gibi bir başka hastalığa bağlıdır ve baş ağrısı etyolojik nedenlerine göre sınıflandırılmaktadır. IHS kriterleri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul görmüş ve bu sistemin ana hatları Uluslararası Hastalık Sınıflaması'na (ICD-10) da alınmıştır (26).

Tablo 2.IHS 2004 sınıflama sistemine göre Migren Sınıflaması

1. Aurasız migren
2. Auralı migren
 - Migren baş ağrılı aura
 - Migren olmayan başağrılı aura
 - Baş ağrısız aura
 - Ailesel hemiplejik migren
 - Sporadik hemiplejik migren
 - Baziler tip migren
3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları
 - Periyodik kusmalar
 - Abdominal migren
 - Çocukluk çağınıniyi huylu paroksizmal vertigosu
4. Retinal migren
5. Migren komplikasyonları
 - Kronik migren
 - Status migrenozus
 - Israrlı aura
 - Migrenöz infarkt
 - Migrenin tetiklediği nöbet
6. Olası migren
 - Olası aurasız migren
 - Olası auralı migren
 - Olası kronik migren

2.5. KLİNİK BELİRTİ VE SEMPTOMLAR

Migren denilince çoğu kez sadece ‘şiddetli baş ağrısı’ akla gelse de ağrı, migrenin sadece bir dönemini yansıtır. Migreni serebral fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen ve farklı dönemler içinde ortaya çıkan bir semptomlar kompleksi olarak değerlendirmek daha uygundur (26). Migrende klinik olarak dört aşama bulunur ve her hastada bu aşamaların tümünün yaşanması gerekmez(6).

2.5.1. Prodrom Dönemi

Migrenli kişilerin yaklaşık %60' ında prodromal ya da uyarıcı belirtiler meydana gelir (27,28). Genellikle ağrı ya da aura başlangıcından önceki iki saat ile iki gün arasında başlar (29). Prodromal dönemde değişken ruh hali, sinirlilik, depresyon ya da zindelik hissi, yorgunluk, bazı yiyecekleri çok isteme, gergin adaleler (özellikle boyunda), kabızlık ya da ishal ve kokulara ve gürültüye karşı hassasiyet gibi çok çeşitli belirtiler görülebilir (27). Bu belirtiler hem auralı migreni hem de aurasız migreni olan kişilerde meydana gelebilir (30).

2.5.2. Aura Dönemi

Aura, baş ağrısından önce ya da baş ağrısı esnasında meydana gelen geçici fokal nörolojik bir olaydır (28). Birkaç dakika içinde kademeli olarak ortaya çıkar ve genellikle 60 dakikadan daha kısa sürer (2). Semptomlar görsel, duyuşal ya da motor fonksiyonlarla ilgili olabilir ve birçok kişide birden fazla belirtiyile karşılaşılır. Görsel etkiler en yaygın olanıdır ve vakaların neredeyse %99' unda görülür ve yarısından fazlasında tek belirti olarak meydana gelir. Görme bozuklukları arasında kıvılcımlı skotom(görme alanında titreşen kısmı değişiklik alanı), hemianopsi ve bulanık görme sık görülen belirtilerdir (28). Duyuşal aura, auralı kişilerin yaklaşık %30-40'ında meydana gelir. Çoğunlukla üst ekstremitede tek taraflı bir karıncalanma başlar ve aynı taraftaki ağız-burun alanına doğru yayılır. Aura aşamasının diğer belirtileri konuşma bozukluklarını, etrafın dönmesini ve daha az yaygın olarak da motor sorunları içerebilir. Aura nadiren, ardışık olarak baş ağrısı olmadan da meydana gelir; buna sessiz migren denir (31).

2.5.3. Ağrı Dönemi

Baş ağrısı tipik olarak tek taraflı ve zonklayıcı karakterdedir. Fiziksel aktivite ile daha da şiddetlenebilir. Migren baş ağrısı çoğunlukla tek taraflı olmasına rağmen hastaların yaklaşık üçte birinde iki taraflı veya global baş ağrısı görülebilir. Çift taraflı ağrı özellikle aurasız migreni olan kişilerde yaygındır. Ağrı daha az yaygın olarak, esasen başın arka ya da üst kısmında meydana gelebilir (32). Yetişkinlerde ağrı genellikle 4 ila 72 saat arasında sürer; ancak erken çocukluk döneminde çoğunlukla 1 saatten daha az sürer (33). Ağrı dönemi kendi içinde ağrının başlaması, ağrı ve ağrının sonlanması şeklinde üç döneme ayrılır (26).

2.5.4. Postdrom Dönemi

Migrenin etkileri, ana baş ağrısı geçtikten sonraki birkaç gün devam edebilir. Bu duruma postdrom denir. Birçok kişi migrenin olduğu bölgede ağrı hissi ve bazı kişiler de baş ağrısının geçmesinden sonraki birkaç gün düşünce bozukluğu olduğunu bildirmiştir. Hasta kendini yorgun hissedebilir ve kafasında ağrı, kavrama güçlüğü, sindirim sistemi problemleri, ruh hali değişiklikleri ve güçsüzlük yaşayabilir (34).

2.6. TANI

Migren tanısı Uluslararası Baş Ağrısı Derneği' nin (International Headache Society) Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması' nda (International Classification of Headache Disorders Criteria For Migraine) belirlenen migren kriterlerine göre konur (6). Belirlenen kriterler şu şekildedir:

Tablo 3. Aurasız Migren Kriterleri

A. B ve D kriterlerini karşılayan 5 ya da daha fazla sayıda atak olması
B. 4 - 72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya başarısızca tedavi edilmiş)
C. Baş ağrısı aşağıdaki karakterlerden en az iki tanesine sahiptir <ul style="list-style-type: none">• Tek taraflı• Atımlı özellikte• Orta şiddette veya şiddetli ağrı yoğunluğu• Rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenme ya da rutin fiziksel aktiviteden uzak durmaya neden olma
D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birinin olması <ul style="list-style-type: none">• Bulantı ve/veya kusma;• Işık (fotofobi) ve sese (fonofobi) karşı hassasiyet
E. Baş ağrısının başka bir hastalıkla ilişkilendirilmemiş olması

Tablo 4. Migren Baş Ağrılı Tipik Aura Kriterleri

A. B - D kriterlerine uyan en az 2 atak

B.Aşağıdakilerden en az birini taşıyan aura görülür, ancak motor güçsüzlük görülmez: (not: bu durumda hemiplejik migren sözkonusudur)

- Pozitif belirtiler (titreşen ışıklar, spotlar, çizgiler) veya negatif belirtiler içeren (örn, görme kaybı) tam düzelen görsel semptomlar
- Pozitif belirtiler (örn, karıncalanma) ve/veya negatif belirtiler içeren (örn, uyuşma) tam düzelen duyuşsal semptomlar
- Tam düzelen disfazik konuşma bozukluğu

C.Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Homonim görsel semptomlar ve/veya unilateral duyuşsal semptomlar
- 5 dakika ya da daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura semptomu ve/veya 5 dakikadan uzun sürede görülen birbirini izleyen farklı aura semptomları
- Her bir semptom 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer

D.Aura sırasında veya takip eden 60 dakika içerisinde Aurasız

Migren Kriterleri'nden B - D'ye uyan baş ağrısı başlar

E.Baş ağrısının başka bir hastalıkla ilişkilendirilmemiş olması

Tablo 5.Non-Migren Baş Ağrılı Tipik Aura Kriterleri

Migren Başağrılı Tipik Aura Kriterleri'nden farkı 'D' maddesinde 'aura sırasında veya takip eden 60 dakika içerisinde Aurasız migren kriterlerinden B - D'ye uymayan baş ağrısı' olmasıdır.

Tablo 6. Kronik Migren Kriterleri

A.3 aydan fazla bir süre boyunca ayda 15 ya da daha fazla gün,Aurasız migren kriterlerinden C ve D'ye uyan başağrısı

B. Başka bir hastalıkla ilişkili değildir.

2.7. TEDAVİ

Migren tedavisi ile ilgili klinik tecrübe çok fazla olmasına rağmen üzerinde uzlaşmış standart olarak uygulanan bir tedavi protokolü henüz geliştirilememiştir.

Migrende temel olarak üç tedavi yaklaşımı kullanılmaktadır; tetikleyiciden uzak durulması, akut belirtilerin kontrol altına alınması ve farmakolojik açıdan önleme tedavisi (16). Acil servislerde uygulanan tedaviler genellikle akut belirtilerin kontrol altına alınmasına yöneliktir. İlaçların migren atağının erken dönemlerinde kullanıldığında daha fazla etkili olduğu görülmüştür(16).İlaçların gereğinden sık kullanılması, baş ağrılarının daha da şiddetlendiği ve daha sık görüldüğü aşırı ilaç kullanımına bağlı baş ağrısına yol açabilir (6).

Migren tedavisinde yaygın olarak kullanılan üç ilaç grubu vardır; analjezikler(NSAİİ, parasetamol, opioidler), triptanlar ve ergotaminler. Bu ilaçlara ek olarak intravenöz metoklopramid özellikle de acil servise başvuran hastalar için önerilmektedir (35). Migren tedavisinde yaygın olarak kullanılan bazı ilaçlar ve Amerikan Baş Ağrısı Derneği Kanıt Değerlendirmesi' ne (American Headache Society Evidence Assessment) göre kanıt düzeyleri tablo 7'de belirtilmiştir (3).

Tablo 7. Migren tedavisinde kullanılan ilaçlar ve kanıt düzeyleri

Kanıt Düzeyi - A	Kanıt Düzeyi - B	Kanıt Düzeyi - C
Parasetamol 1000 mg PO	*Klorpromazin 12.5 mg İV	*Ergotamin 1-2 mg PO
Zolmitriptan 2,5 - 5 mg PO - SL - NS	*Metoklopramid 10 mg İV	Valproik Asit 400 - 1000 mg İV
*Dihidroergotamin 1 mg / 2 mg İNH / İN	*Dihidroergotamin 1 mg İV - İM - SC	*Butorfanol 2 mg İM
Aspirin 500 mg PO	*Ergotamine / Kafein 1/100 mg PO	*Kodein 30 mg PO
İbuprofen 200 - 400 mg PO	*Flurbiprofen 100 mg PO	*Meperidin 75 mg İV
Naproksen 500 - 550 mg PO	Ketoprofen 100 mg PO	*Tramadol 100 mg İV
Diklofenak 50 - 100 mg PO	Ketorolak 30 / 60 mg İV / İM	Deksametazon 4-16 mg İV

Parasetamol / Aspirin / Kafein 500 / 500 / 130 mg PO	MgSO4 (Auralı Migren) 1-2 g İV	*Butalbital / Parasetamol / Kafein/ Kodein 50/325/ 40/30 mg PO
Sumatriptan / Naproksen 85/500 mg PO	*Kodein / Parasetamol 25/400 mg PO	*Lidokaine İN
Sumatriptan 25 - 100 mg PO 10 - 20 mg NS 4 - 6 mg SC	Tramadol / Parasetamol 75 / 650 mg PO	*Butalbital / Parasetamol / Kafein 50 / 325 / 40 mg PO

*2000 American Academy of Neurology kanıt değerlendirmesine dayanarak

Kanıt Düzeyi A: İlaçlar mevcut kanıtlara dayalı akut migren tedavisinde etkili olarak belirlenmiştir.

Kanıt Düzeyi B: İlaçlar mevcut kanıtlara dayalı akut migren tedavisinde muhtemelen etkilidir.

Kanıt Düzeyi C: İlaçlar mevcut kanıtlara dayalı akut migren tedavisinde etkili olabilir.

Parasetamolün insanlardaki analjezik ve antipiretik etkilerinden hangi mekanizmalarının sorumlu olduğu tam olarak anlaşılamamıştır (32). Bazı hücre tiplerinde PG-E2 sentezinin inhibisyonu gösterilebilsede (36), mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. Parasetamol birçok periferik immün yetkin ve inflamasyonlu hücrelerde prostaglandin sentezini inhibe etmez çünkü bu hücrelerdeki yüksek peroksit seviyeleri, parasetamol ile siklooksijenaz inhibisyonunu engeller (37,38). Bununla birlikte, mikroglia gibi sinir sisteminin immün yetkin hücrelerinde, parasetamol, PG-E2 sentezini asetil salisilik asit (ASA) kadar etkin şekilde azaltır (37,39). Mikroglialar periferik immün yetkin hücrelerden farklı olarak, parasetamolün siklooksijenaz antagonizmasını bloke etmeyen düşük peroksit düzeylerine sahiptir (32).

Parasetamol ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 15 -30 dakika içinde gösterir ve bu etki genellikle 3 - 4saat sürer. Parasetamol, çoğu vücut dokularına hızlı ve düzenli olarak dağılır. Plazma yarı ömrü 1.25 - 3 saattir.Parasetamol, yetişkinlerde başlıca iki majör hepatik yolla (glukuronik asit konjügasyonu ve sülfürik asit konjügasyonu) karaciğerde metabolize olur ve metabolitleri başlıca idrarla atılır. (5)

Amerikan Nöroloji Akademisi' nin 2000 yılı kanıt düzeyi değerlendirmesine göre (2000 American Academy of Neurology Evidence Review) oral 1000 mg parasetamolün akut migren tedavisinde kanıt düzeyi B kategorisindeydi. Kılavuzun yayınlanmasından sonra yapılan, aurasız migren tedavisinde parasetamol ve plasebonun karşılaştırıldığı Sınıf 1 çalışmalar ile parasetamolün akut aurasız migrende plaseboya karşı üstün olduğu gösterilmiş ve akut migren tedavisindeki kanıt düzeyi A olarak belirlenmiştir (3,40).

Yedi adet triptan grubu ilaç, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administration - FDA) tarafından onaylanmış olup, şu anda migrenin akut tedavisi için pazarlanmaktadır. Hepsi de yetişkinler için onaylanmıştır. Almotriptan oral tablet ve zolmitriptan nazal sprey adölesanlar (12-17 yaş) için, rizatriptan ise hem çocuk (6-12 yaş) hem de adölesanlar (12-17 yaş) için FDA onayı almıştır. Triptan sınıfı, olumlu yan etki profili ve nörovasküler özellikli etki mekanizması nedeniyle alternatiflere tercih edilmektedir(41, 42).

Triptanlar 5HT_{1B} ve 5HT_{1D} reseptörleri için yüksek afiniteye ve 5HT_{1F} reseptörlerine değişken afiniteye sahip serotonin reseptör agonistleridir. İleri sürülen etki mekanizması, kan damarlarının düz kas hücrelerindeki postsinaptik 5HT_{1B} reseptörlerini ve trigeminal sinir terminalleri ve dorsal boynuz nöronlarında presinaptik 5HT_{1D} reseptörlerine bağlanmalarıdır (33). Triptanlar ayrıca inen ağrı engelleyici sistemleri de kolaylaştırabilir (43,44).

Triptanlarla birlikte görülen en sık yan etkiler genelde 'triptan hissi' olarak adlandırılır. Bunlara göğüs, boğaz veya çenede basınç veya darlık, ekstremitelerde ağırlığı, myaljiler, yorgunluk dâhildir. Yüzde kızarıklık, pareteziler, baş dönmesi, asteni ve zihinsel bulanıklık da bazen farkedilir. Cilt hassasiyeti ve sinüs yanması veya tıkanıklığı nadirdir. Sumatriptanın SC formu için istenmeyen olay profili ayrıca lokal bölge reaksiyonlarını listelerken triptan burun spreylere hoş olmayan bir tatla ilişkilendirilebilir. Triptanların olumsuz etkileri oldukça yaygın olmasına rağmen, bu tolere edilebilirlik sorunları gerçek güvenlik endişeleri ile karıştırılmamalıdır. Triptanlar güvenli ilaçlardır (45). Ciddi vasküler olumsuz etkiler oldukça nadirdir. Triptanların sınıf olarak kontrendikasyonları, kardiyak iskemi, serebrovasküler veya periferik vasküler hastalık öyküsü, semptomları veya bulgularıdır. Bu ajanlar kan

basıncını artırmayacağından, kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalara verilmemelidir. Paketin içeriği, triptanların başka bir triptan veya ergot tipi bir ilaç alımından sonraki (ergotamin, dihidroergotamin, bromokriptin, pergolid, kabergolin, metiserjid ve diğerleri gibi) 24 saat içinde kullanılmamasını öneriyor. Triptanlar, hemiplejik veya basilar tip migrende kontrendike olarak FDA etiketli olup spesifik bileşenlere aşırı duyarlılığı olan veya ağır karaciğer yetmezliği olan hastalar tarafından kullanılmamalıdır (46). Serotonin mekanizmaları üzerindeki ortak etki göz önüne alındığında, bazı tartışmalar triptanların antidepresan ajanlarla birlikte reçete edilmesiyle ilişkili "serotonin sendromu" na yöneldi. FDA' ye göre bazı triptanların monoamin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir (46,47).

Teşhis konmuş migren kökenlilerin yarısından çoğu analjezik olarak reçetesiz NSAİİ kullanıyor ve vakaların %60' ında etkili oluyor (48,49).Çok sayıda NSAİİ çalışması yaklaşık 10 yıl veya daha erken dönemde gerçekleştirildi. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre NSAİİ'ler arasında akut migren için aspirin, ibuprofen, naproksen sodyum, tolfenamik asit, diklofenak, ketoprofen, piroksikam ve aspirin - parasetamol - kafein kombinasyonu etkinlik açısından en tutarlı kanıtların gösterildiği çalışmalar oldu (49,34). Bu ilaçlar arasında da en güçlü kanıtlar ibuprofen, naproksen, aspirin, aspirin- parasetamol - kafein ve diklofenakın çözünebilir versiyonu içindir (50, Sınıf I).

Aspirin, COX-1 ve COX-2' nin geri dönüşümsüz bir inhibitörü iken, NSAİİ' ler bu enzimlerin geri dönüşümlü inhibitörleridir. Selekoksisib, seçici bir COX-2 inhibitörüdür. PG-E2 sentezini inhibe eden NSAİİ' ler akut migren ataklarının tedavisinde etkili bulunmuştur (51, Sınıf I).

NSAİİ'lerin en sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem ile ilişkilidir. Dispepsi, abdominal yanma veya rahatsızlık ve diyare zaman zaman hastalar tarafından görülen yan etkilerdir. Seyrek şikâyetler arasında kolay morarma, kaşıntı veya döküntü bulunur ve bazı astımlı hastalar aşırı duyarlılık tepkisine sahiptir. Daha ciddi yan etkiler arasında gastrit veya özofajit, gastrointestinal kanama, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve bazen sürekli kullanımda kardiyovasküler hastalık riski bulunur. NSAİİ' lerin mutlak kontrendikasyonları, daha önce NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonu olanlar ve perioperatif dönemde koroner arter baypas greft

cerrahisi olanlara aittir. NSAİİ' ler, önemli kardiyovasküler hastalık, renal yetmezlik, gastrointestinal erozif bozukluklar ve kanama diyagnozu olanlar için uyarılar taşırlar. Varfarin alan hastalar NSAİİ'lerden kaçınmalıdır. Böbrek, karaciğer veya kardiyak fonksiyon bozukluğu olan herkese doz azaltımı ve kısa süre terapisi gereklidir. NSAİİ sınıfındaki tüm ilaçlar, yaşlılarda, 12 yaşından küçük çocuklarda, enfeksiyon, astım, alerjik bozukluklar veya hipertansiyonu olan hastalarda özel önlemler alınmasını gerektirir (46).

Ergot, Claviceps purpurea adlımantarın yaşam siklusunun sklerot döneminde oluşturduğu yapıya verilen addır.Ergot alkaloidleri serotonerjik, α -adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler üzerinde karmaşık etki gösterirler. Doza, koşullara ve etki yerine göre parsiyel agonist veya tam antagonist gibi hareket ederler.Ergot alkaloidlerinin serotonerjik nitelikteki büzücü etkisinde serotonin (5HT) türü (özellikle 5HT_{1B/D}) reseptörler rol oynar. Serotonin reseptörleri üzerindeki etkileri, parsiyel agonist niteliğindedir.Beyindeki nöronların ve ön hipofizdeki endokrin hücrelerin dopamin D₂ reseptörlerini aktive ederler; bu reseptörler üzerinde de parsiyel agonisttirler. Bu etkiye bağlı olarak kemoreseptör trigerzone stimülasyonu sonucu yüksek oranda bulantı, kusma yaparlar. Ergotamin tartaratın en önemli farmakolojik özelliği güçlü bir vazokonstriktör ilaç olmasıdır. Dihidroergotaminin vazokonstriktör etkisi, ergotamininki kadar güçlü değildir; bu ilaç venülleri, arteriyollere oranla çok daha fazla etkiler. (5)

Migrene karşı etkili olan ilaçlar akut krizlerin profilaksisi veya tedavisi için kullanılırlar.Ergotamin ve dihidroergotamin akut migren krizlerinin tedavisi için kullanılan ilaçlardır. Orta ve ağır şiddetteki migren ataklarında etkinlikleri hafif veya orta derecededir(5,52). Ergot alkaloidleri eğer aura döneminde alınırlarsa daha etkili olurlar. Kriz başladıktan sonra kullanıldığında ilacın baş ağrısını azaltma ve kısaltma şansı azalır.Migren krizi sırasında midenin boşalması yavaşladığı, geciktiği ve absorpsiyon azaldığı için, ağız yolundan verilen ilaçların etkinliği azalır; bu sakıncayı ortadan kaldırmak için ağızdan verilecek migren ilacından 30 dakika önce metoklopromid veya domperidon gibi gastrokinetik ilaç verilmesi tavsiye edilir.Metoklopramid,midenin boşalma süresini kısaltarak birlikte verilen ergotaminin etkisini çabuklaştırır, ayrıca bulantı ve kusmayı önler. (5)

Ergot alkaloidleri sıklıkla bulantı ve kusma yaparlar, buna diyare ve karın ağrısı eşlik edebilir. Yüksek dozda, konfüzyon hali ve bilinç kaybına neden olabilirler. Yaygın vazokonstriksiyon nedeniyle ekstremitelerde soğuma ve parestezi ve koroner kan akımında azalma oluştururlar. Nabızda hızlanma ve zayıflama yaparlar. Uzun süre kullanılmaları halinde kronik ergot zehirlenmesi (ergotizm) gelişebilir. Ergotizmin başlıca belirtileri ekstremitelerde uçlardan başlayan gangren ve santaral sinir sistemi (SSS) belirtileridir. Ergotizmin tedavisi için antidot olarak nitrogliserin infüzyonu uygulanır, sodyum nitroprusiyat da kullanılabilir. Periferik damar bozukluğu veya serebrovasküler hastalık olan hastalarda, karaciğer yetmezliği ve koroner kalp hastalığı olanlarda da kontraindikedirler. (5,52)

Opioid, vücutta morfin gibi etki gösteren kimyasal maddelerdir. Ana kullanım amaçları analjezidir. Bu ajanlar merkezi sinir sistemindeki ve gastrointestinal sistemdeki opioid reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Bu bağlanma sonucu hem istenen hem de istenmeyen etkiler oluşur. Rutin migren tedavisinde opioidlerin yeri yoktur. Tedavideki etkinliği minimaldir ve yeterli sayıda kontrollü çalışma bulunmamaktadır. En önemli endikasyonları, iskemik kalp hastalığı ve triptanların veya ergotamin türevlerinin kullanımının kontraindike olduğu durumlardır. Spesifik ilaçlara cevap vermeyen durumlarda nadiren kullanılır. Bağımlılık oluşturma potansiyeli yüksektir. Bulantı, kusma, baş dönmesi, hipotansiyon, konstipasyon, solunum depresyonu, sedasyon, konfüzyon ve kognitif bozukluk gibi yan etkiler yapabilir. Kafa travması olanlarda, gebelerde, respiratuvar, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılması kontraindikedir. (5,52)

2.7.1. İLAÇLAR

2.7.1.1. Parasetamol (Parol 500 mg Tablet)

İlaç Formülü: Parol tablet; her tablette 500 mg parasetamol içerir (53).

Farmakolojik Özellikleri: Parol Tablet aktif maddesi parasetamol, klinik olarak kanıtlanmış, analjezik ve antipiretik etkili bir ilaçtır. Hipotalamustaki termoregülasyon merkezi üzerindeki etkisi ile antipiretik etki gösterir. Parasetamol, prostaglandin sentezini önler. Gastrointestinal sistemden hızla absorbe olur. Parol, analjezik ve antipiretik etkilerini 15-30 dakikada ve 3-4 saat süreyle gösterir. Parasetamol, çoğu vücut dokularına hızlı ve düzenli olarak dağılır. Plazma yarı ömrü

1.25-3 saattir. Karaciğerde metabolize olur. Ağız yoluyla alınan parasetamol dozunun yaklaşık %85'i 24 saat içinde idrarda serbest ve konjuge parasetamol olarak itrah edilir.

Endikasyonları: Baş ve diş ağrıları, migren, dismenore, miyalji, nevralji, tüm müskuloskeletal ve tonsilektomi ağrılarında analjezik; soğuk algınlığı, influenza ve diğer bakteriyel ve viral enfeksiyonlar da ise hem analjezik hem de antipiretik etki gösterir.

Kontrendikasyonları: Parasetamole karşı aşırı duyarlılık ve karaciğer hastalıkları olan kişilerde kontrendikedir.

Uyarılar Ve Önlemler: Anemili veya kardiyak, pulmoner, renal ya da hepatik hastalıkları olan kişilerde doktor kontrolü olmadan kullanılmamalıdır. Analjezik ilaçlar doktora danışılmadan uzun süre kullanılmamalıdır. Karaciğeri etkileyen diğer ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda doktor önerisi ile kullanılmalıdır. 5 günden uzun süren ağrılarda, ateşi 39.5°C' den fazla olanlarda, 3 günden daha uzun süren ateşte ve tekrarlayan ateş vakalarında doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır. Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 gramı aşmaması gerekir. Hamilelikte dikkatli ve doktor kontrolü altında fayda-zarar ilişkisi göz önünde bulundurularak kullanılmalıdır. Parasetamol'un süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır.

Yan Etkiler: Parasetamol nadiren alerjik ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve makülopapüler döküntülere neden olabilir. Yine çok nadir olarak mide bulantısı görülebilir. Bu yan etkiler ilaç kesildiğinde ortadan kalkar. Uzun süreli kullanımda nadir olarak hemolitik anemi, trombositopenik purpura ve agranülositoz vakaları kaydedilmiştir.

İlaç Etkileşimleri Ve Diğer Etkileşimler: Tedavi dozunda etkileşim belirlenmemiştir. Yüksek dozda ve uzun süreli kullanımda antikoagülan ilaçların etkisini arttırmaktadır. Uzun süreli yüksek dozlarda kullanılan parasetamol, kumarin, indantoin türevleri ile fenotiazinlerle etkileşebilir, ürinez, 5- hidroksi-indol asetik testinde yanlış pozitif sonuç verebilir.

Kullanım Şekli Ve Dozu: Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde; 12yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerde tavsiye edilen Parol Tablet dozajı, gerekli oldukça her 4-6 saatte bir 500 mg -1 gr (1 -2 tablet)'dir. Maksimum günlük doz 6 tablettir. 6-12 yaş arası çocuklarda ise gerekli oldukça her 4-6 saatte bir 250 mg - 500 mg (1/2- 1 tablet)dir. Maksimum günlük doz 4 tablettir. Çocuklarda 4 saatten daha sık aralarla ve 24 saatte toplam 4 dozdan daha fazla verilmemelidir. 6 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

Doz Aşımı Ve Tedavisi: İlacın toksik dozlarda alımından sonraki 2-3 saat içinde bulantı, kusma, karın ağrıları oluşur. Methemoglobin, deri mukoza, parmak tırnaklarında siyanoz, akut aşırı doz veya yüksek dozların uzun süreli kullanımı karaciğer hasarı (parasetamol aşırı dozunda doza bağlı bir komplikasyondur. 12-48 saat içinde karaciğer enzimleri yükselebilir ve protrombin zamanı uzayabilir. Ancak klinik semptomlar dozun alınmasından 1-6 gün sonrasına kadar görülmeyebilir.10 g'ın üzerinde alan yetişkinlerde toksisite görülmesi muhtemeldir), SSS stimülasyonu, daha sonra depresyon, stupor, hipotermi, çabuk soluma, düzensiz hızlı ve zayıf nabız, düşük kan basıncı, dolaşım yetmezliği, koma, hepatik nekroz, sarılık, geçici azotemi, renal tübüler nekroz, hipoglisemi, metabolik asidoz, serebral ödem görülebilir. İlaç henüz alınmışsa, ipeka şurup ile kusturma veya gastrik aspirasyon ve lavaj yapılmalıdır. Antidot olarak 16 saat içinde asetil sistein verilmelidir. Aktif kömür ve toz katartikler, oral verilen asetil sisteinin absorpsiyonunu azaltabileceğinden bu maddelerin uygulanmasından kaçınılmalıdır. Hemodiyaliz, hemoperfüzyon yapılabilir. Peritoneal diyaliz etkisizdir.

2.7.2. Zolmitriptan (Zomig 2.5 mg Tablet)

İlaç Formülü: Her tablette 2.5 mg zolmitriptana ek olarak anhidr laktoz, mikrokristalin selüloz, sodyum nişasta glikolat, magnezyum stearat, sarı renk konsantresi OY-22906 (Opadry), polietilen glikol 8000 bulunur (54).

Faamakolojik Özellikleri: Zomig, 5HT1 agonistleri olarak adlandırılan ilaç sınıfına ait bir ilaçtır. Bu grup ilaçlar migren atağı sırasında beynin migrenle ilgili bölgesi üzerinde etkilidir.

Endikasyonları: Migren ataklarının tedavisinde kullanılır. Zomig, migren atağı görüldüğü zaman kullanılan bir ilaçtır. Migren atağının oluşmasını önlemek için kullanılmaz.

Kontraendikasyonları:

1. Etkin madde zolmitriptan veya Zomig' in içeriğinde bulunan yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı alerjiniz varsa,
2. Kontrol altına alınması zor olan yüksek tansiyonunuz varsa,
3. İskemik veya koroner kalp hastalığınız (kalp arterlerinde zayıf kan akımı) varsa,
4. Prinzmetal angina denen belirli bir tip göğüs ağrınız varsa,
5. Bir, iki gün içinde düzelen felç geçirdiyseniz veya felce benzer belirtileriniz olduysa (geçici iskemik atak),
6. Migren tedavisi için 5HT1 grubu ilaçlardan herhangi başka bir ilaç veya ergotamin veya ergotamin türevi bir ilaç kullanıyorsanız,
7. Hemiplejik, baziller veya oftalmoplejik migren tanısı konmuşsa

Zomig' i kullanmayınız.

Uyarılar ve Önlemler:

1. Beyin kanaması, felç geçirdiyseniz veya hipertansiyon (yüksek tansiyon) şikâyetiniz olduysa,
2. Anjina, miyokard enfarktüsü (kalp krizi) gibi kalbinizle ilgili problemleriniz varsa,
3. Daha önce size kalp hastalığı riskinizin yüksek olduğu söylendiyse,
4. Wolf-Parkinson-White Sendromu (özel bir tip anormal kalp ritmi) denen bir hastalığınız olduğu söylendiyse,
5. Karaciğerinizle ilgili problemleriniz varsa,
6. Daha önce zolmitriptana karşı alerjiniz olduysa,

7. Moklobemid gibi MAO-A inhibitörleri olarak isimlendirilen ilaçlar, Fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin gibi SSRI (selektif serotonin geri alım inhibitörleri) veya venlafaksin, duloksetin gibi SNRI (serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri) olarak isimlendirilen ilaçlardan kullanıyorsanız,

8. Simetidin (hazımsızlık veya mide ülseri tedavisi için), Kinolon grubu antibiyotik (siprofloksasin gibi), St John bitkisi (Hypericum perforatum) gibi bitkisel ilaçlar kullanıyorsanız,Zomig'i dikkatli kullanınız.

Zomig yiyeceklerden etkilenmez. Hamilelikte Zomig kullanımının zararlı olup olmadığı bilinmemektedir. İlacın anne sütüne geçişi konusunda herhangi bir bilgi olmadığından, emziren kadınlarda kullanılması durumunda dikkatli olmak gerekir. Zomig' in araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmez. Buna rağmen uyku hali görülebileceğinden dikkatli olmak gerekir. Eğer daha önceden doktorunuz tarafından bazı şekerlere karşı tahammülsüzlük (intolerans) olduğu söylenmişse Zomig almadan önce doktorunuzla temasa geçiniz.

Kullanım Şekli Ve Dozu: Migren atağının başladığını hissettiğiniz zaman alacağınız normal doz 1 tablettir. İlacınız, migren atağınız sırasında ne zaman alınırsa alınsın aynı derecede etlidir; ancak yine de Zomig' i migren atağınız başladıktan sonra mümkün olduğunca erken alınız. İki saat sonra migreniniz geçmediyse 1 tablet daha alabilirsiniz. 24 saat içinde alacağınız Zomig miktarı 10 mg'ı (4 tablet) geçmemelidir. Zomig tablet sadece ağızdan kullanım içindir. Tabletlerinizi bütün olarak, bir miktar suyla yutunuz. Zomig 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaz. 12-17 yaş arasındaki hastalarda kullanım ile ilgili yeterli deneyim yoktur. 65 yaş üzeri hastalarda Zomig' in güvenlik ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Eğer orta şiddetli veya ciddi karaciğer yetmezliğiniz varsa 24 saatte en fazla 5 mg (2 tablet) Zomig kullanınız. Zomig'den kullanmanız gerekenden fazlasını kullanmışsanız derhal bir doktor veya eczacı ile konuşunuz. Zomig'i kullanmayı unutursanız unutulmuş dozları dengelemek için çift doz almayınız.

Yan Etkiler: Tüm ilaçlar gibi, Zomig' in içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir. Anafilaksi, aşırı duyarlılık reaksiyonları, ağız, dudaklar,

dil ve boğaz şişmesi gibi alerjik reaksiyonlar seyrek görülen yan etkilerdir (<1/1000). Anjina (şiddetli göğüs ağrısı), kalp spazmı, kalp krizi, kanlı ishal, mide - barsak sistemi ve dalak damarlarında spazm ile birlikte enfarktüs olasılığı(şiddetli karın ağrısı) gibi çok ciddi yan etkilerin hepsi oldukça seyrek görülür (<1/10000). Baş dönmesi, baş ağrısı, ciltte hassasiyetin artması, el ve ayak parmaklarında karıncalanma, uyuklama, sıcaklık hissi, çarpıntı (düzensiz kalp atışı), karın ağrısı, ağız kuruluğu, bulantı, kusma, kas zayıflığı, kaslarda ağrı veya sızı, halsizlik, güçsüzlük, boğazda, boyunda, göğüste, kollarda veya bacaklarda ağırlık, sıkışma, ağrı veya baskı hissetme gibi yan etkiler daha yaygın görülebilir (<1/10). Taşikardi (kalp hızında artış), tansiyonun geçici olarak artması, idrar miktarı ve sıklığında artış, acil idrar yapma hissi, ciltte döküntülü kızarıklıklar, ürtiker (kurdeşen), gibi hafif yan etkiler daha seyrek görülür (<1/100).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PLANI

Bu çalışma akut aurasız migren atağına bağlı baş ağrısı tedavisinde oral parasetamol ve zolmitriptanın etkinliğini karşılaştırmak amacıyla randomize ve prospektif olarak yapıldı.

Çalışmaya, acil servise baş ağrısı şikâyeti ile başvuran hastalar arasından, IHS Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması'nda (International Classification of Headache Disorders Criteria For Migraine) belirlenen migren kriterlerine göre, akut aurasız migren baş ağrısı teşhisi alan, çalışmaya dâhil olma kriterlerini karşılayan ve çalışmamıza katılmaya gönüllü olan hastalar alındı. Çalışmaya katılmak için yazılı onamı alınan hastalar randomizasyon sonrası sıradaki çalışma numarasına göre tedavi gruplarından birisine atandı.

Tedavi Grupları:

1. Grup: Oral Parasetamol (1000 mg) (Parol Tablet 500 mg 2 adet)
2. Grup: Oral Zolmitriptan (2.5 mg) (Zomig Tablet 2.5 mg)

Hastalar acil serviste monitörlü gözlem birimine alınarak monitörize edildi. İlaçlar belirtilen dozlarda oral yoldan verildikten sonra 0, 15, 30 ve 60. dakikalarda hastaların ağrı skorları Vizüel Analog Skala (VAS) ve Numeric Rating Skala (NRS) ile değerlendirildi, hastaların vital bulguları ve olası yan etkileri takip edildi. Mide bulantısı şikâyeti olan hastalara ise oral tedaviye ek olarak 150 cc serum fizyolojik içerisinde 10 mg metoklopramid intravenöz olarak 15 dakikalık yavaş infüzyon şeklinde uygulandı. Çalışma 60. dakikada sonlandırıldı ve ağrısı devam eden hastalara kurtarıcı tedavi olarak fentanil 1 mcg/kg dozunda intravenöz yavaş infüzyon şeklinde uygulandı.

3.2. ÇALIŞMA EVRENİ

Çalışmamız, Pamukkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (17.06.2015 tarih ve 57051259-020/35149 sayılı) ile T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Klinik Araştırmalar Şube Müdürlüğü'nden (21.10.2015 tarih ve 93189304-514-04-01 sayılı) onay aldıktan sonra 11.01.2016 ile 03.12.2016

tarihleri arasındaki yaklaşık 11 aylık dönemde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (PAÜTF) Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapıldı. Yılda yaklaşık 95.000 hasta kapasiteli acil servisimiz içinde araştırmayı 24 saat doğrudan kontrol edecek araştırma görevlisi ve / veya öğretim görevlisi bulundu.

3.3. HASTALARIN SEÇİMİ

Çalışmamıza acil servise akut aurasız migren atağına bağlı baş ağrısıyla başvuran; çalışmaya katılmayı kabul eden, aydınlatılmış onam verebilen ve dâhil olma kriterlerini taşıyan 18-65 yaş arası hastalar dâhil edildi. Çalışmaya katılması sakıncalı olabilecek hastaların belirlenmesi için de çalışmayadâhil etmeme kriterleri belirlendi. Çalışmaya dâhil olma kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 200 hasta (100 Hasta Parasetamol Grubu – 100 Hasta Zolmitriptan Grubu) çalışmaya alındı.

Tablo 8. Çalışmaya dâhil olma ve çalışmadan dışlama kriterleri

<p>Çalışmaya Dâhil Olma Kriterleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Akut aurasız migren atağına bağlı baş ağrısı• 18 – 65 Yaş arası hastalar• Çalışmaya katılmayı kabul ederek yazılı onamı alınan hastalar <p>Çalışmadan Dışlama Kriterleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler• 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olan hastalar• Son 6 saat içinde analjezik ilaç kullananlar• Son 24 saat içinde ergotamin türevi ilaç kullananlar• Gebeler ve laktasyon dönemindeki kadın hastalar• Doğum kontrol yöntemi kullanmayan ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar• Çalışmada kullanılan ilaçlara alerjisi olanlar• Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar• Renal transplantasyonlu hastalar• Karaciğer, böbrek, kardiyak ve pulmoner yetmezliği hastalılar

- Kan basıncı kontrol altında olmayan hipertansiyon hastaları
- Serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalar
- İskemik kalp hastalığı öyküsü olanlar veya koroner spazm/printzmetal angina vakaları
- Wolff-Parkinson-White sendromu veya kalpteki aksesuar ileti yollarına eşlik eden aritmileri olan hastalar
- Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalar
- Diğer sistemik hastalıkları olanlar,
- Vizüel Analog Skala (VAS) ağrı skoru 50 mm' nin altında olan hastalar
- Okuma yazma bilmeyenler ve görme problemi olan hastalar

Çalışma esnasında ilaçlarla ilişkili herhangi bir yan etki (uygulama yeri reaksiyonu, deri üzerinde oluşan kızarıklık,döküntü, kaşıntı,yüzde kızarıklık,eritem, ürtiker, kurdeşen, göğüs ağrısı, nefes darlığı, mide yanması, mide ağrısı, bulantı, kusma, göz kararması, somnolans, başağrısı, baş dönmesi, asteni, kas ağrısı, parestezi, dizestezi, ağız kuruluğu) gözlemlendiğinde çalışma derhal sonlandırıldı. Çalışması sonlandırılan ve çalışma esnasında kendi isteği ile çalışmayı yarım bırakan hastaların verileri istatistikî analize dâhil edilmedi.

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya alınan hastalara ait bilgiler ve veriler çalışma veri formunda toplandı. Akut aurasız migren baş ağrısınıdeğerlendirmek için 0-100 mm'lik VAS ölçeği kullanıldı. VAS; ölçülü yatay veya dikey bir çizgiden oluşup sıklıkla iki ucunda 'semptom yok veya şiddetli semptom var' şeklinde tanımlar taşır. Hastaya semptomun şiddetine uygun olarak çizgi üzerinde bir noktayı çizmesi söylenir. İşaretin yeri semptomun şiddetinin ölçümüne olanak sağlar. İşlem öncesi ve sürecinde çalışma için hazırlanmış olan değerlendirme formundaki VAS işaretlemeleri hastanın kendisi tarafından ve bir önceki işaret yerine bakılmaksızın yapıldı. Ayrıca hastaların NRS ölçeğinde ağrılarını 0-10 arasında değerlendirilmeleri istendi. Yine aynı form üzerine uygulanan ilaç numarası ile hastaların dosya

numaraları, yaşları, cinsiyetleri, tedaviyi uygulayan sağlık ekibinin bilgileri, uygulama tarihleri kaydedildi.

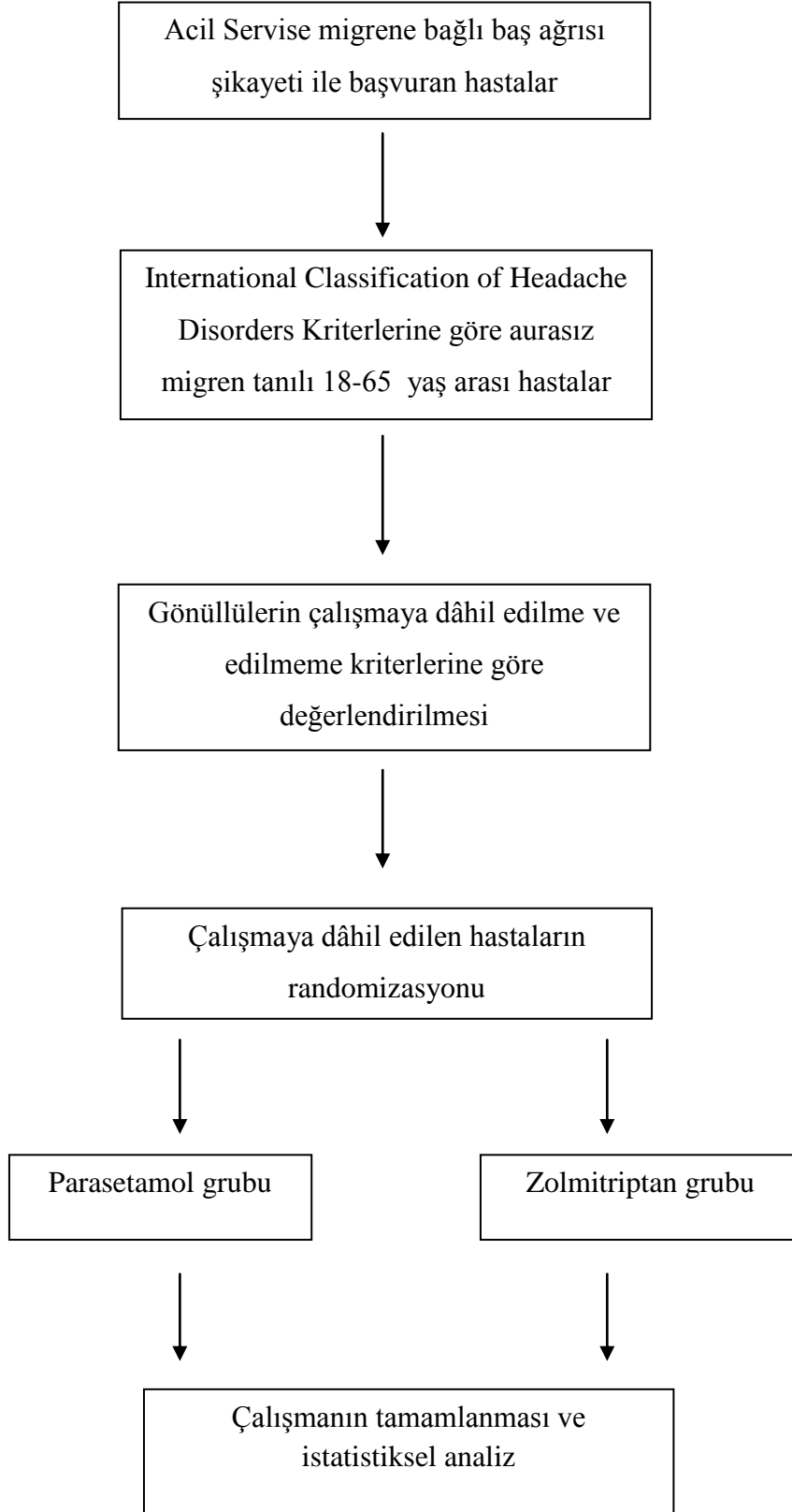
İşlem sırasında SpO2 monitörizasyonu, otomatik sphygmomanometre (kan basıncı), ritim monitörizasyonu (hız ve ritim) sağlandı ve çalışma esnasındaki tüm diğer medikasyonlar da kaydedildi. Hastaların başvuru sırasındaki vücut ısısı Nimo® marka cihaz ile koltuk altından ölçüldü. Oksijen saturasyonu ve kan basıncı Nihon Kohden® BSM-2301K markalı cihaz ile ölçüldü.

Akut aurasız migren baş ağrısı skorları 0, 15, 30, 60. dakikalarda değerlendirildi ve kaydedildi. Ek olarak, oluşabilecek yan etkiler veri formuna kaydedildi.

3.5. VERİLERİN ANALİZİ

Veriler SPSS 22,0 Windows (SPSS Inc, Chicago IL, USA) ile kaydedildi. Tanımlayıcı ölçütler; ortalama ve yüzde dağılımı olarak sunuldu. Ortalamalar, ‘ortalama ± standart deviasyon (SD)’ şeklinde verildi. Analiz yöntemi olarak bağımsız gruplar ki-kare, Mann-Whitney U (normal dağılıma uymayan durumlarda) kullanılarak karşılaştırıldı. İstatiksel olarak tekrarlayan ölçümlerde (Akut aurasız migren baş ağrısı VAS ve NRS skorları) ise Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi (Greenhouse Geisser) ve Friedman yöntemi kullanılarak gruplar karşılaştırıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

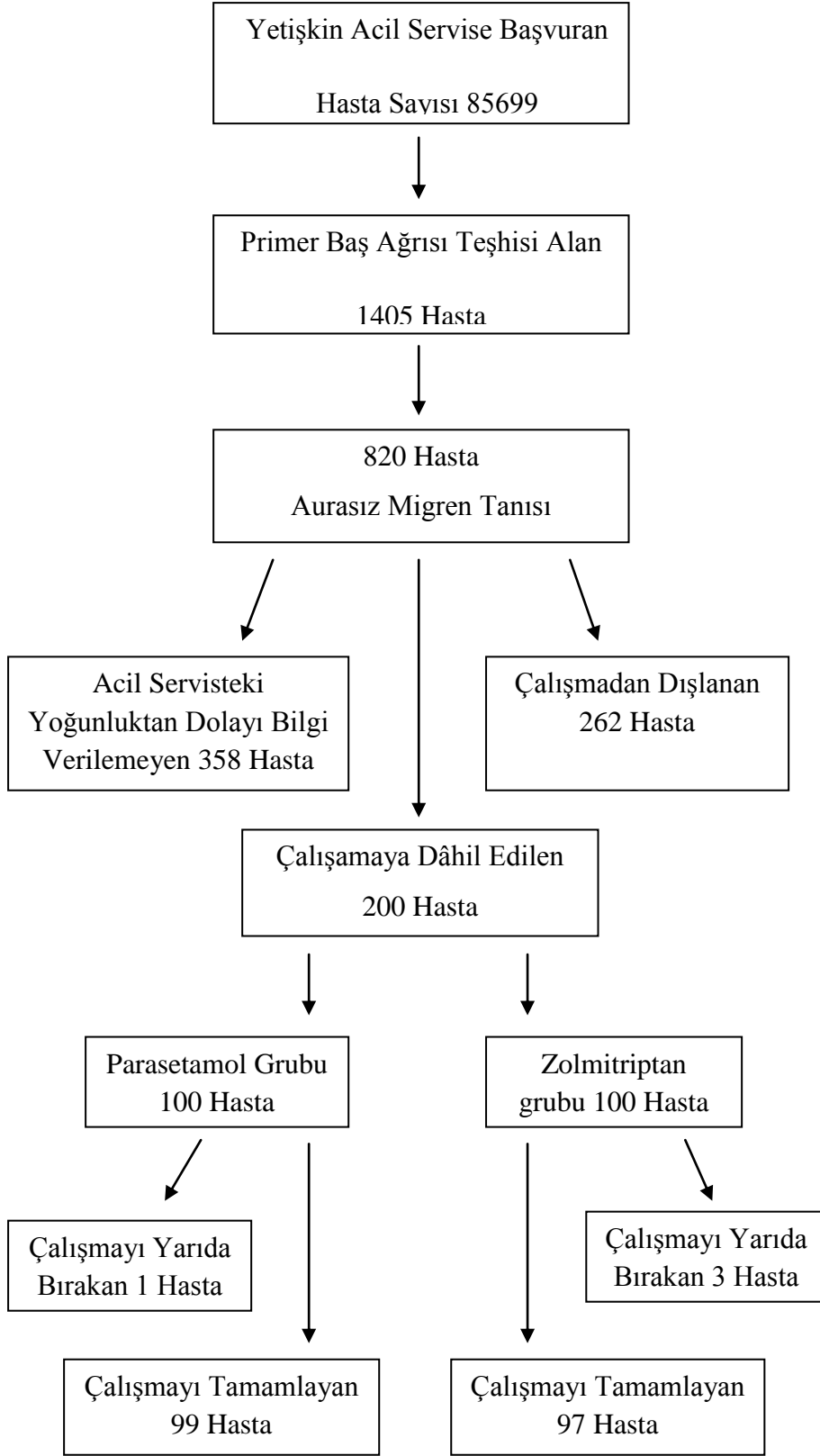
Şekil 1.Çalışma Akış Şeması



4. BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı 11.01.2016 – 03.12.2016 tarihleri arasında PAÜTF Yetişkin Acil Servis’ e 85699 hasta başvurdu. Acil servise başvuran hastalardan 1405 (%1,6) tanesi primer baş ağrısı, 820 (%0,95) tanesi ise aurasız migren tanısı aldı. Bu hastalardan 7 tanesi 65 yaşın üzerindeydi, 49 tanesi son 6 saat içinde analjezik ilaç kullanmıştı, 11 tanesi laktasyon döneminde olan kadın hastaydı ve 103’ ünün özgeçmişinde kronik sistemik hastalıkları mevcuttu, 92 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmediği için çalışmaya alınmadı. Acil servisteki hasta yoğunluğundan dolayı 358 hastaya çalışma hakkında bilgi verilemedi ve bu hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dâhil olma kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 200 hasta (100 Hasta Parasetamol Grubu – 100 Hasta Zolmitriptan Grubu) çalışmaya dâhil edildi. Bu 200 hastadan 4 tanesi (1 Hasta Parasetamol Grubu – 3 Hasta Zolmitriptan Grubu) kendi isteği ile çalışmayı yarıda bıraktı. Çalışmayı yarıda bırakan hastaların verileri istatistik analize dâhil edilmedi. Hastalardan 196’ sı çalışmayı tamamlarken, bu hastaların 99’ u (%50,5) parasetamol grubu, 97’ si (%49,5) ise zolmitriptan grubundaydı.

Şekil 2. Çalışmaya Alınan Hastalar Akış Şeması



Çalışmayı tamamlayan 196 hastanın 143' ü (%73) kadın, 53' ü (%27) erkekti. Parasetamol grubundaki hastaların 73'ü (%73,7) kadın, 26' sı (%26,3) erkek, zolmitriptan grubundaki hastaların ise 70'i (%72,2) kadın, 27' si (%27,8) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $30,8 \pm 10,5$ olarak saptandı. Parasetamol grubunun yaş ortalaması $29,5 \pm 10,3$ zolmitriptan grubunun yaş ortalaması $32,2 \pm 10,6$ olarak bulundu. Parasetamol grubundaki hastaların 0. ve 60. dakikalardaki sistolik ve diastolik tansiyon değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 9)

Tablo – 9. Katılımcıların Özellikleri ve Vital Bulguları

		Parasetamol	Zolmitriptan	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	73 (73,7)	70 (72,2)	
Cinsiyet	Erkek	26 (26,3)	27 (27,8)	
İlaç		99 (50,5)	97 (49,5)	
		Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	
Yaş		$29,5 \pm 10,3$	$32,2 \pm 10,6$	0,602
Sistolik TA-0		$117,3 \pm 9,8$	$119,4 \pm 9,2$	0,086
Sistolik TA-60		$115,1 \pm 7,8$	$116,9 \pm 8,5$	0,353
Diastolik TA-0		$73,9 \pm 8,7$	$75,0 \pm 9,6$	0,367
Diastolik TA-60		$73,0 \pm 8,1$	$74,9 \pm 9,0$	0,401

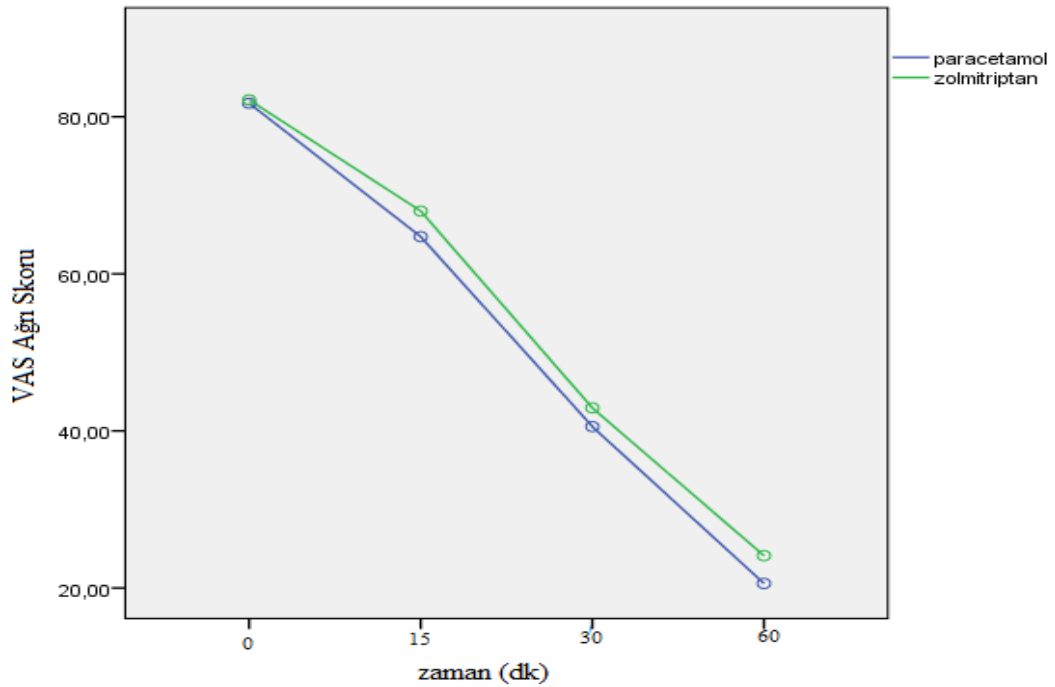
Her iki ilaç grubunda da ilaç uygulanmasını takiben VAS ve NRS skorlarında istatistik olarak anlamlı düşüş gözlemlendi ($p < 0,001$). Başlangıçta parasetamol grubundaki VAS skoru 81,7 mm; zolmitriptan grubunda ise 82,1 mm idi. On beşinci dakika skorları parasetamol grubunda 64,7 mm, zolmitriptan grubunda ise 67,9 mm olarak belirlendi. VAS skorları parasetamol grubunda 30. dakikada 40,5' e, 60. dakikada ise 20,5' e geriledi. Zolmitriptan grubunda ise 30. dakika 42,9' a, 60. dakikada ise 24,1' e gerilediği gözlemlendi. Altmış dakikalık VAS ağrı skoru değişimi parasetamol grubunda $61,2 \pm 17,5$ mm, zolmitriptan grubunda $59,2 \pm 19,3$ mm ölçüldü. İstatistik olarak her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,276$).

Tablo 10. VAS Ağrı Skorunun Zamanla Değişimi

	Parasetamol	Zolmitriptan	p*
Ağrı Skoru (VAS)	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
VAS-0	81,7 ± 9,8	82,1 ± 9,2	0,615
VAS-15	64,7 ± 14,8	67,9 ± 13,0	0,480
VAS-30	40,5 ± 16,3	42,9 ± 18,7	0,578
VAS-60	20,5 ± 17,5	24,1 ± 19,5	0,219
p**	<0,001	<0,001	

p* Mann- Whitney U testinden elde edilmiştir. p** Friedman testinden elde edilmiştir.

Grafik 1. VAS Ağrı Skorunun Zamanla Değişimi (p:0,461 greenhouse geisser testinden elde edilmiştir.)



NRS ağrı skorları da VAS ağrı skorları ile benzer şekilde düşüş gösterdi. Her iki grupta da başlangıç ağrı skoru 7,9 saptandı. On beşinci dakika ağrı skorları ise parasetamol grubunda 6,0; zolmitriptan grubunda 6,2 idi. Otuzuncu dakikada parasetamol grubunda 3,7 iken, zolmitriptan grubunda ise 4,1 olarak bulundu. Çalışma bitiminde NRS ağrı skorları parasetamol grubunda 1,9' a, zolmitriptan

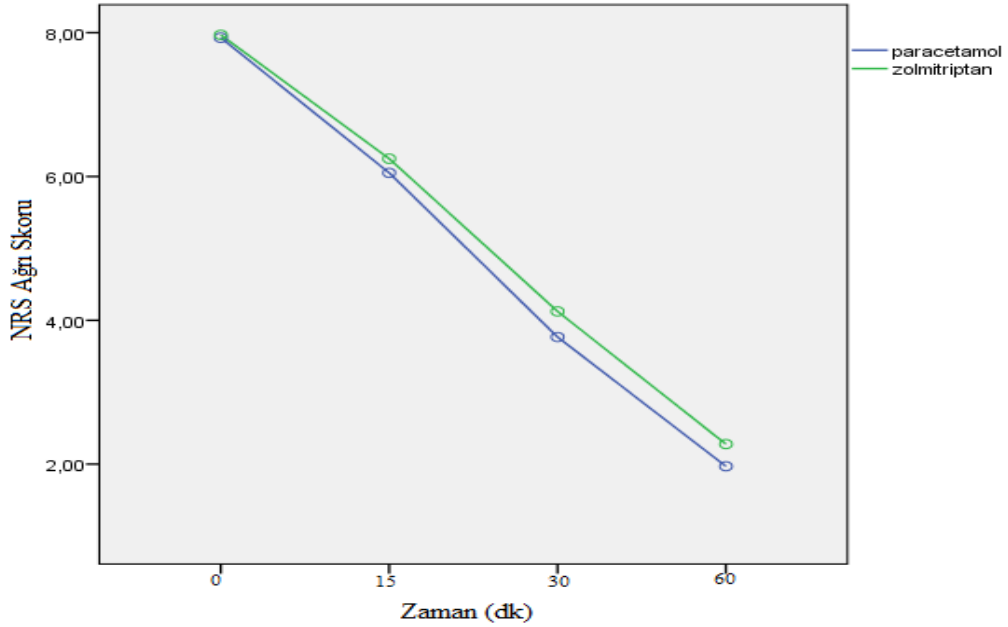
grubunda 2,2' ye geriledi. Altmış dakikalık NRS ağrı skoru değişimi parasetamol grubunda $5,9 \pm 1,7$ puan, zolmitriptan grubunda ise $5,7 \pm 2,0$ puan olarak hesaplanmıştır. İstatistik olarak her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,127$).

Tablo 11. NRS Ağrı Skorunun Zamanla Değişimi

	Parasetamol	Zolmitriptan	p*
Ağrı Skoru (NRS)	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	
NRS-0	$7,9 \pm 1,2$	$7,9 \pm 1,0$	0,926
NRS-15	$6,0 \pm 1,53$	$6,2 \pm 1,43$	0,260
NRS-30	$3,7 \pm 1,7$	$4,1 \pm 1,8$	0,281
NRS-60	$1,9 \pm 1,7$	$2,2 \pm 2,0$	0,344
p**	<0,001	<0,001	

p* Mann-Whitney U testinden elde edilmiştir. p** Friedman testinden elde edilmiştir.

Grafik 2. NRS Ağrı Skorunun Zamanla Değişimi (p:0,472 greenhouse geisser testinden elde edilmiştir.)



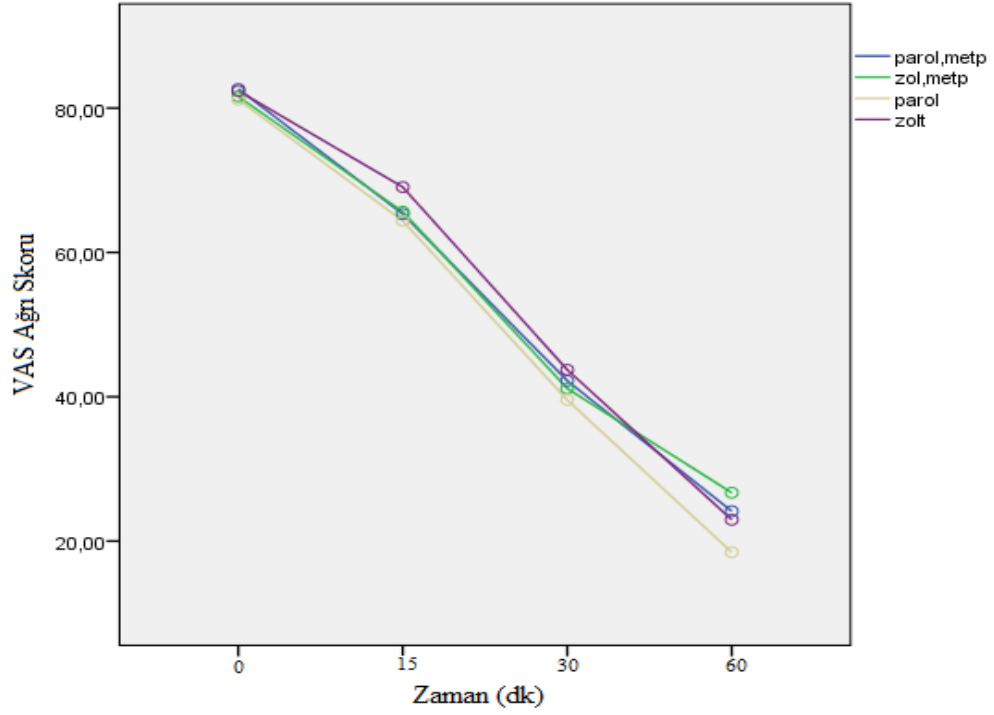
Baş ağrısı yoğunluğunun 0 ile 15. , 0 ile 30. Ve 0 ile 60. dakikalar arasındaki farkları, hem VAS skorları hem de NRS skorları için ayrı ayrı değerlendirildi. Hem VAS skorları hem de NRS skorlarında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 12. VAS ve NRS Ağrı Skorlarında 0-15., 0-30. Ve 0-60. Dakikalar Arasındaki Farkların Karşılaştırılması

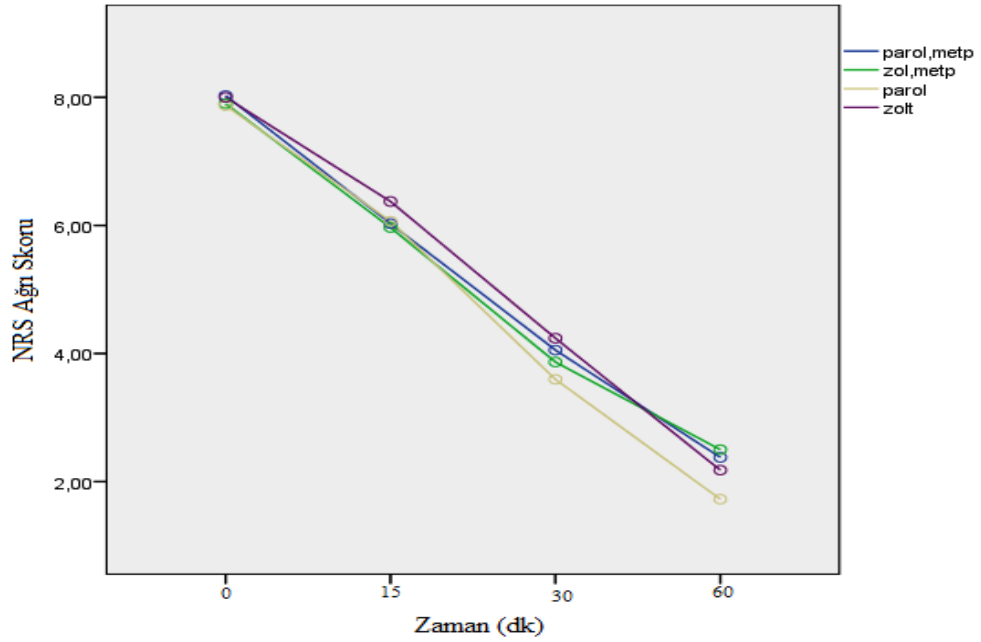
	Parasetamol	Zolmitriptan	p
VAS 0-15 (mm)	17	14,2	0,125
VAS 0-30 (mm)	41,2	39,2	0,425
VAS 0-60 (mm)	61,2 ± 17,5	59,2 ± 19,3	0,276
NRS 0-15 (puan)	1,9	1,7	0,422
NRS 0-30 (puan)	4,2	3,8	0,255
NRS 0-60 (puan)	5,9 ± 1,7	5,7 ± 2,0	0,127

Çalışmayı tamamlayan 196 hastadan 67 (%34,1)' sine mide bulantısı olduğu için metoklopramid 10 mg iv yavaş infüzyon şeklinde uygulandı. Bu hastaların 37' si (%55,2)parasetamol grubunda, 30 (%44,8) tanesi ise zolmitriptan grubundaydı. Metoklopramid kullanımı açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,341). Metoklopramid kullanılan ve kullanılmayan hastalarla oluşturulan dört ilaç grubunda (parasetamol, zolmitriptan, parasetamol + metoklopramid, zolmitriptan + metoklopramid) VAS ve NRS ağrı skorları analiz edildiğinde gruplar arasında istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı (VAS p=0,180, NRS p=0,338 greenhouse geisser testinden elde edilmiştir).

Grafik 3. VAS Ağrı Skorunun Zamanla Değişimi



Grafik 4. NRS Ağrı Skorunun Zamanla Değişimi



Çalışmada kullanılan ilaçlardan bağımsız olarak metoklopramid uygulanan (n=67, %34,1) ve uygulanmayan (n=129, %65,9) hastaların VRS ve NRS ağrı

skorları karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo.13).

Tablo 13. Metoklopramid Uygulanan Ve Uygulanmayan Hastaların VAS ve NRS Ağrı Skorlarının Zamanla Değişimi

	Metoklopramid Uygulaması		p*
	VAR	YOK	
Ağrı Skoru	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
VAS-0	82,1 ± 10,2	81,7 ± 9,1	0,078
VAS-15	65,4 ± 14,8	66,7 ± 13,6	0,460
VAS-30	41,7 ± 18,1	41,7 ± 17,3	0,995
VAS-60	25,2 ± 18,1	20,7 ± 18,7	0,884
NRS-0	7,9 ± 1,1	7,9 ± 1,1	0,524
NRS-15	6,0 ± 1,5	6,2 ± 1,4	0,336
NRS-30	3,9 ± 1,7	3,9 ± 1,8	0,721
NRS-60	2,4 ± 1,8	1,9 ± 1,9	0,775

p* Mann- Whitney U testinden elde edilmiştir.

Altmış dakikalık VAS ağrı skoru değişimleri değerlendirildiğinde çalışmayı tamamlayan 196 hastadan, 60. Dakikada ağrı şikâyeti halen devam eden 21 (%9,6) hastaya kurtarıcı tedavi uygulandı. Kurtarıcı tedavi uygulanan hastaların 8 (%42,1) tanesi parasetamol grubunda, 11 (%57,9) tanesi ise zolmitriptan grubundaydı. Kurtarıcı tedavi açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,596).

Çalışmadan kendi istekleri ile ayrılan 4 hasta (1 hasta parasetamol grubu, 3 hasta zolmitriptan grubu) dışında, her iki grupta da çalışmanın sonlandırılmasını gerektirebilecek herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Tablo 14. Metoklopramid ve Kurtarıcı Tedavi Kullanılan Hastalar

	Parasetamol n(%)	Zolmitriptan n(%)	p
Metoklopramide	37 (55,2)	30 (44,8)	0,341
Kurtarıcı Tedavi	8 (%42,1)	11 (%57,9)	0,596

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, acil servise akut aurasız migren atağına bağlı baş ağrısı yakınmasıyla başvuran 196 hastada oral parasetamol ve zolmitriptanın migren baş ağrısı tedavisindeki etkinliklerini karşılaştırdık. Her bir tedavi grubunda VAS ve NRS ile yaptığımız değerlendirmelerde, baş ağrısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını tespit ettik ($p < 0.001$). Bununla birlikte parasetamol ve zolmitriptanın tedavi etkinlikleri açısından karşılaştırıldığı değerlendirmede, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gördük (VAS $p = 0,461$, NRS $p = 0,472$). Parasetamol grubunda 8 hastaya, zolmitriptan grubunda ise 11 hastaya kurtarıcı tedavi uygulandı, kurtarıcı tedavi açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,596$).

Çalışmadan kendi istekleri ile ayrılan 4 hasta (1 hasta parasetamol grubu, 3 hasta zolmitriptan grubu) dışında, her iki grupta da çalışmanın sonlandırılmasını gerektirebilecek herhangi bir yan etki gözlenmedi. Akut migren atağını önlemede oral parasetamol ve zolmitriptanın etkili ve güvenilir tedaviler olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmaya alınan 196 hasta cinsiyet açısından değerlendirildiğinde (%73 kadın, %27 erkek) sonuçların epidemiyolojik çalışmalarla benzerlik gösterdiği görülmektedir. Bu sonuç bize uygun çalışma evreninde çalıştığımız hakkında bir fikir verebilir.

Mevcut literatürde yaptığımız araştırmalar sonucunda, akut aurasız migren tedavisi hakkında yapılan çalışmalarını incelediğimizde parasetamol ve triptan grubu ilaçlarla yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen oral parasetamol ve zolmitriptanın doğrudan karşılaştırıldığı bir araştırmaya rastlamadık. Araştırmamız literatüre göre etkinliği karşılaştırılan ilaçlar bakımından değerlendirildiğinde yeni bir çalışma olarak göze çarpmaktadır.

Cameron ve ark. (55) 2015 yılında yayınlanan bir derlemesinde triptanların akut migren tedavisindeki etkinliği incelenmiş. Derlemenin amacı triptanların (tek başına veya diğer ilaçlarla kombinasyonu) diğer triptanlar, NSAİİ'ler, parasetamol, ergotlar, opioidler ve antiemetiklere oranla akut migren tedavisindeki

etkinliğini değerlendirmek olarak belirtilmiş. Cochrane Library, MEDLINE ve EMBASE veritabanları triptanları (tek başına veya diğer ilaçlarla kombinasyon halinde) plasebo kontrollü veya aktif migren tedavileri ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar için araştırılmış. Toplam 133 alışma dâhil edilme kriterlerini karşılamış. Triptanlar akut migren tedavisinde, 2 saat içinde ağrının giderilmesinde etkili bulunmuş (%42-%76). Triptanlar arasındaki en etkili ilaçlar sumatriptan subkutan enjeksiyon formu, rizatriptan, zolmitriptan ve eletriptan tablet olarak belirtilmiş. Triptanlar 2 saat içinde baş ağrısının giderilmesi konusunda ergotlardan (%38) daha üstün, NSAİİ, ASA ve parasetamole (%46-%52) göre ise eşit veya daha üstün etkinlikte bulunmuş. Kombine olarak kullanılan tedaviler (%62-%80) ise triptanlarla eşit etkinlikte veya triptanlardan daha iyi sonuçlar göstermiş. Triptanların aspirin veya parasetamol ile kombinasyon halinde kullanılması veya enjeksiyon gibi farklı uygulama şekilleri kullanılmasının akut migren tedavisindedaha etkili olduğu gösterilmiş. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde bizim çalışmamızla uyumlu olduğu ve akut aurasız migren atağı tedavisinde parasetamol ve zolmitriptanın benzer oranlarda etkili oldukları görölmektedir.

Prior ve ark. (56) 2010 yılında, ABD' de yaptığı bir çalışmada, oral tek doz 1000 mg parasetamol ile plasebo karşılaştırılmış ve parasetamolün hem baş ağrısının hem de migren ile ilişkili diğer semptomların (mide bulantısı, fotofobi, fonofobi, fonksiyonel sakatlık vb.) giderilmesinde plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). Aynı çalışmada tedavi sonrası plasebo grubunda parasetamol grubundan daha fazla yan etki bildirimini olduğu görölmüş ($p=0,028$). Çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla benzerdir ve oral parasetamolün akut aurasız migren atağı tedavisinde etkili ve güvenilir bir ilaç olduğunu desteklemektedir.

Türkçüer ve ark. (4), akut migren atağı ile acil servise başvuran hastalarda intravenöz parasetamol ve deksketoprofenin etkinliğini karşılaştırmışlar. Çalışma prospektif, çift kör, randomize ve kontrollü yapılmış. Hastalar 50 mg deksketoprofen ve 1000 mg parasetamolün verileceği iki gruba randomize edilmiş. Ağrı skorları 100 mmlik VAS ölçeğinde 0, 15 ve 30. dakikalarda sorgulanmıştır. Çalışmaya 200 hasta katılmış; hastaların yaş ortalaması 30.1 ve %81'i kadınmış. Bazal değerlerine göre 30. dakika ağrı değişimi VAS skorlarına göre parasetamolde

56 mm, deksketopropofende 55 mm saptanmış. Acil serviste migren atağında IV parasetamol ve deksketopropofenin ağrı kontrolünde eşit etkinliği sağladığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda VAS skorlarındaki 30 dakikalık ağrı değişimi parasetamol grubunda 41 mm, zolmitriptan grubunda 39 mm, 60 dakikalık ağrı değişimi ise parasetamol grubunda 61 mm, zolmitriptan grubunda 59 mm' dir. Bu bulgular değerlendirildiğinde oral tedavinin IV tedaviye göre daha geç etki ettiği sonucuna varılsa da aradaki farkın klinik açıdan önemli olup olmadığı tartışılabilir.

Bird ve ark. (57) 2014 yayınladığı bir derlemede, MEDLINE, EMBASE ve Oxford Pain Relief veritabanlarında ve üç tane online veri tabanında yapılan tarama sonucunda, zolmitriptanın plasebo veya diğer ilaçlarla etkinliği ve tolere edilebilirliğinin karşılaştırıldığı çalışmaların incelenmiş. Araştırmaya her grupta en az 10 katılımcı olan, migren atağı tedavisinde zolmitriptan kullanılan, randomize, çift kör, plasebo veya aktif kontrollü çalışmalar dâhil edilmiş. İncelenen 25 çalışmada toplam 20162 hasta mevcutmuş. Çalışmaların çoğunda zolmitriptan 2,5 mg ve 5 mg dozunda kullanılmış. Zolmitriptan kullanılan tüm dozlarda etkinlik açısından plaseboya üstünlük göstermiş. Zolmitriptan 2,5 mg ve 5 mg etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından benzer bulunmuş ancak 10 mg zolmitriptanın iki saat içindeki etkinlik açısından 5 mg zolmitriptana göre daha etkili olduğu gösterilmiş. Zolmitriptan 5 mg nazal spreyin, 5 mg oral doza göre daha etkili olduğu görülmüş. Yan etkiler geçici ve hafif olmakla birlikte plaseboya göre zolmitriptanda daha sık görülmüş ve doz ile birlikte yan etki sıklığının da arttığı belirtilmiş. Oral zolmitriptan 2,5 mg ve 5 mg' in, oral sumatriptan 50 mg ile benzer etkinlik ve tolere edilebilirlikte olduğu gösterilmiş. Sonuç olarak Zolmitriptanın, migren atakları tedavisi için etkin, ancak plaseboya oranla daha fazla yan etkilerle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonuçları zolmitriptan 2,5 mg dozu için etkinlik açısından çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Auralı migren ataklarının triptanlar tarafından tedavisinin zor olduğu düşünülüyor, triptanlar aura evresi sırasında alındığında muhtemelen etkili değildir. Ayrıca, triptanların baş ağrısı evresi sırasında alındıklarında auralı migren ataklarında etkili olup olmadığı konusunda yeterli sayıda randomize çalışma ve elde edilmiş güvenilir veriler bulunmamaktadır. Evers ve ark. (58) yaptığı bir çalışmada

frovatriptanın akut auralı migren atağı tedavisinde diğer triptanlara (rizatriptan, zolmitriptan ve almotriptan) göre etkinliği ve güvenilirliği araştırılmış. Beş adet çift kör randomize kontrollü çalışmanın verileri analiz edilmiş. Tüm çalışmalarda aynı metod uygulanmış. Çalışmalarda frovatriptan 2,5 mg ile, rizatriptan 10 mg, zolmitriptan 2,5 mg veya almotriptan 12,5 mg üç ardışık auralı migren atağı tedavisinde karşılaştırılmış. Toplam 117 hastanın katıldığı çalışmada tüm triptanlar baş ağrısında düzelme sağlamış. Frovatriptanın 24 saat ve 48 saatteki nüks oranlarında diğer triptanlara göre anlamlı derecede daha fazla düşüş sağladığı saptanmış. Bu sonuçların ortaya çıkmasında frovatriptanın triptan grubu ilaçlar arasında en uzun yarılanma ömrüne sahip triptan olmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Richer ve ark. (59) 2016 yılında yayınladığı bir derlemede çocuk ve adölesanlarda akut migren tedavisinde kullanılan ilaçlarla yapılan çalışmalar incelenmiş ve bu çalışmaların kanıt düzeyleri değerlendirilmiş. Toplam 9158 hastanın katılmış olduğu 27 çalışma derlenmiş. Bu çalışmalardan 24 tanesi triptanlara yönelik olup çalışmalarda değerlendirilen diğer ilaçlar parasetamol, ibuprofen ve dihidroergotaminmiş. GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) kriterlerine göre çoğu çalışmanın kanıt düzeyi orta ve düşük olarak değerlendirilmiş. Kanıt düzeyleri triptanlar için orta dereceli, parasetamol ve ibuprofen için ise düşük dereceli olarak değerlendirilmiş. Çalışmanın sonuçlarına göre triptanlar genel olarak çocuk ve adölesan migreninde etkili bulunmuş ancak düşük oranda da olsa yan etkilerin olduğu belirtilmiş. İbuprofenin kanıt düzeyi düşük dereceli olarak değerlendirilen iki çalışmada etkili olduğu gösterilmiş. Değerlendirme sonucunda parasetamolün etkili olduğunu kanıtlayan güvenilir bir çalışmaya rastlanmadığı belirtilmiş. Triptanlar açısından sonuçlar bizim çalışmamızla benzerdir ve akut migren atağı tedavisinde triptanların yetişkinlerde olduğu gibi çocuk ve adölesanlarda da etkili ve güvenli ilaçlar olduğunu desteklemektedir. Çocuk ve adölesan yaş grubunda parasetamol ile ilgili yeterli sayıda güvenilir çalışma olmamasının derleme sonuçlarını etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha fazla güvenilir randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Rothner ve ark. (60) 2006 yılında adölesan yaş grubundaki 850 hastanın katıldığı, oral zolmitriptan 2,5 mg, 5 mg ve 10 mg (2x5 mg) ve plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmanın sonuçlarını yayınlamıştır. Zolmitriptan ve plasebonun etkinliği ve yan etki oranları benzer olarak bulunmuştur. Yazarlar, zolmitriptan ile plasebo arasındaki etkinliğin benzer olmasını, pediatrik migren çalışmalarında plasebo yanıt oranının yüksek olmasının bir sonucu olarak değerlendirmiştir. Bu konuda bizde yazarlar ile benzer düşünmekteyiz ancak son yıllarda geliştirilen bir metot ile özellikle çocuk ve adölesan yaş grubundaki hastalarla yapılan çalışmalarda plaseboya yanıt oranlarının anlamlı derecede azalmasını sağlayan ve çalışmaların güvenilirliğini artıran yayınlar mevcuttur (61,62). Bu konuda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Evers ve ark. (63) küçük bir grupta (n=32) yaptığı çift kör, plasebo kontrollü, çapraz bir çalışmada 6-18 yaş arası hastalarda ardışık üç migren atağını tedavi etmek için ibuprofen 200 mg veya 400 mg, zolmitriptan 2,5 mg ve plasebonun etkinliği ve tolere edilebilirliği karşılaştırılmış. Çalışmadaki birincil sonuç orta-şiddetli baş ağrısı sonrasında tedavi verilen hastalarda 2 saat içinde hafif baş ağrısı veya baş ağrısı olmaması olarak tanımlanmış. Çalışma sonucunda her iki ilaç da akut migren atağı tedavisinde benzer derecede etkinlik göstermiş ve plaseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiş (%69 , %62, p<0,005). Her iki ilaç da hafif yan etkilerle tolere edilebilir bulunmuş. Çalışmanın sonuçları zolmitriptanın etkinliği açısından bizim çalışmamızla benzer olup, oral zolmitriptanın çocuk ve adölesanlardaki akut aurasız migren atakları tedavisinde etkili ve güvenilir bir ilaç olduğunu gösterse de çalışmaya katılan hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle bu sonuçların güvenilirliği konusunda şüphelerimiz vardır. Oral zolmitriptanın çocuk ve adölesanlarda etkinlik ve güvenilirliği konusunda daha fazla sayıda hasta içeren, güvenilir, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Zhang ve ark. (64) 2014 yılında yayınladığı bir çalışmada intravenöz proparasetamol ve oral 5 mg rizatriptanın etkinliği karşılaştırılmıştır. Hastaların 30, 60 ve 120. Dakikalardaki VAS skorları değerlendirilmiş ve proparasetamol grubunda 60. Dakika VAS skorları rizatriptan grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. 30. Ve 120. Dakikalardaki VAS skorlarında ise anlamlı farklılık

saptanmamış. Bu çalışmada 60. dakikada etkinliklerin farklı saptanmasında iki ilacın farklı uygulama formlarının kullanılmış olmasının etkisi olabileceğini düşünüyoruz. Zira 30. dakika ve 120. dakika sonuçları parasetamol ve rizatriptanın benzer etkinlikte olması bu düşüncemizi desteklemektedir. Bizim çalışmamızdakinden farklı bir triptan grubu ilaç kullanılmış olsa da bu çalışmanın triptanlar ve parasetamolün akut migren tedavisinde benzer etkinlikte olduğunu destekleyen bir çalışma olması nedeniyle sonuçların bizim çalışmamızı destekler nitelikte olduğu düşünüyoruz.

Hamalainen ve ark. (65) 1997 yılında yayınladığı bir çalışmada parasetamol ve ibuprofen plaseboya göre etkinliği karşılaştırılmış. Çalışma sonucuna göre her iki ilacın da plaseboya oranla daha etkili olduğu ancak ibuprofenin parasetamolden daha etkili olarak bulunmuş. Hem ibuprofen hem de parasetamol, çocuklarda şiddetli veya orta şiddette migren atakları için etkili ve ekonomik tedaviler olarak belirtilmiş. Çalışmanın yayınlanmasının üzerinden 20 yıldan uzun bir zaman geçmesine ve bu süreçte akut migren tedavisinde kullanılan yeni ilaçlar ve yeni uygulama formları geliştirilmiş olmasına rağmen, çocuk ve adölesan yaş grubunda akut migren tedavisinde ibuprofen ve parasetamolün etkili, güvenilir ve ekonomik ilaçlar olduğunu destekleyen bir çalışma olması dolayısıyla çocuk ve adölesan yaş grubunda akut migren tedavisinde dikkate alınması gereken bir çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

Lewis ve ark. (66) 2004 yılında çocuklarda migren baş ağrısının farmakolojik tedavisi hakkındaki kanıtları gözden geçirmek için bir deneme yayınlamışlardır. Yazarlar toplam 166 makalenin sonuçlarını incelemişler. Akut tedavi için 5 ilaç değerlendirilmeye alınmış. Sumatriptan nazal sprey ve ibuprofenin plaseboya göre etkili olduğu ve iyi tolere edildiği belirtilmiş. Parasetamol, plaseboya göre muhtemelen etkili olarak değerlendirilmiş ve parasetamolün iyi tolere edildiği gösterilmiş. Rizatriptan ve zolmitriptan güvenli ve iyi tolere edilebilir ilaçlar olarak değerlendirilmiş olsa da etkinlik açısından plasebo ile kıyaslandığında anlamlı farklılık olmadığı saptanmış. Çalışma sonucuna göre 6 yaşın üzerindeki çocuklarda ibuprofen, 12 yaşın üzerindeki çocuklarda da sumatriptan nazal spreyin etkili olduğu ve akut tedavide düşünölmeleri gerektiği tavsiye edilmiş. Altı yaşından büyük çocuklarda, migren tedavisinde bir diğere seçenek olarak parasetamolün

düşünülebileceği belirtilmiş. Çalışmanın sonuçları tolere edilebilirlik açısından bizim çalışmamızla benzer olsa da oral parasetamol ve zolmitriptanın etkinliği açısından bizim çalışmamızdan farklı sonuçlar içermektedir. Çocuk ve adölesan yaş grubunda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda plaseboya yanıt oranının yüksek olmasının bu çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Kacperski ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada pediatrik yaş grubunda migren tedavisi için kullanılan yeni ilaçlar incelenmiştir. Bu çalışmada incelenen ilaçlar arasında zolmitriptanın nazal sprey formu da yer almaktadır (67). Zolmitriptanın nazal sprey formu, 12 yaş ve üstü çocuklar için FDA tarafından onaylanmıştır. Zolmitriptan nazal spreyin, oral tablete göre burun mukozasından daha hızlı emildiği ve ilaç uygulamasından 2-5 dakika sonra sağlıklı bireylerin plazmasından tespit edilebildiği gösterilmiştir (67,68). Zolmitriptan nazal spreyin özellikle bulantısı olan ve tabletleri yutma güçlüğü çeken hastalarda faydalı olabileceği öngörülmüştür (68). Zolmitriptanın farklı bir uygulama formu olan nazal spreyin FDA onayı almış olması oral zolmitriptanın da çocuk ve adölesanlarda etkili ve güvenilir olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Winner ve ark. (62) 2016 yılında yayınlamış olduğu çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada zolmitriptan nazal spreyin etkinliği ve tolere edilebilirliği araştırılmış. Plasebo kontrollü çalışmaların çocuk ve adölesan yaş grubunda güvenilirliği tartışmalı olduğundan araştırmacılar hata oranını azaltmak için yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Hastalar tek kör plasebo burun spreyi ile tek bir migren atağını tedavi etmek için 30 günlük bir çalışma sürecini tamamladıktan sonra, plaseboya yanıt vermeyen uygun hastalar, randomize edilerek zolmitriptan nazal sprey 0,5 mg, 2,5 mg, 5 mg veya plasebo gruplarından birine atanmış ve veriler analiz edilmiş. Başlangıçta 1653 hasta çalışmaya dahil edilmiş olsa da bu hastaların 721 tanesi çalışmayı tamamlamış ve verileri analiz edilmiş. Çalışma sonucuna göre adölesanlardaki akut migren atağı tedavisinde zolmitriptan nazal sprey 5 mg, tedaviden 2 saat sonra ağrısız durum elde etmede plaseboya göre anlamlı derecede daha etkili olduğu gösterilmiş ($p<0.001$). Diğer dozlarda ise plaseboya göre

anlamli farklilik izlenmemis. Zolmitriptan nazal sprey adölesanlarda tüm dozlarda iyi tolere edilmiş.

Çalışma yöntemi ve kullanılan ilaçlar bakımından benzer olan, 12-17 yaş arasındaki 248 hastanın katıldığı daha küçük çaplı bir çalışmada Lewis ve ark. (61)5 mg zolmitriptan nazal sprey ile plasebonun etkinliğini karşılaştırmıştır. Başlangıçta 248 hastaya tek kör plasebo tedavisi uygulanmış ve 15 dk içinde hastaların baş ağrısına yanıtı değerlendirilmiştir. Plaseboya yanıt vermeyen 171 hasta randomize edilerek çift kör plasebo kontrollü çalışmaya dâhil edilmiştir. Zolmitriptan nazal sprey, plaseboya (%58,1 - % 43,3 p <0.05) kıyasla baş ağrısına daha yüksek oranda yanıt göstermiştir.Yazarlar, zolmitriptan 5 mg nazal spreyin iyi tolere edildiğini ve migren semptomlarında hızlı ve etkili bir şekilde rahatlama sağladığı sonucuna varmışlardır. Bu iki çalışmada (61,62) da plaseboya yanıt oranını azaltmak için yeni bir yöntem kullanılması, çalışmaların benzer yaş grubunda yapılan diğer çalışmalara göre daha güvenilir sonuçları olduğunu düşündürmektedir. Çalışmaların sonuçları etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından bizim çalışmamızdaki oral zolmitriptan sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Andreas ve ark. (69) yayınladığı bir çalışmada baş ağrısı tedavisinde ve diğer ağrı çeşitlerinde kombine analjezikler ile monoterapinin etkinliği karşılaştırılmış. Çalışmanın sonuçları kombine analjezik tedavilerin farklı etki mekanizmaları üzerinden etki ederek ağrının giderilmesi açısından tek başına kullanılan analjezik tedavilerden daha etkili olduğu ve yan etki olaylarının daha az yaşandığını gösteren önemli klinik kanıtlara ulaşıldığını göstermiş.

Xu ve ark. (70) 2016 yılında yayınladığı bir meta analizde migren tedavisinde NSAİİ ve triptanların etkinliği ve tolere edilebilirliği karşılaştırılmış. Pubmed ve EMBASE veri tabanlarındaki çalışmalar analiz edilmiş. İncelenen çalışmaların verilerine göre eletriptan ve rizatriptan baş ağrısı giderilmesinde sumatriptan, zolmitriptan, almotriptan, ibuprofen ve aspirinden daha üstün bulunmuş. Tüm yan etki insidansları karşılaştırıldığında sumatriptanda, diklofenak potasyum, ibuprofen ve almotriptana göre daha yüksek oranda yan etki görüldüğü bildirilmiş. Sonuç olarak bu meta analiz eletriptanın migren tedavisinde en uygun tedavi olabileceğini öngörmüş. Ek olarak ibuprofenin de tolere edilebilirliğinin çok iyi olmasından dolayı

iyi bir seçim olabileceği bildirilmiş. Ayrıca kombine ilaçlarla yapılan çalışmaların da dikkat çekici sonuçlarının olduğu ve yeni nesil migren tedavisi için umut vaat ettiği belirtilmiş.

Literatürde yaptığımız araştırmalarda zolmitriptan ile kombine edilmiş ilaçlarla yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Ancak zolmitriptan gibi triptan grubundan bir ilaç olan frovatriptan (diğer triptanlara göre uzun yarı ömür ve yüksek afiniteye sahip) ile NSAİİ grubundan deksketoprofenin kombine edildiği bir çalışma mevcuttu. Allais ve ark. (71) 2014 yılında yayınladığı bu çalışmada 2,5 mg frovatriptan ile 25 mg veya 37,5 mg deksketoprofen kombinasyonunun migren hastalarında etkinliği test edilmiş. Çalışmanın sonucuna göre bu kombinasyon ile hızlı ve iyi bir ilk etkinlik elde edilmiş.

Diener ve ark. (72) 2011 yılında ciddi baş ağrısı tedavisinde 250 mg ASA + 200 mg parasetamol + 50 mg kafein kombinasyonu ile plasebonun etkinliğinin ve tolere edilebilirliğinin karşılaştırıldığı bir çalışma yayınlamışlardır. Çalışmaya ataklar halinde, şiddetli, gerilim tipi veya migren baş ağrısı olan, baş ağrıları günlük yaşantısını büyük oranda etkileyen ve 100 mm' lik vizüel analog skalada en az 48 mm baş ağrısı yoğunluğu tarifleyen hastalar dahil edilmiş. Baş ağrısının giderilmesinde ASA + parasetamol + kafein kombinasyonu, plaseboya göre anlamlı derecede üstün bulunmuş ($p<0,001$). Üçlü kombinasyon tedavisi baş ağrısını gidermede olduğu gibi ağrı yoğunluğunun 10 mm' ye düşürülene kadar geçen zaman, günlük aktivitelerin bozulma derecesi ve etkinliğin küresel değerlendirilmesi gibi tüm ikincil sonlanım noktalarında da plaseboya göre üstün bulunmuştur. Hem plasebo hem de üçlü kombinasyon tedavisi iyi tolere edilmiş olup yan etki insidansları oldukça düşük bulunmuş. Çalışma sonucunda üçlü kombinasyon tedavisinin orta ve şiddetli migren baş ağrısı tedavisinden ve gerilim tipi baş ağrısı tedavisine kadar geniş bir spekturumda etkili ve iyi tolere edilebilir olduğu ifade edilmiş. İlaçların kombine edilerek kullanıldığı çalışmaların (69-72) sonuçlarına göre migren tedavisinde, farklı etki mekanizmaları olan ilaçların birlikte kullanımı atakları önlemede etkili ve güvenli bulunmuştur. İlaçların kombinasyon şeklinde kullanılmasının hem kullanılan dozları azalttığı hem de toplam etkinin daha fazla olduğu yönünde bulgular mevcuttur. Bizim çalışmamızda bulantısı olan hastalarda

oral tedaviye ek olarak metoklopramid kullanılmıştır. Çalışma sonucunda metoklopramid kullanılan ve kullanılmayan hastaların ağrı skorları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Kombine tedaviler konusunda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Özellikle de triptanlarla henüz kombine edilmiş bir ilaç formu olmaması bu alanda yapılacak yeni çalışmaların odak noktası olabilir.

Migren tedavisinde kullanılan ilaçlar hakkında literatürdeki son meta analizlerden biri 2016 yılı ağustos ayında Thorlund ve ark. (73) tarafından yayınlanmıştır. Bu meta analiz diğer çalışmalardan farklı olarak tedavide kullanılan ilaçların tolere edilebilirliği üzerine yoğunlaşmıştır. Araştırmaya 14 farklı tedaviyi içeren toplam 141 çalışma dahil edilmiş. Araştırma sonucunda triptan grubu ilaçlardan sumatriptan, eletriptan, rizatriptan, zolmitriptan ve sumatriptan ile naproksen kombinasyon tedavisi ve triptan olmayan ilaçlardan sadece parasetamol, plaseboya kıyasla herhangi bir olumsuz olay veya tedaviye bağlı bir yan etki olasılığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ile ilişkili bulunmuş. Genel olarak triptanlar, ciddi yan etkilerin ortaya çıkma olasılığı ile ilişkili bulunmamış ve aynı durumun triptan olmayanlar için de geçerli olduğu görülmüş. Yan etki görülme sıklığı zolmitriptan ve parasetamolde, plaseboya göre artmış olsa da ciddi yan etkilerin ortaya çıkma sıklığının plasebo ile benzer olması bu ilaçların akut aurasız migren atağında güvenilir ilaçlar olduğunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Tfelt-Hansen ve ark. (74) 2016 yılında yayınladığı bir derlemede migren tedavisinde tartışmalı bir konu olan, oral ilaçların sindirim sisteminden emiliminin migren atakları esnasında etkilenip etkilenmediği üzerinde durulmuştur. Temel olarak NSAİİ'leri ve analjezikleri araştıran yedi çalışmada, migren atakları sırasında ilaçların erken absorpsiyonunun geciktiği bildirilmiş. Sumatriptan ve rizatriptanın emiliminin ise migren atakları sırasında normal olduğu belirtilmiş. Derleme sonucuna göre migren atakları sırasında ilaç absorpsiyonunun genellikle bozulmadığı ve gastrik boşalmanın, migren hastalarının çoğunda saldırılar dışında normal olduğu bildirilmiş. Metoklopramid ve domperidon gibi prokinetik ve antiemetik ilaçların oral analjezikler veya oral triptanlarla rutin olarak kombine edilmemesi, bununla

birlikte, şiddetli mide bulantısı veya kusma meydana gelirse, migrende mide bulantısı üzerinde kanıtlanmış etkinliği olan bir antiemetik ile tedavi edilmesi önerilmiş. Migren atakları sırasında ilaçların gastrointestinal emiliminin bozulmaması, oral tedavilerin migren atakları sırasında etkili bir şekilde kullanılabilereğini desteklemektedir. Ek olarak akut migren atağına bağlı baş ağrısına, bulantı ve kusma şikayetleri de eşlik eden hastalarda iv metoklopramid uygulanması konusunda da yazarlarla hemfikiriz.

6. SONUÇ

Akut aurasız migren tedavisinde oral parasetamol ve zolmitriptanın benzer derecede etkili ve güvenilir ilaçlardır. Oral tedavi yöntemi diğer tedavi yöntemlerine göre daha kolay uygulanabilir ve daha az komplikasyon riski vardır. Akut migren atağına bağlı baş ağrısına, bulantı ve kusma şikayetleri de eşlik eden hastalarda iv metoklopramid uygulanması oral tedaviye yardımcı olabilir. Hastalar oral yoldan kullanılan ilaçlar ile migren ataklarını kontrol altına alabilir ve bu durum akut migren atağı ile acil servise başvuran hasta sayısını ve acil servise başvuran hastalarda iv girişim oranını önemli ölçüde azaltabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Lipton RB ve Bigal ME, Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache*. 2005 Apr;45 Suppl 1: s3-s13.
2. Tintinalli, Judith E. (2010). *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide (Emergency Medicine (Tintinalli))*. New York: McGraw-Hill Companies. s. 1116–1117. ISBN 0-07-148480-9.
3. Michael J. Marmura, MD; Stephen D. Silberstein, MD, FACP; Todd J. Schwedt, MD, MSCI, The Acute Treatment of Migraine in Adults: The American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies *Headache* 2015;55:3-20
4. İbrahim Turkcuer et al, Intravenous paracetamol versus dexketoprofen in acute migraine attack in the emergency department: a randomised clinical trial, *Emerg Med J* 2014;31:182–185. doi:10.1136/emmermed-2013-203044
5. O Kayaalp, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe – Taş Yayınları, 10. Baskı, 2002, s. 973-975, 1133-1137.
6. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2004). "The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition". *Cephalalgia*. 24 (Suppl 1):9–160. DOI:10.1111/j.1468-2982.2004.00653.x. PMID 14979299
7. Waldman, [edited by] Steven D. (2011). *Pain management (2nd ed. bas.)*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders. s. 2122–2124. ISBN 9781437736038.
8. Liddell, Henry George; Scott, Robert. "ήμικρανία". *A Greek-English Lexicon*.
9. Anderson, Kenneth; Anderson, Lois E.; Glanze, Walter D. (1994). *Mosby's Medical, Nursing, and Allied Health Dictionary (4th bas.)*. Mosby. s. 998. ISBN 978-0-8151-6111-0.

- 10.** Borsook, David (2012). *The migraine brain : imaging, structure, and function*. New York: Oxford University Press. s. 3–11. ISBN 9780199754564.
- 11.** Miller, Neil (2005). *Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology*. (6th ed bas.). Philadelphia, Pa. :Lippincott Williams & Wilkins. s.1275. ISBN 9780781748117.
- 12.** Daniel, Britt Talley (2010). *Migraine*. Bloomington, IN: AuthorHouse. s. 101. ISBN 9781449069629.
- 13.** Robbins MS ve Lipton RB (April 2010). "The epidemiology of primary headache disorders". *Semin Neurol* 30 (2): 107–19. DOI:10.1055/s-0030-1249220. PMID 20352581.
- 14.** Stark RJ, Ravishankar K, Siow HC, Lee KS, Pepperle R, Wang SJ. : Chronic migraine and chronic daily headache in the Asia-Pacific region: a systematic review. *Cephalalgia*. 2013 Mar;33(4):266-83. doi: 10.1177/0333102412468677. Epub 2012 Dec
- 15.** G.C. Manzoni ve P. Torelli, *Epidemiology of migraine*, *J Headache Pain* (2003) 4:S18–S22 © Springer-Verlag 2003
- 16.** Bartleson JD ve Cutrer FM (May 2010). "Migraine update. Diagnosis and treatment". *Minn Med* 93 (5): 36–41. PMID 20572569.
- 17.** Prof. Dr. Aksel Siva Baş Ağrısı Epidemiyolojisi İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi No: 30 Mayıs 2002; s.9-14
- 18.** Jes Olesen, [et (2006). *The headaches*. (3. ed. bas.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. s. 238. ISBN 9780781754002.
- 19.** Dalessio, edited by Stephen D. Silberstein, Richard B. Lipton, Donald J. (2001). *Wolff's headache and other head pain* (7th ed. bas.). Oxford: Oxford University Press. s. 122. ISBN 9780195135183.

- 20.** Dodick DW, Gargus JJ (August 2008). "Why migraines strike". *Sci. Am.* 299 (2): 56–63. Bibcode 2008SciAm.299b..56D. DOI : 10.1038/scientificamerican0808 56. PMID 18666680
- 21.** S Satar, Ö Güneysel. *Acilde Nöroloji*, Adana Nobel Kitabevi, 2009. s. 162-165
- 22.** Pınar Yalınay Dikmen. Erişkinlerde Akut Migren Atağının Tedavisi ve Amerikan Baş Ağrısı Derneği Migren Farmakoterapisi Kanıt Değerlendirmesi, *Turk J Neurol* 2016;22:3-7. DOI:10.4274/tnd.93753
- 23.** Piane, M; Lulli, P; Farinelli, I; Simeoni, S; De Filippis, S; Patacchioli, FR; Martelletti, P (2007 Dec). "Genetics of migraine and pharmacogenomics: some considerations.". *The journal of headache and pain* 8 (6): 334–9. PMID 18058067.
- 24.** Lay CL ve Broner SW (May 2009). "Migraine in women". *Neurologic Clinics* 27 (2): 503–11. DOI:10.1016/j.ncl.2009.01.002. PMID 19289228.
- 25.** Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J (April 2006). "Epidemiology of headache in Europe". *European Journal of Neurology* 13 (4): 333–45. DOI:10.1111/j.1468-1331.2006.01184.x. PMID 16643310.
- 26.** Nöroloji Ders E-Kitabı, Başağrısı, B Baykan, HA İdrisoğlu, İTF Nöroloji 2009, Erişim tarihi: 30 Ocak 2017 <http://www.itfnoroloji.org/basagrisi/basagrisi.htm>
- 27.** Rae-Grant, [edited by] D. Joanne Lynn, Herbert B. Newton, Alexander D. (2004). *The 5-minute neurology consult*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. s. 26. ISBN 9780683307238.
- 28.** Aminoff, Roger P. Simon, David A. Greenberg, Michael J. (2009). *Clinical neurology* (7th ed. bas.). New York, N.Y: Lange Medical Books/McGraw-Hill. s. 85–88. ISBN 9780071664332.
- 29.** Buzzi, MG; Cologno, D; Formisano, R; Rossi, P (2005 Oct-Dec). "Prodromes and the early phase of the migraine attack: therapeutic relevance.". *Functional neurology* 20 (4): 179–83. PMID 16483458.

- 30.** Samuels, Allan H. Ropper, Martin A. (2009). Adams and Victor's principles of neurology (9th ed. bas.). New York: McGraw-Hill Medical. s. Chapter 10. ISBN 9780071499927.
- 31.** Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G: Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 2006, 121:22-28.
- 32.** Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S: Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006, 12:250-275.
- 33.** Levy D, Jakubowski M, Burstein R: Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neurons mediates the antimigraine action of 5HT 1B/1D receptor agonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101:4274–4279.
- 34.** Landy S: Migraine throughout the life cycle. Treatment through the ages. *Neurology* 2004, 62(Suppl2): S2–S8.
- 35.** Gilmore, B; Michael, M (2011-02-01). "Treatment of acute migraine headache." *American family physician* 83 (3): 271–80. PMID 21302868.
- 36.** Hinz B, Cheremina O, Brune K: Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J* 2008, 22:383-390.
- 37.** Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA: Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:7130-7135.
- 38.** Graham GG ve Scott KF: Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 2005, 12:46-55.
- 39.** Fiebich BL, Lieb K, Hull M, Aicher B, van Ryn J, Pairet M, et al. : Effects of caffeine and paracetamol alone or in combination with acetylsalicylic acid on prostaglandin E(2) synthesis in rat microglial cells. *Neuropharmacology* 2000, 39:2205-2213.

- 40.** Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med.* 2000;160:3486-3492.
- 41.** Loder E: Triptan Therapy in migraine. *N Engl J Med* 2010, 363:63–70.
- 42.** Fumihiko Sakai, Oral Triptans in Children and Adolescents: An Update. *Curr Pain Headache Rep* (2015) 19: 8 DOI 10.1007/s11916-015-0478-z Published online: 10 March 2015 # Springer Science+Business Media New York 2015
- 43.** Shields KG ve Goadsby PJ: Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in ventroposteromedial nucleus of thalamus: a migraine target? *Neurobiol Dis* 2006, 23:491–501.
- 44.** Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ: Activation of 5HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception. *Ann Neurol* 2004, 56:371– 381.
- 45.** Dodick D, Lipton RB, Martin V, et al.: Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT1B/1D agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004, 44:414–425.
- 46.** Frederick R. Taylor ve Robert G. Kaniecki, Symptomatic Treatment of Migraine: When to Use NSAIDs, Triptans, or Opiates. *Current Treatment Options in Neurology* (2011) 13:15–27 DOI 10.1007/s11940-010-0107-4
- 47.** Evans RW, Tepper SJ, Shapiro RE et al.: The FDA alert on serotonin syndrome with use of triptans combined with selective serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: American Headache Society position paper. *Headache* 2010, 50:1089–1099.
- 48.** Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, et al.: Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: Results from the American migraine prevalence and prevention study. *Headache* 2007, 47:355–363.
- 49.** Whyte C, Tepper SJ, Evans RW: Expert Opinion: Rescue Me: Rescue Medication for Migraine. *Headache* 2010, 50:307–313.

- 50.** Lipton RB, Grosberg B, Singer RP, et al.: Efficacy and tolerability of a new powdered formulation of diclofenac potassium for oral solution for the acute treatment of migraine: Results from the International Migraine Pain Assessment Clinical Trial (IMPACT). *Cephalalgia* 2010, 30:1336–45.
- 51.** Suthisisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, et al.: Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Naproxen Sodium in the Acute Treatment of Migraine. *Headache* 2010, 50:808–818.
- 52.** Tanı ve Tedavi Rehberi, Migren Baş ağrısı, Türk Nöroloji Derneği 2011, Erişim tarihi: 30 Ocak 2017 <http://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/335.pdf>
- 53.** Parol tablet ilaç prospektusu.Erişim tarihi: 30 Ocak 2017 <http://www.ilacprospektusu.com/ilac/18/parol-500-mg-30-tablet>.
- 54.** Zomig tablet ilaç prospektusu.Erişim tarihi: 30 Ocak 2017 <http://www.ilacprospektusu.com/ilac/17/zomig-2-5-mg-3-film-tablet>.
- 55.** Chris Cameron, Shannon Kelly, Shu-Ching Hsieh, Meghan Murphy, Li Chen, Ahmed Kotb et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache*, 2015 American Headache Society, ISSN 0017-8748 doi: 10.1111/head.12601 Published by Wiley Periodicals, Inc.
- 56.** Mary Jane Prior, Joseph R. Codispoti, Min Fu. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Acetaminophen for Treatment of Migraine Headache, *Headache*, 50(5):819-833, (2010).
- 57.** Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD008616. DOI: 10.1002/14651858.CD008616.pub2
- 58.** Stefan Evers, Lidia Savi, Stefano Omboni, Carlo Lisotto, Giorgio Zanchin and Lorenzo Pinessi. Efficacy of frovatriptan as compared to other triptans in migraine with aura. *The Journal of Headache and Pain* (2015) 16:28 DOI 10.1186/s10194-015-0514-8

- 59.** Richer L, Billingham L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4, Art. No: CD005220, (2016).
- 60.** Rothner AD, Wasiewski W, Winner P, et al. Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. *Headache*. 2006;46:101–9.
- 61.** Lewis DW, Winner P, Hershey AD, Wasiewski W, On behalf of the Adolescent Migraine Steering Committee. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. *Pediatrics*. 2007;120:390–6.
- 62.** Winner P, Woodruff B, Liss CS, Lillieborg S, Raines S. Efficacy and safety of zolmitriptan nasal spray for the treatment of acute migraine in adolescents. In: Late-Breaking Abstracts: 57th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society. *Headache J Head Face pain*. 2015. doi:10.1111/head.12693.
- 63.** Evers S, Rahmann A, Kraemer C, et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. *Neurology*. 2006;67:497–9.
- 64.** Zhang A, Jiang T, Luo Y, Zheng Z, Shi X, Xiao Z, Fang Y. Efficacy of intravenous propacetamol hydrochloride in the treatment of an acute attack of migraine. *Eur J Intern Med*. 2014 Sep; 25(7): 629-32. doi:10.1016/j.ejim.2014.06.007. Epub 2014 Jul 5.
- 65.** Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):103-7.
- 66.** D. Lewis, S. Ashwal, A. Hershey, D. Hirtz, M. Yonker, S. Silberstein. Practice Parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents Report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004 Dec 28;63(12):2215-24.
- 67.** Joanne Kacperski ve Andrew D. Hershey, Newly Approved Agents for the Treatment and Prevention of Pediatric Migraine. *CNS Drugs* (2016) 30:837–844

DOI 10.1007/s40263-016-0375-y. Published online: 8 August 2016 Springer International Publishing Switzerland 2016

68. McKeage K. Zolmitriptan nasal spray: a review in acute migraine in pediatric patients aged 12 years and older. *Pediatr Drugs*. 2016;18(1):75–81.

69. Andreas Straube, Bernhard Aicher, Bernd L Fiebich, Gunther Haag. Combined analgesics in (headache) pain therapy: shotgun approach or precise multi-target therapeutics? Straube et al. *BMC Neurology* 2011, 11:43 <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/11/43>

70. Haiyang Xu, Wei Han, Jinghua Wang, Mingxian Li. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *The Journal of Headache and Pain* (2016) 17:113 DOI 10.1186/s10194-016-0703-0

71. Allais G, Rolando S, De Lorenzo C, Benedetto C. The efficacy and tolerability of frovatriptan and dexketoprofen for the treatment of acute migraine attacks. *Expert Rev Neurother*. 2014 Aug;14(8):867-77. doi: 10.1586/14737175.2014.940901.

72. HC Diener, H Peil, B Aicher. The efficacy and tolerability of a fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol, and caffeine in patients with severe headache: A post-hoc subgroup analysis from a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo controlled parallel group study, DOI: 10.1177/0333102411419682 2011 31: 1466 originally published online 9 September 2011 *Cephalalgia*

73. Kristian Thorlund, Kabirraaj Toor, Ping Wu, Keith Chan, Eric Druyts, Elodie Ramos et al. Comparative tolerability of treatments for acute migraine: A network meta-analysis © International Headache Society 2016. PubMed: 27521843 DOI: 10.1177/0333102416660552

74. Tfelt-Hansen PC. Delayed absorption of many (paracetamol, aspirin, other NSAIDs and zolmitriptan) but not all (sumatriptan, rizatriptan) drugs during migraine attacks and most likely normal gastric emptying outside attacks. A review *Cephalalgia*. 2016 Jun 20. DOI: 10.1177/0333102416644745