

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

**AKUT MİGREN ATAĞINA BAĞLI BAŞ AĞRISININ  
TEDAVİSİNDE İNTRAVENÖZ PARASETAMOL,  
DEKSKETOPROFEN VE İBUPROFENİN ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Şerife ÖRNEK**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. İbrahim TÜRKCÜER**

**DENİZLİ – 2020**

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

**AKUT MİGREN ATAĞINA BAĞLI BAŞ AĞRISININ  
TEDAVİSİNDE İNTRAVENÖZ PARASETAMOL,  
DEKSKETOPROFEN VE İBUPROFENİN ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şerife ÖRNEK**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. İbrahim TÜRKÇÜER**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 11/04/2019 tarih ve 2019TIPF006 no'lu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ – 2020**

Prof. Dr. İbrahim TÜRKÇÜER danışmanlığında Dr.Şerife ÖRNEK tarafından yapılan “akut migren atağına bağlı baş ağrısının tedavisinde intravenöz parasetamol, deksketopfen ve ibuprofenin etkinliği” başlıklı tez çalışması ..... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.  
Gün.../ay..../yıl.....

Prof. Dr.....  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

**DENİZLİ – 2020**

## TEŞEKKÜR

Bu alıŐma s¼recinde her konuda yardımcı olan destek sağlayan danışman hocam Prof. Dr. İbrahim T¼RKÇ¼ER baŐta olmak üzere; Pamukkale Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalına baŐladıęım g¼nden itibaren iyi g¼n¼mde k¼t¼ g¼n¼mde s¼rekli desteklerini hissettiğim, hocalarım Prof.Dr. B¼lent ERDUR, Dr. Öğr. Üyesi Atakan YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Mert ÖZEN, Dr. Öğr. Üyesi Murat SEYİT, Dr. Öğr. Üyesi Altın OSKAY'a bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaŐtıkları için sonsuz teŐekk¼rlerimi sunarım.

Yine 4 yıllık eğitimim s¼recinde bilgilerini deneyimlerini paylaŐan, iyi ve k¼t¼ zamanlarımda destek sağlayan asistan arkadaşlarıma, n¼betlerin zorlu s¼relerinde yardımcı olan hemŐire, paramedik ve diğer personellere teŐekk¼rlerimi sunarım.

Ve son olarak hayatımın her anında benim yanımda olan, her t¼rl¼ özveride bulunan annem Hanım Duda ÖRNEK ve babam Abdullah Lutfi ÖRNEK baŐta olmak üzere t¼m aileme teŐekk¼r ve minnetlerimi sunuyorum.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI.....	Error! Bookmark not defined.
TEŞEKKÜR .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY .....	xi
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. BAŞ AĞRISI.....	2
2.1.1. Baş Ağrılarının Sınıflandırılması.....	3
2.2. MİGREN .....	4
2.2.1. Migren Epidemiyolojisi .....	5
2.2.2. Migren Sınıflaması .....	6
2.2.3. Migren Tanı Kriterleri .....	7
2.2.4. Migren Tedavisi.....	10
2.2.5. Migren Tedavisinde Kullanılan İlaçlar .....	12
2.3. AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	17
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>19</b>
3.1. ÇALIŞMA PLANI .....	19
3.2. ÇALIŞMA EVRENİ .....	20
3.3. HASTALARIN SEÇİMİ .....	20
3.4. VERİLERİN TOPLANMASI .....	22
3.5. VERİLERİN ANALİZİ.....	22
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>24</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>37</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>45</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>46</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ASA</b>	: Asetilsalisilik Asit
<b>DHE</b>	: Dihidroergotamin
<b>FHM</b>	: Familial hemiplegic migraine
<b>ICHD-II</b>	: The International Classification of Headache Disorders
<b>IHS</b>	: International Headache Society (Uluslararası Baş ağrısı Derneği)
<b>İM</b>	: İntramuskuler
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>KYD</b>	: Kortikal yayılım gösteren depresyon
<b>M.Ö</b>	: Millattan önce
<b>M.S</b>	: Millattan sonra
<b>MASF</b>	: McGill ağrı soru formu
<b>mg</b>	: mili gram
<b>NRS</b>	: Numerical rating scales
<b>NSAİ</b>	: Non-steroid anti-inflamatuvar
<b>NSAİİ</b>	: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar
<b>PAÜTF</b>	: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>VAS</b>	: Vizüel analog skala
<b>vd.</b>	: ve değerleri
<b>VDS</b>	: Verbal description scales

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

Şekil 3. İbuprofenin Kimyasal Yapısı (Katzung and Trevor 2015) .....	14
Şekil 1. Parasetamolün yapısı (Couch, Bearss, and Verhulst 1986) .....	15
Şekil 2. Deksketoprofenin kimyasal yapısı .....	16
Şekil 4. VAS Slakalası .....	18

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa No:

Tablo 1. Migren Sınıflaması (Cephalalgia 2013).....	7
Tablo 2. Hafif Migren Atak Tedavisi.....	12
Tablo 3. Orta Şiddette Migren Atak Tedavisi .....	12
Tablo 4. 5-Hidroksitriptamin Reseptör Agonistleri Non-Selektif Olanlar.....	13
Tablo 5. Kombine İlaçlar .....	13
Tablo 6. Ağır Ataklar .....	13



## ÖZET

### **Akut migren atağına bağlı baş ağrısının tedavisinde intravenöz parasetamol, deksketoprofen ve ibuprofenin etkinliği**

Dr. Şerife ÖRNEK

Acil servise ağrı şikayetiyle başvuran hastalarda en sık görülen ağrı sebebi migrendir. Akut migren atağına bağlı baş ağrısının tedavisinde intravenöz parasetamol, deksketoprofen ve ibuprofenin etkinliğini VAS kullanarak karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca bulantı ve kusmayı eşlik eden durumlarda kullanılan metoklopramidin migren tedavisindeki etkinliğini araştırdık.

Prospektif, randomize, kontrollü olarak tasarladığımız araştırmamız, etik kurul onayı alındıktan sonra Haziran 2018–Aralık 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapıldı. Migren atağına bağlı baş ağrısı şikayeti ile başvuran toplam 207 hastayı dahil ettiğimiz çalışmamızda hastalar 3 gruba ayrıldı. 1. Gruba İntravenöz Parasetamol, gruba İntravenöz Deksketoprofen Trometamol, 3. gruba İntravenöz İbuprofen uygulandı. Değerlendirme ölçeği olarak 100 mm' lik vizüel analog skala (VAS) kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda kadınlar çoğunlukta (%79,2). Hastaların ortalama yaşı 32,8 olduğu görüldü. Grup 1'de VAS skoru bazal 79,65±13,87 iken 60. Dakika sonunda 11,83±14,37'ye düşmüştür. Grup 2'de VAS skoru bazal 77,14±11,31 iken 60. Dakika sonunda 7,79±14,37'ye düşmüştür. Grup 3'de VAS skoru bazal 76,89±11,92 iken 60. Dakika sonunda 6,67±10,13'e düşmüştür. Migren atağında hastalarda bulantı ve kusma şikayeti %76,3 oranında görüldü. Sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve nabız ile gruplar arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ).  $\Delta$ VAS skorları incelendiğinde 30. Dakikaya kadar Grup III 51,14 ortalama puan ile Grup I'e (43,73) istatistiksel olarak daha hızlı ağrı skorunda düşüş görülmüştür ( $p=0,009$ )

Akut migren tedavisinde İV parasetamol, deksketoprofen ve ibuprofen tedavileri arasında anlamlı bir fark yoktur ve benzer derecede güvenilir ilaçlardır.  $\Delta$ VAS skorları incelendiğinde ibuprofenin diğer ilaçlara göre daha hızlı metabolize olduğunu düşünmekteyiz. Bulantı ve kusma şikayeti olan hastalarda uygulanan

metoklopramid migren tedavisinde kombine olarak kullanılabilir. Çalışmamızda plasebo etkisi veya sadece metoklopramid etkisi değerlendirilememiştir.

**Anahtar kelimeler:** migren, parasetamol, deksketoprofen, ibuprofen, acil servis

## SUMMARY

### **The Effectiveness of Intravenous Paracetamol, Dexketoprofen And Ibuprofen in The Treatment of Headache Related to Acute Migraine Attack**

Dr. Şerife ÖRNEK

The most common cause of pain in patients presenting to the emergency department with pain is migraine. We aimed to compare the effectiveness of intravenous paracetamol, dexketoprofen and ibuprofen using VAS in the treatment of headache related to acute migraine attack. We also investigated the effectiveness of metoclopramide used in conditions accompanying nausea and vomiting in migraine treatment.

Our research, which we designed as a prospective, randomized, controlled study, was carried out in Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine between June 2018 and December 2019 after the approval of the ethics committee. In our study, which included 207 patients who applied with headache related to migraine attack, the patients were divided into 3 groups. Intravenous Paracetamol was applied to Group 1, Intravenous Dexketoprofen Trometamol was applied to Group 2 and Intravenous Ibuprofen was applied to Group 3. A 100 mm visual analog scale (VAS) was used as the evaluation scale.

Women were the majority in the patients included in the study (79.2%). The mean age of the patients was 32.8 years. In Group 1, the VAS score was 60 while baseline was  $79.65 \pm 13.87$ . It dropped to  $11.83 \pm 14.37$  at the end of the minute. In Group 2, the VAS score was  $77.14 \pm 11.31$ , while the baseline was 60. It dropped to  $6.67 \pm 10.13$  at the end of the minute. In the migraine attack, the complaint of nausea and vomiting in patients was 76.3%. There was no difference between the groups with systolic blood pressure, diastolic blood pressure and pulse ( $p > 0.05$ ). When the  $\Delta$ VAS scores were examined, a decrease in the statistically faster pain score was observed in Group I (43.73) with an average score of Group III 51.14 up to the 30th minute ( $p = 0.009$ ).

There is no significant difference between IV paracetamol, dexketoprofen and ibuprofen treatments in acute migraine treatment and they are similarly reliable drugs. When  $\Delta$ VAS scores are examined, we think that ibuprofen is a faster metabolizer than other drugs. Metoclopramide administered in patients with nausea and vomiting can be used in combination in the treatment of migraine. In our study, the placebo effect or only metoclopramide effect could not be evaluated.

**Keywords:** Migraine, paracetamol, dexketoprofen, ibuprofen, emergency department

## 1. GİRİŞ

Ülkemizde baş ağrısı ile acil servise başvuran hastaların büyük bir bölümünü akut migren atağına bağlı baş ağrısı ile başvuran hastalar oluşturmaktadır. Acil servis tedavisinin amacı; ağrıyı hızla dindirmek olduğu kadar, en az istenmeyen yan etkiye sahip, güvenilir, migreni tetiklemeyen ve taburculuk sonrası ağrının tekrarlamasını engelleyecek hızlı ve etkili bir analjezi sağlamaktır. Bu nedenle acil servislerde ve Pamukkale Acil Tıp AD kliniğimizde de migren atağına bağlı akut baş ağrısının tedavisinde parasetamol ve non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır (1).

Narkotik analjezikler etkin ve hızlı analjezi sağlarlar. Ancak buna rağmen, hipotansiyon, bulantı ve kusma, sersemlik gibi yan etkileri vardır (1). Parasetamol diğer NSAİ' lara göre güvenlik marjı geniş ve yan etki insidansı az bir ilaçtır (2). İntravenöz olarak uygulanabilen deksketoprofen ve ibuprofende analjezik olarak sık kullanılmaktadır. Parasetamolün migren atağına bağlı baş ağrısında etkinliği ve diğer analjeziklere alternatif olup olamayacağı günümüzdeki önemli araştırma konularından birisi olup bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca hızlı ve etkin analjezi tedavisinde intravenöz NSAİ ilaçların sık kullanılmaya başlanması nedeniyle hangi ilacın tercih edileceği ile ilgili soru işaretlerine cevap bulmak için karşılaştırma çalışmalarına gereksinim vardır (3). Acil servisimizde parasetamol, ibuprofen ve deksketoprofeni başağrısı tedavisinde rutin olarak kullanılmaktayız.

Bizim amacımız akut migren atağına bağlı baş ağrısının tedavisinde intravenöz parasetamol, deksketoprofen ve ibuprofenin etkinliğini VAS kullanarak karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. BAŞ AĞRISI

Tarih öncesi çağlara ait tabletler ve papirüslerdeki tarifler, kafa kemiklerinde görülen trepanasyon bulguları, baş ağrısının çok eski çağlardan beri insanoğlunu rahatsız eden önemli bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir (4). Hipokrat Milattan önce (M.Ö) 400 yıllarında baş ağrısı öncesinde görülen ve hastaların kusmayı takiben rahatladığı görsel aura evresinden bahsetmiştir. Kapadokyalı Aretaeus Milattan sonra (M.S.) 2. yüzyılda, tek taraflı baş ağrısı ile birlikte bulantıya neden olan ve ardından ağrısız dönemlerin olduğu bir hastalık tanımlayarak migrenin kâşifi olarak kabul edilmiştir (5).

İlk defa M.S 200'lerde Bergama'lı bilim insanı Galen tarafından kullanılan Yunanca 'hemicrania' adından evrimleşerek günümüzdeki adı olan Fransızca 'migraine' olarak kullanılmasında karar kılınmıştır (6, 7).

Fathergill 18.yüzyılın 2. yarısında "fortifikasyon spektrumu" nosyonuyla migrenin klasik görsel aurasını tariflemiştir. 20.yüzyılın başlarında ergotaminlerin kullanıma başlanmasını sağlayan Rothin olmuştur. Wolff ve Graham aynı dönemde vasküler teoriyi öne sürerken Leao 1944'te, kortikal yayılan depresyondan ve de nöral teoriden bahsetmiştir (8).

Bu önemli ve hızlı gelişmeler, ortak bir terminoloji gereksinimini doğurmuş ve 1962'de Ad-Hoc Komitesi'nce tüm baş ağrılarının ilk çağdaş sınıflaması yayımlanmıştır. Gelişen nörobilimler ışığında, bu sınıflamadaki eksiklikler Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tarafından 1988 yılında yenilenen bir sınıflama ile kısmen giderilmiştir. En son olarak yine IHS tarafınca 2013'te gözden geçirilerek yeni tanımlanan bazı baş ağrılarının da eklenmesiyle şimdiki halini alan baş ağrıları sınıflaması ve de tanı kriterleri, günümüzde nörologların ve diğer tüm hekimlerin kullanımına sunulmuştur (9).

### 2.1.1. Baş Ağrılarının Sınıflandırılması

Bir hastalık grubunu sınıflandırmak ortak bir konuşma dili sağlar. Başağrısını sınıflandırmakta bu ihtiyaçtan doğmuş olup, 1962’de ilk kez başağrısı Ad-Hoc Committee tarafından sınıflandırılmıştır. Ancak bu sınıflama başağrılarının semptomatik çeşitliliğinden ötürü yetersiz kalmış olup 1988’de Olesen’in başkanlığında Uluslararası Başağrısı Topluluğu (International Headache Society IHS) oluşturulup günümüzde kullanılmakta olan tüm başağrılarını içeren yedi sınıflandırma ve tanı ölçütleri komite tarafından yayınlanmıştır (10). IHS 2004 yılında başağrısı araştırmalarının hızlanmasıyla sınıflamayı yeniden düzenledi ve 2. versiyonu olan Uluslararası Başağrısı Bozuklukları Sınıflandırmasını (The International Classification of Headache Disorders, ICHD-II) oluşturdu. Bu yapılan sınıflamayla başağrılarını; primer başağrılarını, sekonder başağrılarını ve kranial nevraller, santral ve fasiyal ağrılar ve diğere başağrılarını olarak üç ana grupta incelemektedir (11).

Primer başağrısında, başağrısı problemin kendisidir. Sekonder başağrısında, sistemik enfeksiyon, beyin tümörü veya dev hücreli arterit gibi altta yatan bir neden bulunmaktadır (12). Bu nedenle IHS kriterleri sekonder başağrısı bozukluklarında başağrısının altında yatan sebeplere dayandıran bir sınıflama yaparak etiyolojik bir sistem oluşturmaktadır. Primer başağrısı bozukluklarında IHS kriterleri başağrısını belirtilerine göre sınıflandırarak tanımlayıcı bir sistem meydana getirmektedir (13).

#### A. Primer Baş Ağrıları

1. Migren
2. Gerilim tipi başağrısı
3. Küme ve diğere trigeminal otonomik başağrıları
4. Diğere primer başağrıları

#### B. Sekonder Baş Ağrısı

5. Kafa travmasıyla ilişkili başağrısı
6. Damarsal problemlerle ilişkili başağrısı
7. Damar dışı intrakraniyal hastalıklarla ilişkili başağrısı

8. Madde kullanımı veya yoksunluğuyla ilişkili başağrısı

9. Kafa dışındaki infeksiyonlarla ilişkili başağrısı

10. Metabolik bozukluklarla ilişkili başağrısı

11. Yüz ve kraniyal yapılarla ilişkili başağrısı

12. Psikiyatrik hastalıklarla ilişkili başağrısı

C. Kraniyal Nevraljiler, Santral Ve Primer Yüz Ağrıları Ve Diğer Başağrıları

13. Kraniyal nevrалjiler

14. Sınıflandırılmayan veya atipik özellik gösteren baş ve yüz ağrıları

En sık karşılaşılan başağrısı bozuklukları migren, gerilim tipi başağrısı ve küme başağrısıdır. Küme başağrısı üçünün arasında en ağır olanı olup, nadiren görülür (14).

## 2.2. MİGREN

M.Ö.5. yüzyılda Hipokrat görsel aurayı ve sonrasında göz çevresinde başlayan ve başın arka tarafına doğru yayılan ve kusma ile azalan migren baş ağrısını tanımlamıştır (15). M.S. 2. yüzyılda migrenin kaşifi olarak kabul edilen Kapadokyalı Aretaeus, çoğunlukla başın tek bir tarafında hissedilen ve bulantı ile birlikte olan ağrılı dönemlerin haricinde tamamen normal zamanların bulunduğu baş ağrısını tanımlamıştır. O zamana kadar migreni en iyi şekilde tanımlamış olması migrenin kaşifi olarak anılmasına yol açmıştır. M.S. yaklaşık 200 yılında Galen tarafından kullanılan “hemicrania” kavramı zamanla evrimleşerek Fransızca kökenli “migraine” kelimesinde kullanım birliğine varılmıştır (5).

Avrupa’da orta çağın sonunda yapılan anatomik çalışmalarda falks serebri tarafından beynin ikiye ayrıldığı görülüp buna bağlı olarak migrenin tek taraflı olabileceği düşünülmüştür. Willis bayan bir hastasında fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusma gibi ağrılı dönem belirtileri, ağrının bazen sağ bazen sol taraflı olması, ağrısız dönemlerde hastanın tamamen normal olması, tetikleyen faktörler gibi migrenin neredeyse bütün semptomatolojisini tariflemiştir (16).

18. yüzyılın ikinci yarısında Fothergill migrenin tipik görsel aurasını tanımlamıştır (17). Yine 18. yüzyıl sonlarında Tissot migrenin gastrik etkilenmelerini bildirmiş olup baş ağrısı için supraorbital nevrалji tanımlamasını yapmıştır. İzleyen



yüzyılda migren için farklı vasküler teoriler ileri sürülmüştür. Liveing 1873’de migren hakkında “Megrim, Hasta Edici Baş Ağrısı ve İlişkili Bozukluklar Üzerine: Sinir Fırtınalarının Patolojisine Bir Katkı.” Başlıklı yazısı ile migrenin nöral teorisini ortaya koymuş olup migreni otonom sinir sistemindeki bozukluklara bağlı gelişen bir sinir fırtınası olarak tariflemiştir (18).

Aristides Leao’nun 1940’lı yıllarda kortikal yayılım gösteren depresyon (KYD) kavramını oluşturmasından sonra migren patofizyolojisinde büyük gelişmeler olmuştur. Bu teoriye göre KYD, bir hemisferde veya bir serebral girusta yayılan bir depolarizasyon dalgası ve sonrasında gelişen uzun süreli fonksiyonel baskılanma şeklinde seyreden serebral korteksin irritatif uyarılara karşılık olarak verdiği jeneralize ve stereotipik bir yanıt olarak tanımlanmıştır (19). Nörojenik teori 1944’de Leao ve günümüzde de Olesen ve Lauritzen tarafından öne çıkarılmıştır. Rafe nükleusunda ve lokus seruleusda aura döneminde başlayan deşarjların bölgesel kan akımını azalttığı, nöronal depresyonun öne doğru yayıldığını ve bunun da yayılan depresyon dalgasını oluşturduğunu bildirmişlerdir (20). KYD’nun öne sürülmesiyle migrenin alt türlerinden auralı migrenin mekanizmasına ışık tutulmuş, atak esnasında KYD mekanizmasına nöronal aktivasyonun eşlik ettiği sonucuna varılmıştır. Nöronal aktivasyon; nöronal sinir uçlarından proinflamatuvar peptitlerin salgılanmasına bağlı olarak inflamasyona, oksidatif strese, lökosit aktivasyonuna, intrakranial ve ekstrakranial arterlerde dilatasyona neden olur (21).

Son yıllarda migren ile ilişkili bazı genler tespit edilmiş ve ağrıdan sorumlu olabilecek anatomik yapılar belirlenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ailevi hemiplejik migrenin (Familial hemiplegic migraine (FHM)) genleri (CACNA1A, ATP1A2, SCN1A) bulunmuş; aynı zamanda migren ve küme başağrısı ile bağlantılı olabilecek beyin sapı merkezleri belirlenmiştir (22).

### **2.2.1. Migren Epidemiyolojisi**

Migren en sık görülen nörolojik bozukluklardan olup görülme sıklığı benzer bir dağılım (%10-12) göstermektedir (23). Ülkemizde 1997 ve 2007’de yapılmış olan iki geniş baş ağrısı epidemiyolojik çalışmasında migren prevalansı %16,4 (kadınlarda %21.8-24.6; erkeklerde %8.5-10.9) olarak bulunmuştur. Kadınlarda

erkeklerin 2-3 katı daha fazla görülmektedir. Çocukluk çağında cinsiyet farkı yokken menarşla birlikte oran kadınlar lehine artmaktadır. Her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte en sık 20-40 yaş arası ortaya çıkmaktadır (24).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada migrenin yaşam boyu yaygınlığı erkeklerde %19.9 kadınlarda ise %29.3 olarak bulunmuştur (25). Ağır migren atakları Dünya Sağlık Örgütü tarafından demans, kuadripleji, aktif psikoz gibi işlev kaybına yol açan hastalıklar arasında sınıflandırılmakta olup migren sakatlık ve işgücü kayıplarının ilk yirmi nedeni arasında sayılmaktadır (26, 27). Verimliliğin yüksek olduğu 25-55 yaşlar arası görülme sıklığında artış olması sosyoekonomik önemini artırmaktadır. Migrenin ekonomik yükünün ABD'de yıllık 14-32 milyar dolar, Avrupa'da ise 23-50 milyar avro olduğu düşünülmektedir. Toplumun büyük bir kesiminde görülen migren, hastaların yaşam kalitesi ve iş gücü üzerindeki tüm bu olumsuz etkileri sonucunda önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul görmektedir (15, 28-31).

### **2.2.2. Migren Sınıflaması**

Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu migreni alt gruplara ayırmıştır. Ayrım yapılırken ilk önce auranın varlığı-yokluğu göz önüne alınarak eşlik eden nadir durumlara göre isimlendirmeler yapılmıştır (32). Bu sınıflamaya göre migren, baş ağrısı ile birlikte nörolojik veya diğer bazı belirtilerin eşlik edip etmemesine ve bunların özelliklerine göre bazı alt gruplara ayrılmaktadır (Tablo 1) (22).

Tablo 1. Migren Sınıflaması (22)

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

### 2.2.3. Migren Tanı Kriterleri

Migren hastalarında ailede migren öyküsü (özellikle auralı migrenlilerde) ve taşıt tutması öyküsü oldukça sık görülür (33). Migren tipi baş ağrıları, orta veya ağır şiddette olup kişinin gündelik hayatında engelliliğe neden olur ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler (34, 35). Baş ağrısı genellikle sabah vakitlerinde veya günün ilerleyen vakitlerinde ortaya çıkar. Tek taraflı zonklar vasıfta olan ağrı, ataktan atağa

hatta aynı atakta bile taraf değiştirebilir, künt özellik kazanabilir (8). Baş ağrısına çoğunlukla bulantı, kusma, fonofobi ve fotofobi vb. eşlik eden semptomlar da vardır. Baş hareketleri ve egzersiz ile ağrının kötüleşmesinden dolayı şiddetli ağrılarda hasta, loş ve sessiz bir odada dinlenerek rahatlamaya çalışır (8, 9).

Migren ataklarını tetikleyen etkenlerin saptanması hem tanı yönünden hem de koruyucu tedaviler yönünden önemlidir. Migren için spesifik olmayan tetikleyici faktörler arasında fazla veya yetersiz uyku, stres, açlık, menstruasyon, bazı ilaçlar (sildenafil, nitrogliserin, dipiridamol gibi), yorgunluk sayılabilir. Migren için daha spesifik olanlar ise; bazı fiziksel uyaranlar (sigara, ışık, koku, ses, rüzgar) ve bazı özel gıdalar (en fazla çikolata olmak üzere turunçgiller, peynir, kırmızı şarap gibi mayalı ve alkollü içkiler, monosodyum glutamat, aspartat ve nitrat içeren gıdalar) olarak öne çıkmaktadırlar (4, 8).

İki ana tip olan auralı ve aurasız migrenin görülme oranı 1/5'dir. En fazla görsel aura tanımlanmakla birlikte konuşma, motor belirtiler ve denge ile ilgili bozukluklar da görülebilmektedir (4).

Geniş kapsamlı klinik gözlem ve tanımlamalara rağmen migren için spesifik bir görüntüleme yöntemi veya özgül bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Yani migrenin tanısında iyi alınmış bir anamnez bütün incelemelerden çok daha fazla anlamlıdır. Yapılan görüntüleme ve laboratuvar incelemeleri ise olası sekonder baş ağrısı nedenlerini dışlamak için kullanılmaktadır (36, 37).

Sessiz serebral enfarktler ile migrenin birlikteliği olduğunu ortaya koyan çok fazla çalışma vardır. Özellikle auralı migren tanısı olan genç kadın hastalarda 6 kata kadar artmış iskemik inme riski sebebiyle, bu hastalar oral kontrasepsiyon ve sigara gibi ek risk faktörleri açısından ikaz edilmelidir (38, 39).

Migrenin, ataklar ile bu ataklar arasında normal sayılan dönemleri içeren devamlı bir döngüsü mevcuttur. Migren atakları yalnızca baş ağrısından oluşmaz. Baş ağrısı öncesinde prodrom dönemi, varsa bir aura dönemi, devamında ağrı dönemi ve en son olarak postdrom dönem olmak üzere dört evrede tanımlanabilir (22, 40). Bu evreler ise ataktan atağa ve/veya kişiden kişiye değişiklik gösterebilir.

**Prodromal dönem:** Baş ağrısı başlamadan saatler veya günler öncesinde ortaya çıkabilen bu dönemde depresyon, huzursuzluk, aşırı duyarlılık, öfori, tepkisellik, dikkatin azalması cb. veya özgül olmayan nörolojik belirtiler görülebilmektedir. Bu prodromal dönem habercilerinden, santral noradrenerjik sistemler, hipotalamus ve frontal loblar ön planda olmak üzere serebral hemisferler ve “loqus ceruleus’un” sorumlu olduğu düşünülmektedir. İki ana sirkadiyen ritmi düzenleyici merkezden biri olan hipotalamusun, migrenin önemli özelliklerinden periyodisitenin sorumlusu olabileceği düşünülmektedir (26).

**Aura dönemi:** Her aura döneminin 5-60 dakika devam etmesi beklenmektedir (41). Auralı migren tanısı olan hastalarda her atağın auralı olması gerekir diye bir şart 12 yoktur. Migren tanısı olan bir hastada hem aurasız hem auralı hem de baş ağrısız aura atakları bir arada görülebilmektedir (26). Aura döneminde beyin sapı bozuklukları ve kortikal bozukluklar ile uyumlu belirtiler oluşur. Görsel semptomlar çoğu zaman hemianopik özellikte olup negatif veya pozitif semptomlar şeklinde değerlendirilmektedir. Negatif semptomlar genel olarak hemianopik bir görme bulanıklığı şeklinde oluşur. Pozitif semptomlar ise “fortifikasyon spekturumu” olarak adlandırılan zigzag çizgiler ya da fotopsi olarak adlandırılan yanıp sönen ışık parlamaları ile şekillenen görsel sanrıları kapsamaktadır. Oksipital lob görme korteksinin disfonksiyonu sonucunda geliştiği düşünülen görsel auraların, migren atakları sırasında ortaya çıktığı kabul edilen “serebral yayılan depresyonun” başlangıç dönemi ile uyumlu olduğu düşünülmektedir. Somatosensöriyel ve motor auraların da, korteks yapılarının benzer şekilde etkilenmesiyle meydana geldiği düşünülmektedir (42).

**Baş ağrısı dönemi:** Baş ağrısı genel olarak başın arka tarafından, ense kökünden veya başın bir tarafından hafif şiddetli bir ağrı veya ağırlık hissi şeklinde başlar. Ağrı eşiğinin düştüğü ve nörovasküler değişikliklerin meydana geldiği bu dönem kısa sürer ve hemen arkasından şiddetli, genellikle zonklayıcı, basınç hissini baskın olduğu, saatler ile birkaç gün arasında süren baş ağrısı dönemi başlar. Migrenin tipik baş ağrısı zonklayıcı, tek taraflı, orta-ağır şiddettedir ve fiziksel aktiviteler ile şiddeti artar. Fakat ağrı başlangıcından itibaren iki taraflı olabilir (%40) veya tek taraflı başlayarak tüm kraniyuma yayılabilir. Migren baş ağrısı günün her

saatinde ortaya çıkabilirse de en sık sabaha karşı 05:00 ile öğlen 12:00 arasında başlar (43). Baş hareketleri, yürüme gibi rutin hareketlerle artabilen ağrı, bazen orta şiddette, bazen de kişinin günlük aktivitesini engelleyebilecek kadar ağır şiddette olabilir. Bir süre sonra giderek hafifler ve şekil değiştirip künt vasıflı bir ağrıya dönüşerek son bulur (44).

**Postdromal dönem:** Pek çok migren tanılı hastada özellikle şiddetli baş ağrılarından sonra bitkinlik, yorgunluk, neşesizlik, huzursuzluk ve de konsantrasyon güçlüğü görülebilse de genellikle baş ağrısının sonlanması sebebiyle başlayan bir rahatlama hissinin de olduğu dönemdir. İştahsızlık hissi yerini yemek yeme, bazı kişilerde tatlı yeme isteğine bırakır (14).

#### **2.2.4. Migren Tedavisi**

Migren önemli ölçüde iş göremezliğe, iş gücü kaybına ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olduğu için doğru tanınmalı ve tedavi edilmelidir (45). Tedavi planı hastanın tanısı, semptomları ve eşlik eden hastalıkları dikkate alınarak yapıldığı gibi; hastanın beklentileri, ihtiyaçları ve hedefleri de göz önüne alınmalıdır (14).

Etkili bir migren tedavisi; doğru tanı, alternatif sebeplerin dışlanması ve baş ağrısının hastadaki etkisinin bilinmesi ile mümkündür. Ayrıca hastanın tedavi seçenekleri, yan etki profili, tedavi süresi ve tedavi beklentileri hakkında bilgilendirilmesi ve komorbid hastalıklar göz önüne alınarak tedavi planının yapılması tedavinin en önemli basamaklarını oluşturmaktadır (46).

Migren tedavisi, farmakolojik ve nonfarmakolojik olmak üzere iki temel tedavi yaklaşımından oluşur (45).

##### **2.2.4.1. Nonfarmakolojik Tedavi**

Düzenli uyku, beslenme, gevşeme teknikleri, nörobiyofeedback, tetikleyici faktörlerden kaçınma (diyet, ilaçlar, çevresel etmenler gibi) ve akupunktur gibi yöntemler ilaç dışı tedavinin kapsamına girer. Ağrılı dönemde karanlık ve sakin bir odada, buz paketi koyarak dinlenmek ağrının giderilmesini kolaylaştırır. Uyku durumunda tedavi daha hızlı sonuç verir (9).

Migren profilaksisinde olası etki mekanizmaları; aktive eden sinir sistemini stabilize ederek migren aktivasyon eşiğinin yükseltilmesi, antinosisepsiyonun artırılması, santral ve periferik sensitizasyonun azaltılması, nörojenik inflamasyonun baskılanması ve seratonerjik tonusun modüle edilmesi olarak sayılabilmektedir (47). Profilaktik tedavi önleyici, kısa süreli veya idame tedavi şeklinde düzenlenebilir. Önleyici tedavi egzersiz veya seksüel aktivite gibi ataklara yol açan sebepler varlığında verilmektedir. Hastalar öncelikle baş ağrısı ataklarına yol açan aktivite ve maruziyetin azaltılması konusunda bilgilendirilir. Sonrasında düşük doz indometazin egzersiz ilişkili bir migren atağında kullanılabilir. Kısa süreli koruyucu tedavi ise hastaların provakatif faktörlere (menstruasyon, yüksek rakım gibi) maruziyet süresine göre kullanılabilir. Bu hastalar maruziyet boyunca veya sadece öncesinde günlük medikasyon ile tedavi edilebilir. Örneğin, menstruasyon öncesi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların veya triptanların 3-5 gün arasında kullanımı menstruasyon ile ilişkili migren gelişimini engelleyebilir. İdame koruyucu tedavi ise hastaların tedavinin devamına ihtiyaç duyması durumunda kullanılmaktadır (48). Profilaktik ilaçlar düşük dozlarda başlanarak yavaş yavaş artırılır (8). Etkinlik için kabul edilen kriter ilacın üç ay içinde atak sıklığında en az %50 azalma sağlanmasıdır. Etkinlik kararı verebilmek için en az iki ay, tedavi için de en az altı ay yeterli süre olarak kabul edilmektedir (49).

#### ***2.2.4.2. Farmakolojik Tedavi***

Atak tedavisi ve profilaktik tedavi olmak üzere iki kısımdan oluşur (50).

**Atak tedavisi:** Migren tipi ataklarda tedavinin amacı en hızlı ve etkili biçimde 24 saat tekrarlanmadan atağı sonlandırmaktır. Atak başladığında mümkün olan en kısa sürede tedavi planlanan ilaçların uygulanması önerilmektedir (9).

Spesifik olmayan migren tedavisinde kullanılan ilaçlar tedavi basamaklarında ilk adımdır. Nonspesifik Analjeziklerde basit (parasetamol, aspirin vb.), kombine (kafein veya kodein içerikli kombinasyonlar) ve nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçlardır. Atak tedavisinde opioidlerin ve kortikosteroidlerin yeri yoktur (51).

Hastaanaljezik tedaviden fayda görmezse spesifik migren ilaçlarına (ergotamin ve türevlerine ya da triptanlara) geçilir. Nonspesifik migren ilaçları hafif şiddetteki ağrılarda tercih edilirken orta ve şiddetli ataklarda triptanlar ya da ergotaminler kullanılmaktadır (52).

Auralı migren olarak adlandırılan ataklarda, ağrı başlamadan önce aura döneminde verilen triptan grubu ilaçların etkisiz kalacağını bilmek önemlidir. Bir diğer önemli bilgi de migrenlilerde allodini durumu geliştiğinde artık triptana cevabın kaybolmasıdır. Anti-emetikler ise yararlı kabul edilmektedir, NSAİİ'den 20 dakika önce alınmaları hem bulantıyı giderir hem de mideden emilimi artırır ayrıca hafif ağrı giderici etkileri de olduğu ileri sürülmektedir. Metoklopramid (10-20 mg oral veya İV, İM) ve domperidon (20-30 mg) kullanılabilir; QT uzaması, distoni ve diskinezi riski açısından dikkatli olunmalıdır (9).

**Profilaktik tedavi:** Migren ataklarının şiddetini, süresini ve sıklığını azaltmak, akut atak tedavilerini en aza indirmekle beraber hastanın en az yan etkiye maruz kalmasını sağlamak profilaktik tedavinin amaçlarındandır (53).

### 2.2.5. Migren Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Migren ataklarını hafif, orta ve ağır şiddette migren atakları olarak ayıracak olursa tedavi şemaları aşağıdaki gibi gösterilebilir (33, 54-56).

Tablo 2. Hafif Migren Atak Tedavisi

<b>ASETİLSALİSİLİK ASİT (ASA)</b>	650-1300 mg 4 saat aralıklarla
<b>İBUPROFEN</b>	400-800 mg 6 saat aralıklarla
<b>NAPROKSEN SODYUM</b>	275-550 mg 2-6 saat aralıklarla
<b>ASETOMİNOFEN</b>	650-1300 mg 4 saat aralıklarla

Tablo 3. Orta Şiddette Migren Atak Tedavisi

<b>5-HİDROKSİTRİPTAMİN RESEPTÖR AGONİSTLERİ SELEKTİF OLANLAR</b>	
<b>SUMATRİPTAN</b>	50-100 mg po,20 mg sprey, 24 saatte tekrar
<b>ZOLMİTRİPTAN</b>	2,5-5 mg, 2 saatte bir



<b>NARATRİPTAN</b>	2,5 mg, max. 5 mg
<b>ELETRİPTAN</b>	40 mg po ve gerekirse 80 mg ek doz

Tablo 4. 5-Hidroksitriptamin Reseptör Agonistleri Non-Selektif Olanlar

<b>DİHİDROERGOTAMİN (DHE)</b>	0,5-1,0 mg sc, im veya iv, 1 saatte tekrarlanabilir.
<b>ERGOTAMİN</b>	1-2 mg po, saatte bir, 3 kez verilebilir

Tablo 5. Kombine İlaçlar

<b>ASA+KODEİN+KAFEİN</b>	Formülasyona göre farklı
<b>ASETAMİNOFEN+KODEİN</b>	Formülasyona göre farklı
<b>ASA+BUTALBİTAL+KAFEİN</b>	Formülasyona göre farklı

Tablo 6. Ağır Ataklar

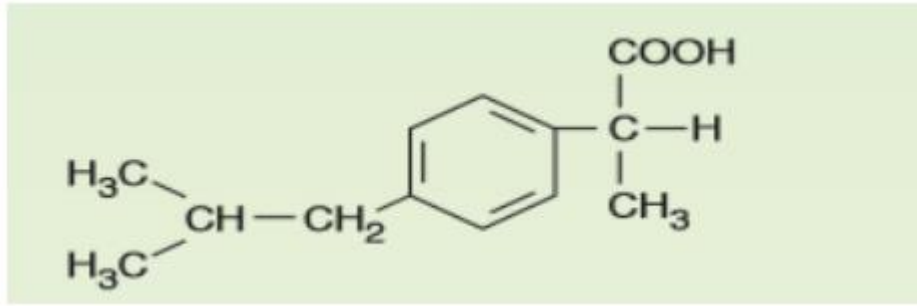
<b>BUTORPHANOL</b>	1 mg sprej, 4 saatte bir
<b>KLORPROMAZİN</b>	50 mg im veya 0,1 mg/kg
<b>DEKSAMETAZON</b>	12-20 mg iv
<b>METİLPREDNİSOLON</b>	100-250 mg iv
<b>KETOROLAK</b>	30-60 mg im, max. 120 mg/gün
<b>MEPERİDİN</b>	50-100 mg im/iv
<b>METOKLORPAMİD</b>	10 mg iv
<b>PROKLORPERAZİN</b>	25 mg supp veya 5-10mg iv/im
<b>ZOLMİTRİPTAN</b>	5 mg tablet, po veya sl
<b>SUMATRİPTAN</b>	50-100 mg po veya 6 mg sc

Bu çalışmada, parasetamol, deksketoprofen ve ibuprofenin ajanları konu alındığından çalışmanın devamında bu ajanlar alt başlıklar halinde açıklanmıştır.

### 2.2.5.3. İbuprofenin

İbuprofen, fenilpropionik asit grubuna ait olan NSAİ ilaçtır. 1961 yılında bulunmuştur. Tablet, oral süspansiyon, kapsül, damla ve İV formları bulunmaktadır (57).

İlacın lipofilik olması İV şeklinin oluşturulmasını zorlaştırmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarla, İV ibuprofen formu Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009 yılında Türkiye'de ise 2015 yılında ruhsatlandırılmıştır. İbuprofen, düşük ve orta dereceli ağrıların tedavisinde oldukça sık kullanılan bir NSAİ ilaçtır (58).



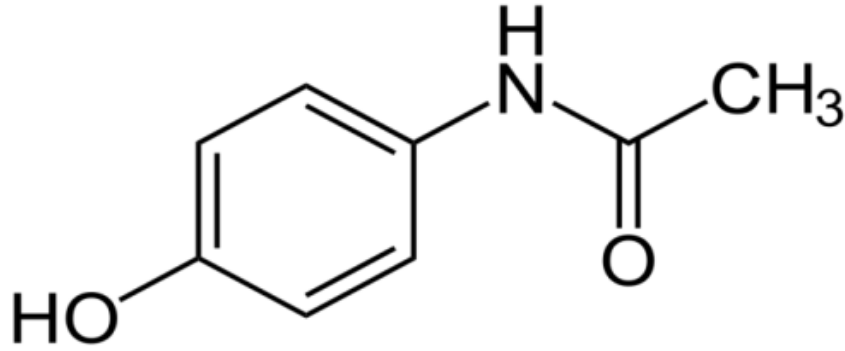
Şekil 1. İbuprofenin Kimyasal Yapısı (58)

İbuprofen; analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri olan bir NSAİ ilaçtır. Bu nedenle kullanım alanı oldukça fazladır. İbuprofen, COX-1 ve COX-2 enzimlerini geri dönüşümlü olarak inhibe eder, araşidonik asitten prostoglandinlerin oluşumunu engeller. COX enzimleri arasında seçiciliği yoktur ancak COX-1enzimini inhibe edici etkisi daha fazladır. COX-1 enzimi pek çok hücrede bulunur. Hemostaz ve trombosit agregasyonu gibi etkileri vardır. COX-2 enzimi ise doku hasarından sonra oluşan sitokin ve büyüme faktörlerinin sekresyonundan sorumludur. NSAİ ilaçlar 19 periferik ve santral etkilerinin olması sebebiyle analjezik etki gösterirler. Bu analjezik etki, PGE2'nin inhibe olması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Özellikle PGE2 ve PGI2, inflamasyonda önemli bulgular olan ödem ve lökosit göçünün oluşmasında oldukça etkilidirler. NSAİ ilaçların, PGE2 ve PGI2'yi inhibe etmeleri antiinflamatuvar etkilerini açıklar (59).

### 2.2.5.1. Parasetamol

Parasetamol, sudaki çözünürlüğü az, molekül ağırlığı 151,2 g/mol olan sentetik bir bileşiktir. Zayıf bir asit olması nedeniyle ortamda anyonize şekilde bulunur (60). Parasetamol, fenasetin metabolitlerinden biridir. Erime noktası 170 santigrad derecedir. Yoğunluğu 21 santigrad derecede 1.293 g/cm<sup>3</sup> dür (61). Parasetamol kristal toz bir yapıdadır. Beyaz ve kokusuzdur (62).

Tedavi edici dozda alınan paraetamolün büyük bir kısmı (%85-90) karaciğerde (63) metabolizma edilen parasetamolün bir kısmı da böbreklerde metabolize olur (64). Tedavi edici dozun %2-5'i idrarla değişmeden atılır. Bir başka deyişle %80-85 glukuronid-sülfat konjugasyonu ile, %10-15i sitokrom P450 (CYP450) enzim sistemi ile metabolize edilir (65).



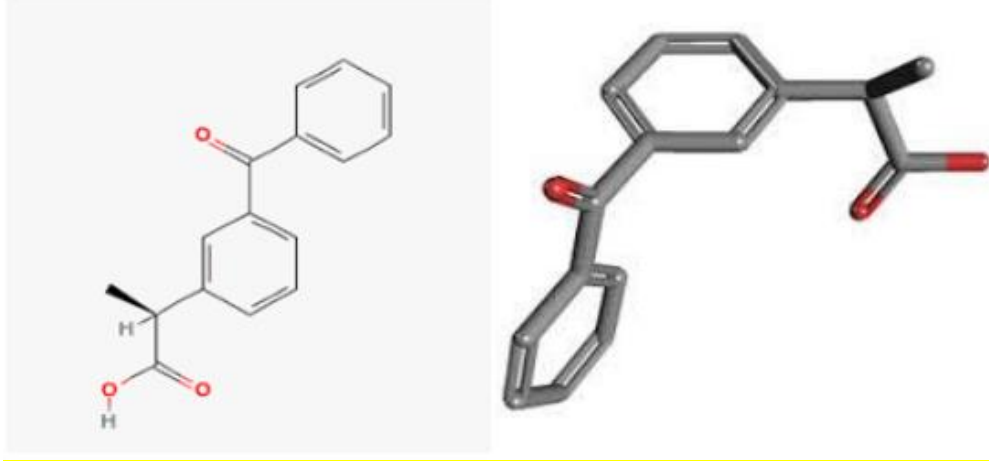
Şekil 2. Parasetamolün yapısı (66)

Tedavi edici dozda alınan paraetamolün büyük bir kısmı (%85-90) karaciğerde (43) metabolizma edilen parasetamolün bir kısmı da böbreklerde metabolize olur (67). Tedavi edici dozun %2-5'i idrarla değişmeden atılır. Bir başka deyişle %80-85 glukuronid-sülfat konjugasyonu ile %10-15i sitokrom P450 (CYP450) enzim sistemi ile metabolize edilir (68).

### 2.2.5.2. Deksketoprofen

Deksketopren NSAİİ olan ketoprofenin dextro-rotator enantiomerinin suda çözünür bir tuzudur. Analjezik ve antiinflamatuvar bir ajan olarak kullanılır. PG sentezinin en güçlü in vitro inhibitörlerinden biridir. Bu etki S(+) enantiyomeri (deksetoprofen)'den kaynaklanır. Özellikle, prostaglandinler PGE1, PGE2, PGF2a, ve PGD2 ve aynı zamanda prostasiklin PGI2 ve tromboksanları (TxA2 ve TxB2)

oluşturan, araşidonik asitin siklik endoperoksitlere, PGG2 ve PGH2, transformasyonunu inhibe eder (69).



Şekil 3. Deksketoprofenin kimyasal yapısı

Deksketoprofen trometamol, rasemik ketoprofenin aktif S-enantiomeri olan arilpropionic asit grubundan non selektif bir NSAİİ 'dir (70). Deksketoprofen trometamol, 1994 'te geliştirilen ketoprofenin suda çözünebilir aktif izomeridir. İntramusküler ve intravenöz uygulanabilen parenteral formu 2003'te klinik tedaviye girmiştir (71).

Deksketoprofen son derece lipofilik bir ajandır. Trometamin tuzu ise benzer şekilde çok suda çözünür bir yapıdır. Deksketoprofen trometamol, serbest asit formuna göre yüz kat daha fazla suda çözünebilmektedir. Böylece bu iki anahtar element ajanın gastrointestinal traktustan hızlı emilimini sağlar. Diğer bir mekanizma, ilacın transselüler pasif difüzyonudur. Trometamin molekülü plazmada hızla hidrolize olmaktadır. Bu olay deksetoprofenin lipofilitesine imkan tanımakta ve SSS'den girişini kolaylaştırmaktadır (71). Deksetoprofenin merkezi sinir sisteminde çok aktif olduğu gösterilmiştir, ilacı akut ağrı modelinde özellikle uygun kılan etki muhtemelen, omurilik düzeyinde nosisepsiyon ve bir "wind up" fenomenini (hipereksitasyon) baskılama yoluyla gerçekleşmektedir (72).

Lipid çözünebilirlik emilimin hızlanmasına da yardım etmektedir. Barsak iç yüzündekiler dahil olmak üzere vücuttaki hücrelerin duvarları çift (bi lipid) tabakadan oluşmaktadır. Eğer bir bileşik yağda çözünebiliyorsa, bu, onun lipid hücre duvarından membranda aktif taşıma gerekmeden geçebileceği anlamına gelmektedir

(49). NSAİİ 'ler sadece periferik değil, aynı zamanda santral sensitizasyonu da etkilemekte ve spinal nosiseptif süreci antagonize etmektedirler (70). Deksketoprofen periferik düzeyde doğrudan lezyon bölgesinde veya santral düzeyde doğrudan santral sinir sisteminde etki göstermektedir (72). Deksketoprofen hızla emilir ve kısa bir süre içerisinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Uygulanan dozun yaklaşık % 50' si ilk 12 saat içinde modifiye olmadan idrarla atılır. Ketopropene göre daha lipofilik olması etkisinin daha hızlı başlamasını sağlamaktadır. Gastrointestinal yan etkileri daha azdır (71).

### 2.3. AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ

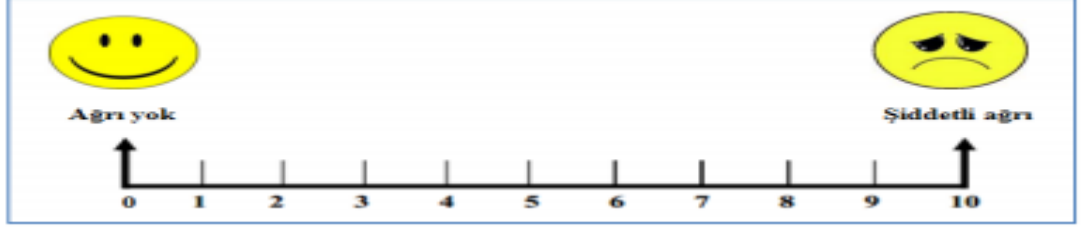
Ağrı yoğunluk, süre, yerleşim ve nitelik karakteristikleriyle tarif edilebilen subjektif bir histir (73). Net tanımlamalar gerekir, çünkü ağrı doku hasarı veya vücut reaksiyonu ya da emosyonel reaksiyon açısından tarif edilebilir. Ağrının değerlendirilmesi sırasında en sık kullanılan unsur şiddetin ölçümüdür. Şiddet değerlendirilirken klinikte en sık kullanılan ölçümler ise vizüel analog skalalar (visual analogue scales= VAS), sözlü tanımlayıcı skalalar (verbal description scales= VDS), sayısal değerlendirme skalaları (numerical rating scales= NRS) ve McGill ağrı soru formudur (MPQ) (74).

Ağrı ölçüm skalaları ağrı tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi için kullanılabilirler. NRS veya VAS'da sayısal puan olarak veya altı etkili bir analjezinin kanıtı olarak kullanılır. Bunun yanında VAS, klinikte ağrı şiddetinin ölçümünde kullanılan basit, güvenilir, kısa sürede uygulanabilen bir yöntemdir (73).

VAS' ın avantajları:

- 1) Uygulanmasının kolay olması
- 2) Yanıltıcı faktörlerden az etkilenmesi
- 3) Hastaya yeterli açıklama yapıldığında oldukça yeterli bilgi vermesi
- 4) Belli zaman dilimlerinde ağrı şiddetinin ölçülmesi ile değişikliğin yüzde olarak ifadesini mümkün kılmasıdır (75).

VAS'ın başlıca dezavantajı ise ağrıyı tek boyutu ile yani şiddeti ile değerlendirmesidir. Sayısal skalada 0: hiç ağrı yok ve 10: tanımlanabilen en şiddetli ağrıyı gösterir (Şekil 4).



Şekil 4. VAS Skalası

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. ÇALIŞMA PLANI

Baş ağrısı şikâyeti ile acil servise başvuran hastalardan 'International Classification of Headache Disorders criteria for migraine without aura'(4) (EK-1) kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul edenler dâhil etme ve etmeme kriterlerine göre değerlendirildikten sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmamız ekivalans çalışmasıdır.

Öncelikle baş ağrısı şiddetinin ölçümünde, standard, güvenilirliği kanıtlanmış olan 100 mm'lik vizüel analog skala (VAS) kullanılacaktır. (EK-1) Hastalardan VAS için hiç ağrı yokluğunda sıfır, en şiddetli ağrı 100 mm olacak şekilde 0 ile 100 arasında belirlemesi istenmiştir. Geçerlilik: Testin bir dili olmaması ve uygulama kolaylığı önemli avantajıdır. Testin uygulandığı çizginin yatay veya dikey olmasından, uzunluğundan etkilenmediği gösterilmiştir. Test çok uzun süreden beri kendini kanıtlamış ve tüm dünya literatüründe kabul görmüş bir testtir. Güvenlidir, kolay uygulanabilir. Hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar ve verilecek ilaç dozları;

1. grup: İntravenöz Parasetamol (1000 mg) (Parol flakon 1000 mg)
2. grup: İntravenöz Deksketoprofen Trometamol (50 mg) (Arveles ampul 50mg)
3. grup: İntravenöz İbuprofen (400 mg) (İntrafen 400 mg flakon)

Randomizasyon yapıldıktan sonra ilaçlar yukarıda belirtilen dozlarda 150 ml serum fizyolojik içinde sulandırılarak intravenöz infüzyon (30 dakikada) olarak uygulandı. 0., 15., 30., 60. dakikada VAS ile ağrıları değerlendirildi, vital bulgu ve gelişebilecek yan etkiler açısından hastalar takip edildi. Çalışma 60. dakikada sonlandırılarak ve ağrısı devam eden hastalara kurtarıcı tedavi olarak fentanil 1 mcg/kg dozunda intravenöz yavaş infüzyon şeklinde uygulandı. Fentanil (Talinat) ampul hasta adına kırmızı reçete düzenlenerek hastane eczanesinden alındı ve ücreti de araştırma bütçesinden ödenmek suretiyle temin edildi.

Ayrıca mide bulantısı şikâyeti devam eden hastalara da 150 cc serum fizyolojik içerisinde 10 mg metoklopramid intravenöz olarak 15 dakikalık yavaş infüzyon şeklinde uygulandı. Araştırmada kullanılacak ilaçlar İyi İmalat Uygulamaları (İİU) kılavuzundaki kurallara uygun olarak hazırlandı.

### **3.2. ÇALIŞMA EVRENİ**

Çalışmamız, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ve Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2019TIPF006 no'lu kararı ile desteklenerek Haziran.2018 ile Şubat 2020 tarihleri arasında 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. Çalışmanın güç (Power) analizindeki sayının üstüne çıkıldığında çalışma sonlandırıldı.

### **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 çalışmaya dâhil etmeme kriterleri belirlendi. Çalışmaya dâhil olma kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 207 hasta çalışmaya alındı.

#### **Çalışmaya Dâhil Olma Kriterleri**

- Akut aurasız migren atağına bağlı baş ağrısı
- 18 – 65 Yaş arası hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul ederek yazılı onamı alınan hastalar

#### **Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

- 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 hastalalar
- 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, baş ağrısı, 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 ağrısını değerlendirmek için 0-100 mm'lik VAS ölçeği kullanıldı. 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 0-100 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, 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

Çalışmanın güç (power) hesaplamasına istinaden her grubun en az 59 olması gerektiği belirlenmiş olası kayıplar göz önüne alınarak her bir gruba 75 hasta kaydı alınmaya çalışılmıştır. Çalışma dışı bırakılan hastalar çıkarıldığında tüm gruplarda 59 hasta üstü kaldığı için analize geçilmiştir.

Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) 0.05 olarak kabul edilmiştir. Araştırma kapsamında elde edilen veriler aşağıdaki gibi çözümlenmiştir:

- Sürekli değişkenler (yaş, nabız, solunum sayısı, ateş, VAS skoru, sistolik ve diastolik kan basıncı) ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

- Kategorik değişkenler (cinsiyet, kullanılan ilaç, bulantı varlığı ve kurtarıcı ilaç kullanımı) sayı ve yüzde olarak verilmiştir.
- Parametrik test varsayımları sağlandığı için kategorik ikili değişkenler arasındaki fark için Independent Sample T testi kullanılmıştır.
- Parametrik test varsayımları sağlandığı için kategorik üçlü değişkenler arasındaki fark için Independent ANOVA testi kullanılmıştır.
- Kategorik üçlü değişkenler arasındaki istatistiksel farklılık durumunda grupleri farkın anlamlılık Tukey HSD testi kullanılmıştır.
- Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır.
- Tüm değişkenlerin birbiri arasındaki ilişki için pearsons korelasyon analizi kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

Migren hastalarının araştırıldığı bu çalışmada hasta grubu 164 (%79,2) kadın ve 43 (%20,8) erkekten oluşmuştur. Migren tedavisi için hastalara verilen ilaçlar Grup I için Parasetamol 71 (%34,3) hastaya, Grup II için Deksketoprofen Trometamol 70 (%33,8) hastaya ve İbuprofen 66 (%31,9) hastaya uygulandı. Bulantı varlığı bulunan 158 (%76,3) hastaya verilen ilaçlara ek olarak Metoklopramid uygulanmıştır. Kurtarıcı VAS skorları 50 birim altına inmeyen 6 (%2,9) hastaya kurtarıcı ilaç uygulanmıştır.

**Tablo 7.** Hastaların demografik özellikleri ve kullanılan ilaçlar

		n	%
Cinsiyet	Kadın	164	79,2
	Erkek	43	20,8
Kullanılan ilaç	Parasetamol (Grup I)	71	34,3
	Deksketoprofen Trometamol (Grup II)	70	33,8
	İbuprofen (Grup III)	66	31,9
Bulantı varlığı	Var	158	76,3
	Yok	49	23,7
Kurtarıcı ilaç	Kullanıldı	6	2,9
	Yok	201	97,1

Acil servise başvuran hastaların minimum 18 ve maksimum 65 olan yaş ortalaması 32,80 olarak bulunmuştur. Hastalar klinik olarak değerlendirildiğinde ortalama nabız 81,43 dakikada ortalama solunum sayısı 13,72 ortalama ve ateşi 36,75° ortalama sahip olarak bulunmuştur.

**Tablo 8.** Hastaların yaş ve klinik verileri

	Ort.	s.s.	Medyan	Minimum	Maksimum
Yaş	32,80	10,98	30	18	65
Nabız (atım/dk)	81,43	10,45	81	60	113
Solunum Sayısı (soluk/dk)	13,72	0,94	14	12	18
Ateş (C°)	36,75	0,17	36,7	36	37,2

Hastaların demografik özellikleri ve kullanılan ilaçların gruplararası dağılımı incelendiğinde cinsiyet, bulantı varlığı ve kurtarıcı ilaç kullanımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

**Tablo 9.** Hastaların demografik özellikleri ve kullanılan ilaçların gruplararası dağılımı

	n (%)	Grup I (n=71)	Grup II (n=70)	Grup III (n=66)	p
Cinsiyet	Kadın	60 (%84,5)	54 (%77,1)	50 (%75,8)	0,393
	Erkek	11 (%15,5)	16 (%22,9)	16 (%24,2)	
Bulantı varlığı	Var	21 (%29,6)	12 (%17,1)	16 (%24,2)	0,219
	Yok	50 (%70,4)	58 (%82,9)	50 (%75,8)	
Kurtarıcı İlaç	Var	4 (%5,6)	1 (%1,4)	1 (%1,5)	0,238
	Yok	67 (%94,4)	69 (%98,6)	65 (%98,5)	

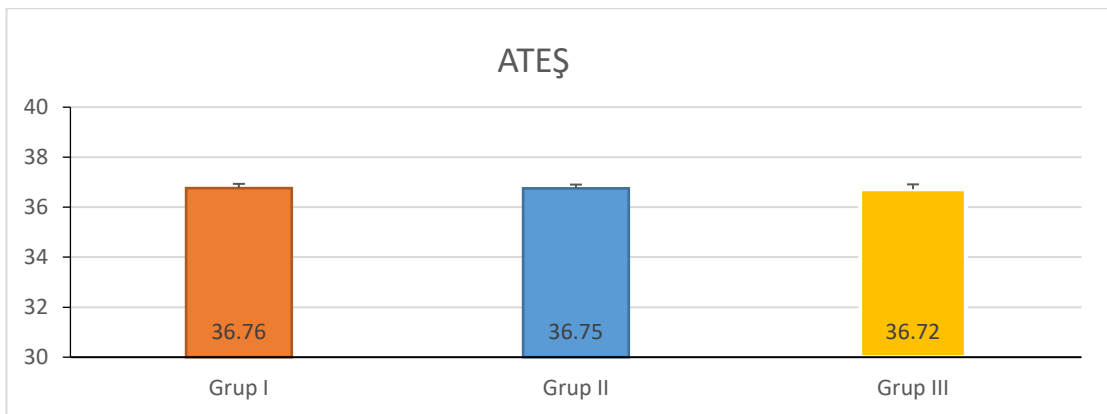
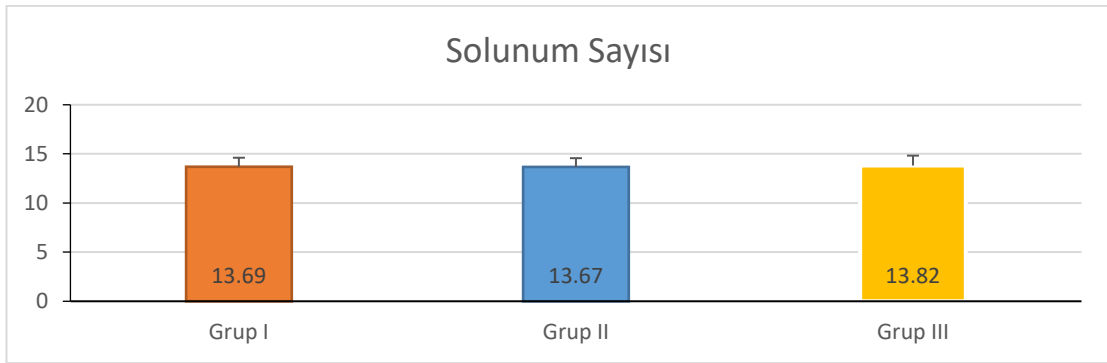
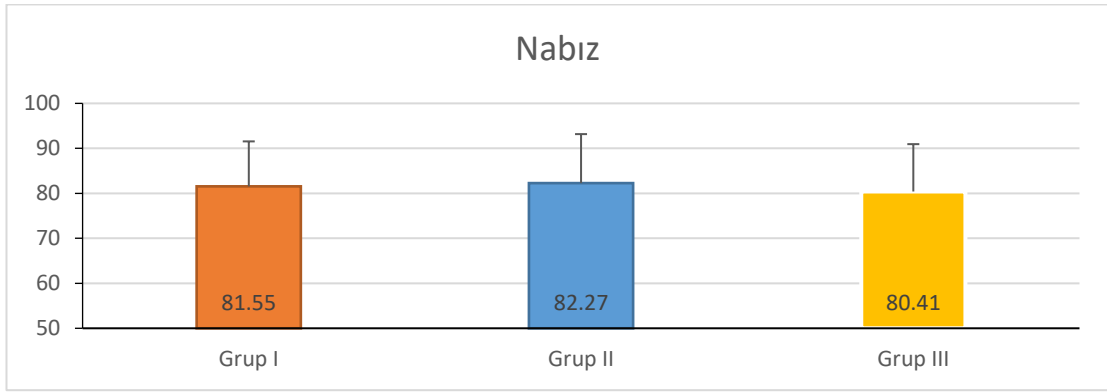
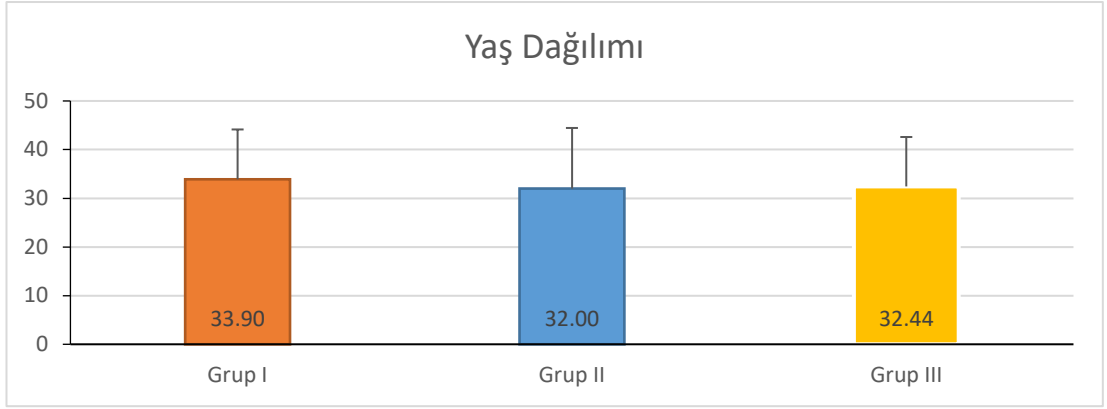
\*Cinsiyet, Bulantı varlığı n (%) olarak alınmıştır. Pearsons Ki-Kare Testi kullanılmıştır. Anlamlı değerler koyu gösterilmiştir.

Hastaların yaş ve klinik verilerin gruplararası dağılımı Tablo 10'da incelenmiştir. Yaş, nabız, solunum sayısı ve vücut sıcaklığı ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Tablo 10.** Hastaların yaş ve klinik verilerin gruplararası dağılımı

	Grup I (n=71)	Grup II (n=70)	Grup III (n=66)	p
Yaş	33,9±10,24	32,0±12,45	32,44±10,15	0,565 <sup>#</sup>
Nabız(atım/dk)	81,55±1,01	82,27±0,90	80,41±10,53	0,581
Solunum Sayısı (soluk/dk)	13,69±0,92	13,67±0,90	13,82±1,01	0,616
Ateş (C°)	36,76±0,17	36,75±0,15	36,72±0,19	0,299

<sup>#</sup>Yaş ort±s.s. olarak alınmıştır. ANOVA testi kullanılmıştır. Anlamlı değerler koyu gösterilmiştir.



Hastaların Ağrı skorlamasının zamana bağlı değişimi VAS Tablo 11’de incelenmiştir. Başvuru anındaki bazal VAS 77,92 tedaviye başladıktan 15 dakika sonra 54,20 olarak gözlemlenmiştir. Tedaviden 30 dakika sonra VAS skoru 30,31’e ve 60 dakika sonra 8,82’ye düşmüştür. Hastalarda tedaviye başladıktan 15 dakika sonra VAS skorunda 23,72 ortalama, 30 dakika sonra 23,88 ve 60dakika sonunda 21,50 ortalama düşüş gözlemlenmiştir.  $\Delta$ VAS skorları incelendiğinde 15. Dakikada 23,72 birim düşüş sağlanmıştır.  $\Delta$ VAS skorlarında 15. Dakika ile 30. Dakika arasında 23,88 birim ortalama düşüş ve 30 dakika ile 60 dakika arasında 21,50 birim düşüş görülmüştür.

**Tablo 11.** Hastaların VAS skorlarının dağılımı

	Ort.	s.s.	Medyan	Minimum	Maksimum
VAS 0. dk	77,92	12,44	80	50	100
VAS 15. dk	54,20	16,05	50	0	100
VAS 30. dk	30,31	16,46	30	0	90
VAS 60. Dk	8,82	12,66	10	0	90
$\Delta$ VAS 15. Dk - 0dk.	23,72	12,59	20	0	76
$\Delta$ VAS 30. Dk - 15dk.	23,88	9,46	20	16	50
$\Delta$ VAS 60. Dk - 30dk.	21,50	9,92	20	0	50
$\Delta$ VAS 30. Dk - 0dk.	47,61	14,38	50	10	90
$\Delta$ VAS 60. Dk - 0dk.	69,11	12,28	70	10	100

Hastaların VAS skorlarının gruplararası dağılımı Tablo 12’de incelenmiştir. Bazal VAS skoru ile gruplararası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Tedaviye başladıktan 15 dakika sonra Grup I ortalaması 58,15 ile en yüksek ve Grup III skoru 50,61 ortalama ile en düşük skor olarak bulunmuştur. VAS 15 incelendiğinde Grup I ile Grup II arasında ve Grup I ile Grup III arasındaki farklılıktan kaynaklanan istatistiksel anlamlılık bulunmuştur ( $p=0,020$ ). Tedaviden 30 dakika sonra Grup I ortalaması 35,92 ile en yüksek ve Grup III skoru 25,76 ortalama ile en düşük skor olarak bulunmuştur. Grupların VAS 30 değişimi

incelendiğinde Grup I ile Grup II arasında ve Grup I ile Grup III arasındaki farklılıktan kaynaklanan istatistiksel anlamlılık bulunmuştur (p=0,001). Tedaviden 60 dakika sonra Grup I ortalaması 11,83 ile en yüksek ve Grup III skoru 6,67 ortalama ile en düşük skor olarak bulunmuştur. Grupların VAS 60 değişimi incelendiğinde Grup I ile Grup II arasında farktan kaynaklanan istatistiksel anlamlılık bulunmuştur (p=0,040).

$\Delta$ VAS skorlarındaki düşüş 15. Dakika sonunda Grup III'te 26,73 ortalama ve 30. Dk 24,82 ortalama ile daha yüksek olduğu gözlemlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p>0,050). 30. Dakika ile 60. Dakika  $\Delta$ VAS skorunda Grup I 21,09 ortalama ile daha fazla düşüş sağlamıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=0,012).

**Tablo 12.** Hastaların VAS skorlarının gruplararası dağılımı

	Grup I (n=71)	Grup II (n=70)	Grup III (n=66)	p	fark
VAS 0. dk	79,65±13,87	77,14±11,31	76,89±11,92	0,353	
VAS 15. dk	58,15±16,60	53,57±14,65	50,61±16,16	<b>0,020</b>	1-2, 1-3
VAS 30. dk	35,92±17,69	28,93±16,13	25,76±13,71	<b>0,001</b>	1-2, 1-3
VAS 60. Dk	11,83±14,37	7,79±12,56	6,67±10,13	<b>0,040</b>	1-3
$\Delta$ VAS 15. Dk - 0dk.	21,49±13,14	23,57±11,04	26,73±12,59	0,082	-
$\Delta$ VAS 30. Dk - 15dk.	22,24±10,12	24,64±9,34	24,85±8,73	0,194	-
$\Delta$ VAS 60. Dk - 30dk.	24,09±10,90	21,14±9,45	19,09±8,72	<b>0,012</b>	1-3
$\Delta$ VAS 30. Dk - 0dk.	43,73±15,06	48,21±13,88	51,14±13,30	<b>0,009</b>	1-3
$\Delta$ VAS 60. Dk - 0dk.	67,82±14,80	69,36±12,27	70,23±11,81	0,549	-

#VAS ort±s.s. olarak alınmıştır. ANOVA testi ve Farklar Tukey HSD testi ile incelenmiştir. Anlamlı değerler koyu gösterilmiştir.  $\Delta$ VAS skorlarında mutlak değer alınmıştır.

Bulantısı olduğunu ileten hastaların Grup I (Parasetamol) ile Metoklopramid verilenlerde VAS skorlarının dağılımı Tablo 13'de verilmiştir. Grup I (Parasetamol) ile Metoklopramid ile sadece parasetamol verilen hastalar arasında Bazal VAS, 15.



dk VAS, 30. dk VAS ve 60. dk VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

$\Delta$ VAS skorları incelendiğinde 0-15. ve 30-60. Dakikalar arasında metoklopramid ile parasetamol birleştirmiş grupta daha fazla düşüş gözlemlenirken 15-30. dakika arasında sadece parasetamol verilen hastalarda 24,76 ortalama ile daha fazla değişim görülmüştür.  $\Delta$ VAS skorları ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,050$ ).

**Tablo 13.** Grup I (Parasetamol) ile Metoklopramid verilen Hastaların VAS skorlarının dağılımı

	Parasetamol + Metoklopramid (n=50)	Sadece parasetamol (n=21)	p
VAS 0. dk	80,90±13,65	76,67±14,26	0,243
VAS 15. dk	58,78±17,94	56,64±13,17	0,628
VAS 30. dk	37,60±18,80	31,90±14,36	0,218
VAS 60. Dk	13,0±15,56	9,05±10,91	0,294
$\Delta$ VAS 15. Dk - 0dk.	22,12±14,29	20,0±10,0	0,539
$\Delta$ VAS 30. Dk - 15dk.	21,18±10,35	24,76±9,28	0,175
$\Delta$ VAS 60. Dk - 30dk.	24,60±11,29	22,86±10,07	0,542
$\Delta$ VAS 30. Dk - 0dk.	43,30±15,21	44,76±15,04	0,712
$\Delta$ VAS 60. Dk - 0dk.	67,90±14,11	67,61±16,70	0,942

Bulantısı olduğunu ileten hastaların Grup II (Deksketoprofen Trometamol) ile Metoklopramid verilenlerde VAS skorlarının dağılımı Tablo 14’de verilmiştir. Grup II (Deksketoprofen Trometamol) ile Metoklopramid ile sadece Deksketoprofen Trometamol verilen hastalar arasında Bazal VAS ve 30. dk VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Tedaviden 15 dakika sonraki VAS skorunda sadece Trometamol verilen hastaların skorları 45 ortalama ile daha

düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,024$ ). Tedaviden 60 dakika sonraki VAS skorunda sadece Trometamol verilen hastaların skorları 3,33 ortalama ile daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,045$ ).

$\Delta$ VAS skorları incelendiğinde 0-15. Sadece Deksketoprofen Trometamol verilen hastalarda daha fazla düşüş gözlemlenirken 15-30. ve 30-60. Dakikalar arasında metoklopramid ile Deksketoprofen Trometamol birleştirmiş grupta daha fazla düşüş görülmüştür.  $\Delta$ VAS skorları ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,050$ ).

**Tablo 14.** Grup II (Deksketoprofen Trometamol) ile Metoklopramid verilen Hastaların VAS skorlarının dağılımı

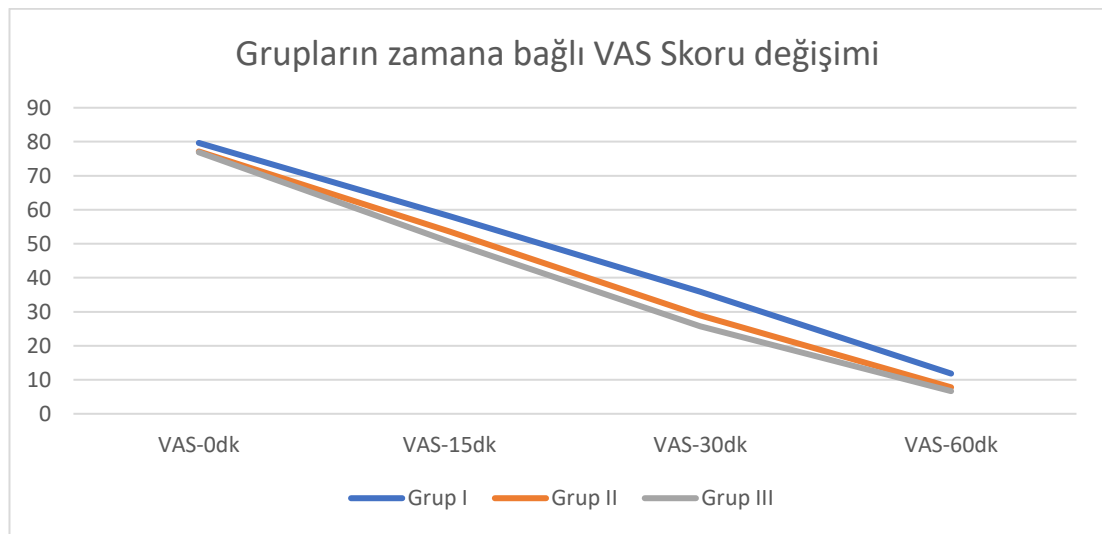
	Deksketoprofen Trometamol + Metoklopramid (n=58)	Sadece Deksketoprofen Trometamol (n=12)	p
VAS 0. dk	78,28±11,10	71,67±11,15	0,065
VAS 15. dk	55,34±14,17	45,0±14,46	<b>0,024</b>
VAS 30. dk	30,09±15,91	23,33±16,70	0,069
VAS 60. Dk	8,71±13,20	3,33±7,79	<b>0,045</b>
$\Delta$ VAS 15. Dk - 0dk.	22,93±11,24	26,67±9,85	0,289
$\Delta$ VAS 30. Dk - 15dk.	25,26±8,91	21,67±11,15	0,228
$\Delta$ VAS 60. Dk - 30dk.	21,38±8,92	20,0±12,06	0,649
$\Delta$ VAS 30. Dk - 0dk.	48,19±13,60	48,33±15,86	0,974
$\Delta$ VAS 60. Dk - 0dk.	69,57±12,85	68,33±9,37	0,753

Bulantısı olduğunu ileten hastaların Grup III (İbuprofen) ile Metoklopramid verilenlerde VAS skorlarının dağılımı Tablo 15’de verilmiştir. Grup III (İbuprofen) ile Metoklopramid ile sadece İbuprofen verilen hastalar arasında Bazal VAS, 15. dk VAS, 30. dk VAS ve 60. dk VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

$\Delta$ VAS skorları incelendiğinde 0-15. Sadece İbuprofen verilen hastalarda daha fazla düşüş gözlemlenirken 15-30. ve 30-60. Dakikalar arasında metoklopramid ile İbuprofen birleştirmiş grupta daha fazla düşüş görülmüştür.  $\Delta$ VAS skorları ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,050$ ).

**Tablo 15.** Grup III (İbuprofen) ile Metoklopramid verilen Hastaların VAS skorlarının dağılımı

	İbuprofen + Metoklopramid (n=50)	Sadece İbuprofen (n=16)	p
VAS 0. dk	77,30±12,30	75,63±10,94	0,628
VAS 15. dk	51,60±17,65	47,50±10,0	0,381
VAS 30. dk	26,40±14,68	23,75±10,25	0,505
VAS 60. Dk	7,20±11,07	5,0±6,33	0,328
$\Delta$ VAS 15. Dk - 0dk.	25,70±13,44	28,13±12,76	0,527
$\Delta$ VAS 30. Dk - 15dk.	25,20±8,51	23,75±9,57	0,567
$\Delta$ VAS 60. Dk - 30dk.	19,20±9,22	18,75±7,19	0,859
$\Delta$ VAS 30. Dk - 0dk.	43,30±15,21	44,76±15,04	0,712
$\Delta$ VAS 60. Dk - 0dk.	67,90±14,11	67,62±14,70	0,947



Hastaların gruplararası Kanbasıncı dağılımı Tablo 16’da verilmiştir. Sistolik kan basıncı bazal, 15. dk, 30. dk, 60. dk ve diastolik kan basıncı bazal, 15. dk, 30. dk, 60. Dk ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

**Tablo 16.** Hastaların gruplararası Kan basıncı dağılımı (mmHg)

	Grup I (n=71)	Grup II (n=70)	Grup III (n=66)	p
Sistolik 0. dk	130,20±19,13	124,59±13,41	128,41±18,74	0,147
Sistolik 15. dk	125,79±15,53	122,0±11,62	122,59±19,95	0,321
Sistolik 30. dk	123,44±12,84	119,77±9,93	121,82±12,19	0,180
Sistolik 60. dk	121,49±10,63	118,81±9,53	119,91±11,31	0,316
Diastolik 0. dk	79,86±11,32	75,81±11,35	78,15±10,35	0,094
Diastolik 15. dk	76,08±9,44	73,60±9,37	75,50±8,83	0,252
Diastolik 30. dk	74,10±6,66	72,61±9,67	74,45±8,55	0,394
Diastolik 60. dk	72,55±5,85	71,53±7,15	72,98±6,65	0,413

#Yaş ort±s.s. olarak alınmıştır. ANOVA testi ve Farklar Tukey HSD testi ile incelenmiştir. Anlamlı değerler koyu gösterilmiştir.

Acil servise başvuran hastaların Grup I (Parasetamol) ile Metoklopramid verilenlerde kan basıncı dağılımı Tablo 17’de verilmiştir. Grup I (Parasetamol) ile Metoklopramid ile sadece parasetamol verilen hastalar arasında Bazal, 15. dk, 30. dk ve 60. dk kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

**Tablo 17.** Grup I (Parasetamol) ile Metoklopramid verilen Hastaların Kan basıncı dağılımı(mmHg)

	Parasetamol + Metoklopramid (n=50)	Sadece parasetamol (n=21)	p
Sistolik 0. dk	132,10±19,67	125,67±17,39	0,198
Sistolik 15. dk	127±16±16,02	122,52±14,10	0,254
Sistolik 30. dk	124,58±12,70	120,71±13,07	0,250
Sistolik 60. dk	122,72±10,60	118,57±10,39	0,135
Diastolik 0. dk	80,52±11,79	78,29±10,21	0,452
Diastolik 15. dk	77,14±10,50	73,57±5,71	0,147
Diastolik 30. dk	74,88±6,97	72,24±5,59	0,099
Diastolik 60. dk	73,48±6,02	70,33±4,88	0,026

Acil servise başvuran hastaların Grup II (Deksketoprofen Trometamol) ile Metoklopramid verilenlerde kan basıncı dağılımı Tablo 18’de verilmiştir. Grup II (Deksketoprofen Trometamol) ile Metoklopramid ile sadece Trometamol verilen hastalar arasında Bazal, 15. dk, 30. dk ve 60. dk kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

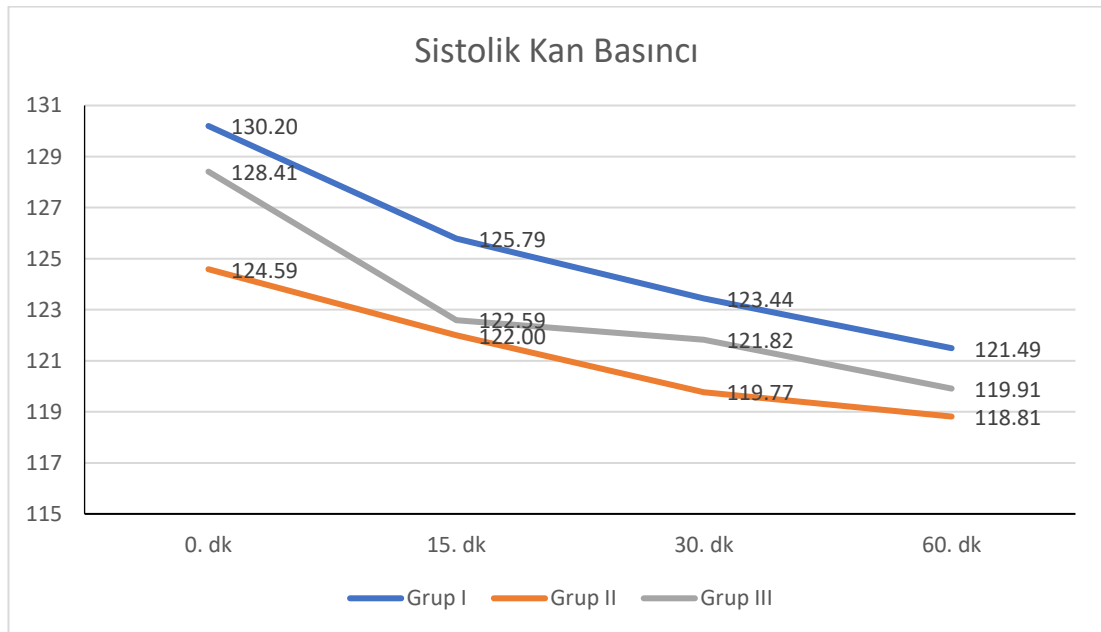
**Tablo 18.** Grup II (Deksketoprofen Trometamol) ile Metoklopramid verilen Hastaların Kan basıncı dağılımı(mmHg)

	Deksketoprofen Trometamol + Metoklopramid (n=58)	Sadece Deksketoprofen Trometamol (n=12)	p
Sistolik 0. dk	125,21±12,54	121,58±17,36	0,398
Sistolik 15. dk	122,47±10,92	119,75±14,93	0,465
Sistolik 30. dk	119,95±9,93	118,92±10,34	0,746
Sistolik 60. dk	118,98±9,43	118,0±10,37	0,766
Diastolik 0. dk	76,28±11,08	73,58±12,87	0,459
Diastolik 15. dk	73,93±8,95	72,0±11,47	0,510
Diastolik 30. dk	73,10±9,87	70,25±8,47	0,356
Diastolik 60. dk	71,76±7,26	70,42±6,79	0,558

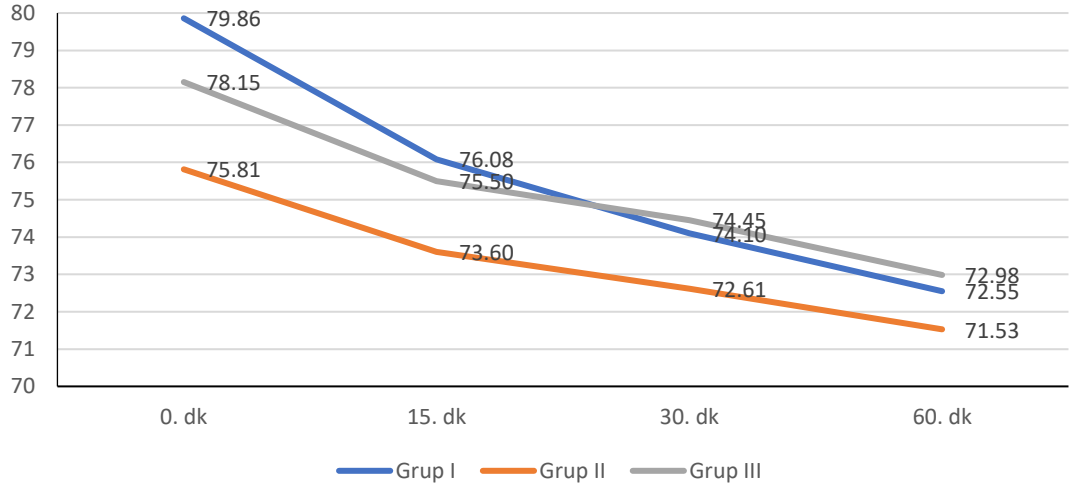
Acil servise başvuran hastaların Grup III (İbuprofen) ile Metoklopramid verilenlerde kan basıncı dağılımı Tablo 19’da verilmiştir. Grup III (İbuprofen) ile Metoklopramid ile sadece İbuprofen verilen hastalar arasında Bazal, 15. dk, 30. dk ve 60. dk kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

**Tablo 19.** Grup III (İbuprofen) ile Metoklopramid verilen Hastaların Kanbasıncı dağılımı (mmHg)

	İbuprofen + Metoklopramid (n=50)	Sadece İbuprofen (n=16)	p
Sistolik 0. dk	128,24±18,09	128,94±21,25	0,898
Sistolik 15. dk	122,20±21,49	123,81±14,64	0,781
Sistolik 30. dk	121,02±12,62	121,19±11,07	0,814
Sistolik 60. dk	120,40±11,76	118,38±9,99	0,537
Diastolik 0. dk	77,78±10,97	79,31±8,30	0,610
Diastolik 15. dk	75,56±9,57	75,31±6,19	0,923
Diastolik 30. dk	74,14±8,24	75,44±9,68	0,601
Diastolik 60. dk	73,28±7,45	72,06±3,04	0,528



## Diastolik Kan Basıncı



Hastaların Grup, Cinsiyet, Yaş, bulantı ve ağrı skorlarının zamana bağlı değişiminin korelasyon analizi Tablo 20’de incelenmiştir. Buna bağlı olarak gruplar ile VAS skorları arasında düşük düzeyde korelasyon bulunmuştur. VAS skorlarındaki zamana bağlı düşme yüksek düzeyde korelasyon tespit edilmiştir.

**Tablo 20.** Hastaların Grup, Cinsiyet, Yaş, bulantı ve ağrı skorlarının zamana bağlı değişiminin Korelasyon analizi

		Grup	Cinsiyet	Yaş	Metoklo- pramid	VAS- 0dk	VAS- 15dk	VAS- 30dk	VAS-60dk
Grup	r	1	0,088	-0,055	0,053	-0,091	-,192**	-,253**	-,167*
	p		0,205	0,429	0,445	0,191	0,006	0,000	0,016
Cinsiyet	r		1	-,182*	0,033	0,038	0,003	-0,010	-0,075
	p			0,009	0,637	0,589	0,962	0,889	0,286
Yaş	r			1	0,127	0,101	0,071	0,042	0,058
	p				0,069	0,147	0,311	0,551	0,404
Metoklopramid	r				1	0,127	0,118	0,108	0,110
	p					0,069	0,091	0,123	0,115
VAS-0dk	r					1	,636**	,534**	,461**
	p						0,000	0,000	0,000
VAS-15dk	r						1	,831**	,677**
	p							0,000	0,000
VAS-30dk	r							1	,798**
	p								0,000
VAS-60dk	r								1
	p								



## 5. TARTIŞMA

Çalışmamız Pamukkale üniversitesi acil serviste migrene bağlı akut aurasız baş ağrısı şikayetiyle başvuran hastalarda İV yolla tedavi amacıyla kullanılan parasetamol (Grup I), deksketapofen tramedol (Grup II) ve ibuprofenin (Grup III) ağrı yönetimindeki etkinliğini karşılaştırdık. Hastalar başvuru sırasında randomize bir şekilde gruplandırıldı. Tüm gruplarda tedavi için verilen ilaçların etkinliği başlangıç, 15. Dakika, 30. Dakika ve 60. Dakikada VAS skorlamasına göre değerlendirildi. Tüm gruplarda VAS skorları tedavi ile beraber anlamlı bir şekilde azalma gösterdi. Bununla birlikte gruplararası VAS skorlarındaki düşüş istatistiksel olarak farklılaşmadı. Parasetamol verilen Grupta kurtarıcı ilaç gereksinimi duyan 4 hasta varken deksketapofen tramedol veya ibuprofen verilen gruplarda birer hastaya kurtarıcı ilaç verilmesi gerekti. Gruplararası kurtarıcı ilaç uygulamasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p=0,238$ ) (Tablo 3).

Çalışmada dışlama kriterlerinin yanında Grup I'den 4 hasta, Grup II'den 5 hasta ve Grup III'ten 9 hasta çalışmadan ayrıldı. Kurtarıcı ilaca ihtiyaç duyan 6 hasta veya çalışmaya katılmayı reddedenlerin dışında gruplara dahil edilen hastalarda yan etki gözlemlenmedi. Akut aurasız baş ağrısı yönetiminde kullanılan İV parasetamol, deksketapofen trometamol ve ibuprofenin etkili ve güvenilir birer tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca bulantı-kusma eşliğinde aurasız akut migren baş ağrısı tedavisinde metoklopramid ile kombine tedavinin yararlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmada ayrıca bulantı ve kusmanın eşlik ettiği hastaların çokluğu görülmektedir. Bu hastalara metoklopramid standart tedaviye ek olarak verildi. Gruplar arası bulantı kusma şikâyeti olan hastalarda kullanılan parasetamol, deksketapofen trometamol ve ibuprofenin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı için ilaç seçiminin tedaviye etkisi olmadığını düşünmekteyiz.

Ağrı yönetiminde hastanın mümkün olabilen en hızlı ve en etkili biçimde tedavi edilmesi gerekmektedir. Migren tedavisinde tüm gruplarda  $\Delta$ VAS skorları incelendiğinde 15. Dakika sonunda 23,72 birim ve 30. Dakika sonunda 23,88 birim

düşüş gözlemlenmiştir. Bu düşüşle birlikte VAS skorlamasında %50'ye yakın bir düşüş varlığı bulundu.  $\Delta$ VAS skorlarında 30-60 dakika arasında 21,50 birim düşüşle birlikte hastanın daha sağlıklı bir yapıya yönlendirildiği görüldü.

Gruplararası  $\Delta$ VAS skorları incelendiğinde Grup III'teki hastaların tedaviye yanıtı 15. Dakikada ve 30. Dakikada daha hızlıdır. İbuprofen metabolik olarak diğer iki ilaca göre 15. Dakika sonunda ve 30. Dakika sonunda diğer analjeziklere göre hasta müdahalesinde daha güçlü bir metabolik etki göstermektedir. 60. Dakika sonunda da parasetamole göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturacak biçimde daha az ağrı hissi vermektedir.

Parasetamol kullanan hastalarda ilacın metabolik etkisinin 15. Dakikada 21,49 birim VAS skoru düşürürken 30. Dakikada 22,24 birime ve 1. Saat sonunda 24,09 birim VAS skoru değişikliğiyle en yüksek değişim görüldü. Grup I'de hastaların 1 saat içinde daha yavaş bir etki gösterdiği görülmektedir. Çalışmamızdaki bu sonucun daha fazla hastanın örneklem alınmasıyla anlamlı biçimde değişim göstereceğini düşünmekteyiz.

Sistolik ve diastolik kan basınçlarında migrenle anlamlı derecede ilişki bulunan bir çalışma bulunmaktadır. Diastolik kan basıncındaki düşüş migrendeki ağrı skorunda anlamlı derecede yükselme göstermektedir (76). Literatürdeki başka bir çalışmada aurasız migrende kan basıncıyla ilişki olmadığı tespit edilmiştir. SKB veya DKB girildiğinde, SKB migren ile anlamlı derecede negatif ilişkilidir ve DKB migren ile ilişkili değildir. Bu yakın tarihli bir çalışma ile uyumludur (10). Ancak ortaklaşa girildiğinde, DKB migren ile pozitif olarak ilişkili hale geldi ve önemli ölçüde daha düşük sapma verdi, böylece daha iyi bir model olduğunu gösterdi. SKB ve DKB, regresyon modeline birlikte girildiğinde, DKB sabit tutulduğunda SKB'deki artışın etkisi görülebilir; DKB ve migren arasında pozitif bir ilişki daha önce tanımlanmıştır, ancak bu çalışmalar SKB ve migren arasında ters bir ilişki rapor etmemiştir (77). Nabız basıncı, hem erkekler hem de kadınlar için migren ile negatif ilişkisi olduğu düşünülen bir parametredir (76). Nabız ile ve migren arasındaki ana bağlantının SKB ve migren arasında ters bir ilişki olması muhtemel görünmektedir (78), çünkü antihipertansif ilaçları ayarlarken sistolik kan basıncıyla hipertansiyon

ilişkisi düşünülürken diastolik kan basıncı öncelikli dikkate alınmaz (78). Çalışmamızda hastalarda sistolik, diastolik kan basıncı ve nabız ile migren ile anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Buna rağmen sistolik kan basıncında tüm gruplarda bazal ölçümlere göre 60 dakika sonunda %8-9 oranında azalma görülmüştür. Sistolik kan basıncındaki yüksek değerler Tablo 11, 12 ve 13’de görüleceği gibi bulantı kusmanın eşlik ettiği hastalarda daha belirgindir. Bu durumun literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Migren genellikle çocukluk veya ergenlik çağında başlar, yaş ilerledikçe sıklığı azalır. Avrupa’da migrenin prevalansında referans olabilecek çalışmalarda 40 yaşın üstünde yeni migren olgularının görülmesi sık değildir. Yapılan araştırmalara göre kadınlar erkeklere göre 3 kat daha fazla migren atağı geçirmekte olduğu bilinmektedir (79, 80). Erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşlarda başlama eğilimindedir. Pubertenin başlamasıyla kadınlarda insidansın arttığı bildirilmiştir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda migren prevalansının %15’i geçtiği bulunmuştur (81). Bu konuda türkiyede yapılan en kapsamlı çalışmalarda da cinsiyette kadınların migren prevalansı daha fazla görülmüştür. Türkiye’de şiddetli baş ağrısı şikayeti olan kadınlar %29,3 ve erkekler %9,3 olduğu tespit edilmiştir (25). Bu oran Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’nden yapılan çalışmalar yaşam boyu migren prevalansının erkeklerde% 1-19 ve kadınlarda% 3-29 olduğunu bildirmiştir (79, 82). Migren prevalansındaki cinsiyet farklılıklarının nedeni tam olarak anlaşılmamakla birlikte kadınlardaki ağrı direncinin daha düşük olabileceği düşünülmektedir (83). Çalışmamızda acil servise şiddetli baş ağrısı şikayetiyle başvuran 216 hastadan çalışmaya katılmayı reddeden veya çalışma sonrasında farklı tanıyla dışlanan hastalar çıkarıldıktan sonra 207 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya şiddetli baş ağrısı şikayetiyle dahil edilen 164 kadın (%79,2) hasta ile çoğunlukta ve literatürle benzer sonuçlar olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki kadınların çoğunlukta olmasının literatürle benzer şekilde ağrı eşiğinin daha düşük olması ve genetik faktörlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Şiddetli baş ağrısı şikayetiyle hastaneye başvuran hastaların yaş ortalaması çeşitli çalışmalarda 35-40 aralığında gösterilmektedir. Migren prevalansı yaşla birlikte artarken 40 yaşından sonra azalış eğrisi göstermektedir (84-86). Rasmussen,

migren prevalansının Danimarka'daki farklı yaş grupları arasında bir değişim göstermediğini bildirmiştir (87). Çalışmamızda migren sıklığı 18-65 yaş aralığında değişen hastalarda incelenmiş ortanca değer 30 olduğu görülmüştür. Çalışmamızda 32,8 yaş ortalaması ile literatüre göre kısmen daha düşük bir yaş ortalaması bulunmaktadır. Bu durum üniversite kampüsünde bulunan hastanenin acil servise başvuran üniversite öğrencilerinin çokluğuyla açıklanabilir.

Steroidal olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID), sınıflamasında görünen parasetamol ve ibuprofen, aurasız migren tedavisinde tarafından kullanılan bir analjeziktir. Sağlıklı erkek ve kadınlarda ibuprofen 800 mg'ın ağrı toleransı üzerindeki etkisinin araştırıldığı migren şikayetli hastalarda erkeklerde iki kat daha etkin olduğu gözlemlenmiştir (88). Başka bir çalışmada cinsiyete bağlı ibuprofen etkinliğinin bulunmadığı tespit edilmiştir (89). Çalışmamızda ibuprofenin diğer gruplarda kullanılan ağrı kesicilerle birlikte cinsiyete göre farklılık göstermediği görülmüştür.

Türkçüer ve ark. (90). 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, deksketopropende 55 mm saptanmış. Acil serviste migren atağında IV parasetamol ve deksketoprofenin ağrı kontrolünde eşit etkinliği sağladığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada ek olarak ibuprofeninde diğer ilaçlara göre ağrı kontrolünde benzer ve eşit etki ettiğinden söz edilebilir.

İbuprofen migren tipi baş ağrısı tedavisinde etkin kullanılan bir ilaçtır. 2017 yılında yapılan bir meta analizde ibuprofen ile plasebo etkisini karşılaştırmış erken dönem ile 24 saat sonrasına göre farklı zaman dilimlerine göre 4373 hastada uygulanan çalışmada erken dönemde %26 oranında VAS skorunun şiddeti %50 azalma göstermiştir. Plasebo etkisine göre daha baskın bir tedavi yöntemi olduğu

görülmüştür (91, 92). Çalışmamızda migren tipi şiddetli baş ağrısı çeken hastalarda sadece ibuprofen verilen hasta grubunda 72,63 bazal VAS skoru 60. Dakika sonunda  $5\pm6,33$ 'e düşmüştür. Bulantı ve kusma eşliğinde şiddetli baş ağrısı çeken hasta grubunda metoklopramid eşliğinde kullanılan ibuprofende de benzer sonuçlar bulunarak meta-analizdeki sonuçlardan daha iyi sonuçlar gözlemlenmiştir (92). Çalışmamızdaki ibuprofenin etkisi incelendiğinde diğer NSAID türü ilaçlara göre tedaviye daha hızlı yanıt verdiği söylenebilir.

Birçok çalışmada şiddetli baş ağrısında deksketoprofen trometamolün kullanımı araştırılmıştır. Deksketoprofen trometamolün tek başına ve triptanlarla kombinasyon halinde kullanımı plasebo ve diğer analjeziklerle karşılaştırılırken, çoğu çalışma tek başına ve kombine kullanımın migren baş ağrılarının giderilmesinde etkili olduğunu gözlemiştir (93, 94), birkaç çalışma(95, 96) tek başına deksketoprofen trometamolün migren baş ağrısı olan hastalarda kullanıldığında diğer ilaçlarla kombinasyonundan daha etkili olmadığını ileri sürmüştür. Son zamanlarda akut migren tipi baş ağrılarının tedavisinde metoklopramid kullanımı ile ilgili çalışmaların sayısında artış olmuştur ve genel görüş Metoklopramid mevcut tedavilerle kombinasyonu halinde migren baş ağrılarında etkili olduğudur (95, 97, 98). Bu yayınların aksine, çok az kaynak metoklopramidin ve diğer tedavilere göre üstünlüğü olmadığını düşündürmektedir (99). Bu çalışmada bulantı kusma şikayeti bulunan hastalarda deksketoprofen trometamol ile metoklopramid birlikte verilirken bulantı-kusma şikayeti olmayan hastalarda Deksketoprofen trometamol uygulandı. 15. ve 60. dakikaların sonunda sadece Deksketoprofen trometamol olan gruptaki hastalarda VAS skorları anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Toplamda 60. Dakika sonunda bulantı-kusma şikâyeti olan hastalarda metoklopramid ile kullanımda  $78,28\pm11,10$  ortalamadan  $8,71\pm13,20$  ortalamaya gerileyerek şiddetli baş ağrısında kullanılabilir olduğunu düşünmekteyiz.  $\Delta$ VAS skorları incelendiğinde bulantı kusma şikayeti olmayan hastalarda Grup II için daha hızlı bir etkiden söz edilirken bulantı ve kusma şikayeti olan hastalarda 30. Dakikada etkisinin arttığı gözlemlendi. Bu durumun bulantı ve kusma şikayetinin migrenle birleşiminde ağrı hissini daha fazla olduğundan kaynaklandığını düşündürdü.

Kocabey ve ark. (94), metoklopramidin ilk 15 dakikada deksketoprofen deksketoprofen trometamolden daha az etkili olduğu, ancak iki ilacın etkinliğinin 30. dakikada benzer ve anlamlı olduğu bulmuştur. Çalışmamızda bulantı kusma şikâyeti olan hastaların bazal VAS değeri olarak daha fazla olduğu görülmüştür (78,28>71,67), şiddetli baş ağrısı çeken hastalarda bu iki ilacın birleştirilmesi, ilk 15 dakika içinde metoklopramidin daha düşük etkinliğini ve bu süreden sonra deksketoprofen trometamolün azaltılmış etkinliğini telafi ederek migren baş ağrılarının tedavisi için iyi bir seçenek olabilir. 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 önerilmiştir. Migren atakları sırasında ilaçların gastrointestinal emiliminin bozulmaması, oral tedavilerin migren atakları sırasında etkili bir şekilde kullanılabilceğini desteklemektedir. Ek olarak akut migren atağına bağlı baş ağrısına, bulantı ve kusma şikayetleri de eşlik eden hastalarda iv metoklopramid uygulanması konusunda da yazarlarla hemfikiriz.

Türkçüer ve ark. prospektif, randomize, çift kör olarak yürüttüğü çalışmalarında 200 hasta için migren tipi baş ağrılarında IV parasetamolün deksketoprofen ile etkinliğini karşılaştırmıştır (90). Bazal VAS skoru 89 ortalamadan VAS deksketoprofen grubunda 30 dakika VAS skoru 28'e düşmüştür. Bazal VAS skoru 90 ortalamadan VAS Parasetamol grubunda 30. dakika VAS skoru 25'e düşmüştür. Her iki grupta da düşüş belirgin olmakla birlikte gruplar arasında belirgin farklılık bulunamamıştır. Gungor ve diğ. akut migren baş ağrısı için 224 hastada deksketoprofenin prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yürüterek etkinliğini araştırmıştır. 112 hastanın başlangıç VAS skoru 80 ve Deksketoprofen ile 30. dakikada ortalama VAS düşüşü 38.9 mm idi. Deksketoprofenin plasebo ile karşılaştırıldığında ciddi bir yan etki olmaksızın etkili bir tedavi olduğu sonucuna varmışlardır (100).

Acil servise başvuran aurasız şiddetli baş ağrısı çeken hastalarda NSAID ve triptan türleri olmak üzere başlıcaları sumatriptan, zolmitriptan, almotriptan, naratriptan, eletriptan, diklofenak-potasyum, aspirin, ibuprofen, parasetamol,

deksketaproyen trometamol vb. olmak üzere birçok farklı analjezik kullanılmaktadır. Acil servislerde ağrı dreci bulunmayan hastalarda genellikle NSAID grubu ilaçlar tercih edilir. Literatürde migren tedavisi için kullanılan ilaçlardan: 50 mg sumatriptan 1000 mg asetilsalisilik asidden daha etkili, ancak 400 mg ibuprofen'den daha etkili olmadığı (101), asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafein kombinasyonu 50 mg sumatriptandan daha etkili olduğu (102) görülmüştür.

Plasebo kontrolü olmayan sayıda vaka serisi veya karşılaştırma çalışması, 10–20 mg i.v. metoklopramidin etkinliği konusunda sürekli olarak olumlu sonuçlarla gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte, plasebo kontrollü çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir (103). Bir çalışmada (n = 50), 10 mg i.v. metoklopramid kullanılan hasta grubu plasebo grubundan üstün olduğu görülmüştür (104). Başka bir çalışmada (n = 40) hem plasebo hem de ibuprofen grubunda anlamlı sonuçlar bulunamamıştır (105). Migren tedavisinde bulantı ve kusmayı inceleyen bir çalışmada metoklopramid proklorperazin ve plaseboya kıyasla küçük bir üstünlük göstermiştir (106). Bununla birlikte, 2004 yılına ait bir meta-analiz metoklopramid İV acil serviste akut migren ataklarının tedavisi için terapötik bir seçenektir. Akut migren ataklarında bulantı ve kusma şikayeti olmasa da emilimi arttırmak için oral analjeziklerle birlikte kullanılabilir (107).

İbuprofenin tek başına ve antiemetik ile birlikte kullanımını karşılaştıran bir çalışmada antiemetiklerin migren tedavisinde düşük bir etkisinin olduğu bildirilmiştir (108). İbuprofenin metoklopramid ile ilişkisini 9 ayrı çalışmayı birleştirerek analiz eden bir derlemede 4373 hastalık bir veriseti incelenmiştir (109). Çalışmada ibuprofenin hem plaseboya hemde antiemetiklerle karşılaştırması yapılmıştır. Buna göre kısa dönem süre 2 saat olarak belirlenmiş ve 2 saat sonunda VAS skorunda 72 birim azalma görülmüştür. İbuprofen hastaların yaklaşık yarısında baş ağrısı ağrılarında azalma ile sonuçlanmıştır. Bizim çalışmamızda dahil edilen hastaların tümünde VAS skoru azalması görüldü.

Migrene bağlı baş ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda parasetamol ve ibuprofen kullanımını karşılaştıran bir çalışmada ibuprofen üstünlük sağlamıştır (110). Parasetamolün tek başına veya migrenin akut tedavisinde bir anti-emetik ile

kombinasyon halinde etkinliđi incelenen bir çalıřmada tek bařına parasetamol ve bir anti-emetik ile birlikte incelenmiř ve etkin bir antianaljezik olarak dūřunūlebileceđi savunulmuřtur (96). Bizim alıřmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Her iki ilaç da her hasta için etkili olmadıđından her ikisine de ihtiyaç vardır.

Çalıřmamızda parasetamol için bulantı kusma řikayeti olan ve kombine ilaç kullanılan hastalarla řikayeti olmayan hastaların  $\Delta$ VAS skorlarında benzer deđiřim gōrūlmesi, Deksketoprofen Trometamol ile tedavi edilen hastalarda sadece bař ađrısına odaklanılan hastalarda VAS skorundaki deđiřimin daha yūksek olması ve ibuprofen tedavisi uygulanan hastalarda sadece bađ ađrısına odaklanılan hastalarda 15. Ve 30. Dakikada VAS skorlarının daha yūksek olması sonucunda metoklopramidin Migren tedavisinde yetersiz kaldıđını dūřundūrdū. Literatūrde anlamlı sonuçlar alınsada NSAID tūrū kullandıđımız 3 farklı ilacın etkisinin metoklopramidten daha iyi oldukları ve Migren tedavisinde ađrı yōnetiminde baskın olduđunu dūřunmekteyiz.

Tūm gruplar karřılařtırıldıđında ibuprofenin 30. Dahikaya kadar diđer ilaçlara gōre bař ađrısında edaha etkin olduđu sōylenilebilir. Deksketoprofen Trometamol için etkisinin 15. Dakikada bařladıđı 1. Saat sonuna kadar benzer aralıklarda  $\Delta$ VAS skorunun deđiřimi gōstermesiyle birlikte daha stabil bir analjezik olduđu dūřunūlebilir.



## 6. SONUÇ

Pamukkale üniversitesi acil servise başvuran migrene bağlı şiddetli baş ağrısı şikayetiyle başvuran hastalarda uygulanan tedavi yöntemindeki sonuçlar aşağıdaki gibidir:

1. Çalışmaya dahil edilen hastalarda kadınlar çoğunlukta idi.
2. Migren atağında hastalarda bulantı ve kusma şikayeti %76,3 oranında görülür.
3. Sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve nabız ile gruplar arasında fark yoktu.
4. Akut aurasız migren tedavisinde İV parasetamol, deksketoprofen ve ibuprofen tedavileri arasında anlamlı bir fark yoktur ve benzer derecede güvenilir ilaçlardır.
5. Bulantı ve kusma şikayeti olan hastalarda uygulanan metolopramid migren tedavisinde kombine olarak kullanılabilir.
6. İbuprofenin  $\Delta$ VAS skorlarındaki değişime göre diğerlerinden anlamlı olmasada biraz daha hızlı metabolik etkisiyle diğerlerine göre biraz daha fazla tercih sebebi olabileceğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Taylor FR, Kaniecki RGJ. Symptomatic treatment of migraine: when to use NSAIDs, triptans, or opiates. 2011;13(1):15-27.
2. Prior MJ, Codispoti JR, Fu MJHTJoH, Pain F. A randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for treatment of migraine headache. 2010;50(5):819-33.
3. Straube A, Aicher B, Fiebich BL, Haag GJBn. Combined analgesics in (headache) pain therapy: shotgun approach or precise multi-target therapeutics? 2011;11(1):43.
4. S. G. Migren ağrısının özellikleri ve ağrının bireyin günlük aktiviteleri üzerindeki etkisinin incelenmesi. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi; 2008.
5. Critchley MJBtm. Migraine: from cappadocia to queen square. 1967;1:28-38.
6. Goadsby PJJNc. Current concepts of the pathophysiology of migraine. 1997;15(1):27-42.
7. Saper JRJH. Diagnosis and symptomatic treatment of migraine. 1997;37:S1-14.
8. Bradley W, Daroff B, Fenichel G, Jankovic JJNiCP. Tan E, Özdemir SE.5:134-210.
9. Öge A, Nöroloji BBJE. İçinde: Baykan B, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A, editör.2:311-54.
10. BIÇAKCI ŞJTKJoN. Baş ağrılarında Yeni Sınıflama. 2003;1(2):85-93.
11. Olesen J, Goadsby P, Steiner TJTLN. The international classification of headache disorders. 2003;2(12):720.
12. Lipton RB, Goadsby P, Silberstein SDJCC. Classification and epidemiology of headache. 1999;1(6):1-10.
13. Calhoun AH, Ford S, Millen C, Finkel AG, Truong Y, Nie YJHTJoH, et al. The prevalence of neck pain in migraine. 2010;50(8):1273-7.
14. Silberstein SD, Stiles A, Young WB. Atlas of migraine and other headaches: Taylor & Francis; 2005.
15. Silberstein SJHicpl, martin Dunitz. lipton RB, goadsby PJ. 2002:21-33.
16. Fothergill JJMO, Inquiries. Remarks on that complaint commonly known under the name of the sick headach. 1784;6:103-37.
17. Gowers WJB, Sons, Co. Manual of diseases of the nervous system, Vol. II, Philadelphia: P. 1888.
18. Silberstein SD. Headache in clinical practice: Routledge; 2018.
19. Alemdar M, Selekler MJAADnYoTjotTSoA. Migraine and cortical spreading depression. 2006;18(4):24-30.
20. Ropper AJS, MA. Victor, M. Adams, neurology Vspo. Adams, RD. 2005:954-83.
21. Swanson JW, Dodick DW, Capobianco DJNicp. Headache and other craniofacial pain. 2000;2:1829-78.
22. Cephalalgia HCCotIHSJ. The international classification of headache disorders, (beta version). 2013;33(9):629-808.
23. Rasmussen BJB, pharmacotherapy. Epidemiology of migraine. 1995;49(10):452-5.

24. Emre M. Nöroloji temel kitabı: Güneş Tıp Kitabevi; 2013.
25. Çelik Y, Ekuklu G, Tokuç B, Utku UJHTJoH, Pain F. Migraine prevalence and some related factors in Turkey. 2005;45(1):32-6.
26. Shapiro RE, Goadsby PJ. The long drought: the dearth of public funding for headache research. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2007.
27. Olesen J, Lekander I, Andlin-Sobocki P, Jönsson BJC. Funding of headache research in Europe. 2007;27(9):995-9.
28. Breslau N, Davis GC, Andreski PJPr. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. 1991;37(1):11-23.
29. Diamond SJMCoNA. Migraine headaches. 1991;75(3):545-66.
30. AJ DJYAs. Sorularımıza Yanıtlar Migren ve Diğer Baş Ağrıları. 1. 2003:3-204.
31. Silberstein SJHicp. Chronic daily headache: diagnosis and treatment. 1998.
32. Victor M, Adams RJA, McGraw-Hill VsponteNY. Diseases of cranial nerves. 2001:1446-63.
33. Saygın MZ, Öztürk E, Koçer A, Lüleci A, Çalışkan MJTAD. Aurasız migren ile epizodik gerilim tipi baş ağrısı: Psikiyatrik morbidite ve ayırt edici diğer özelliklerin araştırılması. 2005;3:22-6.
34. İltuş FMJİEÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. saatlik yaşam kalitesi ölçeği'nin Türkiye'deki geçerlik ve güvenilirliği.[Bilim Uzmanlığı Tezi]. 2007.
35. Patrick DL, Hurst BC, Hughes JJHTJoH, Pain F. Further development and testing of the migraine-specific quality of life (MSQOL) measure. 2000;40(7):550-60.
36. Sandrini G, Friberg L, Coppola G, Jänig W, Jensen R, Kruit M, et al. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache. 2011;18(3):373-81.
37. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BMJN. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. 2000;55.
38. Över MF, Bıçakcı Ş, Sarıca Y, Sertdemir Y. Beyaz cevher lezyonları ve migren. 2007.
39. Kurth T, Chabriat H, Bousser M-GJTLN. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. 2012;11(1):92-100.
40. Hooper D, Scott G, Zborek A, Mikheeva T, Kean R, Koprowski H, et al. Uric acid, a peroxynitrite scavenger, inhibits CNS inflammation, blood-CNS barrier permeability changes, and tissue damage in a mouse model of multiple sclerosis. 2000;14(5):691-8.
41. Hauge AW, Kirchmann M, Olesen JJC. Characterization of consistent triggers of migraine with aura. 2011;31(4):416-38.
42. Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AMJTLN. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. 2015;14(1):65-80.
43. Russell MB, Olesen JJB. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. 1995;311(7004):541-4.
44. Silberstein SDJHTJoH, Pain F. Migraine symptoms: Results of a survey of self-reported migraineurs. 1995;35(7):387-96.
45. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger MLJAoim. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. 1999;159(8):813-8.

46. Lipton RB, Silberstein SDJN. Why study the comorbidity of migraine? 1994.
47. Silberstein SDJCLLiN. Preventive migraine treatment. 2015;21(4 Headache):973.
48. Pradalier A, Serratrice G, Collard M, Hirsch E, Fève J, Masson M, et al. Long-acting propranolol in migraine prophylaxis: results of a double-blind, placebo-controlled study. 1989;9(4):247-53.
49. Cortelli P, Sacquegna T, Albani F, Baldrati A, D'Alessandro R, Baruzzi A, et al. Propranolol plasma levels and relief of migraine: relationship between plasma propranolol and 4-hydroxypropranolol concentrations and clinical effects. 1985;42(1):46-8.
50. ÇAKICI B. MİGGREN HASTALARINDA LRP1, TRPM8 POLİGOMORFİĞZMİĞ SIKLIĞININ BELİRLENMESİ.
51. Peroutka SJJMi. Neurogenic inflammation and migraine: implications for the therapeutics. 2005;5(5):304.
52. Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, Olesen J, Jensen RHJC. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. 2014;34(6):409-25.
53. Lipton R, Diamond M, Freitag F, Bigal M, Stewart W, Reed MJH. Migraine Prevention Patterns in a Community Sample: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study F38. 2005;45(6).
54. Ünsal İYut, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi: Nöroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa. Migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda SF-36 ölçeği ile yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. 2012.
55. Smith TR, Nicholson RA, Banks JWJHTJoH, Pain F. Migraine education improves quality of life in a primary care setting. 2010;50(4):600-12.
56. Horasanlı E, Usta B, Yeşilay AJYTD. Medikal akupunktur. 2008;25:70-5.
57. Rao P, Knaus EEJJoP, Sciences P. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. 2008;11(2):81-110s.
58. Katzung BG, Trevor AJ. Basic & clinical pharmacology: McGraw-Hill Education New York; 2015.
59. Smyth EM, FitzGerald GAJB, Medical cpteMH. The eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, and related compounds. 2009:313-29.
60. Slattery JT, Levy GJAjohp. Pharmacokinetic model of acetaminophen elimination. 1979;36(4):440-4.
61. Lide David RJNYC-tE-. Handbook of chemistry and physics. 1997.
62. Verschueren K. Handbook of environmental data on organic chemicals. LWW; 1985.
63. Küçükardalı Y, Cinan U, Acar H, Özkan S, Top C, Nalbant S, et al. Comparison of the therapeutic efficacy of 4-methylpyrazole and N-acetylcysteine on acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity in rats. 2002;18(2):78-81.
64. Prescott LJBjocp. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. 1980;10(S2):291S-8S.
65. Yapar K, Kart A, Karapehlivan M, Atakisi O, Tunca R, Erginsoy S, et al. Hepatoprotective effect of L-carnitine against acute acetaminophen toxicity in mice. 2007;59(2):121-8.
66. Couch J, Bearss C, Verhulst SJN. Importance of Maternal Heredity in the Etiology of Migraine: 9: 00 AM1. 1986;36(4).

67. Harwald B, Hauge MJDMB. A catamnestic investigation of Danish twins. 1956;3:150.
68. Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russell MBJAoNOJotANA, Society tCN. Migraine without aura: A population-based twin study. 1999;46(4):606-11.
69. Herrador MÁ, González AGJT. Potentiometric titrations in acetonitrile–water mixtures: evaluation of aqueous ionisation constant of ketoprofen. 2002;56(4):769-75.
70. Tuncer S, Reisli R, Kececioglu MJA. Abdominal histerektomi uygulanan olgularda intravenöz deksketoprofenin postoperatif analjezi ve morfin tüketimine etkisi. 2010;22:98-102.
71. Barbanoj Rodríguez MJ, Antonijoan Arbós RM, Rico Amaro SJeron. Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. 2008;8(11):1625-40.
72. Mazario J, Roza C, Herrero JFJBr. The NSAID dexketoprofen trometamol is as potent as  $\mu$ -opioids in the depression of wind-up and spinal cord nociceptive reflexes in normal rats. 1999;816(2):512-7.
73. Marino PL YK, İskit AT. . Ağrı Monitorizasyonu: The ICU Book. ; 2009.
74. Melzac R WP, Erdine S. . Ağrı Değerlendirilmesi: İstanbul; 2006.
75. Özatamer O BY, Özgencil GE, Alkaya F. . Ağrının değerlendirilmesi, Kronik ağrıda hasta değerlendirilmesi, Ağrı ölçüm yöntemleri.: Nobel Tıp Kitap Evi; 2010. 439-56 p.
76. Tzourio C, Gagniere B, El Amrani M, Alperovitch A, Bousser MJC. Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly. 2003;23(9):914-20.
77. Rasmussen BK, Olesen JJN. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. 1992;42(6):1225-.
78. Gudmundsson L, Thorgeirsson G, Sigfússon N, Sigvaldason H, Jóhannsson MJC. Migraine patients have lower systolic but higher diastolic blood pressure compared with controls in a population-based study of 21 537 subjects. The Reykjavik Study. 2006;26(4):436-44.
79. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed MLJJ. Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. 1992;267(1):64-9.
80. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, Ghambaryan A, Aspelund T, Eiriksdottir G, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. 2009;301(24):2563-70.
81. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RBJN. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. 2006;67(2):246-51.
82. Zivadinov R, Willheim K, Jurjevic A, Sepic-Grahovac D, Bucuk M, Zorzon MJHTJoH, et al. Prevalence of migraine in Croatia: a population-based survey. 2001;41(8):805-12.
83. Cooke LJ, Becker WJJCjns. Migraine prevalence, treatment and impact: the canadian women and migraine study. 2010;37(5):580-7.
84. Henry P, Auray J, Gaudin A, Dartigues J, Duru G, Lantéri–Minet M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. 2002;59(2):232-7.
85. Wang SJ, Fuh JL, Young YH, Lu SR, Shia BCJC. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey. 2000;20(6):566-72.

86. D'alessandro R, Benassi G, Lenzi P, Gamberini G, Sacquegna T, De Carolis P, et al. Epidemiology of headache in the Republic of San Marino. 1988;51(1):21-7.
87. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. 1991;44(11):1147-57.
88. Walker JS, Carmody JJA, Analgesia. Experimental pain in healthy human subjects: gender differences in nociception and in response to ibuprofen. 1998;86(6):1257-62.
89. Butcher B, Carmody J. Sex differences in analgesic response to ibuprofen are influenced by expectancy: A randomized, crossover, balanced placebo-designed study. 2012;16(7):1005-13.
90. Turkcuer I, Serinken M, Eken C, Yilmaz A, Akdag Ö, Uyanık E, et al. Intravenous paracetamol versus dexketoprofen in acute migraine attack in the emergency department: a randomised clinical trial. 2014;31(3):182-5.
91. Xu H, Han W, Wang J, Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. 2016;17(1):113.
92. Peck J, Urits I, Zeien J, Hoebee S, Mousa M, Alattar H, et al. A Comprehensive Review of Over-the-counter Treatment for Chronic Migraine Headaches. 2020;24(5):1-9.
93. Yang B, Xu Z, Chen L, Chen X, Xie YJM. The efficacy of dexketoprofen for migraine attack: A meta-analysis of randomized controlled studies. 2019;98(46).
94. Karacabey S, Sanri E, Yalcinli S, Akoglu HJP. Which is more effective for the treatment of Acute Migraine Attack: Dexketoprofen, Ibuprofen or Metoclopramide? 2018;34(2):418.
95. AYDIN HD, VURALLI D, Akcali DT, BELEN HBJ. Metoclopramide inhibits trigeminovascular activation: evidence for effective acute attack treatment in migraine. 2017;47(1):343-7.
96. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. 2013(4).
97. Jiang C, Wang T, Qiu Z-g, Chen B, Fang B-j. Efficacy of metoclopramide for the treatment of acute migraine. 2019;98(37).
98. Mainardi F, Maggioni F, Pezzola D, Zava D, Zanchin G. Dexketoprofen trometamol in the acute treatment of migraine attack: a phase II, randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, dose optimization study. 2014;15(4):388-94.
99. Doğan NÖ, Pekdemir M, Yılmaz S, Yaka E, Karadaş A, Durmuş U, et al. Intravenous metoclopramide in the treatment of acute migraines: A randomized, placebo-controlled trial. 2019;139(4):334-9.
100. Gungor F, Akyol KC, Kesapli M, Celik A, Karaca A, Bozdemir MN, et al. Intravenous dexketoprofen vs placebo for migraine attack in the emergency department: A randomized, placebo-controlled trial. 2016;36(2):179-84.
101. EMSASI T, Diener H, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. 2004;24(11):947-54.
102. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Elkind AH, Smith TR, Gallagher RM, et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. 2005;45(8):973-82.
103. Eken C. Critical reappraisal of intravenous metoclopramide in migraine attack: a systematic review and meta-analysis. 2015;33(3):331-7.

104. Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS, Allen CL, Arthur DCJAoem. A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. 1990;19(10):1083-7.
105. Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, Owens AJAoem. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. 1993;22(2):191-5.
106. Coppola M, Yealy DM, Leibold RAJAoem. Randomized, placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. 1995;26(5):541-6.
107. Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BHJB. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. 2004;329(7479):1369.
108. Rabbie R, Derry S, Moore RAJCdosr. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. 2013(4).
109. Kellstein D, Lipton RB, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans F, Stewart W, et al. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. 2000;20(4):233-43.
110. Moore R, Derry S, Wiffen P, Straube S, Aldington DJEJoP. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. 2015;19(9):1213-23.