



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK HİZMETLERİ
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



MİGREN KLİNİK PROTOKOLÜ

Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı

2025



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı

MİGREN KLİNİK PROTOKOLÜ

T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası	ISBN	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa Sayısı
1173	978-975-590-772-7	2020	-	-	56
1344	978-975-590-958-5		Ağustos - 2025	01	92

Atıf için: T.C. Sağlık Bakanlığı (2025), Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı, Migren Klinik Protokolü, Ankara, ss. 92

Telif Hakkı Sahibi: © Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2025

Bu protokolün yayın hakları T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Kısmen dahi olsa alınamaz, çoğaltılamaz, yayımlanamaz. Ücretsizdir, para ile satılamaz.

Tıbbi bilgiler sürekli değişime uğrayarak yenilenmektedir; o nedenle bu rehberdeki bilgiler literatür bilgisi ile güncellenmelidir. Herhangi bir yanlış uygulamadan kaçınabilmek amacı ile standart güvenlik önlemleri dikkate alınmalıdır. Her hasta için en iyi uygulamayı yapmak sorumlu hekimin görevidir.

İLETİŞİM

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı

Adres: Bilkent Yerleşkesi Üniversiteler Mah. Şehit Mehmet Bayraktar Cad. No: 3, Kat: 5, PK: 06800 Çankaya/Ankara

Tel: 0312 471 15 37

Web: www.shgm.saglik.gov.tr, <https://shgmargestddb.saglik.gov.tr>, hta.gov.tr



ÖNSÖZ

Sağlık hizmetlerinin temel hedeflerinden biri, nitelikli ve etkili sağlık hizmetlerini hakkaniyet içinde sunmaktır. Sağlık hizmetlerinin erişilebilir, etkili, etkin ve kaliteli sunumunu sağlamaktır. Bakanlığımızın 2024-2028 Stratejik amaç ve hedefleri arasındadır. Bu kapsamda Genel Müdürlüğümüz çatısı altında hazırlanan klinik rehber ve protokoller, sağlık olgularının yönetiminde kanıta dayalı iyi klinik uygulamalarını tanımlamayı, hasta bakım ve güvenlik standartlarını belirlemeyi, etkili ve sürdürülebilir stratejilerin seçiminde tüm sağlık profesyonellerine rehberlik etmeyi hedeflemektedir.

Bu amaçla, sağlık olgularının tanı, tedavi, rehabilitasyon ve izlem süreçleri ile koruyucu ve önleyici hizmetlerin yönetimine ilişkin, uluslararası kanıtların, yerel yapılara uyumu göz önünde bulundurularak hazırlanan rehber, protokol ve algoritmalar ile müdahale ve bakım süreçlerinin standart hale getirilmesi için çalışmalar yürütülmektedir.

Migren dünya genelinde çok yaygın, özellikle genç ve aktif bireylerde ciddi engelliliğe neden olan dünyada bir milyardan fazla insanı doğrudan etkileyen primer baş ağrısıdır. Ülkemizde migren prevalansı 2012 yılında yapılan toplum tabanlı çalışmaya göre %16.7'dir. Kadınlarda %21.6 olan oran erkeklerde %12.4'tür. Görülme sıklığı, 20-40 yaş arası kadınlarda en yüksektir. Bu kadar çok rastlanan bir rahatsızlığın böylesine sık bir şekilde yaşanması migrenin kişiye ve topluma maliyetini sosyal ve ekonomik olarak çok yüksek boyutlara taşımaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı hastalıkların yükü ve engellilik çalışmalarında; migren, yaşam kalitesinde bozulma, sosyal gerilik ve iş gücü kaybı sonucu oluşturduğu olumsuz durumlar nedeniyle tüm hastalıklar içinde 2. sırada yer almaktadır.

Migrenin küresel hastalık yükünü önemli derecede azaltmak ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının hastaları teşhis ve etkili bir şekilde tedavi etmeleri amacıyla kanıta dayalı hazırlanmış iyileştirilmiş bakım standartları büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla Migren hastalığının güncel tanı ve tedavi ilkelerini vurgulamak için revize edilen Migren Klinik Protokolünün sağlık hizmetleri sunumunda klinik kalitenin iyileştirilmesi adına beklenen katkıyı sağlamasını ve faydalı olmasını diler, emeği geçen çalışma ekibi üyelerine teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Hasan Basri VELİOĞLU

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü



ÇALIŞMA EKİBİ

Çalışma Sahibi

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü,
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı

Çalışma Yöneticileri

Adı, Soyadı	Ünvanı	Kurumu/Görevi
Hasan Basri VELİOĞLU	Uzm. Dr.	Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü
Yusuf AKDOĞAN	Uzm. Dr.	Sağlık Hizmetleri Genel Müdür Yardımcısı
Sultan OĞRAŞ	Daire Başkanı	Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanı

Koordinatör

Adile ACAR	Araştırmacı	Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı
------------	-------------	--

Editörler

Şebnem BIÇAKÇI	Prof. Dr.	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı
Musa ÖZTÜRK	Doç. Dr.	İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları EAH, Nöroloji Kliniği, Emekli

Yazarlar*

Babür DORA	Prof. Dr.	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı
Derya ULUDÜZ	Prof. Dr.	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Emekli
Figen GÖKÇAY	Prof. Dr.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı
Necdet KARLI	Prof. Dr.	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı
Sabahattin SAİP	Prof. Dr.	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı
Şebnem BIÇAKÇI	Prof. Dr.	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı
Ersin Kasım ULUSOY	Doç. Dr.	Ankara, Bilkent Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği
Musa ÖZTÜRK	Doç. Dr.	İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları EAH, Nöroloji Kliniği, Emekli

Katkıda Bulunanlar

Türk Nöroloji Derneği

Grafik Tasarım/Mizanpaj

Selda CAN	Grafiker	Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı
-----------	----------	--

* Yazar isimleri; ünvan ve isim esas alınarak alfabetik sıraya göre düzenlenmiştir.



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
YAYIN KOMİSYONU

Ad Soyad	Birim	Ünvan	Görev
Prof. Dr. Emre KORKUT	Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü	Genel Müdür Yardımcısı	Komasyon Başkanı
Dr. Av. Şehmus ERTEKİN	Mevzuat İşleri Daire Başkanlığı	Daire Başkanı	Üye
Uzm. Dr. Dilek TARHAN	Sağlıkta Kalite, Akreditasyon ve Çalışan Hakları Daire Başkanlığı	Daire Başkanı	Üye
Dr. İbrahim KARAKUŞ	Tetkik ve Teşhis Hizmetleri Daire Başkanlığı	Daire Başkanı	Üye
Olgun ŞENER	Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı	Koordinatör	Üye



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÇALIŞMA EKİBİ	iv
YAYIN KOMİSYONU	v
TABLOLAR	viii
ŞEKİLLER	viii
ALGORİTMALAR	viii
KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ VE TANIMLAR	1
1.1. Protokolün Amacı	1
1.2. Protokol Geliştirme Süreci	1
1.3. Migren Tanımı	1
1.4. Epidemiyoloji ve Hastalık Yüğü	3
1.5. Migren Sınıflama	3
Kaynakça	5
2. KLİNİK DEĞERLENDİRME	6
2.1. Anamnez	6
2.2. Nörolojik Muayene	8
2.3. Ayırıcı Tanı ve İnceleme	8
Kaynakça	11
3. MİGREN BAŞAĞRISI TEDAVİSİ	12
3.1. Genel Bilgiler	12
3.2. Nonfarmakolojik Tedavi	13
3.3. Farmakolojik Tedavi	13
3.4. Migren Atak Tedavisi	14
3.4.1. Atak Tedavisi Giriş	14
3.4.2. Akut Atakta Tedavi Stratejileri	15
3.5. Migren Statusu	30
Kaynakça	33
3.6. Migren Profilaktik Tedavi Giriş	34
3.6.1. Nonfarmakolojik Tedavi Stratejileri	35
3.6.2. Farmakolojik Tedavi Stratejileri: Profilaktik Tedavi	37
3.6.3. Migrenin Profilaktik Tedavisinde Farmakolojik Seçenekler	39
3.6.4. Migrenin Profilaktik Tedavisinde İlaç-İlaç Etkileşimleri	48
Kaynakça	50
4. ÖZEL MİGREN TİPLERİ	54
4.1. Hemiplejik Migren	54
4.2. Uzamış Aura	56



4.3. Beyin Sapı Auralı Migren	56
4.4. Retinal Migren.....	56
4.5. Vestibüler Migren	57
Kaynakça.....	59
5. ÖZEL DURUMLARDA MİGREN TANI VE TEDAVİSİNİN YÖNETİMİ	60
5.1. Gebelik Döneminde Migren Tanı ve Tedavisi	60
5.2. Laktasyon Döneminde Migren Tanı ve Tedavisi	63
5.3. Migren Tanı ve Tedavi - Yaşlılık.....	64
Kaynakça.....	66
6. ÇOCUK VE ERGENDE MİGREN	67
6.1. Giriş	67
6.2. Klinik Değerlendirme	67
6.2.1. Atak Tedavisi	69
6.2.2. Profilaktik Tedavi.....	70
Kaynakça.....	71
7. MİGRENDE GİRİŞİMSEL İŞLEMLER	72
7.1. Büyük Oksipital Sinir Blokajı Tekniği (GON).....	72
7.2. Migrende Büyük Oksipital Sinir Dışında Blokaj Uygulanan Diğer Periferik Sinirler.....	73
7.2.1. Küçük Oksipital Sinir (LON)	73
7.2.2. Aurikulotemporal Sinir	74
7.2.3. Supraorbital Sinir	74
7.2.4. Supratrochlear Sinir	74
7.2.5. İnfraorbital Sinir	75
7.2.6. Mental Sinir	75
7.2.7. Sphenoplatin Ganglion	75
7.3. Botulinum Toksin Enjeksiyonu	76
Kaynakça.....	77
8. MİGREN TEDAVİSİNDE TARTIŞMALI DURUMLAR	78
8.1. Migrenin Tedavisi ve Yönetimi: Tartışmalı Tedaviler	78
8.2. Migren Tedavisinde Cerrahi Yaklaşım.....	78
8.3. Akupunktur	78
8.4. Kuru İğneleme (İntramüsküler Stimulasyon)	79
8.5. Fizik Tedavi	80
8.6. Hacamat ve Sülük Kullanımı	80
Kaynakça.....	81



TABLolar

Tablo 1. Akut Tedavide Kullanılan İlaçlar	15
Tablo 2. Akut Migren Tedavisinde Uzlaşi Önerisi	20
Tablo 3. Basit Analjezikler (Hafif Ataklarda Kullanılan İlaçlar)	21
Tablo 4. Ergotaminler	22
Tablo 5. Triptanlar	23
Tablo 6. Migrenin Profilaktik Farmakolojik Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	41
Tablo 7. Migrenlilerde Eşlik Eden Hastalık Varsa Seçim Nasıl Olmalıdır?	48
Tablo 8. Migrenlilerde Eşlik Eden Hastalık Varsa Hangi İlaçlardan Kaçınmalıyız?	49
Tablo 9. Gebelikte Kullanılan Akut Atak Migren İlaçları	61
Tablo 10. Gebelikte Kullanılan Profilaktik Migren İlaçları	62
Tablo 11. Laktasyonda Önerilen Migren İlaçları	64

ŞEKİLLER

Şekil 1. Günlük Pratikte Migrenin Önleyici Tedavisinde Kullanılan İlaçların Seçimi	39
Şekil 2. GON Blokajı	73

ALGORİTMALAR

Algoritma 1. Migren Tanı Algoritması	2
Algoritma 2. Migren Alt Gruplarının Tanı Algoritması	10
Algoritma 3. Başağrısı Şiddetine Göre Atak Tedavi Algoritması	16
Algoritma 4. Migren Atağında Tedavi Aşamaları	17
Algoritma 5. Hafif Şiddetli Atak	18
Algoritma 6. Orta ve Şiddetli Atak	19
Algoritma 7. Migren Statüsü	31
Algoritma 8. Özel Migren Tipleri	55
Algoritma 9. Vestibüler Migren	58
Algoritma 10. Migren Tanı ve Tedavi Algoritması – Gebelik	61
Algoritma 11. Migren Tanı ve Tedavi Algoritması – Laktasyon	63
Algoritma 12. Migren Tanı ve Tedavi Algoritması – Yaşlılık	64
Algoritma 13. Migren Tanı ve Tedavi - Çocuk ve Ergen	68
Algoritma 14. Migren Tedavi Algoritması - Çocuk ve Ergen	69
Algoritma 15. Migrende Tedavi Algoritması-Girişimsel	72



KISALTMALAR

5HT	5 Hidroksitriptamin
AAN	Amerika Nöroloji Akademisi (American Academy of Neurology)
ACEİ	Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörü (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor)
ADF	Ağızda Dağılan Form
ALS	Amyotrofik Lateral Skleroz (Amyotrophic Lateral Sclerosis)
ANİ	Anti Nöbet İlaçlar
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokeri (Angiotensin Receptor Blocker)
BDT	Bilişsel Davranışçı Terapi
bk.	Bakınız
BT	Beyin Tomografisi
Ca	Kalsiyum (Calcium)
CGRP	Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (Calcitonin Gene Related Peptide)
CYP	Sitokrom (Cytochrom)
DHE	Dihidroergotamin (Dihydroergotamine)
EMA	Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)
ER	Erenumab (Monoklonal Antikor)
FDA	Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food & Drug Administration)
FHM	Ailesel Hemiplejik Migren (Familial Hemiplegic Migraine)
GA	Galcanzumab
GiS	Gastrointestinal Sistem
GON	Büyük Oksipital Sinir (Greater Occipital Nerve)
HM	Hemiplejik Migren
ICHD	Uluslararası Baş ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması (The International Classification of Headache Disorders)
ICHD-3	Uluslararası Baş ağrısı Bozuklukları Sınıflandırılması-3 (The International Classification of Headache Disorders-ICHD-3)
İAKBA	İlaç Aşırı Kullanım Baş ağrısı
İM	İntramüsküler
İV	İntravenöz
LON	Küçük Oksipital Sinir (Lesser Occipital Nerve)



KISALTMALAR - devamı

MAOI	Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (Monoamine Oxidase Blockers)
Mab	Monoklonal Antikor (Monoclonal Antibody)
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NSAİİ	Nonsteroid Anti İnflamatuar İlaçlar
RF	Reynaud Fenomeni
SNRI	Serotonin-noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (Serotonin Norepinephine Reuptake Inhibitors)
SS	Serotonin Sendromu (Serotonin Syndrome)
SSRI	Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
TCA	Trisiklik Antidepresanlar (Tricyclic Antidepressants)
TMS	Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (Transcranial Magnetic Stimulation)
USG	Ultrasonografi (Ultrasonography)
VNS	Vagus Sinir Stimülasyonu (Vagus Nerve Stimulation)



1. GİRİŞ VE TANIMLAR

Migren dünyada en sık görülen ve hastalık sebebiyle gelişen iş gücü kaybı, sosyal yük, yaşam kalitesindeki azalmalara yol açan nörolojik bozukluktur. Ancak ne yazık ki hem sağlık sisteminde hem de hekimlerin nezdinde gerekli ilgiyi görmemektedir. Başağrısı eğitimi için ayrılan sürenin azlığı, engelliliğin görünür olmaması ve sağlık sigortalarının bakış açısı sonucu tüm dünyada migren hastaları yeterli ve doğru tedaviye ulaşmakta zorluk çekmektedir.

1.1. Protokolün Amacı

Bu protokolün birinci amacı, başta nöroloji ve algoloji asistan ve uzmanları ile aile hekimlerinin migren ile ilgili güncel tedavi algoritmasına ulaşmasını sağlamaktır. İkinci amacı ise sağlık yöneticilerine migren tedavisinde uygulanacak ilaçların ve girişimsel yöntemlerin ruhsatlandırma, endikasyon, onaylama, endikasyon dışı listeye alma ve geri ödeme aşamalarında yol gösterici bir rehber olmasıdır.

1.2. Protokol Geliştirme Süreci

Migren Klinik Protokolü, 2020 yılında yayınlanan Protokol yeni kanıtlara göre revize edilerek hazırlanmıştır. Çalışma grubunun hiçbir üyesi, bu protokoldeki önerilerin yanlılığına yol açacak herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir. Protokol hazırlanırken ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin günümüzde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen gösterilmiştir. Sunulan tedavi seçenekleri, her bir hasta için taşıdığı risk beklenen yarar ışığında bireysel olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca ülkemizin akılcı ilaç kullanımı prensiplerinin ve sağlık politikalarının da tedavide rol oynaması gerektiği göz önüne alınmalıdır. Migrenin hem atak hem de profilaktik tedavisinde kullanılan ilaçlar bilimsel veriler ve bilimsel dergilerde yayınlanan çalışmalar temel alınarak anlatılmıştır. Bu kapsamda hazırlanan klinik protokol, migrenin tanı ve tedavi yönetiminde kanıta dayalı iyi klinik uygulamaları tanımlamayı, etkili, güvenli ve sürdürülebilir stratejilerin seçiminde tüm sağlık profesyonellerine rehberlik etmeyi hedeflemektedir.

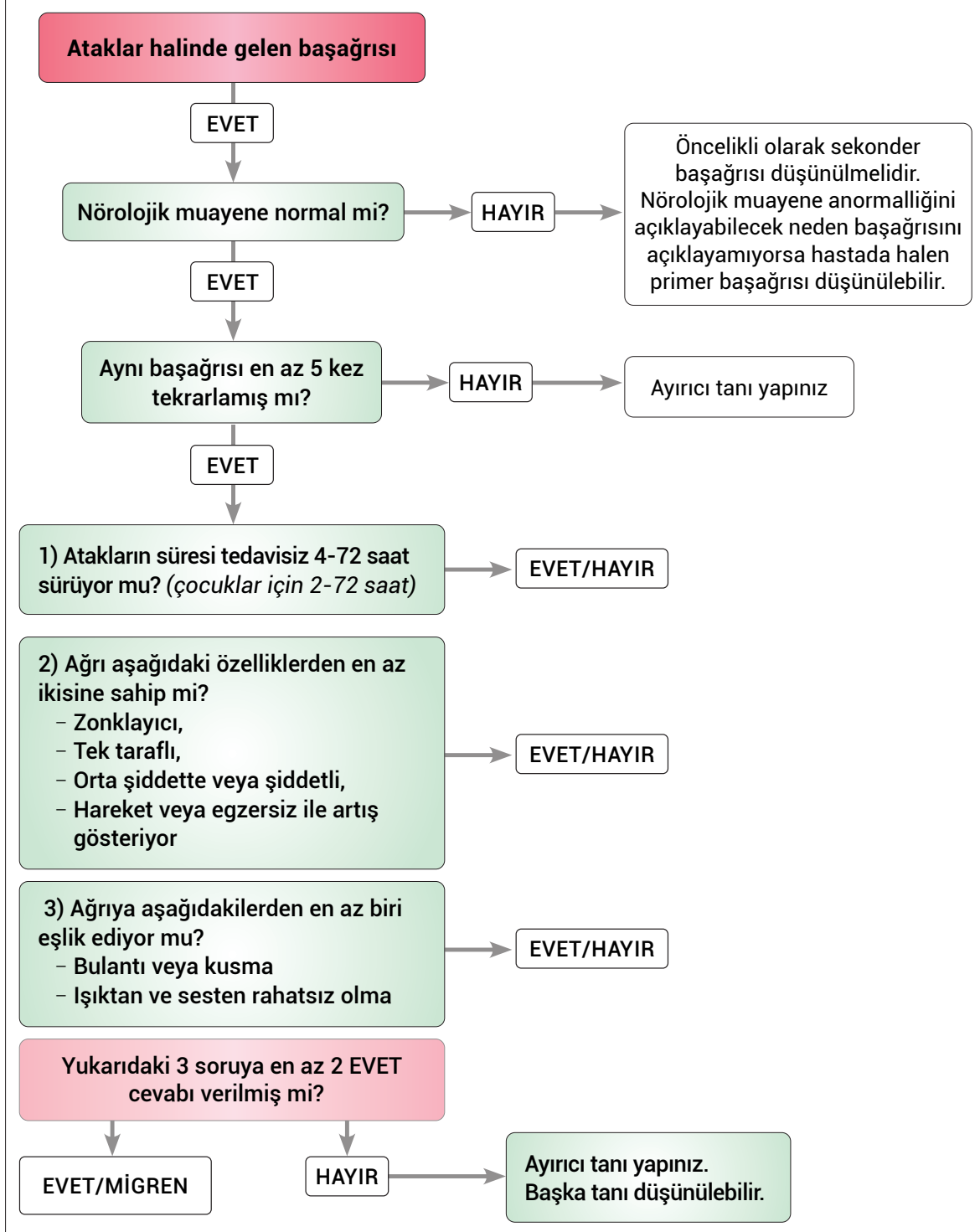
1.3. Migren Tanımı

Migren, paroksizmal nörolojik bir bozukluktur. Başağrısı bu tablonun en önemli ve hastayı en çok rahatsız eden kısmıdır. Zonklayıcı, şiddetli, yarım başağrısı şeklindedir. Ağrı sırasında ışık ve sese karşı hassasiyet ve rahatsızlık hissi, bulantı, kusma olabilir. 4-72 saat kadar sürebilen bu başağrısı ataklarından 1 saat öncesinde başlayabilen ve 5-60 dakika arasında sürebilen görsel, işitsel, motor, sensoriyel ve/veya beyin sapı bulgularının olduğu auralar olabilir. Migren ağrısının başlamadan önceki 24 saat ve başladıktan sonraki 24 saat boyunca el ve ayaklarda ödem, sinirlilik, konsantrasyon güçlüğü kafada dolgunluk-sersemlik hissi, sık idrara çıkma gibi şikayetler olabilir. Bunlardan atak öncesi dönem prodrom dönemi, başağrısı sonlandıktan sonraki ise postdrom dönemi olarak adlandırılır (bk. Algoritma 1) (Young&Silberstein, 2006; Dodick& Silberstein, 2016; Dodick, 2018; Dora& Demir-Dora, 2017).



1. GİRİŞ VE TANIMLAR

Algoritma 1. Migren Tanı Algoritması





1.4. Epidemiyoloji ve Hastalık Yüğü

Migren epidemiyolojisi ülkelere, cinsiyete, yaşa ve sosyokültürel farklılıklara göre değişkenlik gösterir. Ülkemizde migren prevalansı 2012 yılında yapılan toplum tabanlı çalışmaya göre %16.7'dir. Kadınlarda %21.6 olan oran erkeklerde %12.4'tür. Sıklık 20-40 yaş arası kadınlarda en yüksektir. Hatta 30-34 yaş arası kadınlarda bu oran %26.6'ya dek yükselmektedir. Yani 4 kadından birinde migren başağrısı vardır (Ertaş vd., 2012). Bu kadar çok rastlanan bir rahatsızlığın böylesine sık bir şekilde yaşanması migrenin kişiye ve topluma maliyetini sosyal ve ekonomik olarak çok yüksek boyutlara taşımaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı hastalıkların yükü ve engellilik çalışmalarında; migren, yaşam kalitesinde bozulma, sosyal gerilik ve iş gücü kaybı sonucu oluşturduğu olumsuz durumlar nedeniyle tüm hastalıklar içinde 2. sırada yer almaktadır. Sadece kadınlar değerlendirildiğinde ise birinci sıraya çıkmaktadır. Sadece kadınlar değerlendirildiğinde ise birinci sıraya çıkmaktadır (GBD 2016 Neurology Collaborators, 2019).

1.5. Migren Sınıflama

Migrende sınıflamanın amacı, diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi benzer özellikleri olan hastaları gruplandırarak uygun tedavi standartlarını belirlenmektir. Aşağıda sunulan sınıflama Uluslararası Başağrısı Birliği'nin (IHS – International Headache Society) 2018 yılında yayınladığı son sınıflamasından alınmıştır (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018).

1. Migren

1.1. Aurasız Migren

1.2. Auralı Migren

1.2.1. Tipik Auralı Migren

1.2.1.1. Başağrılı Tipik Aura

1.2.1.2. Başağrısız Tipik Aura

1.2.2. Beyin Sapı Auralı Migren

1.2.3. Hemiplejik Migren

1.2.3.1. Familial Hemiplejik Migren (FHM)

1.2.3.1.1. Familial Hemiplejik Migren Tip 1 (FHM1)

1.2.3.1.2 Familial Hemiplejik Migren Tip 2 (FHM2)

1.2.3.1.3. Familial Hemiplejik Migren Tip 3 (FHM3)

1.2.3.1.4. Familial Hemiplejik Migren, Diğer Lokus

1.2.3.2. Sporadik Hemiplejik Migren (SHM)

1.2.4. Retinal Migren

1.3. Kronik Migren

1.4. Migren Komplikasyonları



1. GİRİŞ VE TANIMLAR

- 1.4.1. Migren Statusu
- 1.4.2. Enfarkt Olmaksızın Israrlı Aura
- 1.4.3. Migrenöz Enfarkt
- 1.4.4. Auralı Migren Atağı ile Tetiklenmiş Nöbet
- 1.5. Olası Migren
 - 1.5.1. Olası Aurasız Migren
 - 1.5.2. Olası Auralı Migren
- 1.6. Migrenle İlişkili Olabilen Epizodik Sendromlar
 - 1.6.1. Tekrarlayan Gastrointestinal Bozukluk
 - 1.6.1.1. Siklik Kusma Sendromu
 - 1.6.1.2. Abdominal Migren
 - 1.6.2. Benign Paroksizmal Vertigo
 - 1.6.3. Benign Paroksizmal Tortikollis

EK KISIM: Klinik deneyimler ve yayınlanan önemli sayıdaki kanıtlar alternatif kriterlerin tercih edilebileceğini düşündürse de komite ana sınıflandırmanın değişikliği için yeterince kanıt olmadığını düşünmektedir.

A1. Migren

- A1.1. Aurasız Migren
 - A1.1.1. Aurasız Pür Menstrüel Migren
 - A1.1.2. Aurasız Menstrüasyonla İlişkili Migren
 - A1.1.3. Aurasız Non-Menstrüel Migren
- A1.2. Auralı Migren
 - A1.2.0.1. Auralı Pür Menstrüel Migren
 - A1.2.0.2. Auralı Menstrüasyonla İlişkili Migren
 - A1.2.0.3. Auralı Non-Menstrüel Migren
- A1.3. Kronik Migren (Alternatif Kriter)
 - A1.3.1. Ağrısız Dönemlerin Olduğu Kronik Migren
 - A1.3.2. Sürekli Ağrılı Kronik Migren
- A1.4. Migren Komplikasyonları
 - A1.4.5. Migren Aurası Statusu
 - A1.4.6. Vizüel Karlanma
- A1.6. Migrenle İlişkili Olabilecek Epizodik Sendromlar
 - A1.6.4. İnfantil Kolik
 - A1.6.5. Çocukluğun Alternan Hemiplejisi
 - A1.6.6. Vestibüler Migren



1. GİRİŞ VE TANIMLAR

Kaynakça

Dodick, D.W., & Silberstein, S.D.(Eds.) (2016)Migraine. Oxford University Press, New York, USA.

Dodick, DW,. (2018).Migraine. Lancet, 391, 1315–30. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30478-1.

Dora, B., & Demir-Dora, D.,(2017). Başağrısı. Akbostancı C.(Ed) Kapımda 100 hasta beklerken..İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2017.

Ertas M., Baykan, B., Orhan, E.K., Zarifoglu, M., Karli, N., Saip, S., Onal, A.E., & Siva, A. (2012.)One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. J Headache Pain,13(2),147-57. doi:10.1007/s10194-011-0414-5

GBD 2016 Neurology Collaborators. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019 May;18(5):459-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS)(2018). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 38(1), 1-211. doi:10.1177/0333102417738202

Young, W.B., & Silberstein S.D.(2006). Migraine: Spectrum of symptoms and diagnosis. Continuum Neurology, 67-86. doi: 10.1212/01.CON.0000290524.54826.fe



2. KLİNİK DEĞERLENDİRME

2.1. Anamnez

Migren, klinik bir tanıdır; bu nedenle tanısı için ayrıntılı bir anamnez olmazsa olmazdır. Kişiyi tanımakla başlamalı (yaş, cinsiyet...) sonra da baş ağrısının özellikleri ile ilgili belirli sorular sistematik bir şekilde sorulmalı ve hastanın baş ağrısının ya da baş ağrılarının tanıları bu bilgiler doğrultusunda konulmaya çalışılmalıdır. Migren bir primer baş ağrısıdır ve primer baş ağrılarında istenilecek laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerinin tanısal değeri yoktur. Ancak bu baş ağrısını taklit edebilecek hastalık ve durumların ekarte edilmesinde yani ayırıcı tanıda gereklidir. Bu bölümde, hekimi migren tanısını koymaya yönlendirecek baş ağrısının özelliği ile ilgili sorulacak olan sorulardaki özellikler ele alınacaktır. Akılda tutulması gereken, bu özelliklerden sadece birinin tanı için yeterli olmayacağı ancak tüm tariflenen özelliklerin birlikte değerlendirilerek en olası tanının konulması gerekliliğidir (Young&Silberstein, 2006; Dodick&Silberstein, 2016; Dodick, 2018; Dora& Demir-Dora, 2017; Ewans, 2019).

► Ne Zamandır Başınız Ağrıyor?

Migren ömür boyu süren kronik bir rahatsızlıktır. Dolayısıyla ileri yaşlarda bir epizodik migren hastası on yıllardır migreninin olduğunu söyleyebilir. Bu süreye bakarak hastaya "kronik migren" hastası denilmemelidir. Kronik migren tanısı aylık baş ağrısı günü sayısı ile ilişkilidir. Migren tanısının konulabilmesi için hastanın aynı tarz ağrıları en az 5 kez yaşamış olması gerekmektedir. Yeni başlayan bir baş ağrısında sekonder baş ağrıları mutlaka ekarte edilmelidir. Migrenin başlangıç yaşı genellikle 15-25 yaşlar arasındadır. Ancak bebeklik çağında veya 80 yaşından sonra başlayan vakalar da bildirilmiştir (Young&Silberstein, 2006; Dodick&Silberstein, 2016; Dodick, 2018; Dora& Demir-Dora, 2017).

► Ağrılar Ne Kadar Sık Geliyor?

Migren, tipik olarak ataklar şeklinde gelen bir rahatsızlıktır. Sık ataklarda veya kronik migrende hastalar bazen atak aralarında da bazal bir rahatsızlık hissettikleri için ağrı kesilmiyormuş gibi gelebilir. Epizodik migrende ağrı sıklığı ayda 14 ve altındadır. Bazı hastalar ömürleri boyunca birkaç atak geçirebilirler. Median atak sıklığı ayda 1,5'tir. Migren hastalarının %10'u haftada bir ve daha fazla atak geçirirler. Kronik migrende hastanın en az 3 ay boyunca ayda 15 gün ve üzerinde baş ağrısı vardır. Bu baş ağrılarının en az 8'i migrenöz özellikleri karşılıyor olmalıdır (Young&Silberstein, 2006; Dodick&Silberstein, 2016; Dodick, 2018; Dora & Demir-Dora, 2017).

► Ağrılar Ne Kadar Sürüyor?

Tedavisiz ağrı süresi sorulmalıdır. Tedavisiz bir migren atağı erişkinlerde 4-72 saat, çocuklarda ise 2-72 saat arasında sürebilir (Young&Silberstein, 2006; Dodick&Silberstein, 2016; Dodick, 2018; Dora& Demir-Dora, 2017).



2. KLİNİK DEĞERLENDİRME

► Ağrı Karakteri Nasıl?

Hastaların %50-80'i ağrıyı zonklayıcı olarak tanımlarlar. Kalanlarda sıkıştırıcı veya başka şekilde tanımlamalar görülebilir. Özellikle atağın başlarında hasta hareketsizken ağrı sabit ve sıkıştırıcı olarak algılanabilir ve ağrı şiddetlendikçe zonklayıcı özelliğini kazanabilir. Hastalar aynı atakta birkaç farklı karakterde ağrı tanımlayabilirler. Primer saplanıcı baş ağrısı kısa saniyelik saplanmalar tarzında bir baş ağrısıdır ve migren hastalarının %40'ında atak ve atak aralarında görülebilir (Young&Silberstein, 2006; Dodick& Silberstein, 2016; Dodick, 2018; Dora & Demir-Dora, 2017).

► Başınızın Neresi Ağrıyor?

Hastaların %60'ında ağrı tek taraflı olarak hissedilir. Ağrı atak sırasında veya farklı ataklarda taraf değiştirebilir. Başın herhangi bir bölgesi tutulabilir. Ağrılar yüz bölgesine de yayılabilir. Hastaların %75'i migren ataklarına ense ağrısının eşlik ettiğinden şikayetçi olabilirler (Young&Silberstein, 2006; Dodick& Silberstein, 2016; Dodick, 2018; Dora& Demir-Dora, 2017).

► Ağrılar Ne Kadar Şiddetli?

Migren ataklarında ağrı genellikle orta şiddette veya şiddetlidir. Atak başlarında hafif olarak hissedilebilir. Maksimum şiddete ulaşma süresi ortalama 1-1,5 saattir (Young &Silberstein, 2006; Dodick& Silberstein, 2016; Dodick, 2018; Dora& Demir-Dora, 2017).

► Baş ağrısına Ne gibi Bulgular Eşlik Ediyor?

Migrende baş ağrısına eşlik eden birçok bulgu vardır. Bunlardan ışığa ve sese duyarlılık ve bulantı-kusma varlığı tanı kriterlerinin içinde yer almaktadır. Bu eşlik eden semptomlar tüm ataklarda tutarlı bir şekilde görülmek zorunda değildir. Işığa karşı duyarlılık (fotofobi) hastalarda %94, sese karşı duyarlılık (sonofobi veya fonofobi) %91'e varan oranlarda bildirilmiştir. Kokulara karşı duyarlılık (Ozmofobi) hastaların 1/3'ünde görülebilir. Bulantı hastaların %87'sinde bildirilmiştir ve bunların yarısından fazlası kusmaktadır. Allodini ağrılı olmayan bir uyarının ağrı verici olarak hissedilmesidir. Migren hastalarının %70'inde atak sırasında ve bazen atak bittikten sonra bile ciltte allodini görülebilmektedir. Kranial otonom bulgular (göz yaşarması, göz kızarması, burun akıntısı veya tıkanıklığı vs) migrenin tipik bir özelliği olmamasına rağmen hastaların %10'unda bildirilmiştir. Görüldüklerinde genelde hafiftir, tek veya çift taraflı olabilirler ve her atakta düzenli olarak ortaya çıkmazlar. Bunun dışında hastalarda atak sırasında iştahsızlık, baş dönmesi, ishal, irritabilite, içe çekilme, sinirlilik, uykusuzluk, konsantrasyon güçlüğü, motor beceriksizlik gibi pek çok semptom görülebilir (Young&Silberstein, 2006; Dodick& Silberstein, 2016; Dodick, 2018; Dora& Demir-Dora, 2017).

► Ağrıdan Önce Aura Oluyor mu?

Auralı migrende ağrıdan önce veya bazen ağrı sırasında geçici bazı nörolojik semptomlar görülür. Bunlara aura denilmektedir. Aura semptomları fokal nörolojik bulgulardan oluşur. Aura



2. KLİNİK DEĞERLENDİRME

semptomları görsel, duyuşsal, motor, beyin sapı, retinal veya konuşma-yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu şeklinde olabilir. Birden fazla aura semptomu birbirini takip ederek gelebilir. Aura semptomları genelde tek taraflıdır ancak bazen çift taraflı olabilirler. Her bir aura semptomu en az 5 dakika sürer ve en çok 60 dakika sürer. Daha sonra aura semptomları tamamen düzelmelidir. Motor bulguların düzelmesi 72 saati bulabilir. En sık karşılaşılan aura semptomları vizüel auralardır ve bunlardan en sık görülen teichopsia diye isimlendirilen yavaşça genişleyen parıldayan bir zigzag ve buna eşlik eden bir skotomdur. İkinci sıklıkta duyuşsal auralar görülür ve özellikle el ve ağız etrafında iğnelenmeler, uyuşmalar (Cheiro-oral parestezi) tipiktir. Beyin sapı aurası diyebilmek için şu semptomlardan en az ikisinin görülmesi gerekir: dizatri, baş dönmesi, tinnitus, hiperakuzi, çift görme, ataksi, bilinç bozukluğu. Hastanın aurasında motor semptomlar varsa, başka aura semptomlarının varlığına bakılmaksızın hasta "hemiplejik migren" olarak sınıflanır. Bazı vakalarda tipik bir migren aurasının ardından baş ağrısı görülmeyebilir (baş ağrısız migren aurası). Bu gibi durumlarda hastada ayırıcı tanıya gidilmesi önemlidir (Dodick& Silberstein, 2016; Dodick, 2018; Dora & Demir-Dora, 2017).

► Ağrıyı Arttıran veya Azaltan Faktörler Nelerdir?

Fiziksel aktivite, hastaların %90'ında ağrıyı şiddetlendirir. Birçok hasta uyumakla ağrısının hafiflediğini ya da geçtiğini bildirmektedirler (Dodick& Silberstein, 2016; Dora& Demir-Dora, 2017).

2.2. Nörolojik Muayene

Migrende nörolojik muayenenin normal olması beklenir. Anamnezden migren düşünülen bir hastada anormal nörolojik muayene bulgularının saptanması ileri araştırmayı gerektirir. Anormal nörolojik muayene bulgusunun baş ağrısı ile ilişkili olmayan başka ko-morbid bir patolojiye bağlanması durumunda hastaya migren tanısı konulabilir (Dora& Demir-Dora, 2017).

2.3. Ayırıcı Tanı ve İnceleme

Migren anamnezi veren ve klasik klinik belirtilere sahip bir hastada ayırıcı tanının yapılması kırmızı bayrak işaretleri olarak isimlendirilen aşağıdaki durumlarda önemlidir (Dora & Demir-Dora, 2017):

- Yeni başlangıçlı migrenöz semptomlar,
- 50 yaşından sonra başlayan migrenöz baş ağrıları,
- Atipik klinik bulgular,
- Sürekli aynı taraflı migren baş ağrısı,
- Çok şiddetli veya şiddeti giderek artan migren atakları,
- Migren epilepsi birlikteliği varsa,
- Özel auralı migren tipleri (beyin sapı, hemiplejik, konfüzyonel migren),
- Açıklanamayan nörolojik muayene bulgusu,



2. KLİNİK DEĞERLENDİRME

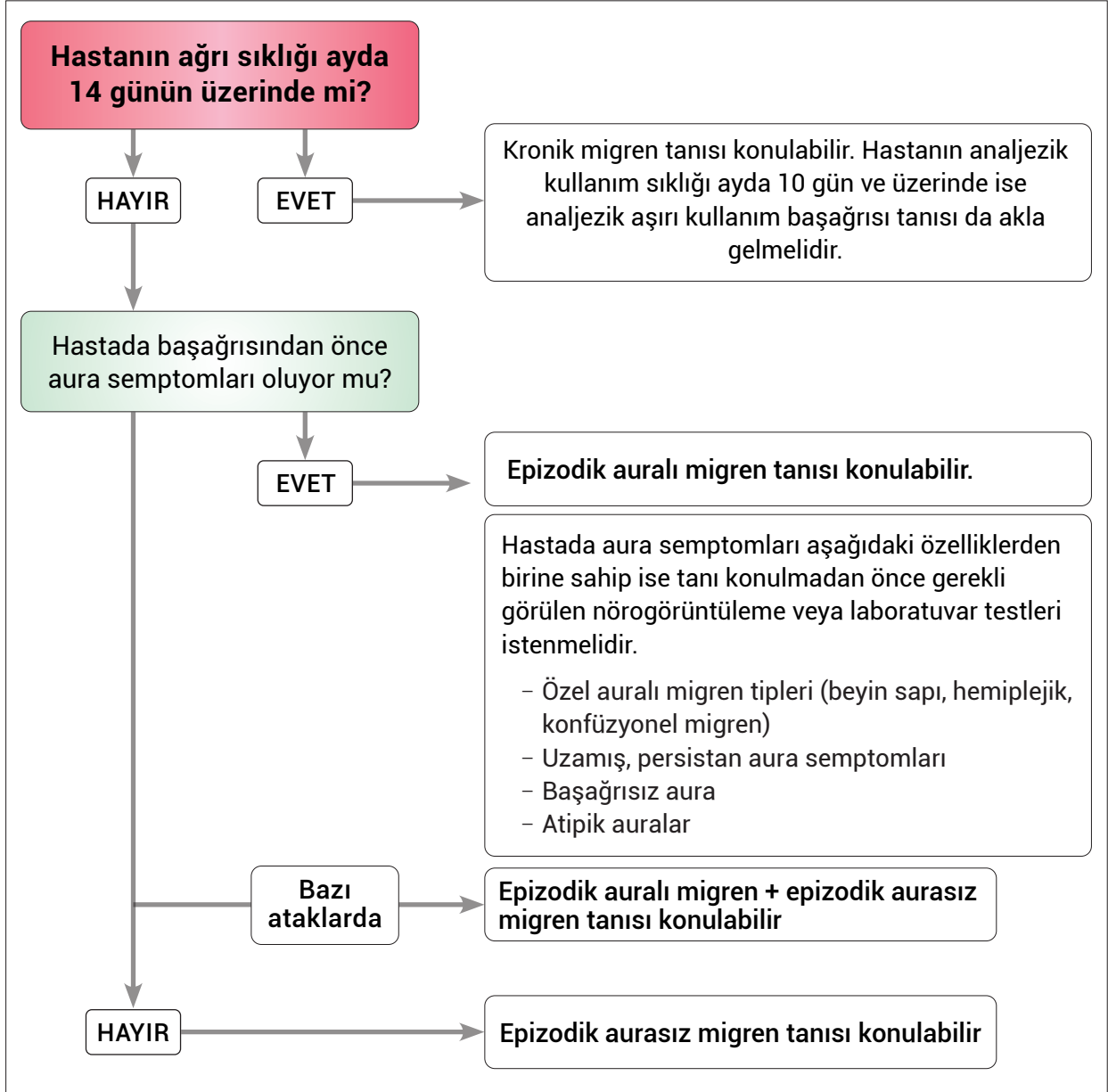
- ▶ Travma sonrası başlamış olması,
- ▶ Uzamış, persistan aura semptomları,
- ▶ Başağrısız aura.

Hekim gerektiğini düşündüğü veya şüphede kaldığı durumlarda ayırıcı tanıyı yapabilmek amacıyla gerekli gördüğü görüntüleme veya laboratuvar testlerine başvurulmalıdır. Görüntüleme istenecekse tercih edilecek görüntüleme yöntemi kranial MRG'dir. MRG'nin yapılamadığı durumlarda kranial BT yapılmalıdır. Kontrast verilip verilmemesine ayırıcı tanıda ön planda düşünülen sebebe göre karar verilmelidir. MR anjiyografi ve venografi, servikal MRG, BT anjiyografi, paranazal sinüs tomografisi ve benzeri tetkikler de hekimin gerekli gördüğü durumlarda ayırıcı tanıda önemli olabilir. Kan tetkiklerinin migren tanısında yeri yoktur. Ancak başağrısının ayırıcı tanısında migren dışında sekonder bir başağrısı şüphesi varsa hekim gerekli gördüğü laboratuvar testlerini istemelidir. Bunun dışında profilaktik veya akut atak tedavisi başlanması planlanan migren hastalarında basit laboratuvar testleri ilacın seçilmesinde yol gösterici olabilir ve ilacın olası yan etkilerinin takibi açısından da hekimin uygun gördüğü düzenli aralıklarla istenmelidir. Lomber Ponksiyon'un migren tanısında yeri yoktur. Ancak ayırıcı tanıda başağrısına neden olan enfeksiyöz bir sebep, kafa içi basınç artması/azalması veya subaraknoid kanama dışlanmaya çalışılıyorsa görüntülemenin ardından yapılabilir. Elektroensefalografi'nin (EEG) migren tanısında ve ayırıcı tanısında rutin bir değeri yoktur. Ancak epilepsi ile ayırım yapılması gereken atipik aura semptomlarının veya açıklanamayan bilinç bozukluğunun varlığında EEG istenebilir Migrenin alt gruplarına göre tanısı Algoritma 2'de verilmektedir (*Ewans vd., 2019; Young&Silberstein, 2006; Dodick & Silberstein. 2016; Dodick, 2018; Dora & Demir-Dora , 2017*).



2. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Algoritma 2. Migren Alt Gruplarının Tanı Algoritması





2. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Kaynakça

- Dodick, D.W., & Silberstein, S.D.(Eds.) (2016)Migraine. Oxford University Press, New York, USA.
- Dodick, D.W., (2018). Migraine. *Lancet*, 391, 1315–30. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30478-1.
- Dora, B., & Demir-Dora, D.,(2017). Baş ağrısı. Akbostancı C.(Ed) *Kapımda 100 hasta beklerken: İstanbul Tıp Kitabevleri*, İstanbul, 2017.
- Ertas M., Baykan, B., Orhan, E.K., Zarifoglu, M., Karli, N., Saip, S., Onal, A.E., & Siva, A. (2012.)One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*,13(2),147-57. doi:10.1007/s10194-011-0414-5
- Ewans, R.W. (2019)Diagnostic testing for migraine and other primary headaches. *Neurol Clin*;27, 393–415 doi: 10.1016/j.ncl.2019.08.001.
- GBD 2016 Neurology Collaborators. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):459-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS)(2018). *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. *Cephalalgia*. 38(1), 1-211. doi:10.1177/0333102417738202
- Young, W.B., & Silberstein S.D.(2006). Migraine: Spectrum of symptoms and diagnosis. *Continuum Neurology* ,67-86. doi: 10.1212/01.CON.0000290524.54826.fe



3. MİGREN BAŞAĞRISI TEDAVİSİ

3.1. Genel Bilgiler

Migren dünya genelinde çok yaygın, özellikle genç ve aktif bireylerde ciddi iş gücü kaybıyla birlikte yaşam kalitesinde azalmalara neden olan kısacası dünyada bir milyardan fazla insanı doğrudan etkileyen, engelleyici bir primer baş ağrısıdır. Nörolojik hastalıklar içinde kaybedilen yıllar açısından dünya çapında ikinci sırada yer almaktadır. Günümüzde hastalığın kapsamlı tanı kriterlerine ve patofizyolojisine yönelik tedavi seçeneklerinin artarak ihtiyaçları karşılamasına karşın migren, yanlış tanı ve sürdürülemeyen tedavinin yanı sıra bilimsel dayanağı olmayan tedavilerde kaybedilen zaman nedeniyle tüm dünyada bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Avrupa'da nüfusa dayalı verilere göre uygun bireylerde profilaksi amacıyla önerilen ilaçların yalnızca %2-14'ü tarafından kullanıldığını göstermektedir Yaygın prevalansına rağmen günümüzde tanı ve tedavisi hala istenilen düzeye ulaşamamıştır. Migren tedavisi bu kayıpların giderilmesi açısından son derece önemlidir (*Do vd., 2019; Stewart, 2019*).

Migrenin tedavi edilmemesinin veya yetersiz tedavi edilmesinin başlıca nedenleri:

1. **Yanlış tanı:** Belirtiler gerilim tipi veya küme başağrısı gibi diğer primer başağrıları ile örtüşmesi nedeniyle ortaya çıkan tanı sorunu.
2. **Yardım istememe:** Birçok hasta bu ataklarını önemsemez, hayatın bir parçası olarak değerlendirir ve durumlarını ciddiye almazlar.
3. **Uzmanlara erişim güçlüğü veya yetersizliğinin yaşanması:** Migren tanı ve tedavisi, nöroloji veya başağrısı konusunda uzmanlık gerektirir. Hasta uzmana erişim zorluğu yaşayabilir bu da birinci basamak sağlık hizmetlerinde yetersiz tedaviye yol açabilir.
4. **Etiketleme:** Başağrılı hasta bazen toplum tarafından etiketlenir, ciddi bir sağlık sorunu olarak görülmez. Bu durum bireylerin etkili tedavi arayışını veya almasını engelleyebilir.
5. **Yetersiz tedavi seçenekleri:** Hastaya uygun olmayan seçimler, tedavide başarısızlıklara veya yan etkilere neden olabilir. Her iki durum da tedavinin sürdürülmesine engel olmaktadır.
6. **Tedavi bedeli:** Önleyici ya da atak tedavisinde tedavi kılavuzlarında var olan seçenekler hastanın sigortası tarafından her zaman karşılanmamaktadır.
7. **Yanlış yerde çözüm arayışları:** İnternet arama motorlarında bulunan yanlış bilgiler, yapay zeka programlarına dayanan tedavi önerileri ve programları, bilimsel kanıtı olmayan çeşitli yöntemler hastaları olumsuz yönde etkilemekte ve yanlış yönlendirmektedir.

şeklinde sıralanabilir.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Tedavide yol haritası;

1. Doğru tanı

2. Hastaya yönelik bireysel uygulamalar:

a. Eğitim: Hastanın eğitimi bireysel yaklaşımların temelini oluşturmaktadır. Hekim hasta arasında güven ilişkisini güçlendirir ayrıca her ikisinde ön görüş gelişmesini sağlar. Migren hastası, hastalığı hakkında yeterince bilgiye sahip olmalıdır. Değiştirebildiği ve değiştiremediği migreni tetikleyen bireysel faktörleri ile yüzleşmelidir.

b. Gerçekçi hedefler: Tedaviyi yöneten hekim, hastaya gerçekçi hedefler koymalıdır. Gerçekçi olmayan beklentiler, tedavinin sürdürülmesinde en önemli engel olarak karşımıza çıkmaktadır. Kimi zaman etkili tedavi hasta tarafından "migrene son" olarak anlaşılmaktadır. Klinisyen hastayı demoralize etmeden bu inançtan uzaklaştırmalıdır. Gerçekçi hedef; atak sıklığını, süresini ve şiddetini azaltmak ve hastaya bu durumla kısa sürede nasıl başedeceğini öğretmek günlük hayatına dönmesini sağlamaktır (Tzankova, Becker, & Chan, 2023).

c. Tedavinin planlanması: Farmakolojik ve nonfarmakolojik yaklaşımlar olarak iki gruba ayrılmaktadır.

d. Sağlık politikaları: Bu zorlukların üstesinden gelebilmek için;

- Hem hastalar hem de sağlık hizmeti sağlayıcılarına daha iyi eğitim sağlanmalı,
- Sağlık hizmetlerine daha fazla erişim sağlanmalı,
- Daha etkili ve uygun fiyatlı tedaviler geliştirilmelidir.

3.2. Nonfarmakolojik Tedavi

Tetikleyicileri belirleme ve kontrol etme, stresi yönetme, yaşam tarzı faktörlerini iyileştirme (diyet, uyku, egzersiz) ve biofeedback, akupunktur ve diyet takviyeleri gibi tamamlayıcı tedavileri kullanarak, migren sıklığını ve şiddetini azaltmak için bütünsel olarak farmakolojik tedavilerle birlikte veya bunlara alternatif olarak kullanılmaktadır. Bu grup yaklaşım hem atak hem de profilakside kullanılmaktadır. Bu tedaviler profilaksi bölümünde 3.6.1. Nonfarmakolojik Tedavi Stratejileri bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

3.3. Farmakolojik Tedavi

a. Atak Tedavisi: Baş ağrısı, migren ataklarında engelliliğe neden olan ana semptomdur. Ayrıca bulantı ve kusma gibi eşlikçi semptomlar, prodrom ve postdrom dönemler hasta için işlevsel kayıplara neden olmaktadır. Migren hastalarının yaşadığı bu olumsuz döngüden kurtarmak için atak tedavisi planlanmalıdır.

b. Profilaksi: Migren önleyici tedavi; migren ataklarının sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmayı ve hastanın genel yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlar. Önleyici tedaviler genellikle sık migren (tipik olarak ayda 4-5 migren gününden fazla), uzun süreli veya şiddetli ataklar yaşayan veya



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

akut tedavilerin yetersiz olduğu veya önemli yan etkilere neden olduğu hastalar için önerilir (National Center for Biotechnology Information, nd.; UpToDate, nd; Do, vd., 2019).

3.4. Migren Atak Tedavisi

Atak tedavisinde ana amaç ağrının tama yakın ortadan kaldırılmasını içerir. Ağrının hızlı ve tutarlı şekilde kontrol altına alınması engelliliğe ek olarak hastanın ilerki günler için anksiyetesini de azaltır. Böylece yaşamını kısıtlamaz ve verimliliği artır. Tetikleyici faktörlerden olabildiğince uzaklaşılması, ağrı döneminde yeterli süre meşguliyetinden uzaklaşılması ve uygun farmakolojik tedavi atak tedavisinin esasını oluşturur.

3.4.1. Atak Tedavisi Giriş

Migren ataklarında engelliliğe neden olan ana semptom baş ağrısıdır. Eşlik eden bulantı ve kusma gibi semptomlar, birçok migren hastasının yaşadığı prodrom ve postdrom dönemler hasta için ciddi kayıplara neden olmaktadır. Bu dönemleri hızlıca aşarak normal yaşamına dönmesi için atak tedavisi uygulanmalıdır (Stewart 2019).

Atak tedavisinde amaç: (Lipton, vd., 2000)

- ▶ Ağrının hızlı ve tutarlı bir şekilde tamamen sonlandırılması,
- ▶ Atak süresinin ve şiddetinin azaltılması,
- ▶ İlişkili diğer semptomların kontrol altına alınması,
- ▶ 24 saat içinde tekrarın önlenmesi,
- ▶ Ataklar nedeniyle ortaya çıkan engelliliğin ortadan kaldırılarak, hastanın normal günlük yaşam aktivitelerine dönebilmesi,
- ▶ Yaşam kalitesinin yükseltilmesi,
- ▶ Atak tedavisinin hastanın ev ya da işyerinde uygulayabilmesi,
- ▶ Tanı ve tedavi kaynaklarını kullanımının en aza indirilmesidir.

İdeal migren atak tedavisi bireyselleştirilmelidir. Bilimsel kanıtlar doğrultusunda ideal migren atak tedavisi:

- ▶ İyi tolere edilebilir,
- ▶ Düşük maliyetli,
- ▶ Minimal dozda maksimum etkili,
- ▶ İlaç aşırı kullanımına izin verilmeden sürdürebilir olmalıdır.

Kullanılan ilacın başarısı;

- ▶ 2 saatte ağrının %50 den fazla azalması veya tamamen kesilmesi,
- ▶ 2 saatte en fazla rahatsız eden semptomlardan kurtulma,
- ▶ 48 saat içinde atak tekrarı yaşanmaması ile ölçülmektedir.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

3.4.2. Akut Atakta Tedavi Stratejileri

1970-2020 yılları arasında FDA (U.S: Food and Drug Administration) tarafından akut migren tedavisine yönelik on yedi ilaç onaylanmıştır. Bunlar, COX inhibitörleri ve akut migren tedavisi için özel olarak geliştirilen serotonin agonistleri ve anti- kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) etkili ilaçlardır (Tzankova vd., 2023; Ogunlaja & Goadsby, 2022; Demir & Bicakci, 2023; Becker, 2015).

- Birinci basamakta kullanılan ilaçlar, dünya çapında akut migren tedavisinde en sık kullanılan reçetesiz ilaçlardır. Etkinliği kanıtlanmış olanlar arasında steroidal olmayan ilaçlar da yer almaktadır (bk. NSAİİ).
- En güçlü kanıtlar antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) içinde asetilsalisilik asit, ibuprofen ve diklofenak potasyumu kullanımını desteklemektedir. Birinci basamak ilaçlar arasında asetaminofenin etkinliği daha azdır. Reçetesiz satılan bu ilaçların atak kontrolünü yapamaması durumunda hastalarda triptanlar önerilmektedir. Triptanlar etkinlik ve güvenlik açısından güçlü bilimsel kanıtları olan ilaçlardır (bk. triptanlar).
- Kardiyovasküler risk faktörleri, kontrendikasyonları veya triptanlara karşı istenmeyen yan etkileri olan hastalar için ditanlar atak tedavisinde umut verici bir tedavi grubudur (bk. ditanlar).
- CGRP reseptörünün blokajı akut migren tedavisinde etkilidir. Düşük molekül ağırlıklı CGRP reseptör antagonistleri (gepantlar), migrende hem akut hem de önleyici tedavide kullanılmaktadır (bk. gepantlar).
- Migren atakları sırasında bulantı ve/veya kusma yaşayan hastalar için prokinetik domperidon ve metoklopramid gibi antiemetikler ilaçlar yardımcı ilaçlardır (bk. antiemetikler).
- Nöroleptikler ve diğer uygulamalar (nöromodülatör tedaviler, girişimsel uygulamalar) diğer seçenekler arasında yer almaktadır (bk. dopamin agonistleri, nöromodülasyon ve ilgili bölüm, Tablo 1).

Tablo 1. Akut Tedavide Kullanılan İlaçlar*

• Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
• Non-opioid analjezikler
• Migrene spesifik ilaçlar serotonin agonistleri (ergot türevleri, triptanlar, ditanlar) CGRP reseptör antagonistleri (gepantlar)
• Antiemetikler ve dopamin antagonistleri

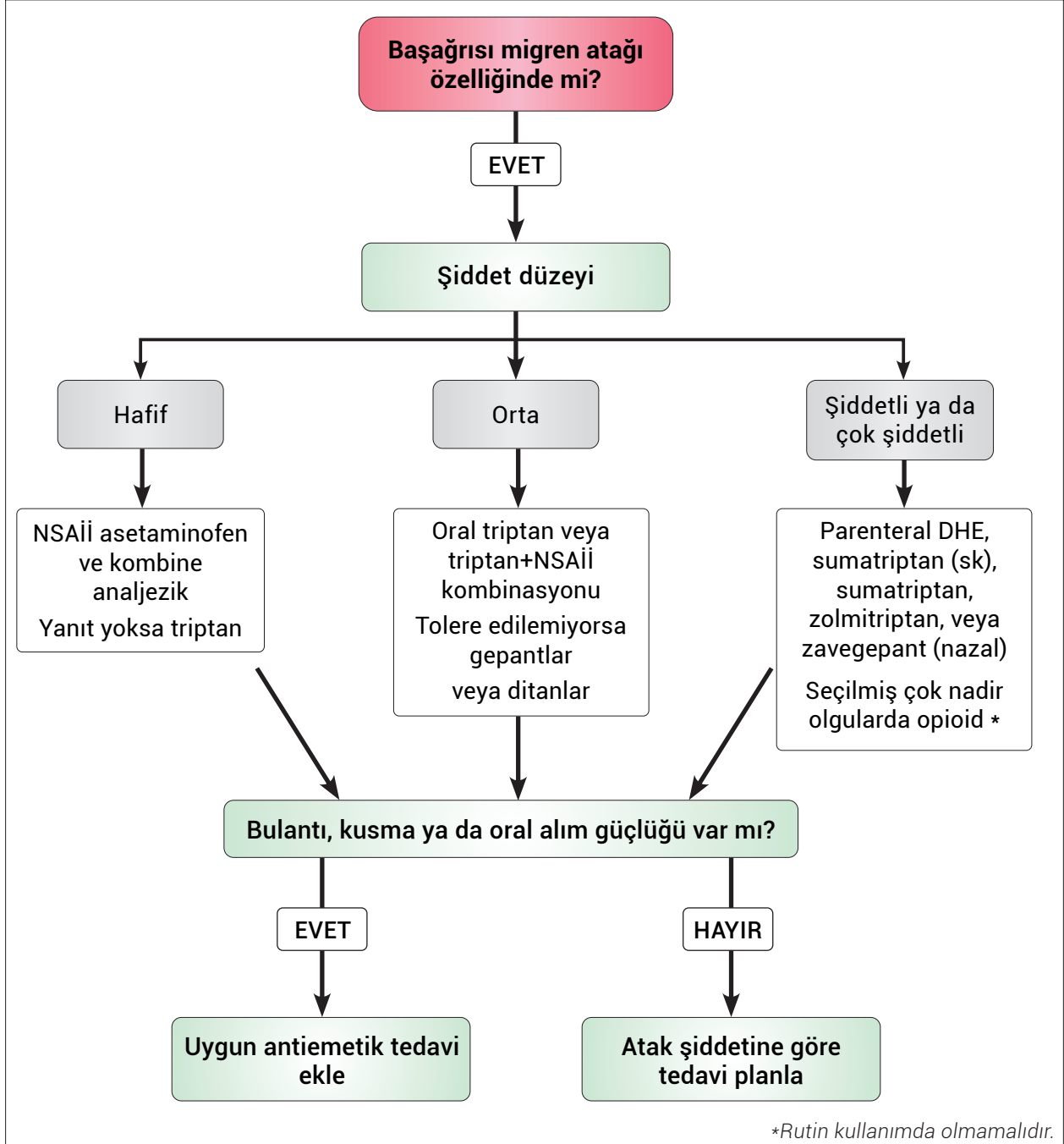
*Opoidler, 2020 yılında yayınlanan Migren Klinik Protokolünde yer almaktadır. Ancak opiyatlar bu grup hastada öncelikli atak tedavi seçeneği değildir, rutin kullanımda önerilmemektedir.

Ataklar şiddetine göre ise hafif, orta ve şiddetli ataklar olarak gruplandırılıp tedavi planlaması yapılabilir (Algoritma 3, 4) (Eigenbrodt vd., 2021; Lipton vd., 2000).



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

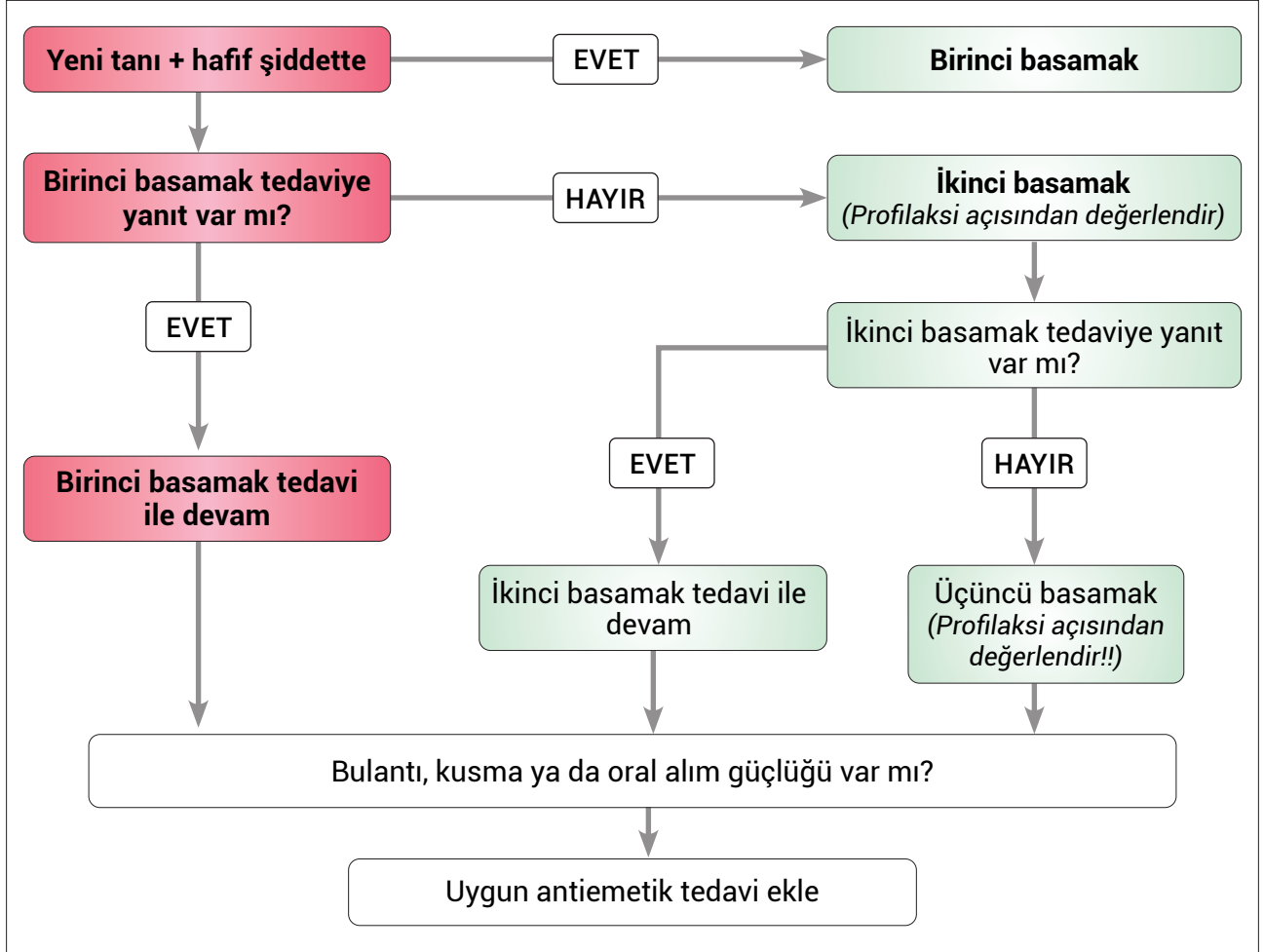
Algoritma 3. Baş ağrısı Şiddetine Göre Atak Tedavi Algoritması





3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Algoritma 4. Migren Atağında Tedavi Aşamaları

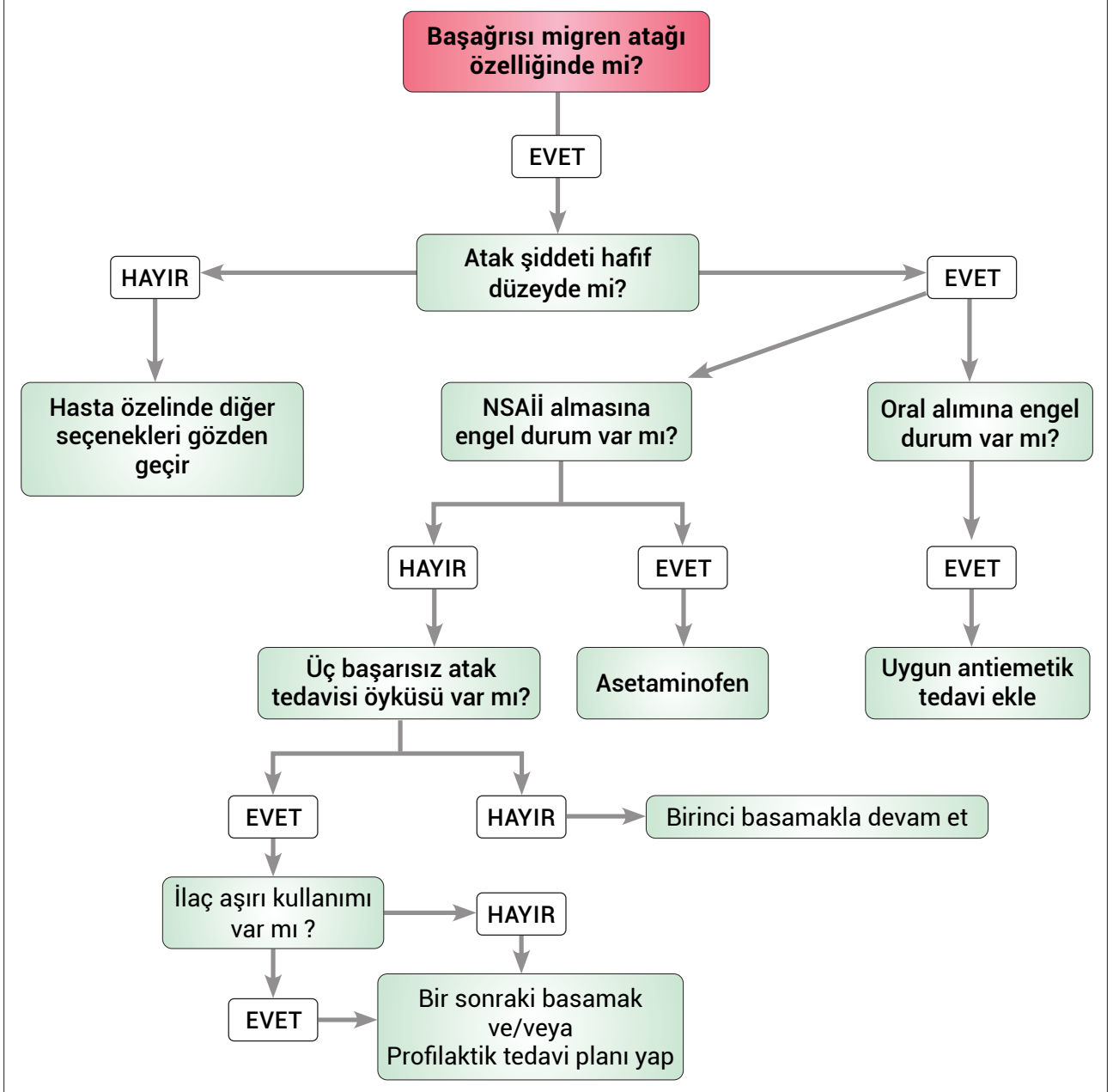


- **Hafif Şiddette Migren Atağı:** Bu ataklarda genellikle bulantı ve kusma eşlik etmez. Tedavide basit analjezikler (NSAİİ ilaçlar veya asetaminofen) veya kombine analjezikler kullanılmalıdır. Bu grup ilaçlar migrene spesifik ilaçlardan daha ucuzdur, etkili ve kolay ulaşılabilirler. Yanıt alınamayan ataklarda tedaviye triptan eklenmesi uygundur. Analjezik ve triptan kombinasyonu tek başına kullanımından daha etkilidir. Bulantı eşlik ederse oral antiemetik verilmelidir. Kombine ilaçlar etkinliğinin kısıtlı olmalarına karşın, kolay ulaşılabilen ilaçlardır. Tolerans gelişimi nedeniyle ilaç aşırı kullanımına yol açabilirler. Son üç ayda kombine ilaçların ayda 10, diğer NSAİİ ilaçlarında ayda 15 günden fazla alımı ilaç aşırı kullanımını düşündürmelidir (bk. Algoritma 5).



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Algoritma 5. Hafif Şiddetli Atak

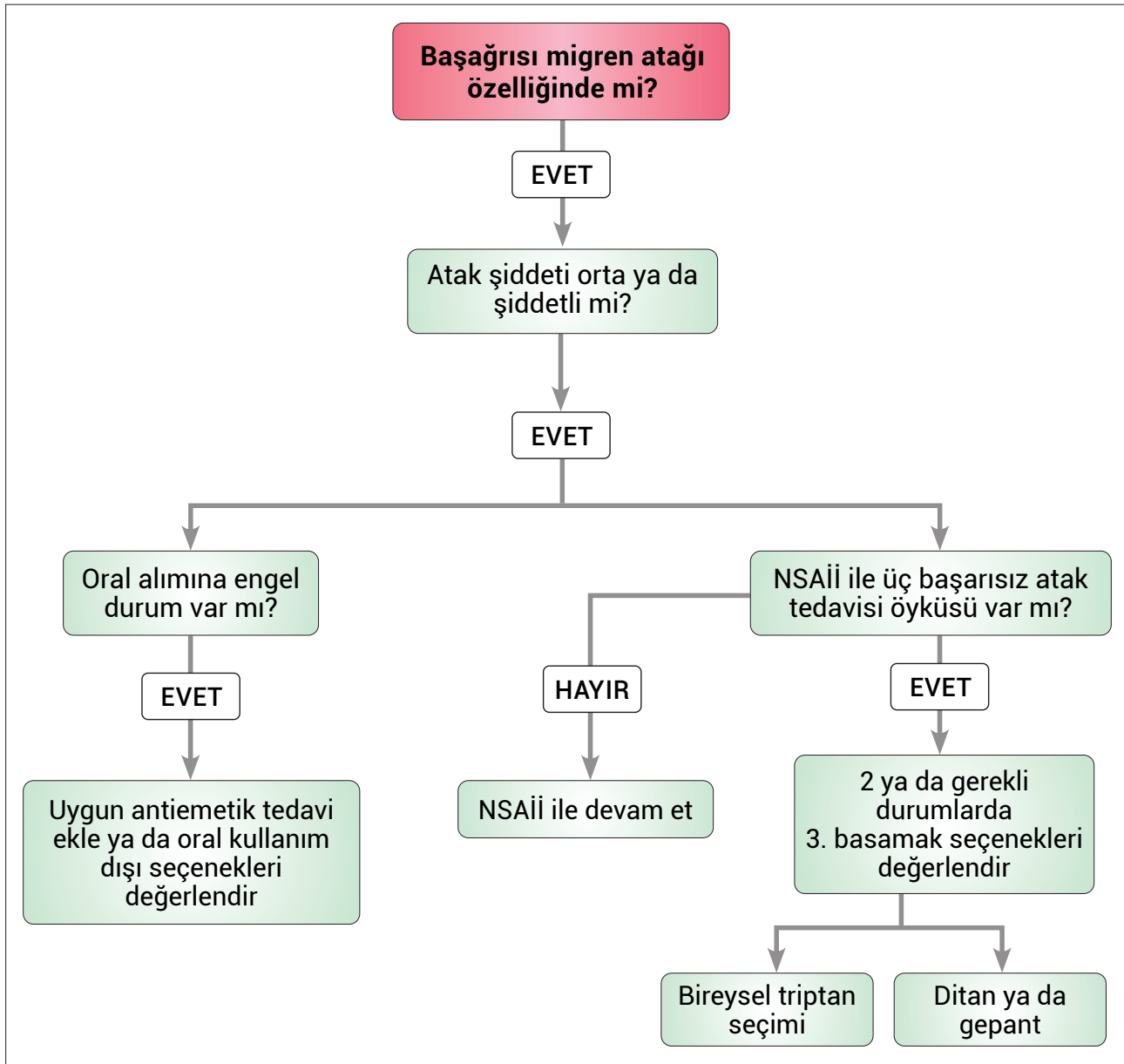




3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

- **Orta Şiddette veya Şiddetli Migren Atak:** Orta-şiddetli ve şiddetli ataklarda ilk seçenek oral triptanlar veya triptan+ NSAİİ kombinasyonudur. Kontrendikasyon varlığında veya hasta triptanları tolere edemiyorsa CGRP antagonisti veya ditan (lasmiditan) kullanılabilir. Ataklara şiddetli bulantı ve kusma eşlik ediyorsa antiemetik ilaçlar tedaviye eklenebilir. Ayrıca subkütan sumatriptan, nazal sumatriptan veya zolmitriptan, parenteral dihidroergotamin veya nazal zavegepant gibi oral olmayan migren spesifik ilaçlar tercih edilebilir (bk. Algoritma 6).

Algoritma 6. Orta ve Şiddetli Atak





3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

2021 yılında yayınlanan uzlaşıda (Avrupa Baş ağrısı Federasyonu ve Avrupa Nöroloji Akademisi işbirliği) migrende atak tedavisinde kademeli bir geçiş önermektedir (*Eigenbrodt vd., 2021*).

- Birinci basamak tedavide, NSAİİ ve gerekirse antiemetikler ile başlanarak tedavide başarısız üç atak varsa ikinci basamak tedaviye geçiş planlamasının yapılması,
- İkinci basamak tedavide triptanlar ya da yeterli etki alınamıyorsa atak tedavisine hızlı etkili NSAİİ ve gerekirse yine antiemetik eklenmesi. Başarısız üç ardışık tedavinin ardından diğer triptan seçeneklerinden birisi ile değişimin planlanması,
- Üçüncü basamak akut atak tedavisinde ise tüm triptan seçeneklerin denenmesine karşın yine de tedavi yetersiz ise ditan ve gepantların kullanılması (Tablo 2).

Tablo 2. Akut Migren Tedavisinde Uzlaşı Önerisi

• Birinci basamak: NSAİİ'lar (asetilsalisilik asit, ibuprofen, flurbiprofen veya diklofenak potasyum)
• İkinci basamak: Triptanlar, triptanlar ağrıyı yeterli düzeyde gidermediğinde, beraberinde hızlı etkili NSAİİ
• Üçüncü basamak: Ditanlar ve gepantlar
Ek tedavide mide bulantısı ve/veya kusma için yardımcı ilaçlar prokinetik antiemetikler (domperidon veya metoklopramid)

3.4.3. Akut Atak Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

3.4.3.1. Basit Analjezikler

- **NSAİİ'lar:** Aspirin, ibuprofen, naproksen, diklofenak, tolfenamik asit selekoksib ve deksketoprofen randomize kontrollü çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış ilaçlardır. Parenteral ketorolak [30 mg intravenöz (iv), 60mg intramüsküler (im)] uygulamanın intranasal sumatriptan, iv proklorperazin, klorpromazin veya iv dihidroergotamin ve metoklopramid kombinasyonuna göre daha etkili olduğu bildirilmiştir.
- **Asetaminofen:** 1000 mg dozda ağrı, fonksiyonel yetersizlik, fotofobi ve fonofobinin tedavisinde oldukça etkili bulunmuştur. Asetaminofen, NSAİ grubu ilaçlarla kombine olarak da kullanılabilir (Tablo 3) (*Mutluay & Öztürk 2022; Demir & Bıçakçı, 2023*).



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Tablo 3. Basit Analjezikler (Hafif Ataklarda Kullanılan İlaçlar)*

İlaç	Hedef	Doz (mg)	Yan Etki	Kontrendikasyonlar	İlaç Etkileşimleri
Asetilsalisilik asit	Siklooksijenaz inhibisyonu	500-100 oral	Bulantı, kusma, raş, ülser, hipertansiyon, akut renal yetmezlik, akut tübüler lezyon, hematolojik yan etki, fotosensivite.	• NSAİİ hipersensivite ya da salisilat hipersensivitesi • NSAİ ilaçların alımından sonra (alerjik reaksiyon, ürtiker, astım vb) • Koroner arter bypass greft cerrahisi varlığı, gebeliğin 3. trimesteri	Oral antiguagülan, oral anti diabetikler, fenitoin düzeyi, digoksin düzeyi ve aminoglikozid düzeyi artar. Lityum atılımını ve antasit emilimini azaltır. Barbütüratlar metabolik klirensi artırır. Kafein emilim oranlarını artırır.
Naproksen		550-1200 oral			
Deksketoprofen		50 oral			
Diklofenak		50-100 oral			
Ketoprofen		75-150 oral 30/iv, 60/im			
Etodolac		400-800 oral			
Asetaminofen	Prostaglandin sentez inhibisyonu	1000 oral	Alerjik reaksiyon, raş, düşük kan basıncı, taşikardi.	• Aşırı duyarlılık, • Şiddetli karaciğer yetmezliği, • Şiddetli aktif karaciğer hastalığı. • İlerlemiş böbrek hastalığı ve anemisi olan hastalarda kullanılmamalıdır.	Uzun süreli tedavilerde barbitüratlar ve diğer antikonvülsanlar, kloramfenikol, desipramin, dokсорubisin, mide boşalma süresini etkileyen ilaçlar, C vitamini ve antikoagülan ilaçlar.

* Mutluay & Öztürk, 2022'ten uyarlanmıştır.

3.4.3.2. Migrene Spesifik Ajanlar

3.4.3.2.1. Ergotaminler (Ergotamin Tartarat ve Dihidroergotamin)

- Hafif-orta, orta-şiddetli ataklarda etkilidirler. 5HT_{1B/1D} reseptörlerine bağlanırlar. Ergotamin dihidroergotamin tartarata göre daha zayıf bir arteriyel vazokonstriktör ve daha güçlü bir venokonstriktör olduğu için daha az yan etkiye sahiptir. Bu grup ilaçların oral, iv, im, sk ve nazal kullanımı mevcuttur.
- Yan etki ve bağımlılık potansiyeli triptanlardan daha yüksektir ve ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı daha sık görülmektedir. Parenteral formları şiddetli ataklarda yan etkileri ve kontrendikasyonları dikkate alınarak oldukça etkili bir seçenektir.
- Ülkemizde ergotamin tartaratın sadece kombine oral preparatı mevcuttur. Dihidroergotamin preparatı bulunmamaktadır (bk. Tablo 4) (Mutluay & Öztürk 2022; Demir & Bicakci, 2023).



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Tablo 4. Ergotaminler

Ergotaminler (Form)	Doz/mg	Maksimum	Yan Etki	Kontrendikasyonları
Ergotamin tartarat + kafein + parasetamol oral	0.5-2 mg/atak	6.0 mg/atak 10 mg/hafta	Akut: Bulantı ve kusma, kramp, tremor, anjina pectoris, Gİ şikayetler, parestezi	Gebelik, kontrolsüz HT, mitral stenoz, AV şant, iskemik serebrovasküler olay, periferik damar hastalığı, KC veya böbrek hastalığı, sepsis.
Dihidro ergotamin iv/im nazal sprey	1-3 mg 4 mg/1ml	3 mg/gün 6 mg/hafta	Kronik: Ekstremitelerde ağrı, periferik ve serebral vazokonstriksiyon, HT, taşikardi, renal bozukluk, İAKBA	Beta blokerlerle dikkatli kullanılması gerekmektedir.

Gİ: Gastrointestinal, HT: Hipertansiyon, İAKBA: İlaç aşırı kullanım baş ağrısı, AV şant: Atrioventriküler şant, KC: Karaciğer

3.4.3.2.2. Triptanlar

- 5 HT 1B/1D agonisti olan triptanlar akut migren ataklarının tedavisi için geliştirilmiştir. Vazoaktif peptid salınımını engelleyip, vazokonstriksiyona yol açar, beyin sapındaki ağrı yollarını bloke ederler. Ayrıca CGRP seviyelerini azaltarak trigeminal nükleus kaudalite iletimi ve dural noisepsiyonu inhibe ederler. FDA onaylarına göre sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, almotriptan, frovatriptan, eletriptan ve zolmitriptan, aktif olarak kullanılan triptanlardır (bk. Tablo 5) (Johnston & Rapoport, 2010; Mutluay & Öztürk, 2022; Demir & Bicakci, 2023; UpToDate, n.d.; Negro vd., 2018).



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Tablo 5. Triptanlar

Triptanlar ve Formları	Doz min-max (mg)	Üstün Yönü	Emzirme ve Gebelik	İlaç Etkileşim	FDA Onay
<u>Sumatriptan</u> • Oral • Nasal sprey • SK • Rektal • Nazal pudra	25-200 5-20 3-12 100 11-22	İlk onay alan triptan. Bulantının yoğun olduğu hastalarda nasal, rektal ve en hızlı etkiye sahip subkütan formu var.	Emzirme dönemine ait veriler sınırlı. Sumatriptan, hamilelik ve emzirmede tercih edilen triptandır. Rizatriptan, zolmitriptan ve eletriptan kullanımında majör malformasyon riski, genel popülasyondaki riske benzer. Naratriptandan kaçınılmalıdır. Aldıktan sonra en az 12 saat süreyle emzirmenin durdurulmasını önerilir. Ağrılı, yanan meme uçları, göğüs ağrısı ve süt üretiminde azalmaya neden olabilir.	SSRI, SNRI gibi serotonin seviyelerini de artıran ilaçlarla dikkatli kullanılmalıdırlar. MAOI ile kullanım kontrendikedir. Sitokrom P450 (CYP450) enzimlerini inhibe eden ilaçlar (örneğin, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin) serum triptan seviyelerini artırabilir. Ergotamin veya türevleri ile eşzamanlı olarak kullanılması, vasküler komplikasyon riskinin artmasına neden olabilir.	1992
<u>Naratriptan</u> • Oral	2.5- 5	Uzun yarılanma ömrü nedeniyle özellikle menstrüel migrende			1998
<u>Almotriptan</u> • Oral	12.5-25	18 yaş altı ilk FDA onayı			1998
<u>Rizatriptan</u> • Oral • Ağızda dağılan form (ADF)	5-30 5-30	Oral triptanlar arasında en hızlı etki başlangıcına sahiptir			1998
<u>Fravotriptan</u> • Oral	2.5-7.5	Uzun yarılanma ömrü nedeniyle özellikle menstrüel migrende			2001
<u>Eletriptan</u> • Oral	20-80	Yarı ömrünün uzun olması nedeniyle şiddetli, uzun süreli ataklarda tercih edilir		Propranololle, etkileşime girebilir. John's Wort gibi bitkisel ilaçlar da etkileşime girebilir.	2002
<u>Zolmitriptan</u> • Oral • Nazal • ADF	2.5-10	Nasal formu >12 yaş çocuklarda FDA onaylı			1997 2003

Kaynak: Özdoğru & Bıçakçı, 2022'den uyarlanmıştır.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

- **Sumatriptan:** Oral tabletler, burun spreyi ve deri altı enjeksiyon formları mevcuttur. Parantral formu en hızlı etkiyi göstermektedir. Nazal sprey oral formülasyona göre daha hızlıdır ancak etkisi daha kısa sürelidir. Atak sırasında bulantı nedeniyle oral alamayan hastalarda etkin seçeneklerdir. Etki başlama süresi oral tablet için 30-60, nazal uygulamada 10-15, SK uygulamada ise 10 dakikadır. Etkisi 2-2,5 saat sürmektedir.
- **Naratriptan:** Oral formu mevcuttur. Orta ancak uzun süreli ataklarda daha etkilidir. Etki süresinin uzun olması ile diğer triptanlardan ayrılmaktadır. Etki başlama süresi 60-180 dk, etki süresi 6 saat olarak belirlenmiştir.
- **Rizatriptan:** Oral alınan triptanlar arasında yaklaşık 30 dakikada etkisi başladığı için en hızlı etki başlangıcına sahiptir. Etki süresi 2-3 saat sürmektedir. Oral ve ağızda eriyen tablet formları mevcuttur. Şiddetli, hızlı başlayan ve kısa süren ataklarda rizatriptan iyi bir seçenektir. Bu özelliği nüks oranını arttırmaktadır. 24 saatte en yüksek nüks oranına sahiptir.
- **Frovatriptan:** Etkinin başlaması geç, yarılanma ömrü uzun olan triptandır ve 24 saatte nüks oranı düşüktür. Uzun süren migren ataklarında tercih edilmektedir. Etki başlama süresi 120 dk, etki süresi 26 saat olarak belirlenmiştir.
- **Almotriptan:** Çocuk ve ergenlerde kullanım için FDA endikasyonu olan tek triptandır. Etki başlama süresi 30-60 dk, etki süresi 3-4 saat olarak saptanmıştır.
- **Eletriptan:** Oral formu mevcuttur. Yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak yüksek güvenlik ve tolere edilebilirlik profili ile orta ve şiddetli migren baş ağrısı ataklarının akut tedavisi için kanıtlanmış bir etkinlik göstermektedir. Etki başlama süresi 30-60 dk, etki süresi yaklaşık 4 saat sürmektedir.
- **Zolmitriptan:** Plazma pik seviyesine uygulamadan 2 saat sonra ulaşılmaktadır. Oral, ağızda dağılan tablet ve nazal sprey formları mevcuttur. Oral ve nazal formu hem auralı hem de aurasız yetişkinlerde, nazal sprey formu ise yetişkinlerde ve 12 yaş ve üzeri pediatrik hastalarda akut tedavide endikedir. Etki başlama süresi oral formunda 30-60 dk, nazal formunda ise 10-20 dk'dır. Etki süresi 2-3 saat olarak saptanmıştır.

Triptanların Genel Özellikleri

- Sumatriptan 1990 yılında ilk ruhsat alan triptandır. Eletriptan haricinde diğer triptanlar periferik etkilidir. Çok geniş seri çalışmalarda tüm triptanların etkili ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir. Subkütan sumatriptan ile en hızlı etki başlangıcı sağlanmaktadır. En yavaş etki başlangıcı ve en düşük yan etki potansiyeli olanlar naratriptan ve frovatriptandır.
- Üç atakta birinci basamak tedaviye yanıt alınamayan hastalarda triptan tedavisine geçilmelidir.
- Kullanımı bireysel özellik göstermektedir. Bir triptana yanıt vermeyen hasta diğerine yanıt verebilir.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

- Bu ilaçların migren atağının baş ağrısı evresinin başlangıcında almaları talimatı verilmelidir; aura aşamasında alınırsa etkili olmazlar
- Burunspreyi ve deri altı enjeksiyon formülleri oral tabletlerden daha hızlı etki göstermektedir. Ayrıca bu formlar ve ağızda yayılan ilaç formları bulantı ve kusma yaşayan hastalar için avantajlı seçeneklerdir.
- Üç denemeden sonra hastada triptanlardan birine yanıt alınamazsa dozun artırılması, aynı ajanın farklı bir dozaj formuna geçilmesi veya başka bir triptana geçiş önerilmektedir
- Hasta gerekirse 2 saat sonra dozu tekrarlayabilir, ancak haftada iki defadan fazla alması önerilmez. Üç aydan bu yana ayda on günden fazla triptan kullanıldığında "triptan aşırı kullanım baş ağrısı" ortaya çıkmaktadır.
- Subkütan formundan bir saat sonra oral tablet ve mecbur kalınması durumunda aynı 24 saat içinde ikinci bir subkütan doz uygulanabilir
- Ergotamin ya da farklı bir triptan alımı sonrası 24 saat içinde alınmama lıdır.
- NSAİİ ile beraber kullanımı tek başına kullanımından daha etkin bulunmuştur. Triptan ve NSAİİ kombinasyonları mevcuttur; alımından sonraki 30. dakikada anlamlı bir ağrı azalması olduğu bildirilmiştir. En iyi kombinasyon sumatriptan (85 mg) ve naproksen sodyum (500 mg) dur. Frovatriptan (2.5 mg) ve deksketoprofen (25 mg veya 37,5 mg) kombinasyonunun etkili olduğu çalışmalarda mevcuttur.
- Propranolol rizatriptan düzeyinde %70 artışa neden olabilir, kullanan hastalarda rizatriptan dozunun 5 mg'ı geçmemesi gerekmektedir.
- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ile birlikte triptan kullanımı serotonin sendromu riskini çok düşük oranda arttırabilir. Kar-zarar oranı dikkate alınmalıdır. Triptanlar serotonin sendromu riski nedeniyle monoaminooksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır.
- Naratriptan, eletriptan ve frovatriptan sitokrom P-450 tarafından metabolize edildikleri için oral kontraseptiflerle etkileşime neden olabilirler.
- Günde 80 mg'a kadar anneye uygulanan eletriptan dozunun süte düşük düzeyde geçtiği bebeklerde herhangi bir olumsuz etkiye neden olmasının beklenmeyeceği gösterilmiştir. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yan Etkiler

- Mide bulantısı, baş dönmesi ve koroner vazokonstriksiyona neden olabilir.
- Parestezi, kızarma, karıncalanma, boyun ağrısı ve göğüste sıkışma gibi en sık yan etkiler "triptan hissi" olarak tanımlanmaktadır. Subkütan triptan enjeksiyonlarında belirgin, diğer formülasyonlarda daha az şiddetli olabilir.
- Aritmi, miyokard enfarktüsü, inme gibi kardiyovasküler yan etkiler nadir görülmektedir,



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

özellikle kalp hastalığı veya kalp hastalığı için risk faktörleri olan kişilerde dikkat edilmelidir.

- Kan basıncını yükseltebilir, kontrolsüz hipertansiyonu olan kişiler için riskli olabilir.
- Nadir de olsa, bazı insanlar triptanlara karşı alerjik reaksiyonlar gösterebilirler.
- Serotonin seviyelerini etkileyen diğer ilaçlarla (örneğin, bazı antidepresanlar) birlikte alınması durumunda ortaya çıkabilecek nadir fakat ciddi bir durumdur.

Kontrendikasyonlar

- Miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar, hemiplejik migren, kontrolsüz hipertansiyon veya periferik damar hastalığı öyküsü varlığında,
- Şiddetli karaciğer, böbrek yetmezliği varlığında,
- Ergotamin ya da farklı bir triptan alımı sonrası 24 saat içinde,
- Monoamin oksidaz inhibitörleriyle birlikte kullanımları kontrendikedir (*Johnston & Rapoport, 2010; Mutluay & Öztürk, 2022; Demir & Bicakci, 2023; UpToDate, n.d. Negro, Koverech, & Martelletti, 2018*) *Johnston & Rapoport, 2010; Mutluay & Öztürk, 2022; Demir & Bicakci, 2023; UpToDate, nd.; Negro, Koverech, & Martelletti, 2018*).

3.4.3.2.3. Ditanlar

- Akut migren tedavisi için 5-HT_{1F} reseptörünü hedef almakta ve bu reseptöre bağlanarak CGRP salınımını inhibe etmektedir. Son derece seçici bir 5-HT_{1F} agonisti olan lasmiditan, 2019'da onay almıştır.
- **Lasmiditan:** Özellikle kardiyovasküler risk faktörleri, kontrendikasyonları veya triptanlara karşı istenmeyen yan etkileri olan hastalarda umut vaat etmektedir (*Goadsby vd., 2019; Özge vd., 2024*).
 - Triptanlara ek doz 50 mg lasmiditan kullanımı da güvenli bulunmuştur.
 - Baş dönmesi, uyku hali ve parestezi gibi yan etkilere neden olmaktadır. Baş dönmesinin doz ilişkili olduğu bildirilmiştir.
 - Çocuklarda akut migren tedavisinde güvenlik ve etkinliği araştıran Faz 3 çalışmasının sonuçları beklenmektedir.

3.4.3.2.4. CGRP Antagonistleri

CGRP'nin migren patogeneğinde önemli bir rol oynadığını bilinmektedir. Son araştırmalar, migrende hem atak hem de profilakside yeni bir tedavi yaklaşımı olarak enjekte edilebilir, oral ve nazal formlarda CGRP'yi veya reseptörünü hedefleyen ajanlar geliştirmeye odaklanmıştır. Bu amaçla çeşitli farmasötikler geliştirilmiştir. Küçük molekül CGRP reseptör antagonistleri olan gepantlar atak tedavisinde kullanılmaktadır (*National Center for Biotechnology Information, nd, Özge vd., 2024*).



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Gepantlar: CGRP reseptörlerini bloke ederken hem vasküler nosiseptif iletimi hem de talamik trigeminal nosiseptif aktivasyonu inhibe ederler. %66'lık bir yanıt oranı bildirmiştir Ubrogapant, rimegepant ve zavegepant atak tedavisinde kullanılmaktadır. Ubrogapant ve rimegepant akut migren atağında oral formları, zavegepant ise ilk nazal formu ile FDA onayı almıştır.

Kardiyovasküler riski yüksek veya kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda atak tedavisinde birinci basamak sonrası ikinci basamak tedavi olarak kullanımları tartışılmaktadır.

Ubrogapant: Oral formları mevcuttur. 2019'da FDA, 2022'de EMA tarafından onaylanmıştır. Önerilen dozlar 50 mg veya 100 mg'dır, gerekirse ilk dozdan en az 2 saat sonra ek bir doza izin verilir ve maksimum günlük doz 200 mg'dır. 25, 50 ve 100 mg dozlarının plaseboya ile karşılaştırılmasında ağrı ve eşlikçiler açısından sonuçlar plaseboya göre üstün bulunmuştur.

- Majör kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda dahi acil veya kardiyak advers olay göstermemiştir. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, maksimum günlük 100 mg doz ile doz ayarlaması önerilmektedir.
- Çocuk ve ergen çalışmaları almotriptan ve diğer gepantlarla kombinasyon çalışmaları devam etmektedir.
- Ubrogapant onabotulinumtoxin A ile kombinasyon halinde kullanıldığında etkili olmuştur.

Rimegepant: Akut tedavide Şubat 2020'de FDA'dan 2022'de de EMA'dan onay alan bir CGRP reseptör antagonistidir. 75 mg rimegepant güvenli ve tolere edilebilir bulunmuştur. 2 saat sonra en yüksek plazma konsantrasyona ulaşmaktadır. Migrene bağlı rahatsız edici semptomların ortadan kalktığı belirlenmiştir (*Özge vd., 2024*).

Zavegepant: 2023 yılında FDA tarafından onaylanan ilk nazal CGRP reseptör antagonistidir. Üçüncü nesil, küçük molekülü bir CGRP antogonstidir. 10 mg ve 20 mg zavegepantın plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir (*Ogunlaja & Goadsby, 2022*).

Yan Etkiler

- Ubrogapantın en sık görülen yan etkileri, ağız kuruluğu, uyuşukluk, bulantı ve baş dönmesi, grip benzeri semptomlardır.
- Rimegepantın yan etki profili oldukça düşüktür. Bulantı ve idrar yolu enfeksiyonları en sık görülen olaylardır. Genel olarak plaseboyla karşılaştırılabilecek benzer bir yan etki profiline sahiptir.
- Zavegepantın en sık görülen yan etkisi hafif ile orta derecede tat bozukluğu (disgeusia), bulantı ve burun rahatsızlığıdır. Tedaviye gerek olmadan düzelmektedir.

Kontrendikasyonlar

- Ubrogapant son dönem böbrek yetmezliği varlığında,
- Rimegepant ciddi böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda

kaçınılmalıdır.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Dünya Sağlık Örgütü küresel farmakovijilans veri tabanı olan Vigibase'i sorgulandığında gebelik ile ilgili olarak triptanlara kıyasla CGRP-antagonislerinin karşılaştırıldığı çalışmada dikkati çeken net bir sonuca varılamamıştır. Emzirme döneminde de bu ilaçların güvenliliği ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilacın anne sütüne geçip geçmediği ya da bebekte olası yan etkileri hakkında net bilgi yoktur.

3.4.3.3. Diğer İlaçlar

3.4.3.3.1. Antiemetikler

- Atak sırasında hasta mide atonisi yaşar bu durum oral yoldan alınan ilaçların emilim hızını ve miktarını etkiler. Bulantı ve kusmanın eşlik ettiği ağrı atağında diğer ajanlarla birlikte veya monoterapi olarak iv ve im olarak kullanılabilirler.
- Antiemetikler-dopamin reseptör blokerleri iv veya im kullanılmaktadır. Proklorperazin 10 mg iv veya im, metoklopramid 10 mg iv, yavaş iv infüzyon, klorpromazin 0,1 mg/kg (veya 12,5 mg) tek doz (maksimum hız 1 mg/dakika); maksimum 25 mg dozunda önerilmektedir.
- Antiemetik ilaçlardan metoklopramid, prokinetik aktivite sergiler ve mide stazını tedavi etmek için FDA onaylıdır. Mide ve barsak hareketlerinde yavaşlamayı önleyip ve ilaç emilimini artırarak ağrı kesicilerin etkisini güçlendirmektedirler.
- Metoklopramid, eşzamanlı olarak alındığında oral triptanların emilimini artırabilir. Ancak metoklopramidin ekstrapiramidal semptomlara ve hiperprolaktinemiye yol açabileceği unutulmamalıdır.
- Diğer antiemetik ilaçlar haloperidol, klorpromazin, droperidol ve ondansetron, doza bağlı elektrokardiyogramda QT aralığının uzamasına neden olur. Torsades de pointes de dahil olmak üzere yaşamı tehdit eden kardiyak aritmiye yol açabilir. QT aralığını uzatmayan antiemetiklere yanıt alınamayan bulantılı migren ataklarında hastalarda kullanılabilirler.

3.4.3.3.2. Opioid Analjezikler

- Akut migren ataklarının tedavisinde rutin kullanımları yoktur. Kanıtlar, opioidlerin triptanlar gibi akut ilaçlar kadar etkili olmadığını güçlü bir şekilde ortaya koymuştur.
- Ancak kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalar, yan etkileri nedeniyle triptanları veya NSAİİ'leri alamadıkları durumda şiddetli ataklarda zorunlu durumlarda sınırlı opioidler reçete edilebilirler. Opioidlerin fetüse geçme riski nedeniyle hamile kadınlarda kullanımı yakından takip edilmeli ve çok nadir olarak kullanılmalı hatta kullanılmamaya çalışılmalıdır. Bağımlılık potansiyelinin yüksek olduğu unutulmamalıdır.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

3.4.3.3.3. Deksametazon

- Şiddetli veya uzamış migren nedeniyle acil servise başvuran hastalara, erken başağrısının tekrarlama riskini azaltmak için yardımcı ilaç olarak iv/im deksametazon tedavisi önerilmektedir.
- Dozdan bağımsız bir etki söz konusudur. Deksametazon ve plasebo grupları arasında advers olaylar açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Durdurulamayan migren ataklarında deksametazon 4 mg'lık tek iv doz olarak kullanılması önerilmektedir (*UpToDate, n.d.*).

3.4.3.3.4. Sodyum Valproat

- Mevcut veriler iv sodyum valproatın akut migren tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. 5-10 dakika boyunca 500-1000 mg uygulanmaktadır.

3.4.3.3.5. Magnezyum

- Magnezyum 500-1000 mg iv uygulama ile ilk infüzyondan sonra 15-45 dakikadan itibaren ağrının üzerine etkili olduğu belirlenmiştir.

3.4.4. Diğer Uygulamalar – Nöromodülasyon

Sınırlı veriler, akut migren ağrısının tedavisinde çeşitli nöromodülasyon formlarının faydasını göstermektedir. Bu tedaviler, merkezi veya periferik sinir sistemini bir elektrik akımı veya manyetik alanla uyarır. Farmakolojik olmayan tedavileri tercih eden, yetersiz yanıt veren, tolere edemeyen veya migren ilaç tedavilerine kontrendikasyonları olan hastalar için tedavi seçenekleri arasındadır (*Rapoport vd., 2019; Dodick vd., 2010*).

3.4.4.1. Transkranial Manyetik Stimülasyon (TMS)

Auralı migrenli olgularda aura evresinde yapılan uygulamada ağrı üzerine etki gözlenmiştir. Nöbetleri tetikleyebileceğine dair bilgi söz konusu olduğu için epilepsisi olan hastalarda bu amaçla TMS kullanılmamalıdır.

3.4.4.2. Noninvaziv Nöromodülasyon

Harici trigeminal sinir stimülasyonu, tek darbeli TMS, noninvaziv vagus sinir stimülasyonu ve uzaktan elektriksel nöromodülasyon olmak üzere dört adet cihaz üzerinde çalışılmış ve FDA tarafından onaylanmıştır. Bu cihazlar cilde yerleştirilmekte ve periferik veya merkezi ağrı yollarının aktivasyonunu azaltan elektriksel veya manyetik impulslar yoluyla ağrıyı modüle ettiği düşünülmektedir (*UpToDate, nd.*).

3.4.4.3. Transkutanöz Supraorbital Sinir Stimülasyonu

Supraorbital transkutanöz trigeminal sinir stimülatör cihazı Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avrupa ve diğer bazı ülkelerde pazarlanmak üzere onaylanmıştır. En az üç saat süren akut migren atağı geçiren hastalarda migren ağrısının yoğunluğunu azalttığı gösterilmiştir.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

3.4.4.4. Uzaktan Elektriksel Nöromodülasyon

Ağrısız elektriksel cilt stimülasyonu uygulayan bir cihazın atağın başlamasından sonra mümkün olan en kısa sürede kol bandı takılarak stimülasyona başlanması halinde akut migren ağrısını azaltabileceği gösterilmiştir. Bu cihazın Amerika Birleşik Devletleri'nde pazarlanması onaylanmıştır [UpToDate. (nd.)].

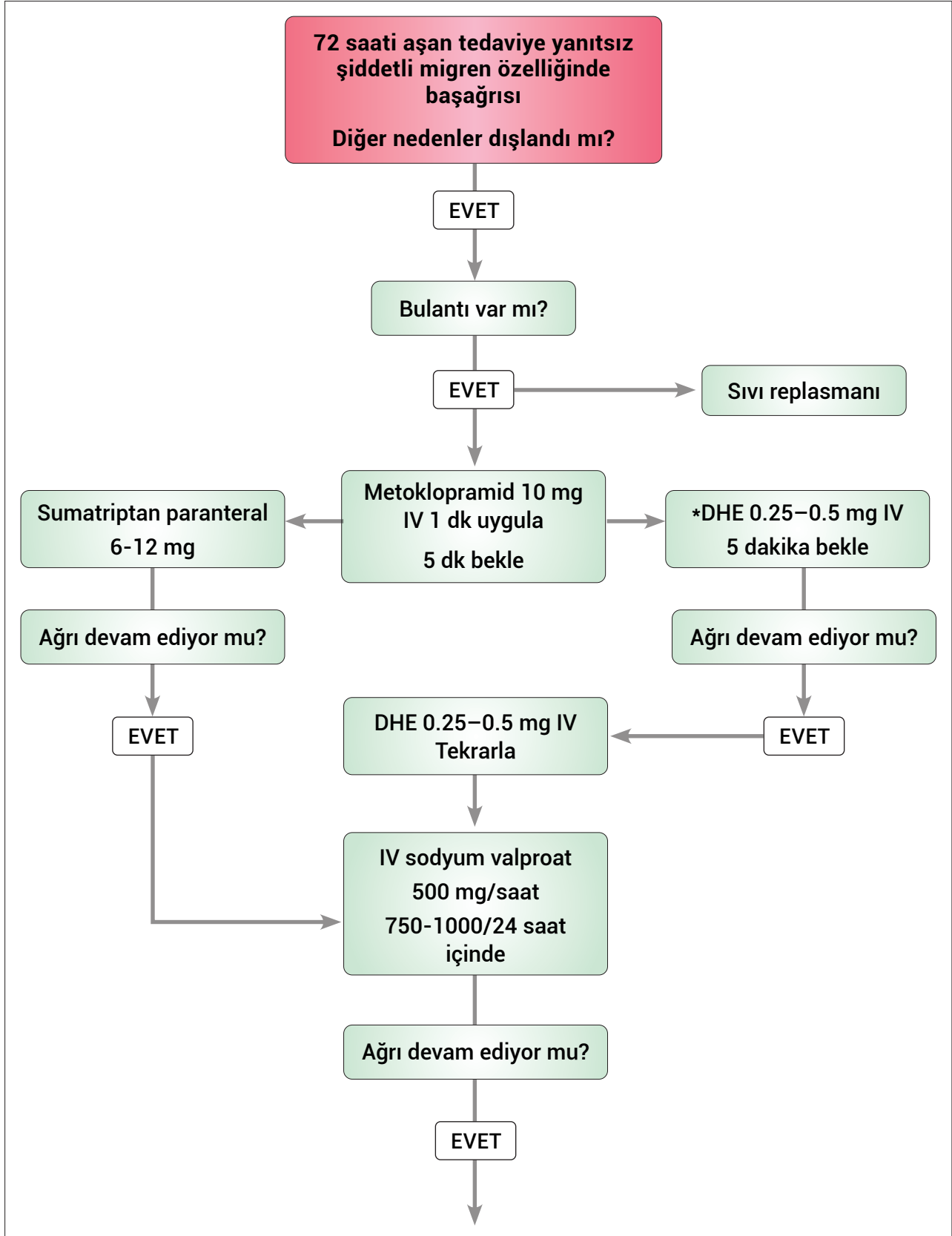
3.5. Migren Statusu

- ▶ 72 saatten uzun süren, kontrol edilemeyen migren atağı. Hem auralı hem de aurasız migren hastalarında ortaya çıkabilir. Migren ataklarında akut tedavisinin etkin uygulanmamasının bir sonucudur.
- ▶ Hastayı strese sokan iş ya da ev ortamından uzaklaştırmak tedavide önem taşımaktadır.
- ▶ Hastane yatışı gerekebilir. Sıvı tedavisi yanı sıra hızla fonksiyonel kayıp için tedavi basamakları gerçekleştirilmelidir (bk. Algoritma 7).
- ▶ Hastalarının çoğunluğu aşırı ve uzun süreli kusma nedeniyle susuz kalır. Bulantısı olan hastaların yaklaşık %30'u, kusan hastaların %42 ağızdan ilaç alamaz. Bu nedenle bu hastalar için iv hidrasyon gereklidir (500-1000 ml, maksimum 2000-3000 ml).
- ▶ Hasta ilk 72 saat içinde DHE veya triptan almamışsa, hızlı etkili parenteral, nazal, dil altı veya rektal triptan veya DHE kullanılmalıdır. Etkin atak tedavisi almış olmasına karşın şiddetli baş ağrısı hala mevcutsa, parenteral hidrasyon, iv kortikosteroidler, iv magnezyum sülfat, iv valproat, iv antiemetikler/antidopaminerjikler, iv NSAİ ilaçlar (ketorolak) ve iv asetaminofen kullanılmalıdır.
- ▶ IV DHE bu hastalarda genellikle çok etkili bir ilk adımdır baş ağrısını "hafif" veya daha iyi bir düzeye indirmede %90'a varan etkililik gösterilmiştir (0,25-1,0 mg/24 saat).
- ▶ Sumatriptan ve naratriptanın etkinliği kanıtlanmıştır.
- ▶ Hastada migren statusu dışında aşırı ergotamin veya triptan kullanımı varsa, DHE ile çok iyi sonuç alınmaktadır.
- ▶ Opioid sık kullanımı varsa genelde ergotamin ve DHE sonuçları çok başarılı değildir.
- ▶ Metoklopramid gibi bir dopamin antagonisti (proklorperazin, droperidol, klorpromazin), sadece mide bulantısını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda baş ağrısı üzerinde olumlu etkisi vardır.
- ▶ İntravenöz lidokain diğer tedavilere yanıt alınamaması durumunda kullanılabilir.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

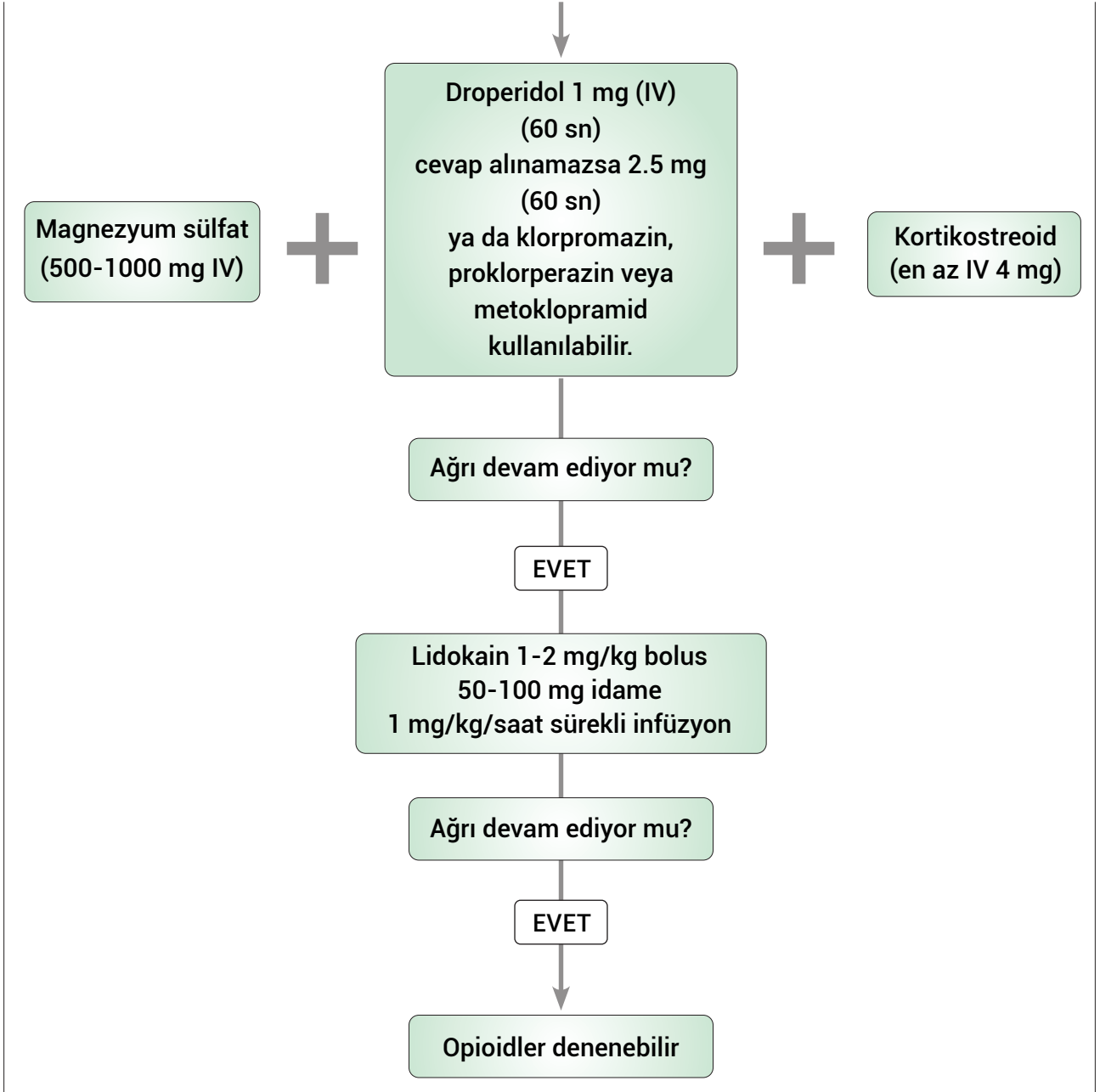
Algoritma 7. Migren Statusu





3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Algoritma 7 - devamı



* 3-5 gün boyunca 8 saatte bir tekrarlayabilir. Olumsuz yan etkilere dikkat %70-90.

- Baş ağrısının tekrarlaması hastalar için önemli bir sorundur. Bu nedenle akut tedavi yanı sıra etkin bir profilaksi de başlanabilir. O sırada depresyon ön planda ise beta blokerler öncelikli olmamalıdır.
- Parenteral deksametazon uygulaması ise atak nüksünü önlemek için verilebilir.
- Magnezyum sülfat tedavisi uygulanabilir (500-1000 mg iv).
- Eptinezumab migren durumunda sınırlı sayıda olguda kullanılmış standart tedaviye göre daha iyi yanıt vermiştir (Demir & Bicakci, 2023; UpToDate, n.d; Ray vd., 2021; Ogunlaja & Goadsby, 2022).



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Kaynakça

- Ashina, M., Hansen, J. M., & Do, T. P. (2019). Migraine and the trigeminovascular system 40 years and counting. *The Lancet Neurology*, 18(8), 795-804. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1)
- Becker, W. J. (2015). Acute migraine treatment in adults. *Headache*, 55(6), 778-793. <https://doi.org/10.1111/head.12550>
- Demir, T., & Bıçakcı, S. (2023). Treatment and management of acute migraine. In M. Öztürk, B. Dora, & E. K. Orhan (Eds.), *Primary headache disorders* (Vol. 2, pp. 193-211). Baycınartıbbiyayıncılık Turkish Neurological Society Publications-33. <https://doi.org/10.55697/978-625-98820-5-5>
- Do, T. P., Guo, S., & Ashina, M. (2019). Therapeutic novelties in migraine: New drugs, new hope? *The Journal of Headache and Pain*, 20, Article 3. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1013-0>
- Dodick, D. W., Schembri, C. T., Helmuth, M., & Aurora, S. K. (2010). Transcranial magnetic stimulation for migraine: A safety review. *Headache*, 50(7), 1153-1160. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01697.x>
- Eigenbrodt, A. K., Ashina, H., Khan, S., Diener, H. C., et al. (2021). Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nature Reviews Neurology*, 17(8), 501-514. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>
- Goadsby, P. J., Wietecha, L. A., & Denney, E. B. (2019). Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain*, 142(7), 1894-1904. <https://doi.org/10.1093/brain/awz134>
- Johnston, M. M., & Rapoport, A. M. (2010). Triptans for the management of migraine. *Drugs*, 70(13), 1505-1518. <https://doi.org/10.2165/11537990-000000000-00000>
- Lipton, R. B., Stewart, W. F., Stone, A. M., et al. (2000). Stratified care vs step care strategies for migraine: The Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA*, 284(20), 2599-2605. <https://doi.org/10.1001/jama.284.20.2599>
- Mutluay, B., & Öztürk, M. (2022). Migren atak ve profilaktik tedavi. In M. Öztürk, Ş. Bıçakcı, B. Dora, F. Gökçay, N. Karlı, D. Uludüz, & S. Saip (Eds.), *Tanıdan tedaviye başağrısı* (1st ed., pp. 147-168). Akademisyen Yayınevi.
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.). Migraine treatment. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554507>
- Negro, A., Koverech, A., & Martelletti, P. (2018). Serotonin receptor agonists in the acute treatment of migraine: A review on their therapeutic potential. *Journal of Pain Research*, 11, 515-526. <https://doi.org/10.2147/JPR.S132833>
- Ogunlaja, O. I., & Goadsby, P. J. (2022). Headache, treatment update. *eNeurologicalSci*, 29, 100420. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2022.100420>
- Özdoğan, D., & Bıçakcı, Ş. (2022). Serotonin agonistleri. In M. Öztürk, Ş. Bıçakcı, B. Dora, F. Gökçay, N. Karlı, D. Uludüz, & S. Saip (Eds.), *Tanıdan tedaviye başağrısı* (pp. 187-199). Akademisyen Yayınevi.
- Özge, A., Baykan, B., Bıçakcı, S., et al. (2024). Revolutionizing migraine management: Advances and challenges in CGRP-targeted therapies and their clinical implications. *Frontiers in Neurology*, 15, Article 1402569. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1402569>
- Rapoport, A. M., Bonner, J. H., Lin, T., et al. (2019). Remote electrical neuromodulation (REN) in the acute treatment of migraine: A comparison with usual care and acute migraine medications. *The Journal of Headache and Pain*, 20, Article 83. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1033-9>
- Ray, J. C., Chen, Z., Ramsay, G., Germaine, J., & Hutton, E. J. (2022). Status migrainosus inpatient treatment with eptinezumab (SMITE): Study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*, 12(3), e059647. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-059647>
- Stewart, J. T. (2019). Acute treatment of migraine. *Neurologic Clinics*, 37(4), 727-742. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.006>
- Tzankova, V., Becker, W. J., & Chan, T. L. H. (2023). Diagnosis and acute management of migraine. *CMAJ*, 195(30), 153-158. <https://doi.org/10.1503/cmaj.211969>
- UpToDate. (n.d.). Acute treatment of migraine in adults. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults>



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

3.6. Migren Profilaktik Tedavi Giriş

Migren hastalarında ağrı ataklarını önlemek yaşam kalitesini artırmak ve engelliliği en aza indirmek yönünden önemlidir (bk. Kutu 1).

Kutu 1. Migren Profilaktik Tedavi-Amaç

Profilakside Amaç
▶ Atakları önlemek ve/veya atak sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak, ▶ Akut atak tedavilerini en aza indirmek, ▶ İş gücü kaybı, sosyal yük, yaşam kalitesindeki azalma yaratan durumun ortadan kalkması ile yaşam kalitesini yükseltmek, ▶ Hastanın en az yan etkiye maruz kalmasını sağlamaktır.

Profilaktik tedavi; ayda ≥ 2 atak ve ayda 4 ya da daha çok ağrılı gün öyküsü veya seyrek ama uzun süreli ve/veya engelliliğe yol açan atakları olan (2-3 gün süren ve kayıp oluşturan, daha seyrek fakat ciddi kayıp oluşturan ataklar) hastalarda endikedir. Ayrıca atak tedavisine rağmen günlük aktiviteleri engelleyen ataklar, atak ilaçlarına kontrendikasyon, ciddi yan etki, atak ilaçlarının aşırı kullanımı, bazı özel migren türleri (baziler migren, hemiplejik migren, retinal migren) ve hastanın profilaksi isteğinde de profilaksi düşünülmelidir (bk. Kutu 2) (Silberstein, 2009; Mutluay & Öztürk, 2022).

Kutu 2. Migren Profilaktik Tedavi-Gerekli Durumlar

Profilaktik Tedavi Gerektiren Durumlar
▶ Ayda ≥ 2 atak, ayda 4 ya da daha çok ağrılı gün, ▶ Seyrek, ama uzun süreli ve/veya engelliliğe yol açan ataklar, (2-3 gün süren ve kayıp oluşturan, daha seyrek fakat ciddi kayıp oluşturan ataklar), ▶ Atak tedavisine rağmen günlük aktiviteleri engelleyen ağrıların varlığı, ▶ Atak ilaçlarına kontrendikasyon, ciddi yan etki ya da atak ilaçlarının aşırı kullanımında, ▶ Giderek sıklaşan ataklar ve ilaç aşırı kullanım başağrısı gelişme riski, ▶ Hastanın profilaksi isteği, ▶ Özel durumlar: Baziler migren, hemiplejik migren, retinal migren.

Migrende profilaktik tedavinin başarısı, sadece atak yoğunluğunun ve sıklığının azalması değil, aynı zamanda hastanın engelliliğinin gerilemesi ve hastanın yaşam kalitesinin artması temelinde değerlendirilmelidir. Migrenin önleyici tedavisi; farmakolojik veya farmakolojik olmayan stratejiler olarak sınıflandırılabilir (bk. Kutu 3) (Silberstein, 2009).



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Kutu 3. Migren Profilaktik Tedavi-Yönetim-1

Nonfarmakolojik Tedavi	Farmakolojik ve Diğer Tedavi Yöntemleri
a. Bilgilendirme b. Tetikleyicilerden kaçınma c. Yaşam şeklinin düzenlenmesi d. Diğer – Bilişsel-davranışçı terapi* – Biofeedback – Relaksasyon teknikleri – Destekleyici psikoterapi	a. Oral veya parenteral ilaç tedavisi b. Girişimsel tedaviler c. Nöromodülasyon

* Nonfarmakolojik diğer tedavi grubundaki yöntemlerden sadece bilişsel davranışçı terapinin etkin olduğu konusunda bilimsel kanıt mevcuttur.

3.6.1. Nonfarmakolojik Tedavi Stratejileri

Nonfarmakolojik tedavi stratejileri aşağıda özetlenmiştir.

3.6.1.1. Bilgilendirme

İlaçlarla birlikte, bireye özgü bir tedavi programı planlarken nedenleri, belirtileri ve tedaviyi içeren hasta eğitimi çok önemlidir. Migrenin klinik seyri ve tedavinin beklentileri hastaya tam detaylarıyla açıklanmalıdır (bk. Kutu 4) (Mamura vd., 2018; Mutluay & Öztürk, 2022).

Kutu 4. Migren Profilaktik Tedavi-Yönetim-2

Bilgilendirme
▶ Hastalığın nedeni ▶ Klinik gidiş, belirtiler ▶ Yaşla ve özel durumlarda seyri ▶ Tedavisi

3.6.1.2. Tetikleyiciler

Tetikleyici faktörler bireyden bireye farklılık gösterir. Hastanın tetikleyici faktörlerini tanıması ve bunlardan kaçınmak için adımlar atması gerekmektedir. Predispozan olan bazı çevresel değişikliklerin yapılması migren atağını önlemede yararlıdır.

Işık Hassasiyeti: Migren parlak veya titreyen ışıklar tarafından tetiklenebileceğinden, ekran süresini azaltmak, parlama önleyici ekranlar kullanmak ve güneş gözlüğü takmak ışıkla tetiklenen baş ağrılarını en aza indirmeye yardımcı olabilir.

Gürültü Azaltma: Gürültülü ortamlarda kulak tıkacı veya gürültü önleyici kulaklık kullanmak, gürültüyle tetiklenen migren riskini azaltmaya yardımcı olabilir.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Kokudan Kaçınma: Atağı başlatan ve/veya hastanın rahatsız olduğu kokulardan kaçınmak atak riskini azaltır.

Tetikleyiciler aşağıda Kutu 5'te verilmiştir.

Kutu 5. Migren Profilaktik Tedavi-Yönetim-3

Tetikleyicilerin Farkında Olma ve Kaçınma			
Stres	Yağlı yiyecekler	Fındık, fıstık	Yüksek rakım
Açlık	Çiğ soğan-sarımsak	Eski peynir, süt	Bazı ilaçlar (nitrit ve nitratlar)
Yüksek ses	Çay, kahve, kola	Salam, sosis	Keskin kokular
Uykusuzluk	Alkol	Portakal, limon	Fazla uyumak
Yorgunluk	Çikolata	Vanilya	Sigara
Parlak ışık	Soğuk yiyecekler	Hava değişikliği	Kırmızı şarap
Adet dönemleri	Mayalı yiyecekler	Başa ani darbe	

3.6.1.3.Yaşam Tarzı Yönetimi

Yaşam tarzı yönetimi; düzenli beslenme, uyku hijyeni ve egzersiz düzenlemelerini içerir. Rahatlatıcı bir uyku ortamı yaratmak, yatmadan önce ekranlardan kaçınmak ve sakinleştirici yatma rutinleri (okuma veya meditasyon gibi) uygulamak uyku kalitesini artırabilir ve migren tetikleyicilerini azaltarak profilakside yardımcı olabilir (bk. Kutu 6).

Kutu 6. Migren Profilaktik Tedavi-Yönetim-4

Yaşam Şeklinin Düzenlenmesi
► Düzenli uyku ve beslenme ► Stresten kaçınma ► Egzersiz ► Yeni meşguliyetler

3.6.1.3.1. Bilişsel Davranışçı Terapi

İlaç dışı tedavilerin en önemlisidir. Migrende etkinliği kanıt A düzeyindedir. Olaylar ve stres sırasında alışılmış davranışların ve olayların yorumlanmasını ve değiştirilmesini içerir. Baş ağrısını artıran veya tetikleyen özgün davranışsal ve psikolojik faktörler bu yolla tespit edilir ve değiştirilir. Hastalar ağrı ve stresi deneyimlerken entelektüel, duygusal, davranışsal ve fiziksel durumlarını gözlemlemeyi, düşünce ve davranışlarının fayda ve zararlarını test etmeyi öğrenirler. Sonuçta hasta yaşamında yeni düşünce ve davranışlar uygulayarak ağrının oluşumunu ve ağrının engel olduğu işlevsizliği engelleyebilir (bk. Kutu 7).



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Kutu 7. Migren Profilaktik Tedavi-Yönetim-5

Bilişsel-Davranışçı Tedavi

- İlaç dışı tedavilerin en önemlisidir,
- Migrende etkinliği kanıt A düzeyindedir,
- Olaylar ve stres sırasında alışılmış davranışların ve olayların yorumlanmasını ve değiştirilmesini içerir,
- Sonuçta hasta yaşamında yeni düşünce ve davranışlar uygulayarak ağrının oluşumunu ve ağrının neden olduğu işlevsizliği engelleyebilir.

3.6.1.3.2. Biofeedback

Biofeedback, fizyolojik işlevleri (kas gerginliği, kalp atış hızı ve cilt sıcaklığı gibi) izlemek için sensörler kullanır ve hastaların bu işlevleri kontrol etmeyi öğrenmelerine yardımcı olur, stresi azaltır. Potansiyel olarak migreni önlemede yararlarına ait çalışmalar mevcuttur (*Antrasik, 2010*).

3.6.1.3.3. Soğuk Kompresler

Baş, boyun veya şakaklara soğuk kompres veya buz torbası uygulamak ağrıyı azaltmaya yardımcı olabilir.

3.6.2. Farmakolojik Tedavi Stratejileri: Profilaktik Tedavi

Önleyici tedaviye başlama kararı daha önce yapılan çalışmalarla da gösterildiği üzere, aşağıdaki endikasyonlara dayanılarak alınabilir (Soylu & Öztürk, 2023):

- Ayda 2'den fazla atağın veya ayda 4'ten fazla ağrılı günün olması,
- Akut atağın tedavisine rağmen yaşam kalitesini çok etkileyen ağrılar,
- Akut atağın tedavisine karşı kontrendikasyonların veya tolere edilemeyen yan etkilerin bulunması,
- Kronik migren veya ilaç kötüye kullanım baş ağrısının gelişme riski,
- Hemiplejik migren veya beyin sapı auralı migren gibi özel migren tipleri,
- Hasta tercihi.

Profilaktik tedavi, Kutu 8'de yer alan genel kurallara göre planlanır.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Kutu 8. Migren Profilaktik Tedavi-Yönetim-6

Farmakolojik Profilaktik Tedavide Yol Haritası

- Seçilecek olan ilaçta ilk ve en önemli kriter etkinliktir,
 - Ölçüt atak sıklığında en az %50 azalma olması,
 - Eşlik eden hastalıklar dikkate alınmalı,
 - Olası yan etkilerde ilacın dozu değiştirilir veya bir başka ilaca geçilebilir,
 - İlaç düzenli olarak ve yeterli dozda kullanılmalı,
 - Düşük dozdan başlanıp yan etki oluşmadan etkin doza çıkılmalıdır,
 - Yeterli süre, etkinlik için en az 2-3 ay ve tedavi için en az 6 aydır,
 - Yaş, cinsiyet, gebelik, aşırı ilaç kullanımı, eşlik eden diğer hastalıklara dikkat edilmeli.
-
- Maksimum terapötik etki için en etkili ilaç, en düşük yeterli dozda tercih edilmelidir.
 - Uygun ilaç seçiminde hastanın komorbiditeleri ve diğer kullandığı ilaçlar dikkate alınmalıdır.
 - Profilaktik tedavinin başarısı, atak sıklığında ve süresinde %50'lik bir azalma ve akut atakta ilaçlara artan yanıt ile değerlendirilir.
 - Tedavinin etkinliğinin başlamasının 2-3 ay sürebileceği ve maksimum terapötik etkinin altı ay içinde oluşacağı unutulmamalıdır.
 - Tedavi etkinliğinin objektif değerlendirilebilmesi açısından hastaya baş ağrısı günlüğü verilmesi önerilir.
 - Akut atak ilaçlarının aşırı kullanımından kaçınılmalıdır.
 - Gebe kalma potansiyeline sahip bir kadın, gelişmekte olan bir fetüs üzerindeki olası riskler hakkında iyi bilgilendirilmeli ve gebelikte olumsuz etkileri en düşük olan ilaçlar tercih edilmelidir.
 - Remisyonunda tedavi tekrar değerlendirilmeli ve ardından doz azaltılması planlanmalıdır.

Önleyici ilaçlar olarak yaygın kullanılan ilaçlar arasında beta (β)-adrenerjik blokerler, kalsiyum kanal antagonistleri, antinöbet ilaçlar, trisiklik antidepresanlar (TCA'lar), serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler), anti-kalsitonin-gen ilişkili peptid (CGRP) antikorları, co-enzim Q, riboflavin, magnezyum ve bitkisel ilaçlar bulunmaktadır (bk. Kutu 9).



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Kutu 9. Migren Profilaktik Tedavi-Yönetim-7

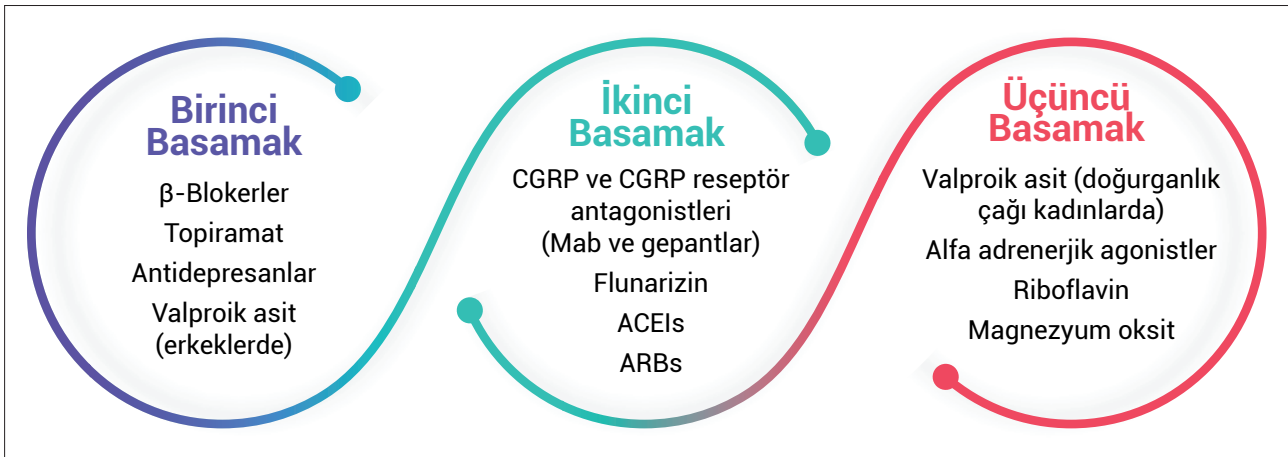
Farmakolojik Tedavi

- ▶ Beta-blokerler
- ▶ Antidepresanlar
- ▶ Antinöbet ilaçlar
- ▶ Kalsiyum Kanal Antagonistleri (Bloklerleri)
- ▶ Serotonin Antagonistleri
- ▶ ACE İnhibitor ve Angiotensin 2 Reseptor Antagonistleri
- ▶ CGRP ve CGRP Reseptor Antagonistleri
 - Monoklonal antikorlar (Umap, zumab)
 - Küçük molekül CGRP reseptör antagonistleri (Gepantlar)
- ▶ Alfa Adrenerjik Agonistler
- ▶ Nörotoksinler
- ▶ Diğer ilaçlar

Kaynak: Mutluay & Öztürk, 2022 kaynağından yararlanılarak hazırlanmıştır.

Tedaviye ihtiyaç duyulduğunda, önerilen yaklaşım, birincil ilaç kategorilerinden uygun bir seçeneğin seçilmesini içerir (bk. Şekil 1). Bu karar, çift kör, plasebo kontrollü deneyler tarafından gösterilen göreceli etkililiğine, ilişkili yan etki profiline, hastanın mevcut eşlik eden hastalıklarına ve komorbiditelerine dayandırılmalıdır.

Şekil 1. Günlük Pratikte Migrenin Önleyici Tedavisinde Kullanılan İlaçların Seçimi



Kaynak: Soylu & Öztürk, 2023.

3.6.3. Migrenin Profilaktik Tedavisinde Farmakolojik Seçenekler

3.6.3.1. Beta Adrenerjik Blokerler

Beta adrenerjik blokerler, migrenin profilaktik tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç sınıfıdır ve birçok randomize kontrollü çalışma tarafından etkili bulunmuştur. Mevcut kanıtlar, seçici olmayan propranolol, timolol ve nadolol; seçici metoprolol, atenolol, nebivolol ve bisoprololün etkinliğini



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

göstermektedir (*Tfelt-Hansen vd., 1984; Schellenberg vd., 2008; Ramadan, 2004; Silberstein vd., 2012; Mutluay&Öztürk, 2022*). İlaçların biyoyararlanımı, hepatik ilk geçiş enzim sistemi bağlamında değişebilir. Örneğin, metoprololün biyoyararlanımı yaklaşık olarak %50 iken, propranolol için bu oran %30 ila %70 arasında değişmektedir. Metabolizma ve atılım aşamalarında, ilacın lipofilik veya hidrofilik doğası daha belirgin hale gelir. Lipofilik ilaçlar genellikle karaciğer tarafından metabolize edilirken, hidrofilik olanlar böbrekler tarafından atılır. Metoprolol ve propranolol gibi lipofilik β -adrenerjik blokerler, karaciğer tarafından elimine edilir ve nispeten daha kısa yarı ömre sahiptirler. Beta adrenerjik blokerlerin potansiyel yan etkileri arasında uyuklama, letarji, halüsinasyonlar, depresyon, uyku bozuklukları, ortostatik hipotansiyon, bradikardi ve periferik vazokonstriksiyon bulunur (*Silberstein vd., 2012; Mutluay & Öztürk, 2022; Koella, 1985; Evans vd., 2008*). Atrioventriküler iletim bozuklukları, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tirotoksikoz ve Raynaud fenomeni gibi periferik vasküler bozukluklar ana kontrendikasyonlar olarak belirlenmiştir. Suboptimal glikemik kontrollü diabetes mellitus ve depresyonu olan hastalarda dikkatli kullanılması gereklidir. Anjina veya hipertansiyonda tercih edilir. Sporcularda bradikardi yapması nedeniyle çok tercih edilmemelidir (bk. Tablo 6).

3.6.3.2. Kalsiyum Kanal Antagonistleri

Flunarizin, randomize klinik çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilmiş olan nonselektif kalsiyum kanal antagonistidir (*Mendenopoulos, 1985; Ye vd., 2011*). Uygun doz, gece yatmadan önce günde 5 ila 10 mg'dır. Flunarizine göre nispeten daha seçici olan verapamil, bazı çalışmalarda plaseboya karşı daha etkin bulunmuştur. Ancak halen kanıt düzeyi U olarak değerlendirilmektedir. Önerilen doz, günde 180 ila 480 mg arasında değişir. Kalsiyum kanal blokerleri olarak da bilinen kalsiyum kanal antagonistleri, gastrointestinal sistem tarafından hızla emilirler. Yan etkileri arasında vücut kütlelerinde artış, ekstrapiramidal belirtiler, letarji, hipotansiyon ve depresif belirtilerin kötüleşmesi bulunur. Kalsiyum kanal blokerleri migrenin özel tipleri olan ailesel hemiplejik migren, baziler tip migrende ve ayrıca hipertansiyon, Raynaud fenomeni, anjina ve astımı olanlarda ilk tercih olabilir (bk. Tablo 6) (*Silberstein vd., 2012; Rau vd., 2019; Ye vd., 2019; Mutluay & Öztürk, 2022*).

3.6.3.3. Antinöbet İlaçlar

Antinöbet ilaçlar, migren profilaksisi için sıkça önerilen ajanlar olarak giderek daha fazla önem kazanmıştır ve çeşitli patofizyolojik mekanizmalara dayanan iyi belirlenmiş etkinlikleri bulunmaktadır. Bu kategoride hem valproik asit hem de topiramat, plasebo kontrollü çalışmalarda önemli bir etkinlik profili göstermiştir (*Bagnato & Good, 2016*). Lamotrijin özellikle uzamış aurası olan hastalarda tercih edilebilir. Depresyon, Raynaud fenomeni, astım ve diyabet gibi betablokerlerin kullanılmadığı durumlarda ANİ rahatlıkla kullanılabilirler (bk. Tablo 6).



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Tablo 6. Migrenin Profilaktik Farmakolojik Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

İlaç	Günlük Doz mg/gün	Kanıt Düzeyi	Yaygın Yan Etkiler	Kontrendikasyon
1. Beta Adrenerjik Blokerler				
Propranolol	80-240	A	Uyuşukluk, sedasyon, bradikardi, hipotansiyon, depresyon, uyku bozuklukları, impotans	Astım, konjestif kalp yetmezliği, 2. veya 3. derece AV blok. Depresyon ve DM'da dikkatli kullanılmalı
Metoprolol	50-150	A		
Timolol	10-20	A		
Atenolol	50-100	B		
Nadolol	20-160	B		
2. Kalsiyum Kanal Antagonistleri				
Flunarizin	5-10	A	Uyuşukluk, kilo alımı, Parkinsonizm	Hipotansiyon, depresyon, anksiyete
Verapamil	180-480	U	Hipotansiyon	
Diltiazem	80-240	U	Hipotansiyon, yorgunluk ve bradikardi	Miyokard enfarktüsü, 2.- 3. derece AV bloklar, hipotansiyon
3. Antinöbet İlaçlar				
Valproik asit	500-1500	A	Uyuşukluk, alopesi, tremor, kilo alımı hepatotoksisite	Karaciğer hastalığı, trombositopeni, gebelik, polikistik over hastalığı
Topiramat	50-200	A	Uyuşukluk, kognitif bozulma, metabolik asidoz, parestezi, ürolitiyazis	Böbrek ve karaciğer hastalıkları
Pregabalin	50-200	U	Uyuşukluk, tremor, baş dönmesi, ajitasyon, kilo alımı	Hipersensivite
Gabapentin	300-1800	U	Uyuşukluk, tremor, baş dönmesi, ajitasyon, kilo alımı	Hipersensivite
Zonisamid	100-200	U	Baş dönmesi, uyku hali, iştahsızlık, ataksi, yorgunluk, anormal düşünceler, konfüzyon	İleri karaciğer ve böbrek hastalıklarında
4. Antidepresan İlaçlar				
Amitriptilin	10-150	B	Ağız kuruluğu, kabızlık, uyuşukluk, bulanık görme, kilo alımı, ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon, üriner retansiyon, mani, kardiyak blok	Epilepsi (kısmi), glokom, prostat hipertrofisi, kardiyak ileti bozuklukları (kısmi), ciddi böbrek ve karaciğer fonksiyon bozuklukları
Venlafaxin	37.5-225	B		
Fluoksetin	20-40	U		
Sitalopram	20-40	U		
Nortriptilin	25-75	U		
Duloksetin	30-60	U		
Doksepin	25-100	U		
Sertralin	50-100	U		
Protriptilin	5-10	U		
İmipramin	10-150	U		
5. Angiotensin-converting Enzim İnhibitörleri ve Angiotensin 2 Reseptör Antagonistleri				
Lisinopril	10	C	Ağız kuruluğu, hiperkalemi, hipotansiyon, baş dönmesi, kreatinin artışı	Angioödem, hamilelik, hiperkalemi, bilateral renal arter stenozu
Kandesartan	16	C		



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Tablo 6. devamı

6. Serotonin Antagonistleri				
Siproheptadin	0.25-1.5 mg/kg	C	Uyuşukluk, kilo alımı	Kapalı açglokom, prostat hipertrofisi
Methysergide Methylergonovine	2-8 0.2	U U	Kilo alımı kalp kapak fibrozisi, retroperitoneal fibrozis, periferal ödem	Hipertansiyon, hamilelik, vasküler hastalıklar
Pizotifen	1,5-3,0 mg	U	Uyuşukluk, kilo alımı	Siproheptadine benzer
7. Anti-CGRP Mab'lar and Gepantlar				
Erenumab	70 mg (m)*	A	Nasofarenjit, enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar, baş dönmesi, bulantı, kabızlık, erenumab kullanımında hipertansiyon	Vasküler malformasyonlar kısmi olarak Reynaud Fenomeni
Galcanzumab	120+120 mg (1st m) +120 mg (ld)**	A		
Fremanzumab	225 mg (m) veya 675 mg(q)***	A		
Eptinezumab	100 mg (q)	A		
Atogepant	10/30/60 mg/gün	A	Yorgunluk, bulantı, uykusuzluk, kabızlık, iştah azalması, kilo kaybı	Ciddi böbrek ve karaciğer hastalıkları
Rimegepant	75 mg****	A	Bulantı, midede ağrı	Ciddi böbrek ve karaciğer hastalıkları
8. Alfa Adrenerjik Agonistler				
Klonidine	0.075 - 0.150	C?	Ağız kuruluğu, baş dönmesi, hipotansiyon, halüsinasyonlar, aritmiler, konfüzyon	Hamilelik
Guanfacine	1.0	C?		
9. Diğer İlaçlar				
Coenzyme Q10	100-300	U	İshal, ağızda yanma hissi, bulantı	Ciddi böbrek ve karaciğer hastalıkları
Riboflavine	400	B-C-erişkin, U-çocuk	İshal, mide krampları, uyuşmalar, hassasiyet	Bilinen kontrendikasyonu yok
Magnesium oksit	400-600	C	İshal, abdominal kramplar	Hipersensitivite, kardiomiyopati, ciddi kalp kapak stenozları
10. Botulinum Neurotoxin-A ve Girişimsel Tedaviler				
Onabotulinumtoxin A	31 enjeksiyon (Toplamda 155 ünite), 12 haftada bir; gerekli görüldüğünde 39 enjeksiyon, 195 üniteye çıkılabilir	B	Enjeksiyon yeri reaksiyonları, ptosis, yüzde güçsüzlük, ense ağrısı	Gebelik, miyastenia gravis, ALS
11. Girişimsel Tedaviler				
İlgili bölümde ayrıntılı anlatılmıştır.				
12. Bilişsel Davranışçı Tedavi				
Aşağıda bu yöntemden bahsedilmektedir.				
13. Neuromodülasyon				
İlgili bölümde ayrıntılı anlatılmıştır.				

*Ayda bir, **devam dozu, *** 3 ayda bir,****atak dozu, gūnaşırı profilaktik doz.

Her satırda adı geçen ilaca aşırı duyarlılık kontrendikasyon oluşturur.

Kaynak: Soyly & Öztürk (2023)'den uyarlanmıştır.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

3.6.3.3.1. Valproik Asit

Çok sayıda randomize kontrollü çalışma, valproik asidin etkinliğini değerlendirmiş ve 500 ila 1.500 mg/dl aralığındaki dozlarda %43 ila %86 arasında değişen başarı oranları rapor etmiştir (*Hering & Kuritzky, 1992; Jensen vd., 1994; Cutrer vd., 1997*). Valproik asit, gastrointestinal sistem tarafından hızla emilir ve plazma proteinlerine bağlanır.

Valproik asit, çoğunlukla hepatik metabolizma yoluyla atılır ve CYP oksidasyonunu içerir. Mide bulantısı, kusma, nadiren hepatit ve pankreatit, tremor, yoğun saç dökülmesi, hipogonadizm, over kistleri ve obezite yan etkileridir. Gebelik, ciddi hepatit ve pankreatit öyküsü, pansitopeni ve kanama eğilimi kesin kontrendikasyonlardır. Doğurganlık çağındaki kadın migrenlilerde ilk seçenek olmamalıdır. Ailede polikistik over hastalığı öyküsü olan kadınlarda ise gerekli incelemeler sonrası çok dikkatli ve hastanın onayı ile kullanılmalıdır (*Soylu & Öztürk, 2023*). Benzer şekilde kullanan erkek hastalar da bebeklerinde ortaya çıkabilecek nörogelişimsel defektler açısından uyarılmalıdır.

3.6.3.3.2. Topiramet

Topiramatin migrendeki etkinliğini destekleyen bir sınıf 1 ve birkaç sınıf 2 çalışma bulunmaktadır, etkin dozu günde 50 ila 200 mg arasındadır (*Brandes vd., 2004; Diener vd., 2004; Silberstein vd., 2004*). Topiramatin %20'si hepatik metabolizma yoluyla glukuronidasyon ve hidroksilasyon süreçlerinden geçer; ancak, temel olarak idrarla atılır. En yaygın yan etkiler arasında kognitif etkilenme, karıncalanma hissi, iştah kaybı, bulantı hissi, kusma ve kilo kaybı bulunur. Ürolitiazis riski genel popülasyondaki tahmini sıklıkla karşılaştırıldığında iki ila dört kat fazladır (*Brandes vd., 2004; Diener vd., 2004; Silberstein vd., 2004; Dodick vd., 2009; Soylu & Öztürk, 2023*).

3.6.3.4. Antidepresanlar

Antidepresanlar, migren profilaksisinde depresif bozukluklara kıyasla daha düşük dozlarda etkilidir. Komorbid olarak depresyon, uyku bozuklukları, anksiyete ve diğer ağrı bozukluklarının eşlik ettiği durumlarda tercih edilebilirler (bk. Tablo 6).

3.6.3.4.1. Trisiklik Antidepresanlar

Amitriptilin'in migrenin profilaktik tedavisinde etkili olduğunu gösteren birçok sınıf 2 çalışma bulunmaktadır ve doz aralığı genellikle günde 10 ila 150 mg arasındadır. Oral uygulamayı takiben ve büyük ölçüde plazma proteinlerine bağlanan, trisiklik antidepresanlar (TCA'lar) genellikle karaciğerdeki CYP enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Yan etkiler, postsinaptik histaminerjik, alfa-adrenerjik ve asetilkolin muskarinik reseptörlerin bloke edilmesiyle ilişkilidir. Ağız kuruluğu, üst karın bölgesinde rahatsızlık, idrar retansiyonu, kabızlık, taşikardi ve bulanık görme, antimuskarinik etki ile ilişkili yan etkilerdir. Yaşlılarda, oryantasyon bozuklukları, kafa karışıklığı ve kardiyak iletim anormallikleri geliştirebileceğinden, dikkatli izlenmeli ve diğer ilaçlarla birlikte kullanılmasında TCA dozajı ayarlanmalıdır (*Couch & Hassanein, 1979; Ziegler vd., 1987*).



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

3.6.3.4.2. Selektif Serotonin ve Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri

Birkaç faz 2 çalışması, seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olan fluoksetinin migren profilaksisinde faydalı olduğunu göstermiştir (*Steiner vd., 1998; d'Amato vd., 1999*). Önerilen doz, genellikle günde 10 ila 40 mg arasındadır. Seçici serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) olan venlafaksin, 75 ila 150 mg arasındaki doz aralığında etkin olduğu gösterilmiştir. Oral uygulamanın ardından geniş dağılıma sahip olan venlafaksin, karaciğerde CYP2D6 tarafından metabolize edilir. Böbreklerden atılma, ana atılım yolu olarak kabul edilir. Trisiklik antidepresanlara kıyasla daha az yan etkiye sahip olsa da bulantı ve kusma, uykusuzluk, baş dönmesi, tremor ve cinsel işlev bozukluğu gibi yan etkiler ortaya çıkabilir (*Bulut vd., 2004; Özyalçın vd., 2005*). Duloksetin nöropatik ağrıda endikasyonu bulunan bir ilaçtır. Migren profilaksisinde duloksetin ile ilgili çalışmalar; depresyonu olmayan hastalarda 30-60 mg/gün dozlarında ağrı üzerine hafif etkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalar ve nöropatik ağrı endikasyonu göz önüne alındığında halen kanıt düzeyi U olmasına rağmen hasta bazında diğer SNRI'ların kullanılmadığı durumlarda profilakside kullanılabilecek bir seçenek olabilir (*Taylor vd., 2007; Young vd., 2013*).

3.6.3.5. Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

Lisinopril (ACE inhibitörü) ve kandesartan (angiotensin 2 tip 1 reseptör blokeri-ARB) migren önlemede etkinlikleri gösterilmiştir, her ikisi de sırasıyla birinci sınıf ve ikinci sınıf çalışma tarafından desteklenmektedir (*Schrader vd., 2001; Tronvik vd., 2003*) Lisinopril için önerilen günlük doz 10 ila 40 mg/dL ve kandesartan için 16 mg/dL'dir. Yaygın yan etkiler arasında ağız kuruluğu, hiperkalemi, hipotansiyon, baş dönmesi ve kreatinin seviyesinde artış bulunur. Anjiyoödem nadir görülür, ancak ölümcül olma potansiyeline sahiptir. Hipersensitivite, gebelik ve kritik renal arter stenozu kesin ve anormal böbrek fonksiyonu, aort kapak darlığı ve hipovolemi ise göreceli kontrendikasyonlardır. Hipertansif migren hastalarında beta-adrenerjik blokerler, kalsiyum kanal antagonistleri, ACE inhibitörleri ve ARB'ler uygun seçenekler oluşturur (bk. Tablo 6) (*Rau & Dodick, 2019; Soylu & Öztürk, 2023*).

3.6.3.6. Kalsitonin Gen İlişkili Peptid ve Kalsitonin Gen İlişkili Peptid Reseptör Antagonistleri

3.6.3.6.1. Monoklonal Antikorlar

Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), hem periferik hem de merkezi sinir sistemlerinde bulunan güçlü bir vazoaktif peptiddir ve migren atağının tetikleyicilerinden biridir (*Russel vd., 2014*). CGRP veya reseptörlerine karşı geliştirilen antikorlar, büyük moleküler boyutları nedeniyle kan beyin bariyerinin dışında etki gösterirler. Kan-beyin bariyerinden geçemedikleri için bu ilaçların potansiyel etki alanları arasında dura mater, trigeminal gangliyon ve sfenopalatin ganglion bulunduğu düşünülmektedir. CGRP veya reseptörüne yönelik hedefleme, migren ataklarının profilaktik tedavisinde makul bir seçenek olarak kabul edilir (*Edvinsson & Warfvinge, 2019; Wattiez vd., 2020*). CGRP reseptör antagonistlerinden biri olan erenumab ve CGRP antagonisti eptinezumab, fremanezumab ve galcanezumabın birçok randomize kontrollü çalışmada etkili ve güvenli oldukları gösterilmiştir (*Ashina vd., 2020; Wang vd., 2021; Goadsby vd., 2017, Takeshima vd., 2021; Detke*



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

vd., 2020; Sakai vd., 2021). Avrupa Baş ağrısı Federasyonu ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından migrenin profilaktik tedavisinde önerilmektedir (bk. Tablo 6).

Erenumab, fremanezumab ve galcanezumab sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilmezler. Bu özellik hem güvenilirlik hem de ilaç-ilaç etkileşiminde onlara avantaj sağlamaktadır. En yaygın yan etkiler burun boğaz iltihabı, enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar, baş dönmesi, bulantı ve kabızlıktır. CGRP hem merkezi hem de periferik sistemlerde önemli bir vazodilatördür, bu nedenle kardiyovasküler sistemle ilgili endişeler ortaya çıkmıştır. Ancak kalp hızı, kan basıncı ve kalp debisini inceleyen çalışmalar, herhangi bir önemli güvenlik riski göstermemiştir. Erenumab'ın pazarlama sonrası izleminde yüksek kan basıncı riskinde artış olduğu bildirilmiş ve bunun üzerine reçete bilgilerine hipertansiyon uyarıları ve önlemleri eklenmiştir (Dodick vd., 2022). Retrospektif bir kohort çalışmasında, Raynaud fenomeni (RF) olan ve CGRP'yi hedef alan monoklonal antikörlerle tedavi edilen çalışma katılımcılarının %5,3'ünün tedavi başlangıcından sonra kötüleşen RF, dijital ülserasyonlar ve gangrenöz nekroz gibi mikrovasküler komplikasyonlar yaşadıkları bildirilmiştir (Breen vd., 2021). Tüm bu hususlar, bu hasta alt grupları için CGRP monoklonal antikörlerini reçete ederken akılda tutulmalıdır. Bugüne kadar yapılan araştırmalara dayanarak, CGRP monoklonal antikörlerinin hem sık epizodik hem de kronik migrenin profilaktik tedavisinde etkinlik ve güvenliğini kanıtlanmıştır..

3.6.3.6.2. Küçük Molekül Kalsitonin Gen İlişkili Peptid Reseptör Antagonistleri

3.6.3.6.2.1. Atogepant

Atogepant, CGRP ve amilin-1 reseptörlerini bloke eden bir ilaçtır. Hem epizodik hem de kronik migrenin profilaktik tedavisi için onaylanmış ilk CGRP reseptör antagonisti olarak kabul edilir. Atogepant, günde bir kez ağızdan alınan küçük molekül CGRP reseptör antagonistidir ve plazma maksimum konsantrasyonuna 1-10 dakika içinde ulaşır. Yarı ömrü 11 saattir. Yaygın yan etkiler arasında yorgunluk, bulantı, uyku hali, kabızlık, iştah azalması ve kilo kaybı bulunur. Atogepant, başlıca CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Bu nedenle, CYP3A4 inhibitörleri (örneğin, ketoconazole, itraconazole, klaritromisin) atogepant seviyesinde artışa, indükleyicileri ise (örneğin, rifampisin, karbamazepin, fenitoin, St. John's wort) atogepant seviyesinde azalmaya neden olabilir (bk. Tablo 6) (Ailani vd., 2021; Pozo-Rosich vd., 2023, Soylu & Öztürk, 2023).

3.6.3.6.2.2. Rimegepant

Rimegepant, güçlü, seçici ve rekabetçi insan CGRP reseptör antagonistik özelliklere sahip ikinci nesil bir gepanttır. Merkezi sinir sistemine kıyasla periferik sinir sisteminde CGRP reseptörlerine daha yüksek afinitesi olduğu gösterilmiştir. Rimegepant, FDA ve EMA tarafından hem sık epizodik migrenin önleyici tedavisi hem de migren atağının tedavisi için onaylanmıştır (bk. Tablo 6). Rimegepant günlük 75 mg dozunda ve oral çözünür tablet (ODT) formülasyonu ile kullanılmaktadır. Sublingual olarak alındığında, tmax'a 1.5 saat içinde ulaşılır, ancak bu yemek alımıyla gecikir. ODT formülasyonu, geleneksel tablet formülasyonundan önemli ölçüde daha hızlı emilir. Rimegepant'ın plazma proteinine %96 oranında



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

bağlandığı ve yarı ömrünün 11 saat olduğu bilinmektedir. Rimegepant, CYP3A4 ve CYP2C9 tarafından metabolize edilir ve büyük ölçüde değişmeden dışkı ve idrarla atılır, sırasıyla %78 ve %24. CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı, rimegepant etkililiğinde ve risk seviyelerinde değişikliğe neden olur, bu nedenle birlikte kullanımları şu an için kontrendike olarak kabul edilmektedir. Yan etkiler arasında bulantı ve mide ağrısı bulunur. Rimegepant, ciddi böbrek ve karaciğer hastalığı olan hastalarla kullanılmamalıdır (Croop vd., 2019; Berman vd., 2020; Croop vd., 2021).

Kalsitonin gen ilişkili peptid ve kalsitonin gen ilişkili peptid reseptör antagonistlerinin, mevcut literatürde yapılan geniş seri çalışmalar da göz önüne alınarak profilaktik tedavide kullanım kriterleri olarak;

- sık epizodik veya kronik migren tanısı,
- etkin dozda ve yeterli sürede kullanmasına karşın geleneksel profilaktik ilaçlardan en az ikisine yanıtızsızlık sonrasında,

kullanılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

3.6.3.7. Serotonin Antagonistleri

Serotonin (5HT) reseptörlerinin migrende serebral vazokonstriksiyonda rol oynadığı düşünülmektedir. Bir antihistaminik ilaç olan siproheptadin, 5HT_{2A} reseptöründe antiserotonerjik özelliklere sahiptir ve ayrıca bir kalsiyum kanal blokeri olarak da işlev görür. Çocuklarda migrenin önleyici tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak, baş dönmesi, sedasyon, idrar retansiyonu, kabızlık, ortostatik hipotansiyon ve kilo alma gibi potansiyel yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır (Soylu & Öztürk, 2023). Metiserjid 5HT₂ ve 5HT₇ antagonisti ve 5HT_{1B} agonistidir. 1960'larda yapılan çalışma, metiserjidin ilaca dirençli migren tedavisinde faydalı olduğunu bulmuştur (Southwell vd., 1964). İnsandaki aktif metaboliti ise metilergometrindir. Yaygın yan etkileri arasında bulantı ve kusma, baş dönmesi ve sedasyon bulunmaktadır. Ancak, daha nadir görülen retroperitoneal, kalp kapakçığı ve plevral fibrozis gibi ciddi bir yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır (Pedersen & Moller, 1966; Koehler & Tfelt-Hansen, 2008). Pizotifen, antikolinergik ve antihistaminik özelliklere sahip bir 5HT₂ antagonistidir. Pizotifen, randomize klinik çalışmalarda plaseboya karşı etkili bulunmuştur (Cleland vd., 1997). Yaygın yan etkiler arasında uyuşukluk, artmış iştah ve kilo alımı bulunur (bk. Tablo 6).

3.6.3.8. Alfa Adrenerjik Blokerler

Merkezi olarak etki eden α_2 -adrenerjik agonistler olan klonidin ve guanfasin, migren önleyici tedavisinde kullanılmıştır. Yapılan çalışmalardaki değişken kanıtlar ve düşük yarar oranı nedeniyle, kılavuzlarda C seviyesinde sınıflandırılmışlardır. Yan etkileri arasında ağız kuruluğu, baş dönmesi, hipotansiyon, halüsinasyonlar, kalp aritmileri ve kafa karışıklığı bulunabilir. Ancak, bu konuda son yıllarda yeni çalışmalar yapılmamıştır. Bu nedenle, migren önleyici tedavisinde klinik pratikte kullanımları sınırlıdır.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

3.6.3.9. Onabotulinumtoxin A

Onabotulinumtoxin A'nın periferik ağrı sinyallerinin merkezi sinir sistemine geçişini durdurarak migrende santral sensitizasyonun gelişimini engellediği ve bu şekilde baş ağrısını önlediği düşünülmektedir. Onabotulinumtoxin A'nın kronik migren profilaksisindeki etkinliği ve tedavi enjeksiyon protokolü 2010 yılında yayınlanan PREEMPT 1 ve PREEMPT 2 çalışmaları ile ortaya konulmuş ve ardından da migren tedavi kılavuzlarında yer almıştır (*Diener vd., 2010 ; Aurora vd., 2010*).

Bu tedavide baş ve boyun bölgesinde standardize edilmiş 31 adet noktaya toplamda 155 ünite onabotulinum toksin A enjekte edilmektedir. İhtiyaç görüldüğü takdirde hastanın ağrılı olarak tarif ettiği başka noktalar var ise ek olarak toplamda 40 üniteye varabilen ek enjeksiyonlar yapılabilir. Hasta fayda görüyorsa enjeksiyonlar 3 ayda bir, hasta epizodik forma dönüşüncüye dek devam edilmelidir. Hastanın baş ağrıları 3 ay boyunca ayda 10 günün altında seyrediyorsa tedavi kesilmesi önerilmektedir. Hastalar 3 enjeksiyon siklusu sonra değerlendirilmeli ve fayda görmeyen hastalarda tedavi kesilmelidir. 2018'de yapılan bir Cochrane review'da kronik migrenlilerde Onabotulinumtoxin A tedavisiyle aylık migren günü azalması -3,1 (%95 CI -4,7- -1,4) gün, aylık baş ağrısı günü azalması ise -1,9 (%95 CI -2,7-1,0) gün olarak bulunmuştur (*Herd vd., 2018*).

Onabotulinumtoxin A tedavisi anti-CGRP monoklonal antikorları ile de kombine edilebilir (*Salim vd., 2024*). Küçük vaka serilerinde bu ikili kombinasyonda en etkili olanın fremanezumab+onabotulinumtoxin A kombinasyonunun olduğu bildirilmektedir (*Toni vd., 2021*). Dual terapi ile median aylık migren günlerinde -22 günlük bir azalma görüldüğü ($p < 0,0001$) ve %68 hastada aylık migren günlerinde $\geq$ %50 azalma, %46 hastada ise $\geq$ %75 azalma elde edildiği bildirilmiştir (*Salim vd., 2024*).

Onabotulinumtoxin A tedavisinin ciddi sistemik yan etkileri yoktur. En sık bildirilen yan etkiler enjeksiyon yeri reaksiyonları, pitozis, yüzde güçsüzlük, ense ağrısı ve bazen baş ağrısında kötüleşmedir. Gebelik, myastenia gravis ve amiyotrofik lateral sklerozda kontrendikedir (bk. Tablo 6).

3.6.3.10. Migrenin Profilaktik Tedavisinde Kullanılan Diğer İlaçlar

Vitamin B2 (riboflavin), koenzim Q10 ve magnezyum metabolik besin maddeleridir ve mitokondrilerde enerji üretimi için hayati öneme sahiptirler (*Maizels vd., 2004*). Migrende mitokondriyal işlev bozukluğunun ve kortikal yayılan depresyon hiperexitabilitesinin rolü göz önüne alındığında, bu maddelerin kullanımı düşük yan etki profili ile mantıklı görünebilir (bk. Tablo 6) (*Sparaco vd., 2006*).

Magnezyum aynı zamanda bir NMDA reseptör antagonistidir ve hiperexitabilite kavramında önemli bir rol oynar (*Peikert vd., 1996*). Magnezyum, riboflavin veya koenzim Q10'un migrenin önleyici tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (*Bianchi v d., 2004; Gaul vd., 2015*).

Bitkisel kökenli tıbbi ürünler, fitoterapikler olarak da bilinir ve migren tedavisinde yeni terapötik hedeflerin keşfi için önemli bir potansiyel sergilerler (*Rajapakse & Davenport, 2019*). Petasites hybridus (butterbur) ve Tanacetum parthenium (feverfew) yaygın olarak araştırılan fitoterapiklerdir



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

(Borlak vd., 2022). Butterbur ve feverfew, Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN)/ Amerikan Baş ağrısı Derneği (AHS) tarafından sırasıyla kanıt A ve kanıt B seviyesinde migrenin önleyici tedavisinde etkili bulunmuşlardır. Ancak, özellikle butterbur kullanırken hepatotoksisite riskini göz önünde bulundurmak önemlidir. Bu yüzden FDA butterbur kullanımını kısıtlamıştır. Klinik çalışmalarda optimal doz olarak 50 ila 150 mg arası verilen feverfew'dan hamilelik sırasında kaçınılmalı ve reçeteli antikoagülanlarla birlikte kullanılmamalıdır.

3.6.4. Migrenin Profilaktik Tedavisinde İlaç-İlaç Etkileşimleri

Verilen migren önleme ilaçlarının karaciğer metabolizması üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, potansiyel ilaç etkileşimlerinin önemli bir faktör olarak ele alınması hayati öneme sahiptir. Trisiklik antidepresanlar, karaciğerde CYP enzim sistemi aracılığıyla metabolize edilir ve başlıca etki mekanizması noradrenalin ve serotonin geri alımının inhibisyonunu içerir. Herhangi bir serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü (SSRI'lar ve SNRI'lar) ile TCA'ların kullanılması durumunda serotonin sendromu (SS) riski akılda tutulmalı ve dikkatli kullanılmalıdır. Aynı şekilde, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler) ile birlikte kullanımı, TCA'ların serotonin etkisini ve serotonin sendrom riskini artırır. SSRI'lar ve SNRI'lar, SS gelişimi için benzer risk oranlarına sahiptir. Daha önce SSRI'ların 5HT1B ve 5HT1D agonist triptanlar ile birlikte kullanımıyla SS ile ilgili endişeler ortaya çıksa da riskin düşük olduğu bulunmuştur. Verapamil CYP1A2 enzimini inhibe etmesi nedeniyle duloksetin kan konsantrasyonunda artışa neden olabilir. Dolayısıyla, bu durumlarda tedavi değişikliği düşünülebilir. Propranolol, CYP1A2, CYP2D6 ve CYP2C19 enzimleriyle etkileşir. Propranolol ile birlikte rizatriptan kullanılırken, rizatriptanın kan seviyelerinde bir artış potansiyeli olduğunu ve alternatif bir triptanın veya dozunun düşürülmesinin uygun olabileceğini dikkate almak önemlidir. Ayrıca, β -blokerlerin kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte kullanılması, kardiyodepresan etkileri nedeniyle tavsiye edilmez (bk. Tablo 8). Sonuç olarak, yukarıda belirtilen örnekler veya benzer durumlar nedeniyle, migren tedavisi sıkça ilaç-ilaç etkileşimleri olan bir durumdur (bk. Tablo 7 ve 8). Bu nedenle, çoklu terapi yerine mümkün olduğunca monoterapi seçmek daha uygun bir yaklaşım olacaktır (Ansari & Ziad, 2016; Joshi v d., 2021; Karakurum Göksel, 2022).

Tablo 7. Migrenlilerde Eşlik Eden Hastalık Varsa Seçim Nasıl Olmalıdır?

Migrenlilerde Eşlik Eden Hastalık Varsa Seçim Nasıl Olmalıdır?			
Migren+hipertansiyon	Beta blokerler	ACEI veya ARB	Kalsiyum kanal antagonisti
Migren+depresyon	Antidepresanlar		
Migren+angina	Beta blokerler	Kalsiyum kanal antagonisti	
Migren+bipolar bozukluk	Valproik asit	Lamotrijin	
Migren+epilepsi	Valproik asit	Topiramat	Lamotrijin
Migren+obezite	Topiramat		

Kaynak: Soylu & Öztürk, 2023'den yararlanılarak hazırlanmıştır.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Tablo 8. Migrenlilerde Eşlik Eden Hastalık Varsa Hangi İlaçlardan Kaçınmalıyız?

Migrenlilerde Eşlik Eden Hastalık Varsa Hangi İlaçlardan Kaçınmalıyız?			
Migren+Reynaud astım	Betablokerler	CGRP Mab?	
Migren+dikkat gerektiren durum	TCA	Topiramat	Beta blokerler
Migren+depresyon	Betablokerler	Flunarizin	
Migren+epilepsi	TCA		
Migren+obezite	TCA, SSRI	Valproat	Flunarizin

Kaynak: Soylu & Öztürk, 2023'den yararlanılarak hazırlanmıştır.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

Kaynakça

- Andrasik F. (2010). Biofeedback In Headache: An Overview Of Approaches And Evidence Cleveland Clinic Journal Of Medicine; 77, 72-76. 3doi:10.3949/Ccjm.77.S3.13
- Ailani, J., Lipton, R. B., Goadsby, P. J., Guo, H., Miceli, R., Severt, L., Finnegan, M., Trugman, J. M., & ADVANCE Study Group. (2021). Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. N Engl J Med., 385(8):695-706. doi: 10.1056/NEJMoa2035908.
- Ashina, M., Saper, J., Cady, R. J., Schaeffler, B. A., Biondi, D. M., Hirman, J., Pederson, S., Allan, B., & Smith J. (2020). Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double blind, placebo controlled study (PROMISE1). Cephalalgia, 2020;40(3):241–254. doi: 10.1177/0333102420905132.
- Ansari, H., & Ziad, S. (2016). Drug-Drug Interactions in Headache Medicine. Headache, 56(7):1241-8. doi: 10.1111/head.12864.
- Aurora, S.K., Dodick, D.W., Turkel, C.C., DeGryse, R.E., Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Diener, H.C., Brin, M.F., & PREEMPT1 Chronic Migraine Study Group. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia, 30, 793-803 doi: 10.1177/0333102410364676.
- Bagnato, F., & Good, J. (2016). The use of antiepileptics in migraine prophylaxis. Headache, 56:603-615. doi: 10.1111/head.12781.
- Berman, G., Croop, R., Kudrow, D., Halverson, P., Lovegren, M., Thiry, A. C., Conway, C. M., Coric, V., & Lipton, R. B. (2020). Safety of Rimegepant, an Oral CGRP Receptor Antagonist, Plus CGRP Monoclonal Antibodies for Migraine. Headache, 60(8):1734-1742. doi: 10.1111/head.13930.
- Bianchi, A., Salomone, S., Caraci, F., Pizza, V., Bernardini, R., & D'Amato, C. C. (2004). Role of magnesium, coenzyme Q10, riboflavin, and vitamin B12 in migraine prophylaxis. Vitam Horm., 69:297-312. doi: 10.1016/S0083-6729(04)69011-X.
- Borlak, J., Diener, H. C., Kleeberg-Hartmann, J., Messlinger, K., & Silberstein, S. (2022). Petasites for Migraine Prevention: New Data on Mode of Action, Pharmacology and Safety. A Narrative Review. Front Neurol., 13:864689. doi: 10.3389/fneur.2022.864689.
- Brandes, J. L., Saper, J.R., Diamond, M., Couch, J. R., Lewis, D. W., Schmitt, J., Neto, W., Schabe, S., Jacobs, D., & MIGR-002 Study Group. (2004). Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA, 291:965–973. doi: 10.1001/jama.291.8.965.
- Breen, I. D., Brumfiel, C. M., Patel, M. H., Butterfield, R. J., VanderPluym, J. H., Griffing, J., Pittelkow, M. R., & Mangold, A. R. (2021). Evaluation of the safety of calcitonin gene-related peptide antagonists for migraine treatment among adults with Raynaud phenomenon. JAMA Netw Open, 4(4):e217934. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.7934.
- Bulut, S., Berilgen, M. S., Baran, A., Tekataş, A., Atmaca, M., & Müngen, B. (2004). Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. Clin Neurol Neurosurg., 107:44–48. doi: 10.1016/j.clineuro.2004.03.004.
- Couch, J. R., & Hassanein, R. S. (1979). Amitriptyline in migraine prophylaxis. Arch Neurol., 36: 695–699. doi: 10.1001/archneur.1979.00500470065013.
- Croop, R., Goadsby, P. J., Stock, D. A., Conway, C. M., Forshaw, M., Stock, E. G., Coric, V., & Lipton, R. B. (2019). Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet., 394(10200):737–45. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00126-6.
- Croop, R., Lipton, R. B., Kudrow, D., Stock, D. A., Kamen, L., Conway, C. M., Stock, E. G., Coric, V., & Goadsby, P. J. (2021). Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet., 397(10268):51–60. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32544-7.
- Cutrer, F.M., Limmroth, V., & Moskowitz, M. A. (1997). Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. Cephalalgia, 17(2):93-100. doi: 10.1046/j.1468-2982.1997.1702093.x.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

- Cleland, P. G., Barnes, D., Elrington, G. M., Loizou, L. A., & Rawes, G. D. (1997). Studies to assess if pizotifen prophylaxis improves migraine beyond the benefit offered by acute sumatriptan therapy alone. *Eur Neurol.*, 38:31–38. doi: 10.1159/000112899.
- d'Amato, C. C., Pizza, V., Marmolo, T., Giordano, E., Alfano, V., & Nasta, A. (1999). Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache*, 39: 716–719. doi: 10.1046/j.1526-4610.1999.3910716.x.
- Detke, H. C., Millen, B. A., Zhang, Q., Samaan, K., Ailani, J., Dodick, D. W., & Aurora, S. K. (2020). Rapid onset of effect of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: analysis of the EVOLVE studies. *Headache*, 60(2):348–359. doi: 10.1111/head.13691
- Diener, H. C., Tfelt-Hansen, P., Dahlföf, C., Lainez, M. J. A., Sandrini, G., Wang, S. J., Neto, W., Vijapurkar, U., Doyle, A., Jacobs, D., & MIGR-003 Study Group. (2004). Topiramate in migraine prophylaxis—results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol.*, 251:943–950. doi: 10.1007/s00415-004-0464-6.
- Diener, H.C., Dodick, D.W., Aurora, S.K., Turkel, C.C., DeGryse, R.E., Lipton, R.B., Silberstein, S.D., Brin, M.F., & PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*, 30, 804-14. doi: 10.1177/0333102410364677. Epub 2010
- Dodick, D. W., Tepper, S. J., Ailani, J., Pannacciulli, N., Navetta, M. S., Loop, B., Zhang, F., Khodavirdi, A. C., Mann, A., Abdrabboh, A., & Kalim, J. (2021). Risk of hypertension in erenumab-treated patients with migraine: analyses of clinical trial and postmarketing data. *Headache*, 61(9):1411–1420. doi: 10.1111/head.14208.
- Dodick, D. W., Freitag, F., Banks, J., Saper, J., Xiang, J., Rupnow, M., Biondi, D., Greenberg, S. J., Hulihan, J., & CAPSS-277 Investigator Group. (2009). Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther.*, 31:542–559. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.03.020.
- Edvinsson, L., & Warfvinge, K. (2019). Recognizing the role of CGRP and CGRP receptors in migraine and its treatment. *Cephalalgia*, 39(3):366–73. doi: 10.1177/0333102417736900.
- Evans, R. W., Rizzoli, P., Loder, E., & Bana, D. (2008). Beta-blockers for migraine. *Headache*, 48:455–460. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.01046.x.
- Evers, S., Afra, J., Frese, A., Goadsby, P. J., Linde M., May A., & Sàndor P. S. (2009). European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.*, 16(9):968–81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x.
- Gaul, C., Diener, H. C., Danesch, U., & Migravent® Study Group. (2015). Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain.*, 16:516. doi: 10.1186/s10194-015-0516-6.
- Goadsby, P. J., Reuter, U., Hallstrom, Y., Broessner, G., Bonner, J. H., Zhang, F., Sapra, S., Picard, H., Mikol, D. D., & Lenz, R. O. (2017). A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med.*, 377(22):2123–2132. doi: 10.1056/NEJMoa1705848.
- Herd, C.P., Tomlinson C.L., Rick C, Scotton W, C., Edwards, J., Ives, N, J., Clarke, C, E., Sinclair A, J. (2018). Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 25;6(6):CD011616. doi: 10.1002/14651858.CD011616.pub2.
- Hering, R., & Kuritzky, A. (1992). Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*, 12:81–4. doi: 10.1046/j.1468-2982.1992.1202081.x.
- Jensen, R., Brinck, T., & Olesen, J. (1994). Sodium valproate has prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology*, 44:241–4. doi: 10.1212/wnl.44.4.647.
- Joshi, S., Tepper, S. J., Lucas, S., Rasmussen, S., & Nelson, R. (2021). A narrative review of the importance of pharmacokinetics and drug–drug interactions of preventive therapies in migraine management. *Headache*, 61: 838–853. doi: 10.1111/head.14135.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

- Karakurum Göksel B. (2022). Baş ağrısı Tedavisinde İlaç Etkileşimleri. in Öztürk M, Bıçakçı Ş, Dora B, Gökçay F, Karlı N, Uludüz D(eds). Tanıdan Tedaviye Baş ağrısı. İstanbul: Akademisyen Yayınevi, 223-232.
- Koella, W. P. (1985). CNS-related (side-)effects of β -blockers with special reference to mechanisms of action. *Eur J Clin Pharmacol.*, 28:55–63. doi: 10.1007/BF00543711.
- Koehler, P., & Tfelt-Hansen, P. (2008). History of Methysergide in Migraine. *Cephalalgia.*, 28(11):1126-1135. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01648.x.
- Maizels, M., Blumenfeld, A., & Burchette, R. (2004). A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache.*, 44(9): 885-90. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04170.x.
- Marmura, M.J. (2018). Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep.*, 5;22(12):81. doi: 10.1007/s11916-018-0734-0.
- Mendenopoulos, G., Manafi, T., Logothetis, I., & Bostantjopoulou, S. (1985). Flunarizine in the prevention of classical migraine: a placebo-controlled evaluation. *Cephalalgia*, 5:31–37. doi: 10.1046/j.1468-2982.1985.0501031.x.
- Mutluay, B., & Öztürk, M. (2022). Migren Atak ve Profilaktik Tedavi. in Öztürk M, Bıçakçı Ş, Dora B, Gökçay F, Karlı N, Uludüz D(Eds). Tanıdan Tedaviye Baş ağrısı. İstanbul: Akademisyen Yayınevi, 147-168.
- Özyalçın, S. N., Talu, G. K., Kızıltan, E., Yücel, B., Ertaş, M., & Dişçi, R. (2005). The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*, 45: 144–152. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05029.x.
- Pedersen, E., & Moller, C. E. (1966). Methysergide in migraine prophylaxis. *Clin Pharmacol Ther.*, 7:520–6. doi: 10.1002/cpt196674520.
- Peikert, A., Wilimzig, C., & Köhne-Volland, R. (1996). Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia.*, 16(4):257-63. doi: 10.1046/j.1468-2982.1996.1604257.x.
- Pozo-Rosish P, Ailani, J., Ashina, M., Goadsby, P. J., Lipton, R. B., Reuter, U., Guo, H., Schwefel, B., Lu, K., Boinpally, R., Miceli, R., Ferreira, R. D. A., McCusker, E., Yu, S. Y., Severt, L., Finnegan, M., Trugman, J. M. (2023). Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.*, 402: 775-785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01049-8.
- Rajakpase, T., & Davenport, W. J. (2019). Phytomedicines in the Treatment of Migraine. *CNS Drugs*, 33(5):399-415. doi: 10.1007/s40263-018-0597-2.
- Ramadan, N., M. (2004). Prophylactic migraine therapy: mechanisms and evidence. *Curr Pain Headache Rep.*, 8:91–95. doi: 10.1007/s11916-004-0022-z.
- Rau, J. C., & Dodick, D. W. (2019). Other Preventive Anti-Migraine Treatments: ACE Inhibitors, ARBs, Calcium Channel Blockers, Serotonin Antagonists, and NMDA Receptor Antagonists. *Curr Treat Options Neurol.*, 21(4): 17. doi: 10.1007/s11940-019-0559-0.
- Russell, F. A., King, R., Smillie, S. J., Kodji, X., & Brain, S. D. (2014). Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.*, 94(4):1099–142. doi: 10.1152/physrev.00034.2013.
- Sakai, F., Suzuki, N., Kim, B. K., Tatsuoka, Y., Imai, N., Ning, X., Ishida, M., Nagano, K., Iba, K., Kondo, H., & Koga, N. (2021). Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: multi center, randomized, doubleblind, placebo controlled, parallel group trial in Japanese and Korean patients. *Headache*, 61(7):1102–1111. doi: 10.1111/head.14178.
- Salim, A., Hennessy, E., Sonneborn, C., Hogue, O., Biswas, S., Mays, M., Suneja, A., Ahmed, Z., Mata, I.F. (2024). Synergism of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies and OnabotulinumtoxinA in the Treatment of Chronic Migraine: A Real-World Retrospective Chart Review. *CNS Drugs*, 38(6):481-491. doi: 10.1007/s40263-024-01086-z. Epub 2024 Apr 7.
- Schellenberg, R., Lichtenthal, A., & Wohling, H., Graf, C., & Brixius, K. (2008). Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment? *Headache*, 48:118–125. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00785.x.
- Schrader, H., Stovner, L. J., Helde, G., Sand, T., & Bovim, G. (2001). Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ*, 322:19–22.



3. MİGREN BAŞ AĞRISI TEDAVİSİ

- Silberstein, S.D., Holland, S., Freitag, F., Dodick, D. W., Argoff, C., Ashman, E., & Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. (2012). Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 78(17):1337-45.
- Silberstein, S. D., Neto, W., Schmitt, J., Jacobs, D., & MIGR-001 Study Group (2004). Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neuro.*, 61:490–495. doi: 10.1001/archneur.61.4.490.
- Silberstein, S. D. (2009). Preventive migraine treatment. *Neurol Clin.*, 27(2):429-43. doi: 10.1016/j.ncl.2008.11.007.
- Southwell, N., Williams, J. D., & Mackenzie, I. (1964). Methysergide in the prophylaxis of migraine. *Lancet.*, 1:523–4. doi: 10.1016/s0140-6736(64)92910-1.
- Soylu M. G., & Öztürk, M. (2023) Preventive treatment and management of migraine..In Öztürk, M., Dora, B., Kocasoy-Orhan, E. (Eds)ç Primary Headache Disorders.211–229 .Bayçınar Yayınevi
- Sparaco, M., Feleppa, M., Lipton, R. B., Rapoport, A. M., Bigal, M. E. (2006). Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia.*, 26(4):361–372. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.01059.x.
- Steiner, T. J., Ahmed, F., Findley, L. J., MacGregor, E. A., & Wilkinson, M. (1998). S-fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo- controlled study. *Cephalalgia*, 18: 283–286. doi: 10.1046/j.1468-2982.1998.1805283.x.
- Takeshima, T., Sakai, F., Hirata, K., Imai, N., Matsumori, Y., Yoshida, R., Peng, C., Cheng, S., & Mikol, D. M. (2021). Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients: efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache*, 61(6):927–935. doi: 10.1111/head.14138.
- Taylor, A.T., Adelman, J.U., & Freeman, M.C.(2007).Efficacy of duloxetine as a migraine preventive medication: possible predictors of response in a retrospective chart review. *Headache*, 47(8),1200-3. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00886.x.
- Toni, T., Tamanaha, R., Newman, B., Liang, Y., Lee, J., Carrazana, E., Vajjala, V., Viereck, J., Liow, K.K. (2021). Effectiveness of dual migraine therapy with CGRP inhibitors and onabotulinumtoxinA injections: case series. *Neurol Sci*, 42(12):5373-5376. doi: 10.1007/s10072-021-05547-x. Epub 2021 Aug 18.
- Tronvik, E., Stovner, L. J., Helde, G., Sand, T., Bovim, G. (2003). Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*, 289:65–69. doi: 10.1001/jama.289.1.65.
- Tfelt-Hansen, P., Standnes, B., Kangasniemi, P., Hakkarainen, H., & Olesen, J. (1984). Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta Neurol Scand.*, 69:1–8. doi: 10.1111/j.1600-0404.1984.tb07772.x.
- Wang, S. J., Roxas Jr, A. A., Saravia, B., Kim, B. K., Chowdhury, D., Riachi, N., Tai M. L. S., Tanprawate, S., Ngoc, T. T., Zhao, Y. J., Mikol, D. D., Pandhi, S., Wen, S., Mondal, S., Tenenbaum, N., & Hours-Zesiger, P. (2021). Randomised, controlled trial of erenumab for the prevention of episodic migraine in patients from Asia, the Middle East, and Latin America: the EMPOwER study. *Cephalalgia*, 41(13):1285–1297. doi: 10.1177/03331024211024160.
- Wattiez, A. S., Sowers, L. P., & Russo, A. F. (2020). Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. *Expert Opin Ther Targets*, 24(2):91-100. doi: 10.1080/14728222.2020.1724285.
- Ye, Q., Yan, L.Y., Xue, L.J., Wang, Q., Zhou, Z. K., Xiao, H., & Wan, Q. (2011). Flunarizine blocks voltage-gated Na(+) and Ca(2+) currents in cultured rat cortical neurons: A possible locus of action in the prevention of migraine. *Neurosci Lett.*, 487: 394–399. doi: 10.1016/j.neulet.2010.10.064.
- Young, W.B., Bradley, K.C., Anjum, M.W., & Gebeline-Myers, C. (2013). Duloxetine prophylaxis for episodic migraine in persons without depression: a prospective study. *Headache*, 53(9):1430–7. doi: 10.1111/head.12205.
- Ziegler, D. K., Hurwitz, A., Hassanein, R. S., Kodanaz, H. A., Preskorn, S. H., & Mason, J. (1987). Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol.*, 44: 486–489. doi: 10.1001/archneur.1987.00520170016015.



4. ÖZEL MİGREN TİPLERİ

4.1. Hemiplejik Migren

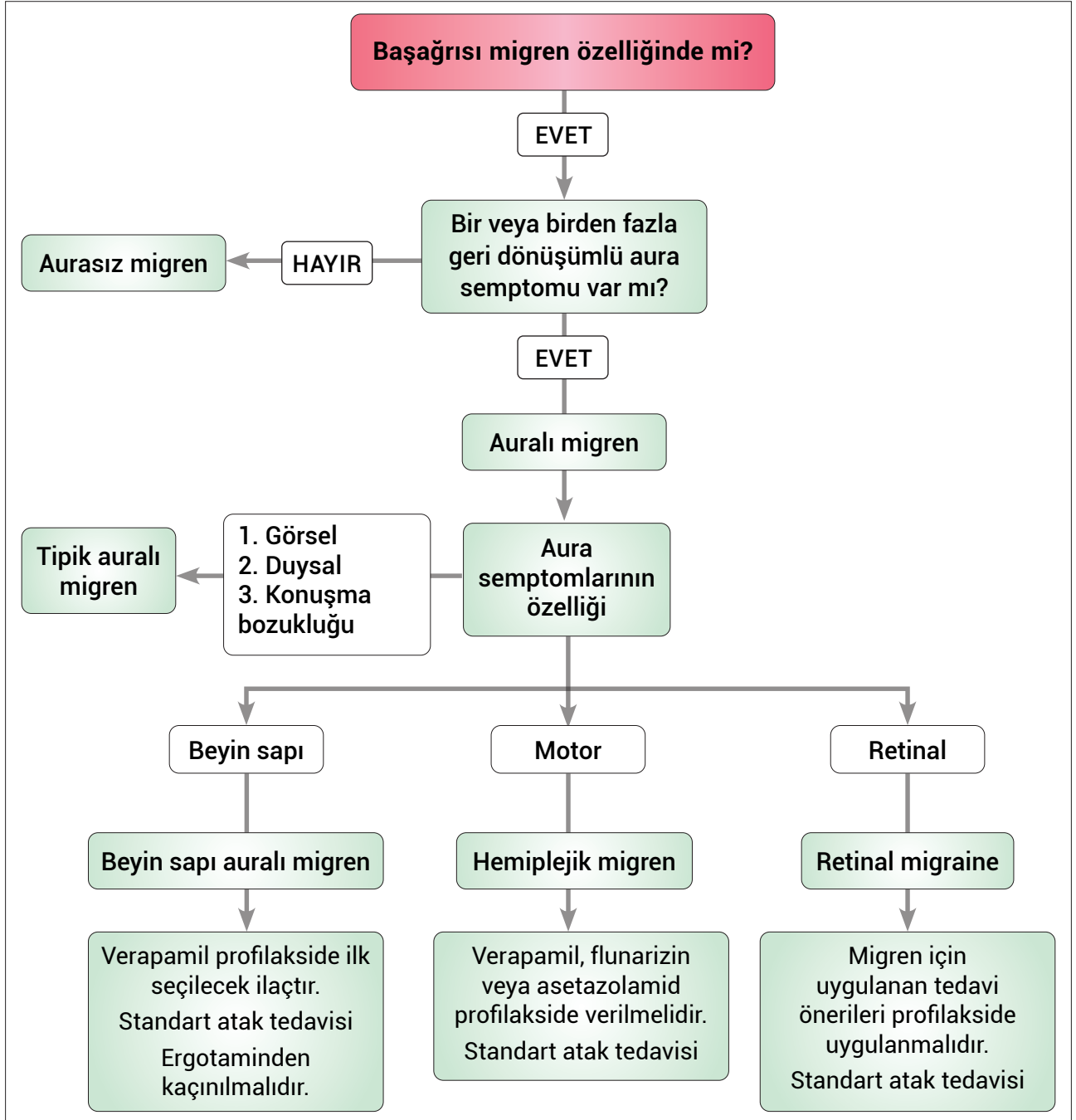
Hemiplejik migren geri dönüşümlü motor güçsüzlük/hemiparezi şeklinde olan aurdan sonra ortaya çıkan orta veya şiddetli baş ağrısı olarak tanımlanmaktadır. Sporadik veya ailesel olabilir. Ailesel HM (FHM) otozomal dominant bir hastalıktır. CACNA1A gen, ATP1A2 gen, SCNA1 gen ve PRRT2 gen gibi sayılarının zamanla artması beklenen mutasyonların sorumlu olduğu bilinmektedir. Tanı için klinik seyir ve genetik inceleme dışında başka laboratuvar veya radyolojik test yoktur (Özdemir & Gökçay, 2023).

İskemiye arttıracı ajanlar hariç, auralı tipik bir migren için kullanılan atak ve profilaktik ilaçlar ile tedavi edilebilir. Randomize ve kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Literatürde olgu bildirimleri ve küçük çalışma sonuçlarına göre öneriler söz konusudur. Akut atakların tedavisi çoğunlukla NSAİİ ve antiemetiklerle yapılır. Pek çok araştırmacı kortikal yayılan depolarizasyonun glutamat salınımı ve NMDA reseptör aktivasyonu aracılığı ile oluştuğunu destekler. Bu nedenle amaç auranın akut tedavisi olmalıdır. Kortikal yayılan depolarizasyonun önlenmesi auranın tedavisinde yararlı olacaktır. Ketaminin nazal kullanımı FHM tanılı hastalarda aura süresini azaltacaktır. Furosemid ve magnezyum da benzer etki mekanizması gösterir. Triptanların ve ergotaminlerin tedavide kullanımları halen tartışmalıdır. Verapamil, nimodipine, onabotulinumtoksin A, flunarizine, lamotrigine HM'de profilakside kullanılabilecek ilaçlardır. Non-randomize çalışmalarda asetazolamidin de profilaktik tedavide etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu ilaçlara yanıt vermeyen, aura semptomlarının baş ağrısından daha baskın olduğu hastalarda lamotrigine (25-300 mg/gün), amitriptilin, topiramate ve valproik asit tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır ve dozları migren kılavuzlarında yer aldığı gibi uygulanmaktadır (bk. Algoritma 8). Hemiplejik migren hastaları için önleyici tedavide beta blokerler tercih edilmemektedir. HM tedavisinde tetikleyici faktörlerin kontrolü, sıvı ve beslenme için ihtiyaç durumunda hastaneye yatış gerekebilir. Ateş ve nöbetler semptomatik olarak tedavi edilir (Dannenberg vd., 2020; Riant vd., 2022).



4. ÖZEL MİGREN TİPLERİ

Algoritma 8. Özel Migren Tipleri





4. ÖZEL MİGREN TİPLERİ

4.2. Uzamış Aura

Bir veya daha fazla aura belirtisinin başka bir nedene bağlı olmaksızın, tipik auralı migren ataklarından farklı olarak, uzun ama bir haftadan da daha kısa devam etmesidir. Migren auralarının yaklaşık %17'sinin uzadığı ve auralı migren hastalarının %26'sının en az bir kez uzamış aura yaşadığı saptanmıştır. Günümüzde migrenin aura bileşenini hedef alan iyi bilinen tedavi yöntemi yoktur. Triptan uygulaması teorik olarak olası iskemi geliştirme riski nedeniyle tartışmalıdır, ancak farklı nedenlerle uygulanmış olgularda anlamlı bir yan etki saptanmamıştır. İV verapamil, magnezyum uygulamaları olgu düzeyindedir. Atak tedavisinde 2 ml %5 bupivacaine uygulanmış faydalı olmuştur. Çift kör randomize bir çalışmada atakta intranazal 25 mg en az 3 saatte ketamin uygulaması midazolam uygulamasından üstün bulunmuştur. Profilaktik tedavisinde ise lamotrigin (50-200 mg), flunarizin, sodyum valproat, asetozolamid kullanılmıştır. Amiloridin ile yapılan açık etiketli küçük bir pilot çalışma umut verici bulunmuştur (*Viana & Afridi, 2018*).

4.3. Beyin Sapı Auralı Migren

Beyin sapından kaynaklanan aura belirtileri olan ancak motor güçsüzlük tanımlanmayan migren ataklarıdır. Geçici bilinç bozukluklarında özellikle adolesan yaş grubunda akla gelmesi gereken olası tanılardandır. Tedavinin amacı akut atak semptomlarının düzeltilmesi ve atakların önlenmesidir. Akut atak tedavisinde kullanılan ilaçlar geleneksel olarak non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, 5 HT reseptör agonistleridir. Ergotamin vazokonstriktör özelliği sonucu olası kardiovasküler ve serebrovasküler yan etkileri nedeniyle kullanılmamalıdır. Triptanlarla ilgili tartışmalar olsa da tablonun fizyopatolojisinde baziler arter vazokonstrüksiyonu olmaması nedeniyle kullanımları güvenli olarak değerlendirilebilir. Lasmiditan FDA onaylı ilk 5HT_{1F} reseptör agonistidir. Triamsolonla birlikte 3 cc %0.25 bupivakain kullanılarak yapılan GON blokajı ile atağın kontrol altına alınacağı rapor edilmiştir. Profilakside birinci aşamada uzun salınlı verapamil (120-360 mg) veya topiramet (25-200 mg), bu tedavi ile etkinlik sağlanmadığı zaman lamotrigin (25-100 mg) doz titrasyonu yapılarak önerilmektedir. Botulinum toksin enjeksiyonları (150-200 ünite/üç ayda bir), oral ilaçlara yanıt vermeyen hastalarda bir seçenektir. Bu uygulamalardan fayda görülmemesi durumunda amitiptilin, valproik asit faydalı olabilir, fenitoin ya da primidon olgu düzeyinde denenmiştir (bk. Algoritma 8). Rimegepant akut migren atak tedavisinde 2020 de FDA onayı alan bir gepanttır. Ayrıca profilakside plaseboya benzer tolerabilitesi ile uygun olabilir. CGRP reseptör antagonistleri olan monoklonal antikor tedavileri de umut verici tedavilerdir (*Xu vd., 2021*).

4.4. Retinal Migren

Uluslararası başağrısı topluluğunun son sınıflandırmasında retinal migren, en az iki tipik migren başağrısıyla birlikte tekrarlayan skotom, sentilasyon ve körlük gibi monoküler görme bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Auralı migren kriterlerini karşılar. Retinal migren geçici monoküler görme kaybının çok nadir görülen bir nedenidir. Nöro-oftalmolojik muayene normal olmalıdır. Diğer olası nedenler gerekli tetkiklerle dışlanmalıdır. Özellikle amarozis fugaks nedeni olabilen karotis



4. ÖZEL MİGREN TİPLERİ

arter oklüziv hastalıkları ve temporal arterit dışlanmalıdır. Kanıta dayalı tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle öneriler olgu bildirimleri temelindedir. Migren tedavilerinden propranolol, imipramin, nortriptilin ve verapamil uygulanabilir. Triptanlar, ergotlar ve beta blokerler kullanılmamaktadır (*Chong vd., 2021; Maher & Kingston, 2021*).

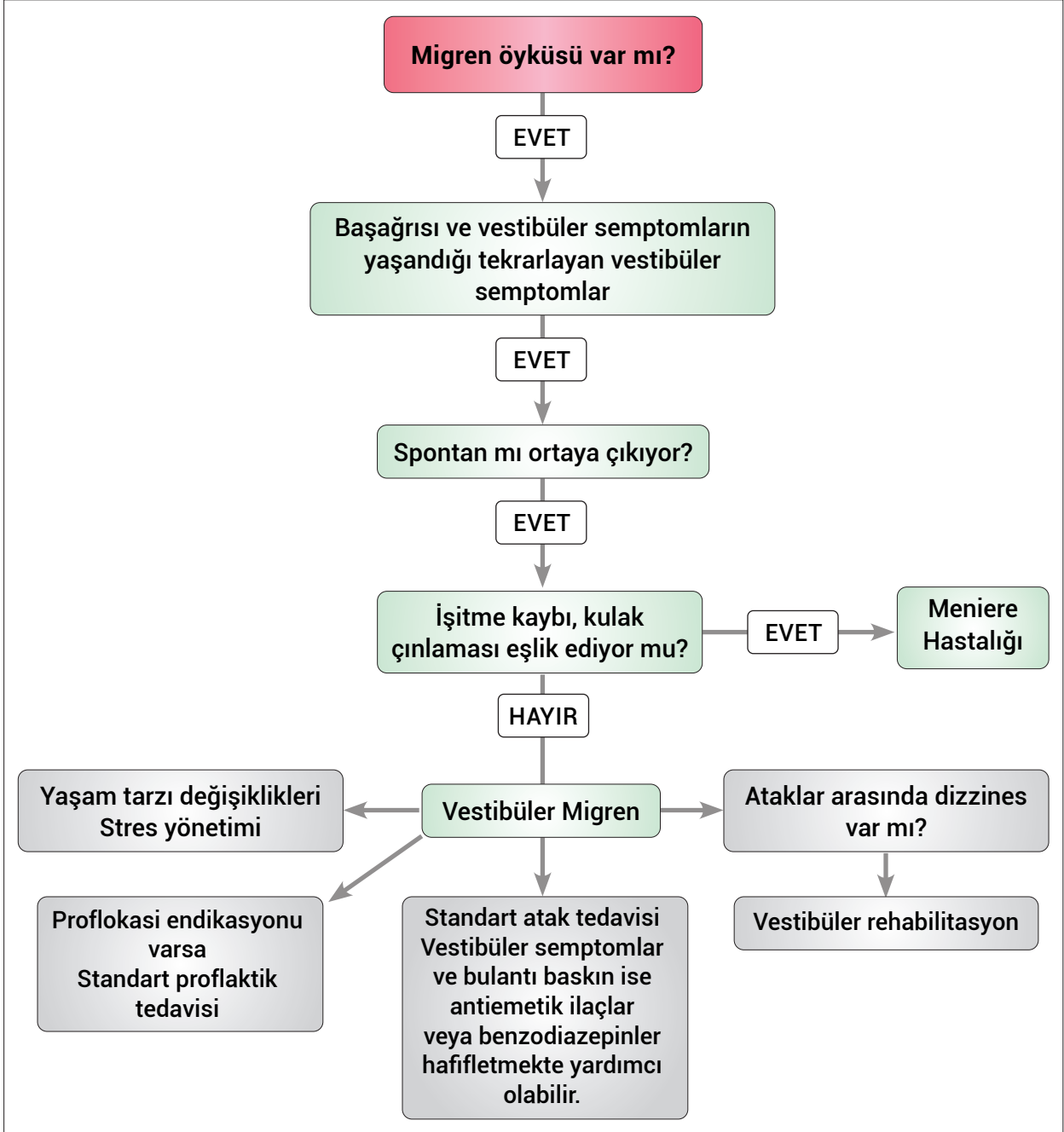
4.5. Vestibüler Migren

Uzun tartışmalardan sonra revize edilmiş ve son sınıflamada ekler bölümünde yer almıştır. Tedaviye yönelik randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Antiemetik ilaçlar veya benzodiazepinler vertigo ve mide bulantısını hafifletmekte yardımcı olabilirler. Zolmitriptan ve almotriptan plasebodan daha üstün bulunmuştur. Rizatriptanla yapılan çok merkezli çalışmanın sonuçları henüz bildirilmemiştir. Profilakside propranolol (40-240 mg/gün), metoprolol (50-200 mg/gün), topiramet (50-100 mg/gün), valproik asit (600-900 mg/gün), flunarizin (5-10 mg/gün), amitriptilin (50-100 mg/gün), pizotifen (1.5-6 mg/gün), asetozolamid (250-750 mg/gün) önerilmektedir (bk. Algoritma 9). Vestibüler migrende baş dönmesi ve dengesizliği baskılayan ilaçların profilaksi tedavisinde yeri bulunmamaktadır (*Villar- Martinez & Goadsby, 2024; von Brevern & Lempert, 2020; Zanandrea vd., 2023; Webster vd., 2023*).



4. ÖZEL MİGREN TİPLERİ

Algoritma 9. Vestibüler Migren





4. ÖZEL MİGREN TİPLERİ

Kaynakça

- Chong, Y. J., Mollan, S. P., Logeswaran, A., Sinclair, A. B., Benjamin, R., & Wakerley, B. R. (2021). Current perspective on retinal migraine. *Vision*, 5(3), 38. <https://doi.org/10.3390/vision5030038>
- Dannenberg, F., Prager, C., Schmidt, F., Tietze, A., Bittigau, P., & Kaindl, A. M. (2020). Intravenous nimodipine treatment for severe episode of ATP1A2 hemiplegic migraine. *Pediatric Neurology*, 112, 71–72. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.07.009>
- Di Stefano, V. D., Rispoli, M. G., Pellegrino, N., Graziosi, A., Rotondo, E., Napoli, C., Pietrobon, D., Brighina, F., & Parisi, P. (2020). Diagnostic and therapeutic aspects of hemiplegic migraine. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91, 764–771. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-322850>
- Maher, M. E., & Kingston, W. (2021). Retinal migraine: Evaluation and management. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 21(7), 35. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01122-1>
- Özdemir, N. & Gökçay, F. (2023). Rare Types of Migraine. In M. Öztürk, B. Dora, & E. K. Orhan (Eds.), *Primary headache disorders* (Vol. 2, pp. 127–136). Baycınartıbbiyayıncılık - Turkish Neurological Society Publications-33. <https://doi.org/10.55697/978-625-98820-5-5>
- Riant, F., Roos, C., Roubertie, A., Barbance, C., Hadjadj, J., Auvin, S., Baille, G., Beltramone, M., Boulanger, C., Cahn, A., & Cata, F. (2022). Hemiplegic migraine associated with PRRT2 variations: A clinical and genetic study. *Neurology*, 98(1), e51–e61. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012947>
- Viana, M., & Afridi, S. (2018). Migraine with prolonged aura: Phenotype and treatment. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 391(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00210-017-1438-4>
- Villar-Martinez, M. D., & Goadsby, P. J. (2024). Vestibular migraine: An update. *Current Opinion in Neurology*, 37(3), 252–263. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001257>
- von Brevern, M., & Lempert, T. (2020). Vestibular migraine: Treatment and prognosis. *Seminars in Neurology*, 40(1), 83–86. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402067>
- Webster, K. E., Dor, A., Galbraith, K., & others. (2023). Pharmacological interventions for acute attacks of vestibular migraine. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4), CD015322. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015322>
- Xu, S.-Y., Li, H.-J., Huang, J., Li, X.-P., & Chang, C.-L. (2021). Migraine with brainstem aura accompanied by disorders of consciousness. *Journal of Pain Research*, 14, 1119–1127. <https://doi.org/10.2147/JPR.S305483>
- Zanandrea, L., Colombo, B., & Filippi, M. (2023). Vestibular migraine therapy: Update and recent literature review. *Audiology Research*, 13, 724–729. <https://doi.org/10.3390/audiolres13050064>



5. ÖZEL DURUMLARDA MİGREN TANI VE TEDAVİSİNİN YÖNETİMİ

5.1. Gebelik Döneminde Migren Tanı ve Tedavisi

Gebelik süresince östrojenin kararlı bir şekilde artıp 3.trimesterde pik yapması, endorfin salınımının artması ve kaslarda relaksasyon nedeniyle genellikle migren baş ağrıları azalır. Migrenli kadınların %4-8'inde ise migren baş ağrıları kötüleşebilir. Aurasız migren tanılı kadınlarda üçüncü trimestere kadar atak sıklığında belirgin azalma, hatta önemli bir kısmında remisyon görülür (*Kvisvik vd., 2011*). İlk migren atağı gebelikte ortaya çıkabilir ve bu, olguların %10'unu oluşturur. Birinci trimesterin sonuna kadar migren ağrılarında gerileme görülmeyen gebelerde 2. ve 3. trimesterde de migren atakları aynı şekilde devam eder. Auralı migrenlilerde atak sıklığında azalma aurasızlara göre daha az oranda görülür. Yeni başlangıçlı auralı migren veya baş ağrısız aura gebeliğin geç dönemlerinde görülebilir. Bu durumun, gebelikte oluşan endotel reaktivitesi ve östrojen/progesteron oranı yüksekliğinin aura eşiğini azaltması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak böyle bir durumda yine de ikincil nedenler dışlanmalıdır (*Mutluay, 2024*). Bazı çalışmalarda migren yakınması olan kadınlar hamilelikte hipertansiyon ve düşük tartılı doğum riski ile ilişkilendirilmişlerdir (*Skajaa vd., 2019*).

Akut atak tedavileri, atak süresini ve şiddetini azaltmayı amaçlar. Gebelikte migren tedavisinde etkin farmakolojik olmayan seçenekler (davranışsal yaklaşımlar gibi) ön plana çıkartılmalı, ilaçlar güvenilir ve minimal etkin dozda kullanılmalıdır. Migren atağı farmakolojik tedavisi parasetamol, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (sadece ikinci trimesterde), opioid/barbitüratlar, triptanlar (sumatriptan) ve sinir bloklarıdır. Amaç, akut atak tedavisinin etkin olması ve fetal gelişim açısından risk potansiyeli taşımamasıdır. Parasetamol/asetaminofen tüm gebelik dönemlerinde analjezik tedavide ilk seçenektir (*Burch, 2019*). Bu ilaçlar COX enzim inhibisyonunu santral sinir sisteminde gerçekleştirirken, NSAİ ilaçlar bu etkiyi periferik yapılarda yapar. NSAİ ilaçlar, birinci trimesterde prostaglandin sentezini inhibe ederek embriyonik implantasyonu engelleyebilmesi ve düşük oranda da olsa nöral tüp defektlerine neden olmaları nedeniyle önerilmezler (*Mutluay, 2024*). Üçüncü trimesterde de duktus arteriosusda erken kapanma ve fetüsün renal fonksiyonunda hasar yapma olasılığı nedeniyle önerilmez. NSAİ ilaçlar gebelikte ikinci trimesterde kullanılabilir. Nöroleptikler dopamin agonistleri olup migrenin akut tedavi ilaçlarına ek olarak kullanılır. Bulantıda metoklopramid gebelikte etkin bir tedavi olup, kullanımı güvenilirdir. Triptanların gebelikte kullanımı ile ilgili farklı sonuçlar olsa da sumatriptanın fetal gelişim açısından genel popülasyondan daha fazla bir risk oluşturmadığı bildirilmiştir (bk. Tablo 9) (*Ephross & Sinclair, 2014; Nezvalová Henriksen vd., 2010*). Bu hastalarda migren tedavisine yanıtızsızlık varsa sekonder nedenlerin mutlak dışlanması gerekir. Sekonder nedenler; gebelik dönemine özgü en sık preeklampsi, eklampsi ve venöz sinüs trombozu tablolarıdır (bk. Algoritma 10) (*Parikh vd., 2020*).

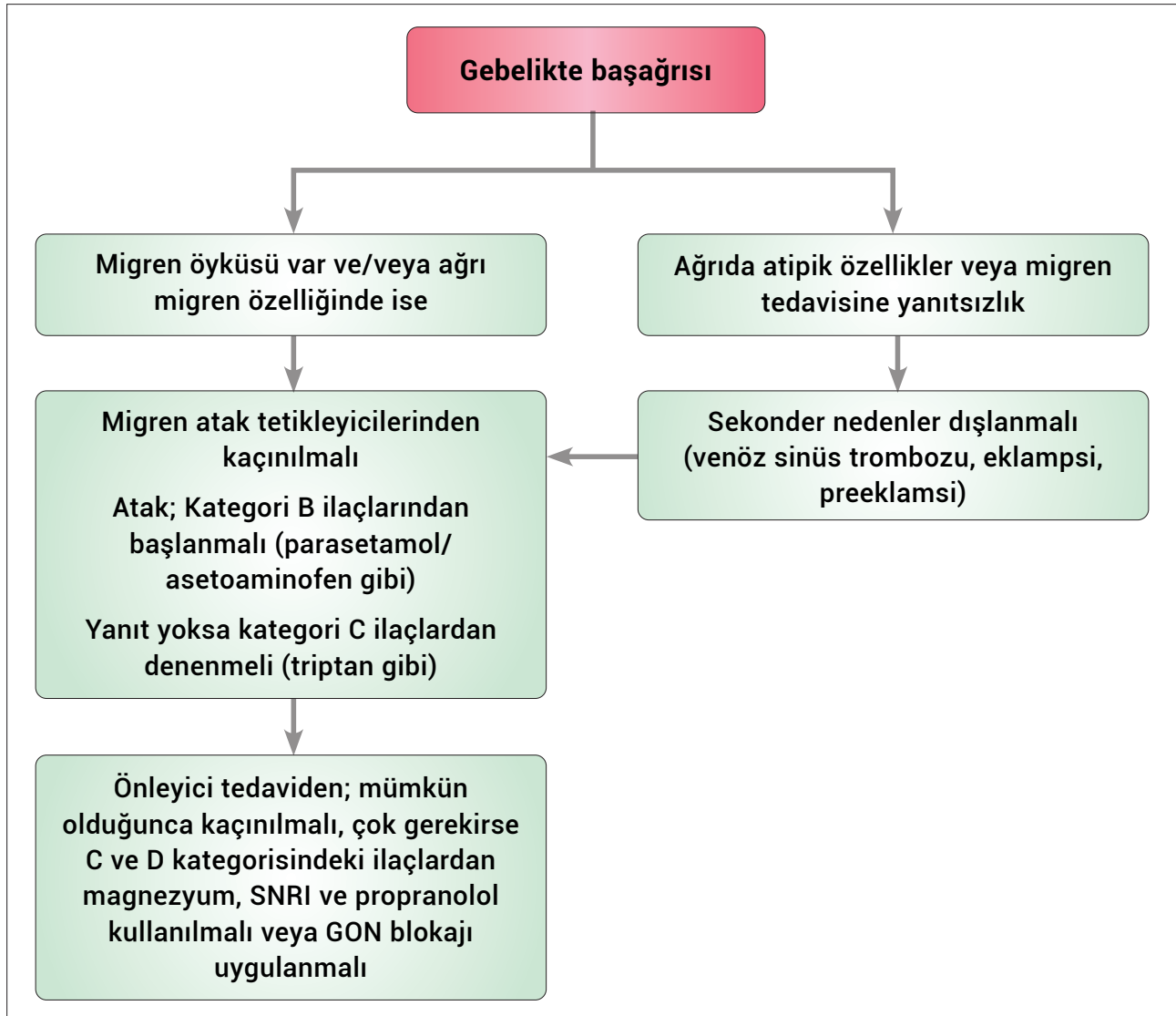


5. ÖZEL DURUMLARDA MİGREN TANI VE TEDAVİSİNİN YÖNETİMİ

Tablo 9. Gebelikte Kullanılan Akut Atak Migren İlaçları

Kategori A	Kategori B	Kategori C	Kategori D	Kategori X
- Yok	- Parasetamol - Asetaminofen - Kafein - Kodein - Hidrokodon - Metoklopramid - Meperidin - Ondansetron	- Triptanlar - Prometazin - Narkotikler - NSAİİ (2. trimester) - Butalbital - Prochlorperazine - Aspirin (1. trimester) - Metokarbamol	- Benzodiazepinler - NSAİİ (1 ve 3. trimesterde) - Aspirin (2. ve 3. trimesterde)	- Dihidroergotamin

Algoritma 10. Migren Tanı ve Tedavi Algoritması – Gebelik





5. ÖZEL DURUMLARDA MİGREN TANI VE TEDAVİSİNİN YÖNETİMİ

Profilaktik tedavilerin pek çoğunun gebelikte kullanımı güvenli değildir. Gebelik planlayan migrenli hastaların tedavilerinin hekimleri tarafından gebelik öncesi planlanarak kesilmesi gerekir. Gebelik süresince atak önleyici tedaviden de mümkün olduğunca kaçınılmalı, gerekirse magnezyum, SNRI, propranolol veya GON blokajı seçenekleri denenmelidir (bk. Tablo 10).

Tablo 10. Gebelikte Kullanılan Profilaktik Migren İlaçları

Kategori A	Kategori B	Kategori C	Kategori D	Kategori X
- Yok	- Yok	- Propranolol - Nadolol - Metoprolol - SSRI (paroksetin dışındakiler) - SNRI - Tizanidine - Baklofen - Amitriptilin	- Magnezyum - Valproik asit - Topiramat - Nortriptilin - İmipramin - Lityum - Paroksetin	- Yok

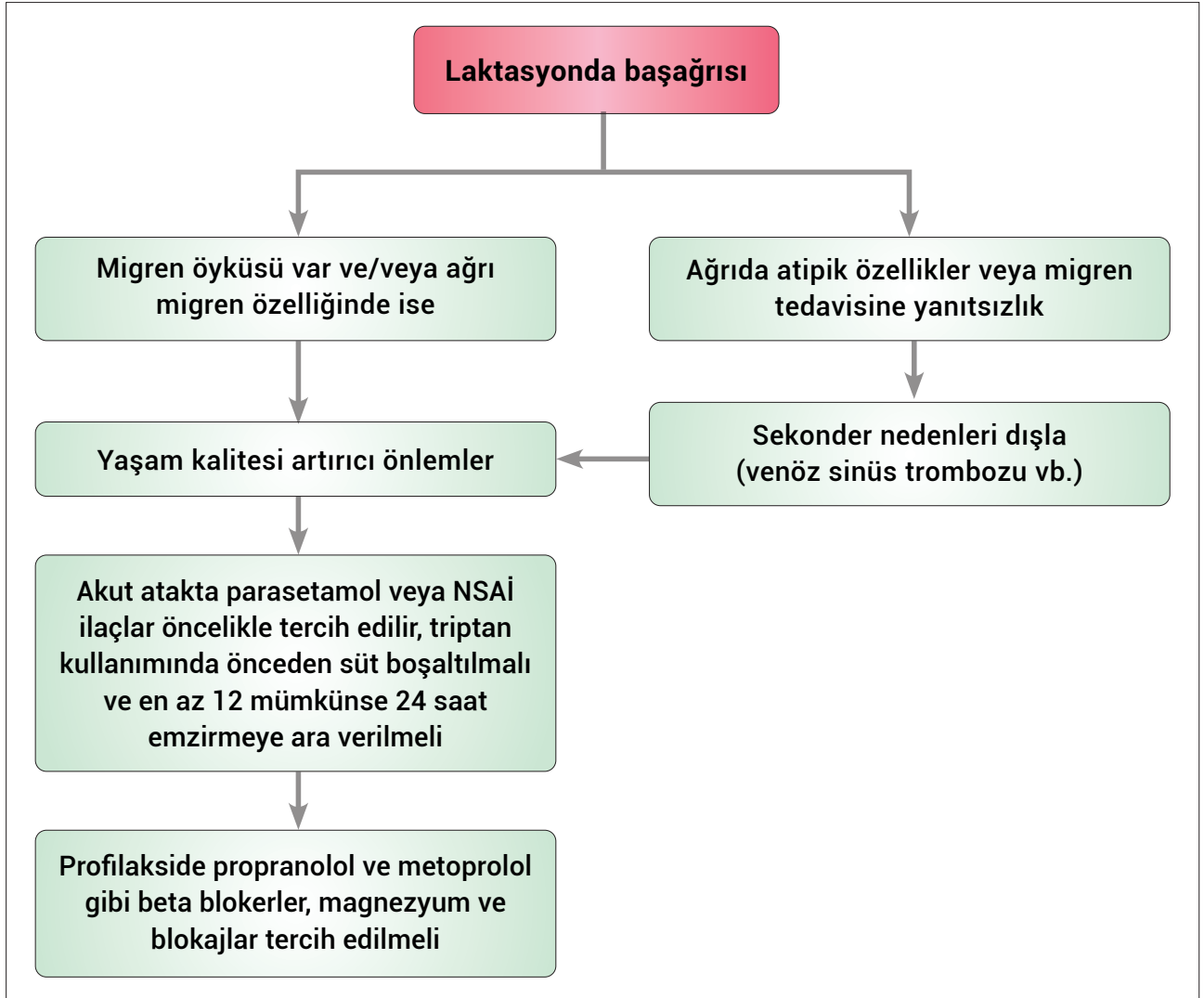
Son yıllarda kullanıma giren monoklonal antikorlar ve gepantlar ile ilgili yeterli sayıda yayın bulunmamaktadır. Halen literatürde yer alan sınırlı sayıda vaka örneklerinde (galcanezumab, erenumab, fremanezumab) belirli maternal toksisiteler, majör doğum kusurları veya kendiliğinden düşük sayılarında artış bildirilmemiştir (*Nosedo vd., 2021; Rayhill vd., 2022*). Bildirilen nispeten sınırlı sayıda advers ilaç reaksiyonu ve uzun vadeli güvenlik verilerinin eksikliği nedeniyle, bu ilaçlara maruz kalan hamile ve emziren kadınlarda sürekli gözetim gereklidir. Şu an için bu ilaçların kanıt düzeyleri gebelikte kullanım için halen yeterli değildir.



5.2. Laktasyon Döneminde Migren Tanı ve Tedavisi

Laktasyon dönemi migren tanı ve tedavi Algoritma 11'de verilmektedir.

Algoritma 11. Migren Tanı ve Tedavi Algoritması – Laktasyon



Gebelik sonlandıktan sonra östrojenin ani düşmesi nedeniyle ilk haftada migren atakları geri döner (Kvisvik vd., 2011). Doğum sonrası uyku düzensizlikleri, lohusalık dönemi depresyonu, yaşam kalitesinde bozulma da migren ataklarının artmasında rolü olan faktörlerdir. Öncelikle ilaç tedavisinden önce yaşam kalitesini artırıcı önlemler alınmalı, atak tedavisinde parasetamol ve NSAİ tercih edilmelidir (Parikh vd., 2020). Metoklopramid ve asetil salisilik asit kullanımında SSS yan etkileri ve trombosit fonksiyon bozukluğuna dikkat etmek gerekir. Triptan kullanımı gerektiğinde; triptanların 8 saatte süttten atıldıkları göz önünde tutularak sütün boşaltılması ve emzirmeye en az 12 hatta mümkünse 24 saat ara verilmesi uygundur. Triptanların kullanımı sonrası ağırlı ve yanan meme uçları ve göğüs ağrısı süt veren anneler tarafından bildirilmiştir (Conjin vd., 2024). Profilaktik tedavide beta blokerler (metoprolol/propranolol) magnezyum ve riboflavin en uygun tedavilerdir (bk.



5. ÖZEL DURUMLARDA MİGREN TANI VE TEDAVİSİNİN YÖNETİMİ

Tablo 11). Postpartum akut başlangıçlı baş ağrısı olan kadınlarda da sekonder baş ağrısı nedenleri mutlaka değerlendirilmelidir (*Parikh vd., 2020*). Son yıllarda kullanıma giren monoklonal antikorlar ve gepantlar ile ilgili yeterli yayın yoktur. Sınırlı sayıda vaka örneklerinden oluşan çalışmalarda bu ajanların süte geçiş miktarı az olarak saptanmıştır. Bu da büyük molekül olmalarına veya küçük moleküllerin ise proteine yüksek affiniteleri ile açıklanmaya çalışılmıştır (*Nosedá vd., 2021*). Şu an için bu ilaçların kanıt düzeyi laktasyonda kullanımları için halen yeterli değildir.

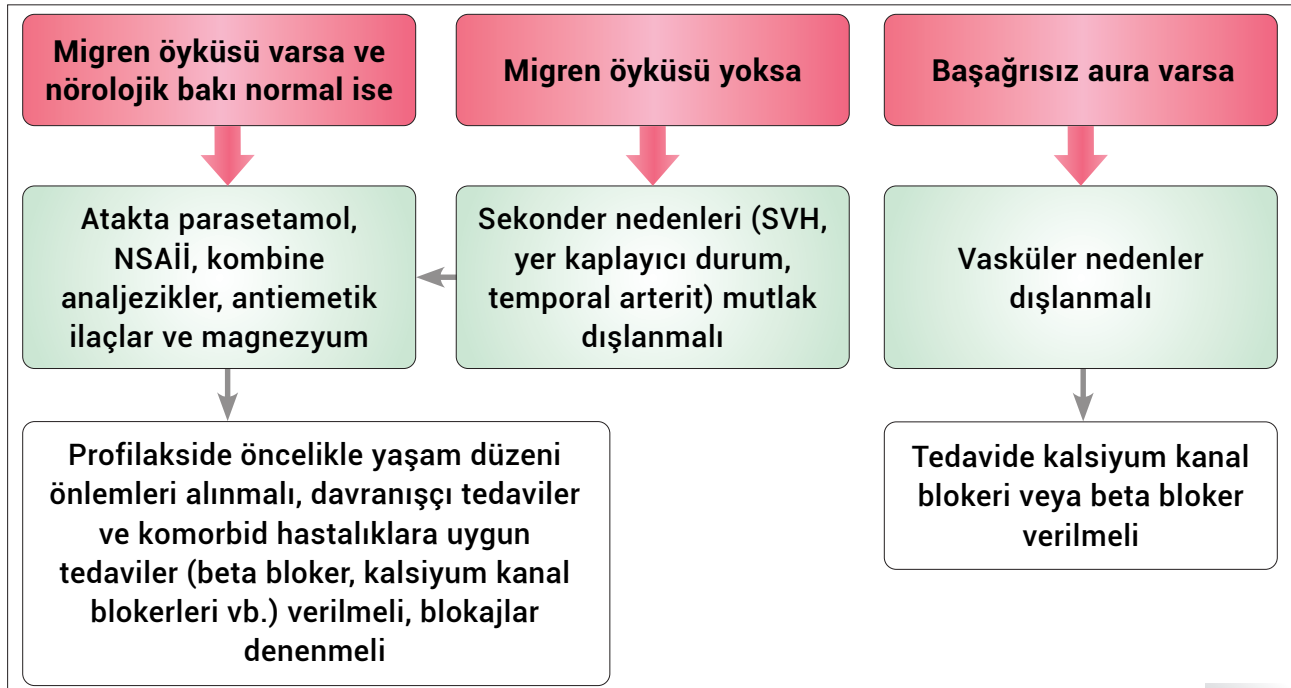
Tablo 11. Laktasyonda Önerilen Migren İlaçları

Atak Döneminde	Profilaktik Tedavide
Parasetamol	Propranolol
NSAİİ	Metaprolool
Triptanlar belli kurallarla	Riboflavin
Blokajlar belli kurallarla	Magnezyum
	Blokajlar

5.3. Migren Tanı ve Tedavi - Yaşlılık

Migren bazen yaşam boyu süren bir hastalıktır ancak genellikle ileri yaşlarda baş ağrısı atak sıklığı azalır. Baş ağrıları yaşlılıkta (60 yaş ve üzeri) sekonder baş ağrıları lehine artar. Bu nedenle migren tanısı açısından dikkatli olunmalıdır. Öyküde geçmişte migren özelliğinde baş ağrısı varlığı sorgulanmalı, eğer yeni başlangıçlı baş ağrısı söz konusu ise öncelikle sekonder nedenler (serebrovasküler hastalıklar, serebral yer kaplayan oluşum, temporal arterit gibi) dışlanmalıdır (bk. Algoritma 12) (*Peker vd., 2023; Kaniecki & Levin, 2019*).

Algoritma 12. Migren Tanı ve Tedavi Algoritması – Yaşlılık





5. ÖZEL DURUMLARDA MİGREN TANI VE TEDAVİSİNİN YÖNETİMİ

Migren ender de olsa bazı hastalarda 50 yaşından sonra ilk kez ortaya çıkabilir. İleri yaş migren eşlikçileri olarak tanımlanan ve çoğu kez baş ağrısının eşlik etmediği migren aura özellikleri (geçici görme kaybı, motor, duysal semptomlar ve beyin sapı bulguları) varsa ileri incelemelerle geçici iskemik ataktan mutlak ayırt edilmeli, kuşkulu durumlarda akut migren atak tedavisinde vazokonstriksiyon yapma özelliği olan ergotamin ve triptan gibi ilaçlardan kaçınılmalıdır. İleri yaş grubunda komorbid hastalık olasılığı yüksek olması nedeniyle akut ve profilaktik tedavide bu hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (*Peker vd., 2023*). Akut atakta parasetamol ve non-steroid antiinflamatuvarlar, kombine analjezikler, antiemetik ilaçlar ve magnezyum sülfat (iv 2 gm 10 dakika gidecek şekilde) kullanılabilirken, profilaksiste eşlik eden hastalıklara, kontrendikasyon durumlarına ve mevcut tedavilere uygun olarak beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, antiepileptikler ve antidepresanlar uygulanmalıdır. Düzenli uyku, fiziksel aktivite, migren atak tetikleyicilerinden kaçınmak, stresle baş edebilmek için davranışçı yaklaşımlar da ileri yaş migren hastalarının tümüne önerilmelidir. Diet özellikleri ve yeme alışkanlıklarının migren tetikleyici olması nedeniyle beslenme alışkanlıkları da migren profilaksisinde ana hedeflerden olmalıdır. Ketojenik dietle ilişkili çalışmalar olsa da standardize değildir ve kanıtı yetersizdir.

GON ve SON blokları hem atak hem de profilaktik tedavide düşünülmelidir (*Altamura vd., 2023*). Ultrasonografi eşliğinde stellat ganglion blokları yaşlı hastalarda baş ağrısı şiddetini, sıklığını ve süresini azaltabilir. Ek tıbbi tedaviye gereksinimi ortadan kaldırabilir. Güvenli etkin bir tedavi olarak değerlendirilebilir (*Yu vd., 2023*).

Anti-CGRP monoklonal antikorlardan galcanezumab, erenumab, fremanezumab kullanımını içeren altı aylık ve bir yıllık iki çalışmada yaş ve komorbid hastalık ile yan etkilerde bir farklılık bulunmamış olup kan basıncında da anlamlı yükseklik saptanmamıştır (*Muñoz-Vendrell vd., 2023; Mascarell vd., 2024*). 65 yaş üzeri için yeterli veri yoktur, şu an için uygun endikasyonlarla 65 yaş altı profilaksiste kullanılabilir.



Kaynakça

- Altamura, C., Ornello, R., Ahmed, F., Negro, A., Miscio, A.M., Santoro, A., Alpuente, A., Russo, A., Silvestro, M., Cevoli, S., Brunelli, N., Grazzi, L., Baraldi, C., Guerzoni, S., Andreou, A.P., Lambru, G., Frattale, I., Kamm, K., Ruscheweyh, R.,.....& Vernieri, F.(2023). Onabotulinumtoxin A in elderly patients with chronic migraine: insights from a real-life European multicenter study. *J Neurol.*, 270(2):986-994. doi:10.1007/s00415-022-11457-5
- Burch, R. (2019). Headache in Pregnancy and the Puerperium. *Neurologic Clinics*, 37(1),31-51. doi: 10.1016/j.ncl.2018.09.004.
- Conijn, M., Maas, V., van Tuyl, M., Ceulemans, M., Hendriks, J., van Hunsel, F., & Annerose van der Mijle, A. (2024). Breastfeeding-related adverse drug reactions of triptans: A descriptive analysis using four pharmacovigilance databases. *Breastfeed Med*, 19, 645-51. <https://doi.org/10.1089/bfm.2024.0022>
- Ephross, S.A., & Sinclair, S.M.(2014). Final Results From the 16 Year Sumatriptan, Naratriptan, and Treximet Pregnancy Registry. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 54(7), 1158-1172. doi: 10.1111/head.12375.
- Kaniecki, R.G., & Levin, A.D.(2019). Headache in the elderly. Aminoff JM, Boller F, Swabb DF. (eds) In: *Handbook of Clinic Neurolog*, 511-528. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00028-5
- Kvisvik, E.V., Stovner, L.J., Helde, G., Bovim, G., & Linde, M.(2011). Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *Headache: The journal of headache and pain*, 12(4), 443-451. doi: 10.1007/s10194-011-0329-1
- Mascarella, D., Andrin, G., Baraldi, C., Altamura, C., Favoni, V., Lo Castro, F., Pierangeli, G., Vernieri, F., Guerzoni, S., & Cevoli, S.(2024). Blood pressure monitoring in elderly migraineurs starting an anti-CGRP monoclonal antibody: a real-world prospective study. *Neurological Sciences*, 45, 5365-5373. doi.org/10.1007/s10072-024-07567-9
- Mutluay B. Migraine in pregnancy. (2023).In Öztürk, M., Dora, B., Kocasoy- Orhan, E. (Eds)ç *Primary Headache Disorders*.231-236.Bayçınar Yayınevi
- Muñoz-Vendrell, A., Campoy, S., Caronna, E., Alpuente, A., Torres-Ferrus, A., Castellano, C.,N., Olivier, M., Campdelacreu, J., Prat, J., Muñiz, J.,C., Martínez, F.M., Mínguez-Olaondo, A., Salgado, M.,R., Lasaosa, S.S., Navarro Pérez, M.P., Morollón, N.A.L., Sánchez, L.M.C., García-Sánchez, S.M., García-Ull, J.,..... &Huerta-Villanueva, M.Effectiveness and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients over 65 years: a real-life multicentre analysis of 162 patients. *Headache Pain*, 2023; 2,24(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01585-2>
- Nezvalová Henriksen, K.S., Spigset, O., & Nordeng, H.(2010). Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *The Journal of Head and Face Pain*, 50(4), 563-575. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01619.x
- Noseda, R., Bedussi, F., Gobbi, C., Zecca, C., & Ceschi, A.(2021). Safety profile of erenumab, galcanezumab and fremanezumab in pregnancy and lactation: Analysis of the WHO pharmaco vigilance database. *Cephalalgia*, 41(7), 789-798. <https://doi.org/10.1177/0333102420983292>.
- Parikh, S.K., Delbono, V.M., & Silberstein, S.,B. (2020). *Progress in Brain Research*. Managing migraine in pregnancy and breast-feeding, 255, 275-309. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.07.011.
- Peker, I., Altunkaynak, Y., Tasdemir, N. Primary headache disorders in elderly. (2023).In Öztürk, M., Dora, B., Kocasoy- Orhan, E. (Eds)ç *Primary Headache Disorders*, 469-477 .Bayçınar Yayınevi
- Rayhill, M., (2022). Headache in Pregnancy and Lactation. *Continuum Neurology of Pregnancy* 28(1): 72-92. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001070>
- Skajaa, N.S., Spelzigetti, S.K., Xue, F., Soresen, H.,T., Ehrenstein, V., Eisele, O., & Adelborg, K.(2019). Pregnancy, birth, neonatal, and postnatal neurological outcomes after pregnancy with migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 59(6),. 869-879. doi: 10.1111/head.13536.
- Yu, B., Hou, S., Xing, Y., Jia, Z., & Luo, F.(2023). Ultrasound guided stellate ganglion block for the treatment of migraine in elderly patients: A retrospective and observational study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*,.63(6):763-770. doi:10.1111/head.14537



6. ÇOCUK VE ERGENDE MİGREN

6.1. Giriş

Migren çocukluk çağında en sık görülen akut epizodik baş ağrısıdır. Tipik olarak tekrarlayan orta şiddetli baş ağrısı ile karakterizedir, tedavi edilmediğinde 1-72 saat sürer, zonklayıcı özelliktedir ve fiziksel aktivite ile kötüleşir (sınıflamada ağrının minimum süresi 2 saat verilmiştir). Bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi olabilir. Çocuklarda, ergenlere göre baş ağrısı süresi daha kısa olur ve yaşla birlikte artış gösterir. Erişkinlerde genellikle tek taraflı olsa da çocuklarda sıklıkla bifrontal ve bitemporal olur. Yaklaşık %10'unda görsel, duyuşal, motor, retinal (skotom, ışık kırılması) ve konuşma ile ilgili semptomları içeren aura görülebilir. Ayrıca migren ile ilişkili çocukluk çağı peryodik sendromları, benign pozisyonel vertigo, siklik kusma, abdominal migren ve kolik gibi epizodik semptomlar gözlenebilir (*Bıçakcı vd., 2018; Onofri vd., 2023*).

6.2. Klinik Değerlendirme

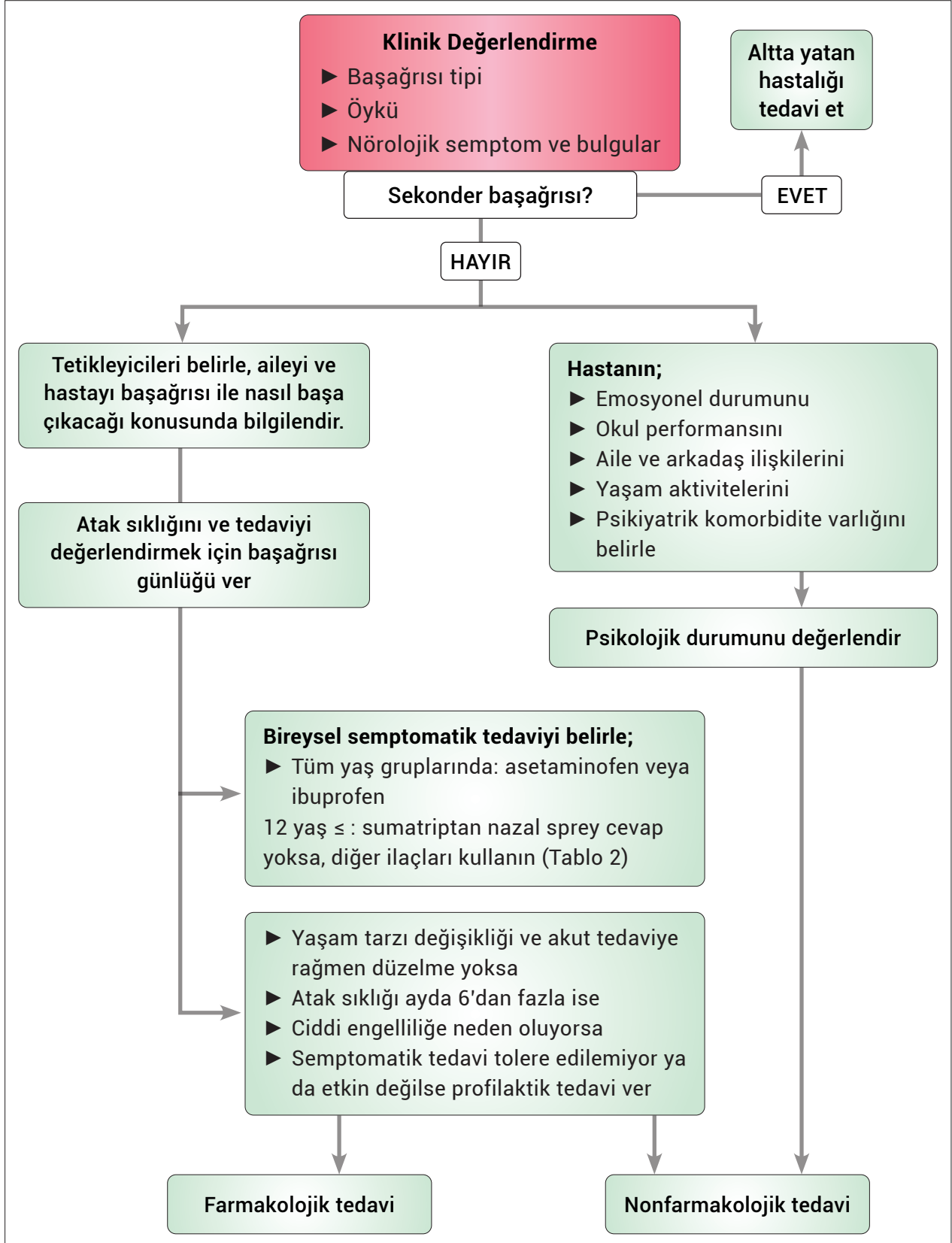
Küçük çocuklar, daha büyük çocuklara ve ergenlere göre ağrıyı farklı şekillerde ifade edebilirler. Bazen, ağlayarak ya da farklı nörolojik belirtiler vererek de ağrıyı dışarı yansıtan çocuklar, ebeveynleri tarafından fark edilemeyebilirler. Bu çocuklarda baş ağrısı; depresyon, davranış problemleri, uyku düzensizliği, çocuğun yeme içme alışkanlığında değişiklik, karın ağrısı, baş dönmesi veya nörolojik fonksiyonlarda aksama ile de kendini gösterebilir. Daha büyük çocuklar ise ağrıyı algılayabilir, ifade edebilir ve lokalize edebilirler. Çocuklarda bu şekilde farklı yaşlarda ortaya çıkan değişken semptomlar, standart ICHD-3 kriterlerine göre tanı koymayı güçleştirebilir. Baş ağrısı değerlendirilirken; başlangıç yaşı, şekli, frekansı, atak süresi, lokalizasyonu, karakteri, kötüleştiren faktörler, eşlik eden semptomlar ve aile öyküsü ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır (bk. Algoritma 13) (*Bıçakcı vd., 2018; IHS,2018*).

Her bir birey ayrı değerlendirilmeli ve tedavi planlanması aşamasında nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavi seçenekleri, komorbid sorunlar göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Çocuklarda farmakolojik tedavide kullanılacak ajanlar konusundaki bilgi kısıtlı olup, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış az sayıda seçenek vardır (*Bıçakcı vd., 2018; IHS,2018*).



6. ÇOCUK VE ERGENDE MİGREN

Algoritma 13. Migren Tanı ve Tedavi - Çocuk ve Ergen



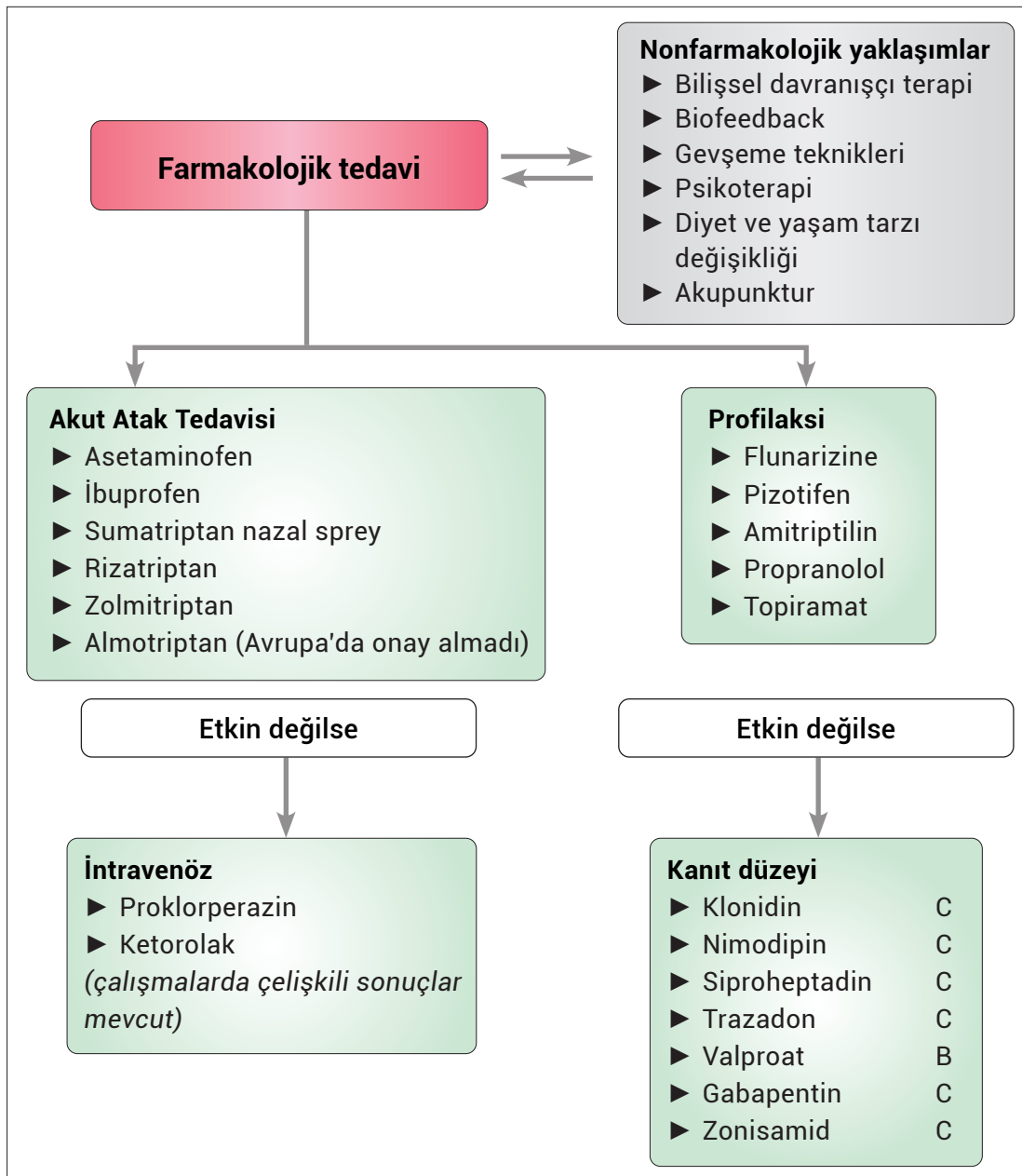


6. ÇOCUK VE ERGENDE MİGREN

6.2.1. Atak Tedavisi

Atak tedavisi, nüks olmadan hızlı cevap almayı hedeflemektedir. Ancak semptomatik tedavide dikkat edilmesi gereken bazı hususlar vardır. Pek çok olguda ağrı süresi 1 saat civarındadır. Böyle durumlarda atak tedavisine gereksinim ve uygulanan ilaçların etkisinin başlama süresi dikkatle değerlendirilmelidir. Hasta uygun dozda ilaç almalı ve ilaç aşırı kullanımı açısından dikkatli olmalıdır. Etkinin maksimum olması için ağrıyı takiben kısa süre içinde ilaç almalıdır. Akut tedavide kullanılan asetaminofen, ibuprofen, rizatriptan, zolmitriptan ve sumatriptan nazal sprey en çok üzerine çalışma yapılmış olan ajanlar olup, diğer triptanlar ve proklorperazin hakkında yeterli çalışma yoktur (bk. Algoritma 14) (Onofri vd., 2023, Loh vd., 2022).

Algoritma 14. Migren Tedavi Algoritması - Çocuk ve Ergen





6.2.2. Profilaktik Tedavi

Profilaktik tedavi, yaşam tarzı değişiklikleri ve nonfarmakolojik tedavilerin tek başına etkin olmadığı durumlarda düşünülmelidir. Atak tedavisine dirençli olgularda, komplike auralı migren atakları geçiren çocuklarda, ağrı nedeniyle işlevselliği bozulan çocuklarda ve ayda 3-4 kez işlevselliği bozacak şekilde atak yaşayan çocuklarda profilaksi başlanmalıdır. Temel prensip tedavinin düşük dozda başlanması ve etkin olan en düşük dozda kalmasıdır. Tedavi süresi en az 4 ay olup, bu süre zarfında yan etkiler takip edilmelidir. Profilaktik tedavi seçeneklerinden migrende randomize kontrollü çalışması olan az sayıda ajan olup etkinliği en yüksek olanlar; flunarizin, propranolol, topiramet ve amitriptilindir. Bu ajanlara kıyasla, valproat, trazadon, levetirasetam, gabapentin ve zonisamid daha az etkin gözükmeyle birlikte yeterli çalışma yoktur ve daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (bk. Algoritma 14) (*Onfri vd., 2023; Loh vd., 2022*).



6. ÇOCUK VE ERGENDE MİGREN

Kaynakça

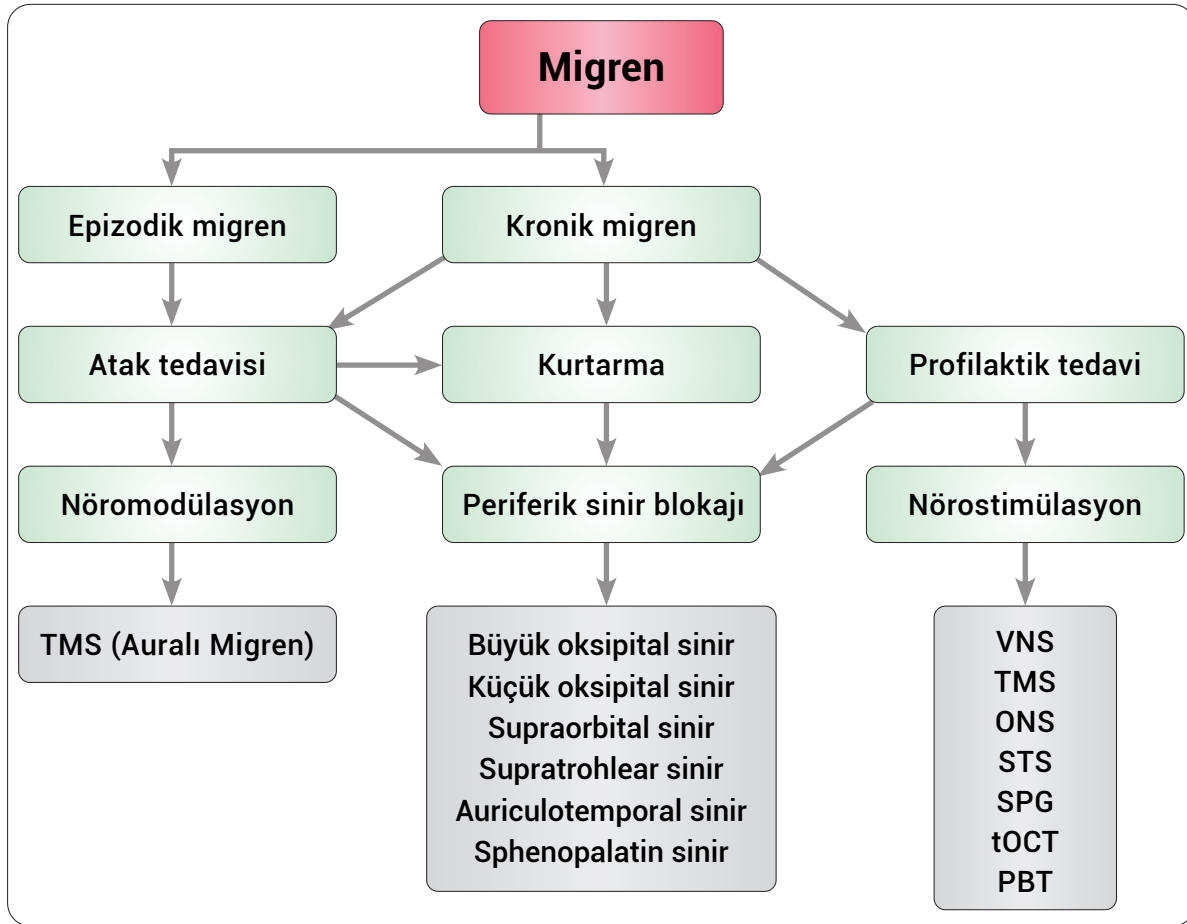
- Bıçakçı, Ş., Öztürk, M., Üçler, S., Karlı, N., & Siva, A. (2018). *Başağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar*. Galenos Yayınevi, İstanbul.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia*, 38, 1–211. doi: 10.1177/0333102417738202.
- Loh, N.R., Whitehouse, W.P., & Howells, R, (2022). What is new in migraine management in children and young people? *Arch Dis Child*. 107(12):1067-1072. doi:10.1136/archdischild-2021-322373
- Onofri, A., Pensato, U., & Rosignoli, C., *Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis* (2023). *J Headache Pain*, 14, 24(1):8. doi.:10.1186/s10194-023-01541-0



7. MİGRENDE GİRİŞİMSEL İŞLEMLER

Özellikle kronik migren olgularında tedavi zorlukları ile çok sık karşılaşılmakta ve bu olgularda tedavi seçenekleri arasında girişimsel teknikler kullanılabilmektedir. Girişimsel yöntemler akut ve önleyici amaçla kullanılabilmektedir. Kullanılan girişimsel yöntemler; büyük ve küçük oksipital sinir, supraorbital, supratroklear sinir, aurikulotemporal sinir blokları, sfenopalatin ganglion blokları şeklinde özetlenebilir (bk. Algoritma 15) (Aguilar vd.,2022; Ivengor, 2019; Zobdeh, 2021).

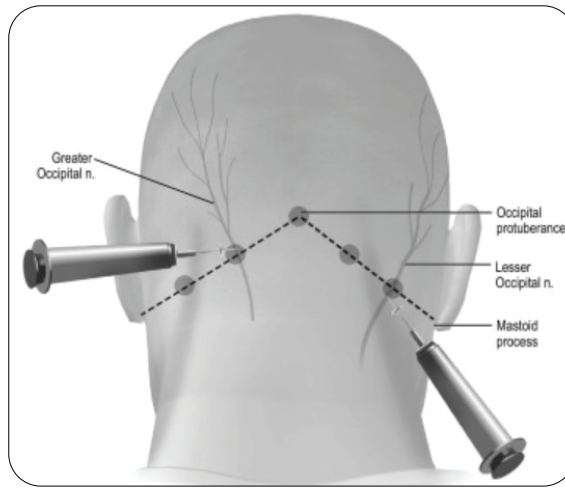
Algoritma 15. Migrende Tedavi Algoritması-Girişimsel



7.1. Büyük Oksipital Sinir Blokajı Tekniği (GON)

Migrende özellikle de kronik migrende lokal anestetikler ile GON blokajı yararlı tedavi seçeneklerinden birisi olabilir. Protuberentia oksipitalis eksterna ile mastoid arasında çizilen hayali hattın 1/3 medialinde oksipital arterin palpasyonundan sonra onun medialine 23G insulin enjektörü ile 1.5 ml %0.5 bupivakaine ve 1 ml saline karışımı periosta kadar iğne itildikten sonra 1 mm geri çekilerek negatif aspirasyon ile damarda olmadığı tespit edildikten sonra tek kadranda yapılabilir (bk. Şekil 2). Bu işlem yapıldıktan sonra oluşan cilt altı volüm bası ile difüzyona uğrayacaktır. Hamilelerde

lidokain tercih edilmelidir. Kortikosteroidlerin eklenmesinin yararı gösterilememiştir. Tek taraflı blokaj yeterlidir. İki taraflı blokajın ek katkısı gösterilmemiştir. Başlangıçta haftalık 4 kez sonra aylık yapılması etkinliği artırmaktadır. Etkinliği önceden gösteren belirteç bulunamamıştır. Enjeksiyon sonrası blokajın etkinliği araştırılmalı hipoestezi ya da parestezi bulunmaz ise tekrarlanmalıdır. Sinirde anatomik varyasyon olabilir. Bu durumlarda USG eşliğinde yapılması önerilir. Güvenli bir yöntem olsa da yazılı onam alınması ve acil resusitasyon olanağı her zaman hazır olmalıdır. Hastaya ve hastalığın seyrine göre blokajları uyarlamak gerekebilir (Ozge vd., 2019; Çevik vd., 2022; Strand vd., 2022; Stern vd., 2022).



Şekil 2. GON Blokajı

Yan Etkileri ve Komplikasyonları

Enjeksiyon yeri enfeksiyonu, hematoma, vertigo, bulantı, nadiren kardiyak aritmi, epilepsi nöbeti, solunum baskılanması lokal anestetiğe hipersensitivite reaksiyonu sayılabilir (Çevik vd., 2022).

7.2. Migrende Büyük Oksipital Sinir Dışında Blokaj Uygulanan Diğer Periferik Sinirler

7.2.1. Küçük Oksipital Sinir (LON)

- ▶ İkinci servikal sinirin dalı,
- ▶ Lokalizasyonu protuberentia oksipitalis eksterna ile mastoid arasında çizilen hayali hattın 1/3 lateralinde,
- ▶ LON bloğu genellikle başın lateral kısmında hassasiyeti olan migrenlilerde GON bloğu ile birlikte önerilmekte,
- ▶ Enjeksiyon volümü: 1-2 ml,
- ▶ GON blokajı yan etkileri ve kontrendikasyonları geçerlidir (Çevik vd., 2022).



7. MİGRENDE GİRİŞİMSEL İŞLEMLER

7.2.2. Aurikulotemporal Sinir

- ▶ Trigeminal sinirin mandibular bölümünün bir dalı,
- ▶ Parotis bezinin üstünde ve temporomadibuler bileşkenin arkasında,
- ▶ Temporomandibuler bileşke sensoryel inervasyonu,
- ▶ Blok, zigomanın posterior kısmının superioruna ve kulağın anterioruna bupivakain veya lidokain enjekte edilerek gerçekleştirilir,
- ▶ Enjeksiyon volümü: 2-3 ml (Çevik vd., 2022).

7.2.3. Supraorbital Sinir

- ▶ Migrende alın gözkapağı bölgesindeki ağrılar için kullanılmaktadır,
- ▶ Oftalmik sinirin dalı frontal sinirin terminal dalından daha büyük olanıdır,
- ▶ Supraorbital aralıkta seyreder,
- ▶ Blok, parmakla palpe edilen supraorbital çentik referans alınarak, orbita üstünde supraorbital foramenin 1 cm kadar medialinden yapılır (enjeksiyon foramene girmekten kaçınılmalıdır.),
- ▶ Enjeksiyon volümü: 0.2-1 ml,
- ▶ Lokal enfeksiyonlar, anestezi maddeye karşı alerji ve anatomik işaretlerin kaybında yapılmaması önerilir.

Yan Etkileri ve Komplikasyonları

Hematom, enfeksiyon, gecikmiş periorbital ekimoz ve kompresyon nöropatisi komplikasyonlarıdır.

7.2.4. Supratrochlear Sinir

- ▶ Frontal sinirin terminal dallarından biridir,
- ▶ Supraorbital sinirin medialinde yer alır,
- ▶ Enjeksiyon volümü: 0.2-1 ml ancak sinire dekompresyonu engellemek için supratrochlear foramene girmemeye dikkat edilmelidir,
- ▶ Diğer girişimsel tedavilerde olduğu gibi lokal enfeksiyonlar, anestezi maddeye karşı alerji ve anatomik işaretlerin kaybında yapılmaması önerilir.

Yan Etkileri ve Komplikasyonları

Hematom, kanama, enfeksiyon, vasküler yapılara enjeksiyon ve kompresyon nöropatisi komplikasyonlarıdır.



7. MİGRENDE GİRİŞİMSSEL İŞLEMLER

7.2.5. İnfraorbital Sinir

- Maksiller sinirin bir dalıdır,
- Blok, hasta düz bir şekilde karşıya baktığında doğrudan pupil hizasında infraorbital foremenden intraoral ya da ekstraoral olarak yapılmaktadır,
- Enjeksiyon volümü: 0.2-1 ml, sinire dekompresyon riski nedeniyle foramene girmekten kaçınılmalıdır,
- Lokal enfeksiyonlar, anestezi maddeye karşı alerji ve anatomik işaretlerin kaybında yapılmaması önerilir..

Yan Etkileri ve Komplikasyonları

Hematom, enfeksiyon, üst dudak ve infra orbital bölgede parestezi, çift görme, fasial arter spazmı ve kompresyon nöropatisi komplikasyonlarıdır.

7.2.6. Mental Sinir

- Mandibular sinirin bir dalı
- Blok, hasta düz bir şekilde karşıya baktığında doğrudan pupil hizasında mental foramenden intraoral ya da ekstraoral olarak yapılmaktadır.
- Enjeksiyon volümü: 0.2-1 ml. Çözelti kompresyondan kaçınmak için foramenin ağzına verilmelidir.
- Lokal enfeksiyonlar, anestezi maddeye karşı alerji ve anatomik işaretlerin kaybında yapılmaması önerilir.

Yan Etkileri ve Komplikasyonları

Enjeksiyon yerinde ağrı, hematom ve ekimoz komplikasyonlarıdır.

7.2.7. Sphenoplatin Ganglion

- Sfenopalatin ganglion (pterygopalatin ganglion), trigeminal sinirle yakından ilişkili bir sinir hücreleri topluluğudur ve hücre gövdeleri ve liflerden oluşan karmaşık bir bölgedir.
- Transnazal teknikte; hasta sırt üstü yatarken, kafası geriye yatırılmış konuma getirilir, daha sonra burun deliğinden burun boşluğunun arkasına pamuklu çubuk veya kateter kullanılarak lokal anestezi madde, 30 dakika boyunca orada tutularak emdirililerek uygulanır. Lokal enfeksiyonlar, hasta reddi, anestezi maddeye karşı alerjide yapılmaması önerilir.

Endikasyonlar

- Palpasyonla ağrılı sinir,
- Büyük oksipital sinir blokajına yanıtız vakalar,



7. MİGRENDE GİRİŞİMSSEL İŞLEMLER

- İlaç yan etkileri,
- Komorbid hastalıklar,
- Hızlı etkinin hedeflendiği vakalar.

Yan Etki ve Komplikasyonlar

Nadir olarak sekonder epistaksis, retroorbital ve lokal hematoma, geçici diplopi ve enfeksiyon yan etkileri görülebilir

Lokal enfeksiyonlar, hasta reddi, anesteziye karşı alerjide yapılmaması önerilir.

**Tüm periferik sinir bloklarında negatif aspirasyon mutlaka yapılmalıdır.*

7.3. Botulinum Toksin Enjeksiyonu

- Olası etki mekanizması: Periferik trigeminal duysal sinir terminallerinden substans P, glutamat A, CGRP inhibisyonu,
- Kronik migren hastalarında endikasyon vardır,
- Uygulama yeri ve dozu: frontal, temporal, oksipital ve servikal bölgeler, 31 nokta, her noktaya 5 ünite (toplam 155 ünite), 3 ay aralıklarla,
- Etkisini değerlendirmek için en az 2 kez uygulanmalıdır,
- Bir yılın sonunda ağrı sıklığı ve şiddetinde azalma gözlenen hastalarda uygulama süreleri uzatılabilir.

Yan Etki ve Kontrendikasyonlar

- Boyun ağrısı, kas güçsüzlüğü, göz kapağında düşüklük,
- Botulinum toksinine karşı alerji, Myastenia Gravis, ALS ve Lambert-Eaton Sendromu, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon, hamilelik ve emzirme, bilinen solunum problemleri, pıhtılaşma bozuklukları ve antiagregan kullanımı varlığında kontrendikedir.



7. MİGRENDE GİRİŞİMSSEL İŞLEMLER

Kaynakça

- Aguilar-Shea, A.L., Membrilla, J.A., Diaz-de-Teran, J.(2022). Migraine review for general practice. *Aten Primaria*, 54(2):102208. doi:10.1016/j.aprim.2021.102208
- Çevik, I.U., İnan, L.E., & Şirin, H. (2022). Kronik Ağrı Tedavisinde Girişimsel Yöntemler. Bayçınar Tıbbi Yayıncılık, Ankara.
- Iyengar, S., Johnson, K.W., Ossipov, M.H., Aurora, S. K.(2019). CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*, 59(5),659-68. doi:10.1111/head.13529.
- Özge, A., Uludüz,D., Karadaş, O., & Bolay, H.(2019). *Peripheral İnterventional Manangement in Hedache*. Springer.
- Strand, N., D'Souza, R.S., Hagedorn, J.M., Pritzlaff, S., Sayed, D., Nomen Azeem, N., Abd-Elsayed, A., Escobar, A., Huntoon, M.A., Lam C.M., & Deer R. T. (2022). Evidence-Based Clinical Guidelines from the American Society of Pain and Neuroscience for the Use of Implantable Peripheral Nerve Stimulation in the Treatment of Chronic Pain. *J Pain Res*, 23,15, 2483-2504. doi:10.2147/JPR.S362204
- Stern, J.I., Chiang, C.C., Kissoon, N.R., &Robertson, C.E. (2022). Narrative review of peripheral nerve blocks for the management of headache. *Headache*. 62(9), 1077-1092. doi:10.1111/head.14385.
- Zobdeh, F., Ben Kraiem, A., Attwood, M.M., Chubarev, V.N., Tarasov, V.V., Schiot H.B.,& Mwinyi, J. (2021). Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. *Br J Pharmacol*, 178(23),4588-4607. doi:10.1111/head.14385.



8. MİGREN TEDAVİSİNDE TARTIŞMALI DURUMLAR

8.1. Migrenin Tedavisi ve Yönetimi: Tartışmalı Tedaviler

Migren, dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen, şiddetli ve tekrarlayan baş ağrılarıyla karakterize kronik bir nörolojik hastalıktır. Global hastalık yükü çalışmasına göre migren, engellilikle geçirilen yıllar açısından dünya genelinde ikinci en büyük engellilik sebebi olarak kabul edilmektedir. Sık görülmesine rağmen, migrenin etkili bir şekilde tedavi edilmesi, doğru teşhis konduktan sonra bile zorlu bir süreçtir (*Ashina vd., 2021*). Araştırmalar, migren hastalarının %80'inin, başta etkinlik eksikliği veya yan etkiler nedeniyle, bir yıl içinde ilaçlarını bıraktığını göstermektedir. Migren tedavisi, hastaların yaşam kalitesini artırmak için kritik öneme sahiptir (*Loder vd., 2013*). Günümüzde migren tedavisinde ilaçlar en yaygın kullanılan yöntem olmakla birlikte, bazı hastalarda güncel tedavilerden farklı nedenlere bağlı yeterli yanıt alamadığında ya da bu yanıt yeterli görülmediği hallerde alternatif tedaviler ve yaklaşımlar gündeme gelmektedir. Bu alternatifler arasında cerrahi yaklaşımlar, akupunktur, kuru iğneleme (intramüsküler stimulasyon) ve fizik tedavi gibi yöntemler yer almaktadır. Ancak bu tedavi seçeneklerinin etkinliği ve güvenliği konusundaki tartışmalar devam etmektedir (*Mathew vd., 2015*).

8.2. Migren Tedavisinde Cerrahi Yaklaşım

Özellikle dirençli kronik migren hastalarında kullanılan ve trigeminal- oksipital sinirlerin ekstrakraniyal dallarının dekompresyonunu veya ekstrakraniyal arterlerin koterizasyonunu içeren girişimsel yöntem migrene cerrahi yaklaşım olarak ileri sürülmektedir. Migren cerrahi yaklaşım üzerine birkaç randomize çalışma yapılmış olsa da bu çalışmaların ciddi metodolojik zayıflıkları bulunmaktadır. Migrenin genetik, nöroenflamasyon, beyin kimyası ve davranışsal yönleri içeren karmaşık bir hastalık olması nedeniyle, basit bir cerrahi müdahalenin tüm bu faktörleri iyileştirmesi olası görülmemektedir. Bu yöntemin uzun vadeli değerini gösteren ikna edici veya kesin bir veri bulunmamaktadır (*Guyuron vd., 2009*). Cerrahi müdahale, geri dönüşü olmayan yan etkilere neden olabilir ve her cerrahide olduğu gibi bazı riskler taşır. Ameliyat sonrası ağrı dirençli hale gelebilir ve cerrahi müdahale yapılan sinirde nöropatik ağrı gelişebilir. Migren hastalarının sinir sistemi aşırı duyarlı olduğundan, ameliyat sonrası komplikasyon yaşama olasılıkları daha yüksek olabilir. Bu yöntem, migren tedavisinde kabul edilen ve uygulanan yöntemler arasında yer almamaktadır (*Mathew vd., 2015; Vincent vd., 2019*). Hiçbir cerrahi teknik, migren tedavi kılavuzlarına dahil edilmemiştir.

8.3. Akupunktur

Akupunktur, geleneksel Çin tıbbının en eski türlerinden biri olup, vücudun belirli noktalarına iğnelerin yerleştirilmesi ve bu iğnelerin elle, elektrikle veya diğer uyarıcılarla manipüle edilmesiyle uygulanır. Etkinliği halen tartışmalı bir konudur ve altta yatan mekanizmalar net değildir.



8. MİGREN TEDAVİSİNDE TARTIŞMALI DURUMLAR

Akupunkturun hipotalamik pituiter-adrenal aks ve endojen opioid sistemi aracılığıyla analjezik bir rol oynayabileceği ve 5-hidroksitriptamin ve β -endorfin gibi nörotransmitterleri uyarabileceği düşünülmektedir. Bu yollardan migren atakları sırasında ağrıyı azaltmak mümkün olabilir, ancak etkinliği kanıtlanmış tedavilerle karşılaştırıldığında bir alternatif olarak görülmemelidir. Ayrıca, akut migren atakları sırasında birçok hastanın evden çıkmak istememesi veya acil serviste eğitilmiş bir akupunkturiste ulaşmanın zor olması gibi klinik uygulamada bazı engeller bulunmaktadır. Akupunktur ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları, tedavi süresi, sıklığı, tutarlılığı ve akupunktur noktası seçimine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (*Lindle vd., 2016*). Üç büyük randomize kontrollü çalışma, akupunkturun plasebo ile karşılaştırıldığında migren atakları üzerinde minimal veya hiç fayda sağlamadığını göstermiştir (*Natbony vd., 2020*). Linde ve ark. tarafından yapılan bir derlemede (2016), 14 çalışmanın havuzlanmış analizi, migrenin önlenmesi için akupunktur ile plasebo arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Buna rağmen, akupunkturun akut ilaçlara ek olarak kullanıldığında epizodik migren hastalarında baş ağrısı sıklığını azaltabileceğini belirlemiştir. 24 haftalık bir randomize klinik çalışmada, akupunkturun plasebo ile karşılaştırıldığında migren günlerinin sayısını ve ağrı şiddetini azalttığı bulunmuştur (*Molsberger, 2012*). Akupunkturun migren tedavisindeki kullanımı hâlâ tartışmalıdır ve bir uzlaşıya varılamamıştır.

8.4. Kuru İğneleme (İntramüsküler Stimulasyon)

Kuru iğneleme, kas tetik noktalarına veya diğer yumuşak dokulara ince bir iğnenin yerleştirildiği bir tedavi seçeneğidir. Akupunktura benzer olsa da, temel fark akupunkturun referans noktalarına uygulanırken, kuru iğnelemenin muayene sonucunda belirlenen tetik noktalarına iğnelerin yerleştirilmesidir (*Paurahmadi vd., 2021*). Kuru iğnelemenin birçok kas-iskelet sistemi hastalığında etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen, migren tedavisinde faydalı olduğu gösterilmemiştir..

Tetik Nokta Enjeksiyonları

Tetik noktalar, motor uç plakalarının anormal depolarizasyonu sonucu oluşur ve nöromüsküler kavşakta aşırı asetilkolin salınımına yol açar. Miyofasiyal bir yapının sürekli aktivasyonu, lokal kasın aşırı kasılmasına, iskemiye, hipoksiye, inflamatuvar maddelerin salınımına ve periferik duyarlılığa neden olur. Aktif tetik noktalarında aljezik proinflamatuvar moleküller (örneğin, substans P, CGRP ve bradikinin) tespit edilmiştir (*Robins vd., 2014*). Trapezius, splenius capitis, levator scapula, temporal ve sternokleidomastoid kaslar, en yaygın tetik noktaların bulunduğu kaslardır. Bu kaslardaki tetik noktalar nedeniyle baş, boyun ve yüzde ağrı ile seyreden miyofasiyal ağrı sendromu gelişebilir. Steroidlerin lokal ve sistemik miyotoksitesisi göz önüne alındığında, tetik nokta enjeksiyonlarında sıklıkla yalnızca anestezipler kullanılır. İşlem için kontrendikasyonlar; enjeksiyon bölgesinde açık yara, lokal veya sistemik enfeksiyon veya alerjik reaksiyon öyküsü olarak sıralanabilir. Birincil baş ağrıları ile miyofasiyal ağrının bir arada bulunması yaygındır ve bu tetik noktalara uygulanan enjeksiyonlar ağrıyı önemli ölçüde azaltır. Çeşitli çalışmalar, migren hastalarında tetik noktaların varlığının ve bu



8. MİGREN TEDAVİSİNDE TARTIŞMALI DURUMLAR

noktalara uygulanan enjeksiyonların ağrı sıklığını ve şiddetini azalttığını göstermiştir (*Molsberger, 2012; Robins, 2021*). Bu nedenle, migren hastaları muayene edilirken başağrısına ek olarak tespit edilen tetik noktalarına enjeksiyon yapılması önerilmektedir.

8.5. Fizik Tedavi

Migren hastalarında kas-iskelet sistemi ağrıları yaygındır. Spinal manipülasyon/mobilizasyonlar, baş/boyun bölgesindeki kas-iskelet sistemi bozukluklarını hedefler (*Bevilaqua vd., 2016*). Migreni olanlarda servikal omurgayı hedef alan manuel terapi uygulamanın gerekçesi, bu hastalarda boyun ağrısı ve perikranial hassasiyetin yaygın olmasıdır (*Espi vd., 2018*). Manuel terapi ve germe manevraları gibi fizik tedavi yöntemlerinin klinik olarak iyileşme sağladığı iddia edilmiştir. Ancak, randomize kontrollü bir çalışma, fizik tedavinin migren ilaçlarına ek bir fayda sağlamadığını ortaya koymuştur (*Fernandez 2016*). Kontrollü çalışmaların meta-analizinde fizik tedavi tekniklerinin migren ataklarının süresini azalttığı, ancak ağrı şiddeti ve atak sıklığı üzerinde etkili olmadığı tespit edilmiştir (*Luedtke vd., 2016*). Chaibi ve ark., spinal manipülasyon ve masajın migren profilaksisinde propranolol ve topiramat kadar etkili olabileceğini belirlemiştir. Ayrıca, suboksipital kasların tedavisi ile birlikte üst trapezius ve sternokleidomastoid kasların tetik noktalarına yönelik manuel terapinin ve germe uygulamalarının migrenin neden olduğu etkileri ve engelliliği azalttığı öne sürülmüştür (*Chaibi vd., 2011*). Sonuç olarak, fizik tedavinin migren üzerindeki etkinliği hala net değildir..

8.6. Hacamat ve Sülük Kullanımı

Hacamatın migren tedavisindeki etkisini araştıran çalışmaların sayısı oldukça sınırlı ve sonuçları yetersiz kalmaktadır. Bilimsel literatürde, hacamatın migren üzerindeki etkilerini destekleyen randomize klinik araştırmalar veya karşılaştırmalı kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalar, subjektif hasta raporlarına dayalı olup, plasebo etkisinin ötesinde hacamatın migren üzerindeki etkinliğini kanıtlanamamaktadır. Migren tedavisinde hacamatın güvenilir bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilmesi için daha kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (*Abdullah vd., 2021; Mohandes vd., 2024*). Bu nedenle hacamat yönteminin migren tedavisinde etkili olduğunu gösteren bilimsel bir veri yoktur.

Migren tedavisinde sülük uygulaması (hirudoterapi) üzerine yapılan bilimsel araştırmalar, bu yöntemin etkinliğini destekleyen yeterli kanıt sunmamaktadır. Sülüklerin, kan akışını artırma ve ağrı kesici etkileri olduğu iddia edilse de bu iddialar genellikle sınırlı ve metodolojik olarak zayıf çalışmalara dayanmaktadır (*Ersoy vd., 2020*). Sülük uygulamasının yan etkileri de dikkate alınmalıdır. Aktaş ve arkadaşları (2018), yayınladıkları vakada sülük tedavisinin nadir yan etkilerinden biri olarak psödolenfoma varlığını rapor etmişlerdir. Bu tür yan etkiler, sülük tedavisinin güvenliğinin sorgulanmasına neden olmaktadır. Migren tedavisinde sülük uygulamasının etkinliği konusunda mevcut bilimsel veriler yetersizdir.



Kaynakça

- Abdulah, D., Mohammedsadiq, H., & Mohammed, A.. (2021). Effectiveness of wet cupping therapy on relieving pain in patients with chronic migraine: an observational study. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 18(3), 569-577. doi.org/10.1515/jcim-2020-0183.
- Aktaş, H., Hamidi, A., Ertugrul, G., & Erol, H. (2018). A case of cutaneous pseudolymphoma induced by medicinal leech application and review of the literature. *Archives of Clinical and Experimental Medicine*, 3(3), 198-200. doi.org/10.25000/acem.434115.
- Ashina M, Buse DC, Ashina H, Pozo-Rosich P, Peres MFP, Lee MJ, Terwindt, G.M., Singh, R.H., Tassorelli, C., Do, T.P., Mitsikostas, D.D., & Dodick, D.W. (2021). Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet*, 397, 1505–18. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32342-4.
- Bevilaqua-Grossi D, Gonçalves MC, Carvalho GF, et al (2016). Additional effects of a physical therapy protocol on headache frequency, pressure pain threshold, and improvement perception in patients with migraine and associated neck pain: a randomised controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 97:866–874. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.12.006.
- Chaibi, A., Tuchin, P.J., & Russell, M.B. (2011). Manual therapies for migraine: A systematic review. *J Headache Pain*, 12, 127–133. doi.org/10.1007/s10194-011-0296-6.
- Ersoy, S., & Benli, A. (2020). Continue or stop applying wet cupping therapy (al-hijamah) in migraine headache: a randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 38, 101065. doi:10.1016/j.ctcp.2019.101065.
- Espí López, G.V., Ruescas-Nicolau, M.A., Nova Redondo, C., Lungenhausen, M., Maier, C., Molsberger, A., Tegenthoff, M., Trampisch, H.J., I Zenz, M., Meinert, R., & GERAC Migraine Study Group (2018). Effect of soft tissue techniques on headache impact, disability, and quality of life in migraine sufferers: a pilot study. *J Altern Complement Med*. 24(11):1099–1107. doi:10.1089/acm.2018.0048.
- Fernández-de-Las-Peñas, C., & Cuadrado, M.L., (2016). Physical therapy for headaches. *Cephalalgia*, 36(12), 1134–1142. doi:10.1177/0333102415596445.
- Guyuron, B., Reed, D., Kriegler, J.S., Davis, J., Pashmini, N., & Amini, S. (2009). A placebo-controlled surgical trial of the treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg*, 124, 461–468. doi:10.1097/PRS.0b013e3181adcf6a.
- Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., Fei, Y., Mehring, M., Vertosick, E.A., Vickers, A., & White A.R. (2016). Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev*, 6, CD001218. doi:10.1002/14651858.CD001218.pub3.
- Loder E, Weizenbaum E, Frishberg B, Silberstein, S., & American Headache Society Choosing Wisely Task Force. (2013). Choosing wisely in headache medicine: the American Headache Society's list of five things physicians and patients should question. *Headache*, 53(10), 1651–1659. doi:10.1111/head.
- Luedtke, K., Allers, A., Schulte, L.H., & May, A. (2016). Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migraine-systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 36, 474–492. doi:10.1177/0333102415597889.
- Mathew, P.G., & Robbins, J.L. (2015). Cranial neuralgia vs entrapment neuropathy decompression better names than migraine trigger site deactivation surgery. *Headache*, 55(5):706–710. doi:10.1111/head.12569.
- Mohandes, B. (2024). Cupping therapy for the treatment of migraine headache: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of Pharmacopuncture*, 27(3), 177–189. doi.org/10.3831/kpi.2024.27.3.177.
- Molsberger, A. (2012). The role of acupuncture in the treatment of migraine. *CMAJ*, 184(4), 391–392. doi: 10.1503/cmaj.112032



8. MİGREN TEDAVİSİNDE TARTIŞMALI DURUMLAR

- Natbony, L.R. & Zhang, N. (2020). Acupuncture for Migraine: a Review of the Data and Clinical Insights. *Curr Pain Headache Rep*, 24(7), 32. doi:10.1007/s11916-020-00864-w.
- Pourahmadi, M., Mohseni-Bandpei, M.A., Keshtkar, A., Koes, B.W., Fernández-De-Las-Peñas, C., Dommerholt, J., & Bahramian, M. (2019). Effectiveness of dry needling for improving pain and disability in adults with tension-type, cervicogenic, or migraine headaches: Protocol for a systematic review. *Chiropr. Man. Ther.* 201,;27:43. doi: 10.1186/s12998-019-0266-7.
- Robbins, M.S. (2021). Clinic-based Procedures for Headache. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 27(3), 732-745. doi.org/10.1212/CON.0000000000000959.
- Robbins, M.S., Kuruvilla, D., Blumenfeld, A., Charleston, L., 4th, Sorrell, M., Robertson, C.E., Grosberg, B.M., Bender, S.D., Napchan U., & Ashkenazi, A. Peripheral Nerve Blocks and Other Interventional Procedures Special Interest Section of the American Headache Society. Trigger point injections for headache disorders: Expert consensus methodology and narrative review. (2014). *Headache*, 2014, 54:1441–1459. doi: 10.1111/head.12442.
- Vincent, A., van Hoogstraten, W.S., Maassen, V.B.D.A., van Rosmalen, J., & Bouwen, B.L.J. (2019). Extracranial Trigger Site Surgery for Migraine: A Systematic Review With Meta-Analysis on Elimination of Headache Symptoms. *Front Neurol*, 10, 89. doi:10.3389/fneur.2019.00089.