

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ACİL SERVİSE MİGREN TİPİ BAŞ AĞRISIYLA BAŞVURAN ERİŞKİN
HASTALARIN TEDAVİSİNDE İNTRAVENÖZ METOKLOPRAMİD İLE
İNTRAVENÖZ METOKLOPRAMİD + İNTRANAZAL LİDOKAİNİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: ÇİFT KÖR RANDOMİZE KLİNİK
ÇALIŞMA**

Dr. Nazire AVCU

Acil Tıp Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN

Etik Onay: 07.01.2014 KOU KAEK 2014/6

2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	4
KISALTMALAR DİZİNİ	5
TABLOLAR DİZİNİ	6
ŞEKİLLER DİZİNİ	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. Tanım	10
2.2. Epidemiyoloji	10
2.3. Patofizyoloji	11
2.4. Migrenin Klinik Evreleri	13
2.4.1. Prodrom Fazı	13
2.4.2. Aura Fazı	13
2.4.3. Baş Ağrısı Fazı	13
2.4.4. Postdrom fazı	13
2.5. Sınıflandırma	14
2.5.1. Aurasız Migren	15
2.5.2. Auralı Migren	15
2.5.2.1. Özgün Auralı Migren	17
2.5.2.1.1. Özgün Auralı ve Baş Ağrısı ile Birlikte Olan Migren	17
2.5.2.1.2. Özgün Auralı ve Baş Ağrısız Migren	17
2.5.2.2. Beyin Sapı ile İlgili Auralı Migren (Baziller Migren)	17
2.5.2.3. Hemiplejik Migren	18
2.5.2.3.1. Ailesel Hemiplejik Migren	19
2.5.2.3.2. Sporadik Hemiplejik Migren	19
2.5.2.4. Retinal Migren	19
2.5.3. Kronik Migren	20
2.5.4. Migren Komplikasyonları	20
2.5.4.1. Migren Statusu	20

2.5.4.2. İnfarktsız Dirençli Aura	20
2.5.4.3. Migrene Bağlı İnfarkt	20
2.5.4.4. Migrenin Tetiklediği Nöbetler	20
2.5.5. Olası Migren	21
2.5.5.1. Olası Aurasız Migren	21
2.5.5.2. Olası Auralı Migren	21
2.5.6. Migrenle İlişkili Olabilecek Epizodik Sendromlar	21
2.6. Tedavi	22
2.6.1. Proflaktik Migren Tedavisi	22
2.6.2. Acil Serviste Migren Tedavisi	23
2.6.2.1. Triptanlar	23
2.6.2.2. Dopamin Reseptör Antagonistleri	24
2.6.2.3. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar	25
2.6.2.4. Ergot Alkaloidleri	26
2.6.2.5. Opioidler	27
2.6.2.6. Diğer İlaçlar	28
2.6.3. Baş Ağrısında İntranazal Tedavi	30
2.6.3.1. İntranazal Lidokain Tedavisi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Araştırma Dizaynı	33
3.2. Araştırma Düzeni ve Populasyonu	33
3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri	33
3.2.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri	33
3.3. Araştırma Protokolü ve Uygulanan Girişimler	34
3.4. Sonlanım Ölçütleri	36
3.5. İstatistiksel Yöntem	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	47
Kısıtlılıklar	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
7. ÖZET	53

8. İNGİLİZCE ÖZET	54
9. EKLER	55
9.1. Olgu Rapor Formu	55
9.2. Etik Kurul Belgesi	57
10. KAYNAKÇA	59

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın her aőamasında yanımnda olan, bilgi ve deneyimlerini paylaőan, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danıőmanım Yrd. Doç. Dr. Nurettin Özgür Doğan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana emek veren, her konuda destek olan hocalarım, Prof. Dr. Murat Pekdemir, Doç. Dr. Serkan Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Elif Yaka'ya,

Her zaman bana destek olan aileme,

Çalıőmam süresince bana yardımcı olan, birlikte çalıőmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve acil servisin diğer çalıőanlarına teşekkür ederim.

Dr. Nazire AVCU

KISALTMALAR DİZİNİ

CGRP: Kalsitonin Gen-Related Peptid

CSD: Cortical Spreading Depression

DHE: Dihidroergotamin

GA: Güven Aralığı

GABA: Gamma-aminobütirik Asit

HT: Hidroksitriptamin

ICHD-3: International Classification Headache Disorders (3rd edition)

IHS: International Headache Society

im: intramusküler

iv: intravenöz

IQR: Interquartile Range (Çeyreklikler Aralığı)

L-ASA: Lisin Asetilsalisilik Asit

NO: Nitrik Oksit

NSAİİ: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç

NRS: Numeric Rating Scale

RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma

SPG: Spheno Palatin Ganglion

VAS: Visual Analog Scale

VRS: Verbal Rating Scale

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. ICHD-3 Migren Sınıflaması	14
Tablo 2. Hastaların demografik verileri, özgeçmiş özellikleri ve vital bulguları	39
Tablo 3. Hastalardaki migren ağrısının özellikleri	40
Tablo 4. Tedavi gruplarının 15. ve 30. dakikalardaki NRS değerlendirmeleri	41
Tablo 5. Tedavi sonrası kurtarıcı ilaç ihtiyacı ve yan etkiler	43
Tablo 6. Araştırmanın sekonder sonlanım noktaları (24-72 saat)	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sfenopalatin ganglionun anatomik yerleşimi	31
Şekil 2. Barre metodu ile intranazal tedavi uygulaması	35
Şekil 3. Araştırma akış şeması	38
Şekil 4. Tedavi öncesi ve sonrası farklı periyotlarda yapılan NRS değerlendirmeleri	42
Şekil 5. Lidokain ve kontrol gruplarının, taburculuk sonrası 24-72 saat aralığında mevcut baş ağrıları dağılımı	45
Şekil 6. 15. dakikadaki tedavi etkinliği ile baş ağrısı başlama süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi	46
Şekil 7. 30. dakikadaki tedavi etkinliği ile baş ağrısı başlama süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Acil servis başvurularının temel nedenlerinden biri baş ağrısıdır. Tüm acil servis başvurularının %2.4'ünü baş ağrıları oluştururken; bunların %34.6'sının migrenle ilişkili olduğu saptanmıştır.¹

Migren önemli düzeyde iş göremezliğe, kayıp iş gününe ve azalmış yaşam kalitesine neden olmaktadır.² Dünya Sağlık Örgütü'ne göre migren, dünya çapında en yaygın görülen medikal problemler ve iş göremezlik nedenleri arasında ön sıralarda gelmektedir.³

Migrende tedavi etkinliğinin en iyi şekilde olması için baş ağrısı veya aura fazının başlangıcında, tedavinin mümkün olan en kısa sürede uygulanması gerekmektedir.⁴ Acil servislere başvuran migren hastalarının çoğu, evde oral formdaki ilaçları almasına rağmen ağrıları gerilemeyen hastalardır.⁵ Migrenin akut fazında olan hastalarda, bulantı kusma yüksek oranlarda görüldüğü için oral formdaki tedaviler tercih edilmez.⁶ Bu kişilerin ağrılarında yeterli derecede azalma sağlayabilmek adına, farklı tedavi yöntemlerinin uygulanması gerekmektedir.⁶ Acil servislere migren için uygulanan bir çok parenteral ajan bulunmaktadır.⁷ 5 hidroksitriptamin (HT) reseptör agonistleri (triptanlar), dopamin reseptör antagonistleri (fenotiazinler, metoklopramid), ergot alkaloidleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve opioidler bunlar arasında sık tercih edilenleridir.⁷

Migrenin etyopatogenezi net değildir ve konuyla ilgili birçok hipotez bulunmaktadır. Bu hipotezlerden birinde de, sphenopalatin ganglionun (SPG) migrenle ilgili nöronal mekanizmalarla ilişkili olduğu öne sürülmektedir.⁸ Bu ganglionun aktivasyonu, parasempatik yolak aracılığıyla serebral vasküler yapılarda vazodilatasyon gerçekleşmekte, bunun da baş ağrısının başlangıç fazında rol aldığı düşünülmektedir.⁸

Intranazal tedavinin; oral tedavilere göre daha hızlı etki gösterme, enjeksiyon ve supozituar yöntemlere göre daha kolay uygulanabilirlik ve ağrının başladığı anda uygulanabilmesi gibi pozitif yönleri bulunmaktadır.⁶ Bu sebeplerden dolayı akut migren atağında kullanılacak etkin bir tedavi şekli olabilme özelliği taşımaktadır.

İntranazal lidokain uygulaması ile SPG blokajı yapılarak bu yolağın engellenmesiyle ağrının önlenebileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır, fakat bu ilaçla ilgili yapılan çalışmaların yetersizliği nedeniyle, kullanımı için yapılan öneri seviyeleri oldukça düşüktür. Bu araştırmanın amacı, intranazal lidokainin acil servise başvuran ve akut migren atağı tanısı konan hastalardaki etkinliğinin ve tedavinin baş ağrısının başlangıç zamanıyla ilişkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Migren orta-şiddetli derecede tarif edilen, tekrarlayıcı, tek ya da çift taraflı, zonklayıcı tarzda, saatler ve günler içinde sonlanan; bulantı, fotofobi ve fonofobinin eşlik ettiği ve rutin fiziksel aktivite ile daha da kötüleşen temel nörolojik bir sendromdur.⁹

2.2. Epidemiyoloji

Migren önemli oranda işgücü kaybına neden olan primer baş ağrısı nedenlerinden biridir.¹⁰ Acil servise tüm başvuruların %2.4'ünü baş ağrıları oluştururken, bunların %34.6'sının migrenle ilişkili olduğu saptanmıştır.¹ Migrenin kadınlarda %18, erkeklerde de %6 oranında görüldüğü ve bu kişilerin %51'inde işgücünde ve okul verimliliğinde azalma gerçekleştiği ortaya konmuştur.¹¹

Çocuklarda kız ve erkeklerde benzer oranlarda görülürken; adolesan ve erişkin yaş grubunda ise kadınlarda görülme oranı 2-3 kat daha fazladır.¹² En sık görüldüğü yaş 25-55 yaş aralığıdır.¹³ Sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda migren sıklığının arttığı görülmektedir.¹⁰

2.3. Patofizyoloji

Migren; santral, periferik sinir sistemi ve intrakranial damarsal yapıların disfonksiyonu ile geliştiği düşünülen kronik nörovasküler bir hastalıktır.¹⁴ Migren patofizyolojisini aydınlatmak adına çalışmalar devam etmektedir. Bunların sonucunda literatürde, bu hastalığın nedeniyle ilgili birden fazla mekanizmanın geçerli olabileceği görüşü ağırlık kazanmaktadır.¹⁵

Vasküler Teori

1938 yılında Graham ve Wolff,¹⁶ yayınladıkları bir makalede arteryel pulsasyonların amplitüdlerinin azaltılmasıyla, baş ağrısı şikayetinin gerilediğini göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada, vazokonstriktör bir ajan olan ergotamin uygulanmasıyla hastalarda baş ağrısının gerilediği gösterilmiştir. Bu çalışma ile auranın vazokonstriksiyonla geliştiği, bunun devamında meydana gelen vazodilatasyonla da baş ağrısının oluştuğu klinik dogması ortaya atılmıştır.¹⁷

Nörovasküler Teori

Bu vasküler teoriden sonra Leao ve ark.ları¹⁸ cortical spreading depression (CSD) fenomenini ortaya koymuştur. Bu dönemde izole vasküler teoriden uzaklaşmış ve nörovasküler teori geliştirilmiştir. CSD'nin kimyasal, elektriksel ve mekanik uyarılarla ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.¹⁷ Bu fenomenin primer olarak aura fazına neden olduğu, devamında gelişen trigeminal sinirlerdeki uyarımla da baş ağrısı fazının meydana geldiği öne sürülmüştür. CSD; serebral kortekste 3 mm/dk hızında oluşan nöronal depolarizasyonu, depresyon fazının izlenmesidir. Bunun sonucunda da kan akımında değişiklikler meydana geldiği düşünülmektedir.¹⁷ Serebral korteks üzerinde oluşan depolarizasyon; potasyum, nitrik oksit (NO) ve araşidonik asit gibi nörotransmitterlerin salgılanarak ekstrasellüler ortama geçmesi ile oluşmaktadır. Bu kaskadın devamında metalloproteinazlar aktive olmakta ve kan beyin bariyeri etkilenmektedir.

Trigeminal Aktivasyon

Kan beyin bariyerinin uyarılması sonucu meningeal nosiseptörler mast hücrelerini aktive ederek trigeminovasküler yolağı etkinleştirmektedirler.¹⁷ Trigeminal nöronlar dural damarları uyararak; calitonin gen-related peptid (CGRP), substans P ve nörokinin A salınması sağlamakta, bunun sonucunda vasküler dilatasyon ve steril nörolojik inflamasyon gerçekleşmektedir. Bu noktada aynı zamanda periferik sensitizasyon da meydana gelmektedir. İlerleyen dönemde ikinci ve üçüncü nöronlarla trigeminotalamik ve talamokortikal yollar uyarılarak santral sensitizasyon meydana gelmektedir ve bu da kendini kutanöz allodini olarak göstermektedir.¹⁷

Bu mekanizmaya göre; trigeminovasküler yolağa etkileyebilen herhangi bir ajanın migren tedavisinde rol alabileceği düşünülmektedir.

SPG, trigeminal sinirin maksiller dalı tarafından innerve edilir. Duyusal, sempatik ve parasempatik komponentleri bulunmaktadır.²⁰ SPG aktivasyonunun parasempatik uyarımla vazodilatasyona neden olarak baş ağrısını oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmekte ve bu ganglion bloğunun dilatasyonu azaltarak ağrıyı azaltabileceği öne sürülmektedir.²¹

Bu teoriye göre, eğer tedavi atağın erken döneminde yapılırsa (periferik sensitizasyonun blokajı), migren atağının tamamen sonlandırılabilceği düşünülmektedir; fakat atak progrese olur ve santral sensitizasyon gerçekleşirse atağın tedavisi de zorlaşabilir.¹⁷

Bunlarla birlikte migren hastalarında fibrinojen , D-dimer ve galektin-3 gibi bazı biyobelirteçlerin ve diğer inflamasyon belirteçlerinin daha yüksek değerlere ulaştığından bahseden yayınlar da mevcuttur.²² Bu belirteçler de, hiperkoagülabilite ve nörojenik inflamasyon ile migren arasında ilişki olabileceğini göstermektedir.

2.4. Migrenin Klinik Evreleri

Klasik bir migren atağı dört evrede gerçekleşir; fakat her klasik migren atağı için bu fazların tümünün görülmesi şart değildir.

2.4.1. Prodrom Fazı

Migren hastalarının %25-50'sinde görülür. Sersemlik, algılarda azalma, irritabilite, bazı yiyecekleri tüketme isteği (tatlı), konuşmada bozulma gibi tablolar ortaya çıkabilir. Bunlar kademeli şekilde oluşabileceği gibi 24 saati geçen sürelerde de görülebilir.¹²

Efor, diyet (öğün atlama), uyku bozuklukları, kafa travması, hormonlar ve ilaçlar migren atağını tetikleyen nedenlerdendir.¹⁷ Yapılan bir araştırmada, migren hastalarının %75.9'unda tetikleyici faktörlerin görüldüğü; sıklık değerlendirmesi yapıldığında ise sırasıyla stresin, kadınlarda hormonal faktörlerin, yemek yememenin, hava sıcaklığının, uyku düzensizliğinin, parfüm ve kokuların, boyun ağrısının, ışık, alkol, sigara, yiyecek, egzersiz ve seksüel aktivitenin migreni tetiklediği saptanmıştır.²³

2.4.2. Aura Fazı

Migren ataklarının %15-25'inde aura gözlenir. Auralı migrende sıklık sırasına göre; görsel, duyuşsal ve konuşma ile ilgili bozukluklar veya diğer fokal nörolojik belirtiler meydana gelebilir.²⁴

2.4.3. Baş Ağrısı Fazı

Baş ağrısı fazı migren ataklarının büyük çoğunluğunda görülürken, bazı tiplerinde görülmeyebilir. Ağrı, hastaların büyük çoğunluğunda tek taraflı görülürken, %33'ünde çift taraflıdır. Ağrı genellikle frontotemporal bölgeden başlayarak oksipital bölgeye yayılır, zonklayıcı, pulsatil, orta-şiddetli karakterdedir. Fiziksel aktivite, parlak ışık (fotofobi) ve yüksek ses agreve eden faktörlerdir. Ağrının bulunduğu tarafta skalp hassasiyeti, bulantı, kusma, diyare gibi semptomlar meydana gelebilir; ayrıca idrar retansiyonu ve poliüri baş ağrısına eşlik edebilir.¹²

2.4.4. Postdrom Faz

Genellikle ağrıyı takip eden dönemde görülür. Çoğu hasta yorgunluk ve bitkinlik hisseder. Bazı hastalarda da öforik bir tablo gelişebilir.¹²

2.5. Sınıflandırma

Migren ve diğer baş ağrıları tiplerinin sınıflandırılması ve bunun için kullanılacak tanı ölçütleri ilk kez *International Headache Society (IHS)* tarafından 1988 yılında yayımlanmıştır. İkinci güncelleme 2004 yılında yapılırken, 2010 yılında üçüncü hazırlanmaya başlanmış ve 2013 yılında *The International Classification Headache Disorders, 3rd edition (beta version)* (ICHD-3) yayımlanmıştır (Tablo 1). Klinik pratikte bu sınıflandırmalar pek kullanılmasa da, araştırmalarda gerekli kriterlerin belirlenmesi açısından faydalı olmaktadır.¹⁰

Tablo 1 – ICHD-3 Migren Sınıflaması

2.5.1. Aurasız migren
2.5.2. Auralı migren
2.5.2.1. Özgün auralı migren
2.5.2.1.1. Özgün auralı baş ağrısı ile birlikte
2.5.2.1.2. Özgün auralı baş ağrısı olmaksızın
2.5.2.2. Beyin sapı ile ilgili auralı migren
2.5.2.3. Hemiplejik migren
2.5.2.3.1. Ailesel hemiplejik migren (Tip1-2-3-diğer)
2.5.2.3.2. Sporadik hemiplejik migren
2.5.2.4. Retinal migren
2.5.3. Kronik migren
2.5.4. Migren komplikasyonları
2.5.4.1. Migren statusu
2.5.4.2. İnfarktsız dirençli aura
2.5.4.3. Migrene bağlı infarktlar
2.5.4.4. Migrenin tetiklediği nöbetler
2.5.5. Olası migren
2.5.5.1. Olası aurasız migren
2.5.5.2. Olası auralı migren
2.5.6. Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
2.5.6.1. Tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluk
2.5.6.1.1. Siklik kusma sendromu
2.5.6.1.2. Abdominal migren
2.5.6.2. Benign paroksizmal vertigo
2.5.6.3. Benign paroksizmal tortikollis

2.5.1. Aurasız Migren

Ataklar halinde ortaya çıkan, 4-72 saat süren, tekrarlayıcı baş ağrısı bozukluğudur. Ağrının; tek taraflı, zonklayıcı nitelikte, orta veya şiddetli yoğunlukta olması, günlük fiziksel aktiviteler ile agreeve olması, bulantı, fotofobi veya fonofobinin eşlik etmesi tipik özellikleridir.

Tanı ölçütleri:

A. B-D maddelerine uyan en az beş atak

B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi uygulanmış)

C. Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahip olması gerekir.

1. Tek taraflı yerleşim

2. Zonklayıcı nitelik

3. Orta veya şiddetli ağrı

4. Günlük fiziksel aktivite ile agreeve olması (örneğin yürümek veya merdiven çıkmak) ya da aktivitelerden kaçınmaya neden olması

D. Baş ağrısına aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi

1. Bulantı ve/veya kusma

2. Fotofobi ve fonofobi

E. ICHD-3'teki farklı bir bozukluğa bağlı olmaması

2.5.2. Auralı Migren

Tekrarlayıcı ataklar halinde dakikalar içinde sonlanan, tek taraflı, tamamen düzelen, görsel, duyuşsal ve diğler santral sinir sistemi semptomlarının gelişimi sonrası baş ağrısı ve migrenle ilişkili semptomların oluştuğu tablodur.

Tanı ölçütleri:

A. B-C'deki kriterleri karşılayan en az iki atak varlığı

B. Tamamen geri dönen aura semptomlarından bir ya da daha fazlasının görülmesi

1. Görsel

2. Duyusal

3. Konuşma ve/veya dil

4. Motor

5. Beyin sapı

6. Retinal

C. Aşağıdaki özelliklerden en az iki veya daha fazlasının bulunması

1. Beş dakika ve üzerinde yavaş yavaş gelişen, en az bir aura semptomu ya da iki veya daha fazla semptomun peş peşe gelişmesi

2. Her bir aura semptomunun 5-60 dakikada sonlanması

3. En az bir auranın tek taraflı olması

4. Baş ağrısının auraya eşlik ederek ya da takiben 60 dakika içerisinde gelişmesi

D. ICHD-3'teki tanımlar arasında daha uygun bir tanının olmaması ve geçici iskemik atağın dışlanması gerekir.

*Afazi her zaman tek taraflı semptom olarak kabul edilir.

Görsel auralar en sık görülen auralar olmakla birlikte; auralı migren hastalarının %90'ında izlenir. Bundan sonra en sık görülen aura tipi ise duyusal auralardır. Duyusal auralar; iğne batma hissi şeklinde, vücudun bir tarafında, yüz ve dilde oluşabilir. Bunu izleyen dönemde hissizlik olabileceği gibi, hissizlik tek başına bir semptom da olabilir. Afazi de tek başına bir aura semptomu olarak kabul edilebilir.¹⁰

Migren atağında semptomlar (auralı olsun veya olmasın) ortaya çıkmadan önce bazı uyarıcı bulgular, saatler ya da bir - iki gün önce gelişmeye başlayabilir. Bunlar yorgunluk ve konsantrasyon güçlüğü, ensede hassasiyet, ışık ve sese karşı duyarlı hale gelme, bulantı, bulanık görme, esneme ve solukluktur, bunlar aura ile karışabilir. Auralı migren hastalarında oluşan baş ağrısı, 'aurasız migrendeki' baş ağrısı kriterlerinin tamamını karşılamayabilir; fakat yine de migren olarak kabul edilir. Bazı auralı migren vakalarında baş ağrısı görülmeyebilir.¹⁰

2.5.2.1. Özgün Auralı Migren

Tamamen geri dönüşümlü görsel, duyuşsal veya konuşma ile ilgili aura semptomları oluşurken, motor güçsüzlüğün olmadığı, kademeli olarak gelişen ve her semptomun bir saatten daha kısa sürdüğü, pozitif ve negatif özelliklerin kombinasyonu ile oluşan migrendir.

2.5.2.1.1. Özgün Auralı ve Baş ağrısı ile Birlikte Olan Migren

Tipik aura semptomlarının eşlik ettiği ve takip eden 60 dakika içerisinde ya da devamında (tipik migren özellikleri olsun ya da olmasın) baş ağrısının oluşmasıdır.

2.5.2.1.2. Özgün Auralı ve Baş ağrısız Migren

Tipik aura semptomlarının devamında baş ağrısı gelişmemesi durumudur. Bu kategoride olan hastalarda ilk aura 40 yaş üzerinde ortaya çıktıysa, aura çok uzun ya da kısaysa, geçici iskemik atağın ve diğer nedenlerin dışlanması gerekir.

2.5.2.2. Beyin Sapı ile İlgili Auralı Migren (Baziller Migren)

Aura semptomlarının beyin sapı kaynaklı olduğu, fakat motor güçsüzlüğün olmadığı migren tipidir.

Tanı kriterleri

- A.** B ve D kriterlerini sağlayan en az iki atak geçirmek
- B.** Görsel, duyuşsal ve/veya konuşma ile ilgili tamamen geri dönen aura semptomları olurken; motor ya da retinal aura semptomlarının olmaması

C. Aşağıdaki beyin sapı kaynaklı olan semptomlardan en az ikisinin olması

1. Dizartri

2. Vertigo

3. Tinnitus

4. Hipoakuzi

5. Diplopi

6. Ataksi

7. Bilinç düzeyinde değişme

D. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisinin sağlanması

1. Beş dakika ve üzerinde bir aura semptomunun gelişmesi ve/veya iki veya daha fazla semptomun art arda gelişmesi

2. Her aura semptomunun 5-60 dakika sürmesi

3. En az bir aura semptomunun tek taraflı olması

4. Aura ile birlikte veya devamındaki 60 dakika içerisinde baş ağrısı oluşması

E. ICHD-3'teki tanımlar arasında daha uygun bir tanının olmaması ve geçici iskemik atağın dışlanması gerekir.

Bu bulgular anksiyete ve hiperventilasyon sonucu da gelişebileceği için yanlış tanı konulmasına neden olabilir.

2.5.2.3. Hemiplejik Migren

Motor güçsüzlük semptomlarını içeren migrendir.

Tanımsal kriterler

A. B ve C'deki kriterleri sağlayan en az iki atak geçirmiş olmak

B. Auranın aşağıda tarif edilen durumların tamamını içermesi

1. Tamamen düzelen motor güçsüzlük

2. Tamamen düzelen görsel – duyuşsal bozukluk veya konuşma bozukluğu

C. Aşğıdaki semptomlardan en az ikisini içermesi

1. En az bir aura semptomunun kademeli olarak artarak, beş dakikadan uzun sürmesi ve/veya iki veya daha fazla semptomun art arda oluşması

2. Her bir nonmotor auranın 5-60 dakikada sonlanması ve motor semptomların <72 saatte sonlanması

3. En az bir aura semptomunun tek taraflı olması

4. Aura ile birlikte veya devamındaki 60 dakika içerisinde baş ağrısı oluşması

D. ICHD-3'teki tanımlar arasında daha uygun bir tanının olmaması ve geçici iskemik atağın ve inmenin dışlanması gerekir.

2.5.2.3.1. Ailesel Hemiplejik Migren

Motor güçsüzlükle seyreden aura izlenmesi ve hastanın en az bir tane birinci ya da ikinci derece akrabasında bu şekilde migren öyküsünün olması

2.5.2.3.2. Sporadik Hemiplejik Migren

Motor güçsüzlükle seyreden aura izlenmesi ve hastanın en az bir tane birinci ya da ikinci derece akrabasında bu şekilde migren öyküsünün olmaması

2.5.2.4. Retinal Migren

Monoküler görsel bozuklukların tekrarlayan ataklar şeklinde görüldüğü (parıldama, skotom veya körlük) ve migrenle ilgili baş ağrısının görüldüğü tablodur.

Tanısal kriterler

A. B ve D kriterlerini karşılayan en az iki atak geçirmek

B. Gelişen auralarda tamamen geri dönüşümlü pozitif ve negatif görsel fenomenlerin bulunduğu (parlama, skotom, körlük) atakların oluşması

1. Görsel muayenede tanıyı doğrulama
2. Aura sonlandıktan hastaların oluşan monoküler defekti çizmesi ile tanı konabilir.

C. Aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin sağlanması

1. Auranın kademeli olarak beş dakikanın üzerinde gelişmesi
2. Aura semptomlarının 5-60 dakika süresinde sonlanması
3. Aura ile birlikte veya devamındaki 60 dakika içerisinde baş ağrısı oluşması

D. ICHD-3'teki tanımlar arasında daha uygun bir tanının olmaması, amorozis fugaksa neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanması

2.5.3. Kronik Migren

Her ay en az sekiz gün migren baş ağrısı olan hastanın, 3 ay süresince 15 veya daha fazla gün ağrısı olması durumudur.

2.5.4. Migren Komplikasyonları

2.5.4.1. Migren Statusu

72 saatten daha uzun süre izlenen ve iş göremezliğe neden olan migren atağı

2.5.4.2. İnfarktsız Dirençli Aura

Aura semptomlarının bir hafta ve üzerinde sürmesi ve yapılan nörolojik görüntüleme infarkt bulgusu saptanmaması

2.5.4.3. Migrene Bağlı İnfarkt

Bir ya da daha fazla migren aurası semptomuyla birlikte yapılan nöro görüntüleme uygun lokalizasyonda iskemik lezyon saptanmasıdır. Bir ya da daha fazla sayıda gelişen aura semptomunun 60 dakikadan daha uzun sürmesi gerekmektedir.

2.5.4.4. Migrenin Tetiklediği Nöbetler

Auralı migren ile tetiklenen nöbetir. Nöbetin aura oluşumu esnasında ya da atak sonrası bir saat içerisinde gerçekleşmesi gerekir.

2.5.5. Olası Migren

Migren benzeri atak, özellik olarak migren subgrup tanı kriterlerinden birini karşılamıyor ve diğer baş ağrısı bozukluklarına da uymuyorsa olası migren olarak tanımlanır.

2.5.5.1. Olası Aurasız Migren

2.5.5.2. Olası Auralı Migren

2.5.6. Migrenle İlişkili Olabilecek Epizodik Sendromlar

2.5.6.1. Tekrarlayıcı Gastrointestinal Bozukluk

Karın ağrısı, rahatsızlık hissi, bulantı ve/veya kusma şeklinde, kronik öngörülebilir tekrarlayıcı epizodik ataklar halinde gelişen ve migrenle ilişkilendirilen durumdur. Gastrointestinal değerlendirme ve muayene doğaldır.

2.5.6.1.1. Siklik Kusma Sendromu

Hastada yoğun biçimde bulantı ve kusmanın eşlik ettiği, tekrarlayan epizodik ataklar şeklinde görülen, öngörülebilir zamanlaması olan bir sendromdur. Ataklar arasında tamamen iyileşme görülmektedir.

2.5.6.1.2. Abdominal Migren

Genellikle çocukluk döneminde görülen, tekrarlayan ataklar halinde ortaya çıkan, orta ve ciddi düzeyde abdominal orta hat ağrısının görüldüğü; vazomotor semptomların, bulantı kusmanın eşlik ettiği, 2-72 saatte sonlanan ve epizotlar arasında hastanın tamamen normal olduğu tablodur. Bu süreçte baş ağrısı gelişmez.

2.5.6.2-3. Benign Paroksizmal Vertigo ve Benign Paroksizmal Tortikollis

2.6. TEDAVİ

Migren ciddi oranda işgücü kaybına neden olan ve genellikle birinci basamak sağlık kuruluşları tarafından tedavi edilen bir durumdur. Farklı birçok sınıftaki ilaç, akut migren tedavisinde kullanılabilir.⁴ Migren konusunda tedaviye yanıtız kalan grubun azımsanmayacak oranlarda olması ve spesifik ajan ve dozların hastalar üzerinde oluşturacağı cevabı öngörmenin zor olması, tedavi konusunda mevcut olan belirsizliği ortaya koymaktadır.⁴ Farklı ilaç gruplarını kıyaslayan az sayıda çalışma olması, akut migren tedavisinde uygun tedavi algoritmasının geliştirilmesinin önündeki engellerdendir.⁴

Etkinlik için önemli olan, semptomlar başlar başlamaz mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanmasıdır.⁴ Migren hastalarında genellikle fotofobi ve fonofobi görüldüğü için, bu hastaların mümkün olduğunca karanlık ve sessiz bir alanda tedavi edilmeleri gerekmektedir.²⁵ Acil servislere başvuran çoğu hasta, akut atakları esnasında oral tedaviyle baş ağrılarını tedavi etmeye çalışan, fakat başarısız olan migren hastalarıdır.⁵ Ayrıca akut fazda olan hastalarda bulantı kusma şikayetleri yüksek oranlarda görüldüğü için, oral formdaki tedavilerin tolere edilmeleri de daha güçtür.⁶

Migrenin medikal tedavisi akut atağın tedavisi ve profilaktik tedavi olarak ikiye ayrılır.

2.6.1. Profilaktik Migren Tedavisi

Profilaktik tedavinin uygun olan seçilmiş hasta profiline uygulanması gerekir. Migren tipi baş ağrısı olan hastalarda, “*The U.S. Headache Consortium*” tarafından profilaktik tedavi uygulanma endikasyonlarını belirlemiştir.²⁶

Bunlar;

1. Abortif tedavilere karşı intolerans ve kontrendikasyonun bulunması
2. Baş ağrısı semptomlarının haftada iki günden daha fazla görülmesi
3. Tedaviye rağmen hayat kalitesinin ciddi derecede kısıtlanması

4. Hemiplejik migren, baziller migren, uzamış auralı migren, migrene bağlı infarkt gibi farklı migren tabloları

Proflaksi için; beta blokörler, metiserjid, pizotifen, oksetorone, flunarizin, amitriptilin, NSAİİlar, sodyum valproat, topiramet kullanılmaktadır. Ayrıca bu hastalarda asetil salisilat, dihidroergotamin, indoramin ve anjiotensin 2 inhibitörlerinin faydalı olabileceği gösterilmiştir.²⁷

2.6.2. Acil Serviste Migren Tedavisi

Acil servislere başvuran hastaların önemli bir bölümünü baş ağrısı hastaları oluşturmaktadır. Migren de bu hastalar arasında önemli bir paya sahiptir. Migren tedavisinde kullanılan birçok çeşit ilaç bulunmaktadır. Bunlardan yüksek öneri düzeyine sahip ve acil serviste sıklıkla tercih edilenler proklorperazin, metoklopramid, sumatriptan ve ketorolak gibi ajanlardır.²⁵

2.6.2.1. Triptanlar

Triptanlar, selektif serotonin agonistleridir ve vazokonstrüksiyona neden olarak periferel trigeminovasküler yolağı inhibe ettikleri kabul edilmektedir.²⁸ Orta-şiddetli ağrısı olanlarda veya hafif-orta şiddette ağrısı olup, diğer analjeziklere cevapsız olanlarda ilk basamak tedavi olarak kullanılabilirler.⁴ Oral, intranazal ve subkutan formları mevcuttur.⁴ Migren tedavisi için yedi çeşit triptanın kullanılabilirliğinden bahsedilmektedir.⁴ Yapılan bir metaanalizde, oral triptanlar arasında ağrının azaltılması bakımından en etkin üç triptan olarak; rizapriptan, eletriptan ve almotriptan gösterilmiştir.²⁹

Triptanların vazokonstrüktif özelliklerinden dolayı iskemik kalp hastalığı, stroke, kontrolsüz hipertansiyon, hemiplejik ve baziller migrende kullanılmaları istenmez.⁴ Ayrıca monoaminoksidaz inhibitörleriyle birlikte kullanılmaları kontrendikedir.³⁰ Bazı olgu sunumlarıyla bu kombine kullanımda serotonerjik sendromun oluştuğu gözlenmiştir.⁴

Sumatriptan

Sumatriptan spesifik 5-HT reseptör agonistidir. Migren atağı tedavisinde etkin ve güvenli bir ajan olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.³¹ Oral 25-50-100 mg, subkutanöz 4-6 mg, intranasal 5-10-20 mg, rektal 25 mg'lık formları bulunmaktadır.³² Sumatriptanın subkutan formunun etkinliğinin diğer formlara göre daha yüksek olduğu gösterilmesine rağmen; yan etki görülme oranlarının daha yüksek seviyelerde olması ve pahalı bir form olması negatif yönlerini oluşturmaktadır.³² Ayrıca sumatriptanla NSAİİlar'ın birlikte kullanımlarının monoterapiye göre daha üstün olduğunu gösteren bir çalışma da mevcuttur.³² Yan etki profili değerlendirildiğinde subkutan uygulama ile parestezi ve vertigonun; perioral uygulama ile bulantı ve kusmanın; intranasal uygulama ile de tat alma bozukluklarının daha sık meydana geldiği görülmüştür.^{31,33}

2.6.2.2. Dopamin Reseptör Antagonistleri

Dopamin reseptör antagonistlerinin baş ağrısı üzerine etkinliklerini, santral dopamin reseptörlerinin inhibisyonuyla meningeal arterlerdeki vazodilatasyonu bloke ederek oluşturdukları düşünülmektedir. Ayrıca fenotiazinlerin bulantı/kusma gibi semptomları geriletmeleri de tedaviye fayda sağlamaktadır.³⁴

Proklorperazin

Intravenöz proklorperazin migren tedavisinde en temel ilaçlardan biridir, yapılan çalışmalarla da etkinliği gösterilmiştir.³⁵⁻³⁷ Akut migren tedavisinde proklorperazinin önerilen dozu 10 mg intravenöz (iv) şeklindedir.²⁵ Sedasyon ve ekstrapiramidal yan etkilere neden olabilmektedir.³⁵ Buna rağmen etkinliği, oluşabilecek yan etkiler ile kıyaslandığında daha ağır bastığı için kullanımı önerilmektedir.²⁵

Klorpromazin

Etkin dozu net olarak belirlenmemiş olmasına rağmen 25 mg iv dozda kullanılabilceği bildirilmiştir.²⁵ Sersemlik, postural hipotansiyon gibi yan etkileri görülebilir; yan etkilerin sıklığı nedeniyle kullanımı görece sınırlıdır ve düşük öneri düzeyine sahiptir.^{25,38}

Metoklopramid

Metoklopramid acil serviste yaygın kullanımı olan, antiemetik özelliğinden de faydalanılan ucuz bir ilaçtır.³⁹ Akut migren atağında kullanılma nedeni ise antidopaminerjik etkinliğidir. Akut migren tedavisinde 10-20 mg iv yolla uygulanması önerilir.²⁵ Metoklopramid, yan etkileri arasında geçen ekstrapiramidal risklere (akatizi, distoni) rağmen etkinliği nedeniyle acil serviste kullanımı önerilen bir ajandır.^{25,40}

Droperidol

Droperidol genellikle postoperatif bulantı/kusmalarda kullanılan D2 dopamin reseptör antagonistidir.⁴¹ Droperidol migren tedavisinde tercih edilebilecek ajanlardan biridir ve minimum efektif dozu 2.5 mg intramusküler (im) veya iv şeklinde uygulanır.⁴² Droperidolün plasebo ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada (RKÇ) daha etkin olduğu saptanmıştır.⁴³ İlacın uygulanması sırasında anksiyete, akatizi ve somnolans gibi yan etkiler de yüksek oranda bildirilmektedir.⁴³

Haloperidol

Haloperidolün de migrene etkisini D2 dopamin reseptör antagonizmasıyla gösterdiği düşünülmektedir.⁴⁴ İntravenöz haloperidolün plasebo ile karşılaştırıldığı bir RKÇ'de 5mg haloperidol daha üstün bulunmasına rağmen, sedasyon ve akatizi gibi yan etkileri görülmektedir.⁴⁴

2.6.2.3. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

NSAİİların siklooksijenaz inhibisyonu yoluyla prostoglandin sentezini engelleyerek, migrenin patofizyolojisine etki ettikleri düşünülmektedir.⁴⁵ NSAİİlar ile ilişkili görülen yan etkiler oldukça azdır; genellikle gastrointestinal sistem kaynaklı oldukları izlenmiştir.⁴⁵ Bu ilaç grubu aktif peptik ülseri olanlarda ve gebelerde kontrendikedir; ayrıca böbrek yetersizliği ve ciddi astımı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.⁴⁶

Ketorolak

Ketorolak ABD’de acil servislerde tedavide en sık kullanılan parenteral NSAİİdir.⁴⁶ Acil servis başvurusu olan migren hastalarında 60 mg im formu veya 30 mg iv formu önerilir.²⁵ İlacın etkinliğiyle karşılaştırıldığında yan etki profili oldukça ılımlı bulunmuştur.²⁵ Ketorolak ve meperidini karşılaştıran çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde ağrıyı azaltma bakımından aralarında anlamlı fark görülmemiştir.^{47,48}

Diklofenak

Diklofenak 75 mg im uygulaması acil servislerde kullanımı tercih edilebilecek ajanlardan biridir.⁴⁹ Akut migren atağı olan hastalarda; 50 mg oral diklofenak, 100 mg oral diklofenak, 100 mg oral sumatriptan ve plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada; her üç tedavi grubu da plaseboya göre etkin bulunurken, diklofenak grupları ve sumatriptan arasında anlamlı fark saptanmamıştır.⁵⁰ Somnolans, karın ağrısı ve bitkinlik gibi yan etkiler gözlenmiştir.⁵⁰

Lisin kloniksinat

Lisin kloniksinat, nikotinic asit derivesi olan ve çeşitli aljezik sendromlarda (renal kolik, diş ağrısı, miyalji) kullanılabilen bir NSAİİdir.⁵¹ İntravenöz lisin kloniksinat (200 mg) ile plasebonun karşılaştırıldığı bir RKÇ’de lisin kloniksinat daha etkin bulunmasına rağmen; enjeksiyon bölgesinde yanma hissi, göğüste yanma ve dizziness gibi yan etkilerin meydana geldiği görülmüştür.⁵¹

2.6.2.4. Ergot Alkaloidleri

Ergot alkaloidlerinin 5-HT, alfa adrenerjik ve D2 dopamin reseptörlerini aktive edip vazokonstriksiyona neden olarak migrende etkinlik gösterdiği düşünülmektedir.⁵² Hepatik ve renal yetmezlik, serebral, koroner ve periferel vasküler hastalıklar, kontrol edilemeyen hipertansiyon, hamilelik, sepsis, malign melanomda ve 12 yaş altında kullanımı kontrendikedir.⁵³

Ergotamin

Oral formlarında absorpsiyonu arttırmak için genellikle kafeinle kombine kullanılır.⁵² Akut migren tedavisinde acil servislerde 0.5 mg subkutan yolla kullanımı önerilmektedir.²⁵ Bulantı ve kusma öncelikli olmak üzere geniş bir yan etki profiline sahiptir.⁵⁴

Dihidroergotamin (DHE)

DHE'nin trigeminoservikal kompleksteki sekonder nöronların uyarımını inhibe ederek migrene etki ettiği düşünülmektedir.⁴⁶ DHE, diğer ergot alkaloidlerine göre daha iyi tolere edilebilmesine rağmen iv uygulama ile ciddi oranlarda bulantıya neden olduğu için, uygulama öncesinde proflaktik tedavi önerilmektedir.⁴⁶ İntranazal, im ve iv formlarının etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.⁵⁵⁻⁵⁷ Migren atağının tedavisinde 1 mg subkutan veya im şeklinde kullanımı önerilmektedir.²⁵

2.6.2.5. Opioidler

Opioidler santral sinir sistemine üzerinden ağrı toleransını artırıp ağrı algısını azaltarak etki gösterirler; ayrıca sedatif özellikleri olması da ağrı algısının azalmasına yardımcı olmaktadır.⁵⁸ Opioidler, migren tedavisinde kötüye kullanım açısından potansiyel riskli tedavilerdir ve tekrarlayıcı baş ağrısına neden olmaları nedeniyle birinci basamak tedavide kullanılmaları önerilmemektedir, buna rağmen sıkça tercih edilmektedirler.^{46,59} Birinci basamak tedavide gebelerde sıvı ve antiemetik tedaviden sonra ya da NSAİİ, ergot alkaloidleri ve triptanların kontrendike olduğu durumlarda kullanımı önerilmektedir.⁴⁶

Morfin

Morfinin migrendeki etkisini değerlendiren mevcut bir çalışmada morfin (0.1 mg/kg iv) ve deksametazonun (8 mg) etkinliği karşılaştırılmış; akut dönemde iki ilaç arasında anlamlı fark saptanmazken, uzun dönemde deksametazon daha etkili bulunmuştur.⁶⁰

Tramadol

Tramadölü (100 mg iv) plasebo ile karşılaştıran bir çalışmada, bir saat içerisindeki ağrının azaltılmasında tramadolün daha etkin olduğu gözlenmiştir.⁶¹ Tramadol (100 mg im) ve diklofenakin (75 mg im) akut migren atağında etkinliğinin karşılaştırıldığı bir RKC'de, gruplararası anlamlı fark saptanmamıştır.⁴⁹ Akut migren atağında tramadol/parasetamol (75mg/650 mg tablet) kombine preparatının; ağrıyı, fotofobi ve fonofobiyi azalttığı; fakat migrenle ilişkili kusmada etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir.⁶² Yapılan çalışmalarda ortostatik hipotansiyon, bulantı, kusma, diziness, somnolans gibi yan etkiler görülmüştür.^{49,62}

Meperidin

Meperidinin etkisi yapılan çalışmalarda ketorolak ve droperidolün etkisiyle benzer oranlarda saptanmıştır.^{63,64} Migren nedeniyle acil servis başvurusu olanlarda 75-100 mg im formları uygulanabilir.²⁵ Sedasyon ve diziness en çok görülen yan etkileridir.⁶⁵

2.6.2.6. Diğer ilaçlar

Parasetamol

Plasebo ve iv parasetamolün (1000 mg) karşılaştığı çalışmalarda, migren tedavisindeki etkinlikleri açısından anlamlı fark saptanmazken, oral formu (1000 mg) ile yapılan diğer bir çalışmada ağrının azalması, fotofobi ve fonofobinin azalması ile ilgili plaseboya karşı anlamlı fark saptanmıştır.^{66,67} Etkinliği tam olarak netleşmemesine rağmen, gebelerde güvenli kullanımı sebebiyle tercih edilmektedir.⁴ Yapılan çalışmalarda önemli bir yan etki ile karşılaşılmamıştır.⁶⁷

Lisin asetilsalisilik asit (L-ASA)

Asetilsalisilik asitin siklooksijenazı inhibe ederek ağrıya neden olan vazoaktif peptidlerin salınmasını engelleyerek ağrıyı azalttığı gösterilmiştir.⁶⁸ 1970'li yıllarda enjekte edilebilir formu olan L-ASA geliştirilmiştir.⁶⁸ Yapılan bir çalışmada 800 mg iv valproat ve 1000 mg L-ASA karşılaştırılmış, etkinlikler arasında fark saptanmamıştır.⁶⁹ Akut migren

atağı nedeniyle acil servis başvurusu olan hastalarda L-ASA 1-1.8 g dozunda kullanılabilir.²⁵

Propofol

Kısa etki süresine sahip, acil serviste sedoanaljezi ve anestezi indüksiyonunda kullanılan bir ilaçtır. Akut migren atağında, propofol (10 mg ile başlanıp her 5-10 dakikada gereğinde doz arttırılarak maksimum 80 mg) ve deksametazonun (0.15 mg/kg, maksimum 16 mg) karşılaştırıldığı bir çalışmada, propofol ağrı azaltılması konusunda daha etkin bulunmasına rağmen, ciddi oranlarda sedasyon ve oksijen saturasyonlarında düşme gibi yan etkilere neden olduğu görülmüştür.⁷⁰ Bu yüzden akut migren tedavisinde kullanımı önerilmemektedir.²⁵

Magnezyum sülfat

Hipomagnezeminin substance P salınımına neden olarak baş ağrısına neden olabileceği, ayrıca magnezyum verilmesiyle CSD oluşumunun inhibe edilebileceği gibi hipotezler mevcuttur.⁷¹ Bu gibi nedenlerle magnezyumun migren patofizyolojisinde yeri olduğu düşünülmektedir. Magnezyumun (1-2 g) akut migren hastalarında ağrı azalması bakımından etkin olmadığı yapılan çalışmalar sonucunda ortaya konmuştur.⁷¹ En çok gözlenen yan etkilerinden biri flushing gelişimidir.⁷²

Deksametazon

İntravenöz deksametazon tedavisi akut migren atağında monoterapi yerine, adjuvan tedavi olarak kullanılabilir.⁴ Yapılan çalışmalarda standart tedaviye 8-24 mg deksametazon eklenmesiyle, taburculuk sonrası 72. saatte yapılan değerlendirmelerde ağrının tekrarlamasında azalma olduğu görülmüştür.⁷³

Sodyum valproat

Sodyum valproatın migrendeki etki mekanizması net olmasa da, trigeminal nükleus aktivasyonunu azaltarak ve gamma-aminobütirik asiti (GABA) potansiyalize ederek etkinlik gösterdiği düşünülmektedir.⁴⁶ Sodyum valproat (500 mg iv) ve proklorperazinin (10 mg iv) karşılaştırıldığı bir RKC'de etkinliği daha düşük olarak saptanmıştır.⁷⁴ Bunlarla

birlikte valproat teratojeniktir, ayrıca karaciğer yetmezliği ve üre siklus defekti olanlarda kullanılması kontrendikedir.⁴⁶

Lidokain

Lidokain lokal anestezi ve antiaritmik etkinliğe sahip olan bir ajandır.⁷⁵ Sodyum kanal aktivitesini bloke ederek nosiseptif uyarımı durdurur, birincil nöronlardaki hipereksitabiliteyi azaltarak periferik sensitiviteyi azaltır.⁷⁵ *Canada Headache Society*'nin acil serviste migren tedavisi ile ilgili yayımlanan kılavuzunda, 40-80 mg intranazal lidokain düşük kanıt ve öneri düzeyleriyle önerilmektedir.²⁵ Ancak iv lidokainin bu endikasyonla kullanımı önerilmemektedir.²⁵ İntranazal lidokain uygulanmasının en çok görülen yan etkileri; burunda ve gözde lokal irritasyon (yanma, batma, uyuşma) ile boğazda uyuşmadır; nadir olarak da dizziness görülmektedir.⁷⁶ Yan etki profilinin görece tolere edilebilir olması, intranazal lidokainin bu endikasyonla kullanılabilceğini düşündürmektedir.²⁵

2.6.3. Baş Ağrısında İntranazal Tedavi

Bu tedavi yöntemi, özellikle pediatrik acillerde kolay uygulama, hızlı etkinlik ve düşük düzeylerde ağrıya neden olması nedeniyle 20 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır.⁷⁷ Aşı uygulamaları, diabetes insipidus tedavisi, nöbet, prosedürel sedasyon ve analjezi uygulamalarında intranazal preparatlar kullanılabilir.⁷⁷ Damlalar, spreyler, atomizatör ve nebulizatörler bu teknikte tedavi uygulamak için kullanılan gereçlerdir.⁷⁷

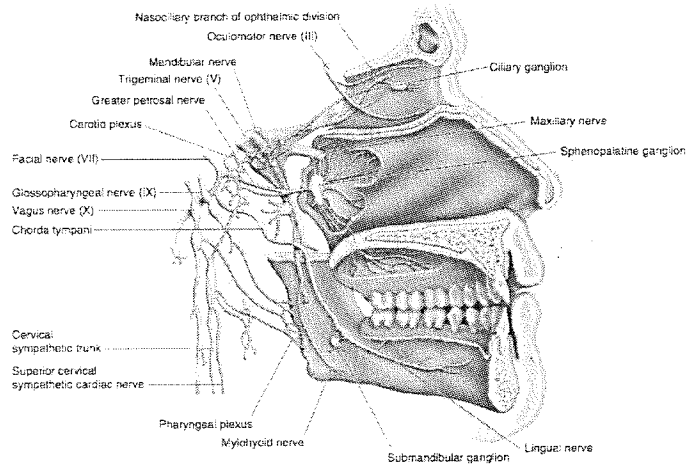
Baş ağrısı tedavisinde intranazal tedavi yöntemi; oral tabletlere, supposituvar ve enjeksiyon ile olan uygulamalara karşı etkin alternatif bir yöntemdir.⁶ Burun; geniş mukozal alanı ve vaskülarite yoğunluğu ile ilaçların hızlı emilimine imkan sağlayarak, ilaçların sistemik dolaşıma geçişini hızlandırır.⁷⁸ Oral tedavi etkinliği için gereken absorpsiyon süresine bu yolla gerek kalmaz ve migrenin akut fazına en hızlı şekilde müdahale etme imkanı sağlar. Bu yöntem ayrıca, bulantı ve kusması olan bu hasta grubunda kullanım kolaylığı sağlamaktadır. İntranazal uygulamalar diğer tedavi tekniklerine göre daha ağrısızdır ve uygulaması oldukça kolaydır.⁶ Bu nedenle hastalar,

atağın başladığı erken dönemde ağrıya müdahale edebildikleri için tedaviye daha etkin cevap alabilirler. İntranazal tedavi yöntemlerinin yan etki oranları da diğer yöntemlerden fazla değildir.⁶

Dihidroergotamin mesilat, sumatriptan, zolmitriptan, butorfanol, kapsaisin, civamid ve lidokain intranazal olarak baş ağrısı tedavisinde kullanılabilir.⁶

2.6.3.1. İntranazal Lidokain Tedavisi

Lidokainin etkisinin temeli SPG üzerindeki bloke edici etkisine bağlanmıştır (Şekil 1). SPG'den kaynaklanan efferentler dura ve meninkleri innerve ederek, nörolojik inflamasyon ve vazodilatasyona neden olarak periferel ağrı mekanizmasını devreye sokarlar.⁷⁶ İntranazal lidokain uygulamasıyla da SPG'ye anestezi uygulanarak migrenin sonlandırılabilceği öne sürülmektedir.⁵⁸ Ağrının çok erken döneminde; yani aura fazında uygulanan intranazal lidokainin, ağrı gelişimini uzun süren takiplerde önlediğini gösteren bir olgu sunumu da mevcuttur.⁷⁹



Şekil 1 – Sfenopalatin ganglionunun anatomik yerleşimi

Maizels ve arkadaşları yaptıkları çalışmada topikal lidokaini %4'lük solüsyon halinde (0.5 ml damla formu) ve 20 mg dozunda kullanmışlardır.⁷⁶ Mohammadkarimi ve ark.'ları baş ağrısı olan hastalarda intranasal lidokainin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında %10'luk lidokain spreyden birer puff her iki burun deliğine olacak şekilde yine toplam 20 mg kullanmışlardır.⁸⁰ İntranazal ilaç uygulaması; yapılan birçok çalışmada Barre metoduna göre, ağrı olan taraftaki burun deliğine, hastanın başı hiperekstansiyonda ve 30° olacak şekilde gerçekleştirmiştir.^{58,76} Sonrasında hastanın 30 saniye supin pozisyonda kalması sağlanarak uygulama sona erdirilmektedir.⁵⁸ Eğer ağrı çift taraflıysa uygulama iki tarafa da yapılmaktadır.⁵⁸ SPG orta konkanın posteriorunda, nazal mukozanın 1-9 mm derininde bulunmaktadır.⁷⁶ Hiperekstansiyon ile lidokainin bu bölgede toplanması sağlanarak anestezi uygulaması gerçekleştirilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Dizaynı

Bu araştırma tek merkezli, prospektif, randomize, çift kör, kontrollü klinik bir araştırmadır. Araştırma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (KOU KAEEK 2014/6). Araştırmaya katılan tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

3.2. Araştırma Düzeni ve Populasyonu

Araştırmanın yapıldığı merkez, yıllık yaklaşık 44.000 hastanın başvurduğu, 750 yataklı üçüncü basamak üniversite hastanesinin acil servisidir. Araştırma, Ocak – Ekim 2014 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Acil servise baş ağrısı şikayetiyle başvuran hastaların değerlendirilmesi tamamlanarak; IHS kriterlerine¹⁰ göre migren olduğuna karar verilenlerin araştırmaya dahil edilmeleri planlanmıştır.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri:

- ✓ IHS'ye göre migren kriterlerini karşılamak
- ✓ 18 yaşından büyük hastalar
- ✓ Çalışmaya katılmayı kabul edenler

3.2.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri:

- ✓ 18 yaş altındaki hastalar
- ✓ Görüntüleme yöntemlerinin sonrasında iskemik – hemorajik inme tanısı alan hastalar
- ✓ Gebeler ve emzirenler
- ✓ Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar
- ✓ Acil servise başvurmadan önceki 2 saat içerisinde analjezik kullananlar
- ✓ Ateş ve meningismus semptomları olanlar

- ✓ Hemodinamik olarak anstabil olan hastalar
- ✓ Bilinen koroner arter hastalığı ve disritmi öyküsü olanlar
- ✓ Metoklopramid ve lidokaine karşı dokümanite edilmiş veya beyan edilen alerjik reaksiyon gelişimi olan hastalar
- ✓ Çalışmaya katılmayı reddeden hastalar

3.3. Araştırma Protokolü ve Uygulanan Girişimler

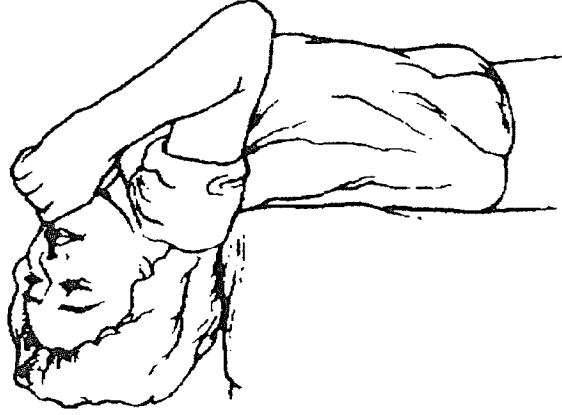
Baş ağrısı şikayetiyle acil servise başvuran ve migren olduğuna karar verilen hastaların, araştırma için gereken kriterlere uygun olup olmadığı değerlendirildi. Uygun hastalara araştırma hakkında bilgi verildi ve katılmayı kabul edenlerden yazılı onam alındı. Dahil edilen hastaların demografik ve klinik verileri araştırma formlarına kaydedildi. Çalışma için iki grup oluşturuldu. Hastaların hangi grupta yer alacağı www.randomization.com⁸¹ ile oluşturulan 1:1 permütasyon blok randomizasyonlu liste ile belirlendi.

Araştırma ile ilgili acil servis hemşirelerinin tamamına bilgi verildi. İntravenöz metoklopramid tedavisinin tüm çalışma hastalarına uygulanması planlandı. İntranazal lidokain uygulaması için hazırlanan randomizasyon listesi, hasta bakımında görev almayan acil servis sorumlu hemşiresine teslim edildi. İntranazal lidokain (Xylocaine Pump Spray %10, AstraZeneca, İstanbul, Türkiye) 50 mL'lik cam şişe içerisindeydi, 1 gr sprey solüsyonunda 100 mg lidokain bulunuyordu ve 1 puff ile 10 mg/doz şeklinde uygulanıyordu. Kontrol grubu için aynı ilaç şişesinin içi boşaltılarak, yerine serum fizyolojik konuldu. Her iki şişenin şekli, içlerindeki sıvı miktarı ve dış görünüşleri aynıydı. Sadece sorumlu hemşire tarafından içerisinde ne olduğu bilinen şişeler, 1 ve 2 numaralı dolaplara yerleştirildi. Hasta kriterlere uygun bulunup araştırmaya katılmayı kabul ettiğinde, klinisyen hastanın ismini çalışma listesine yazdı ve numarasını tedavi hemşiresine iletti. Tedavi hemşiresi de, randomizasyon listesine göre söylenen numaranın karşısındaki numaralı dolaptan spreyi alarak tedavi eden klinisyene teslim etti.

Eşzamanlı olarak tedavi hemşiresi tarafından her iki gruptaki hastalara damar yolu açılarak, 100 ml'lik %0.9'luk serum fizyolojik içerisine 10 mg metoklopramid HCl (Metoprax 10 mg/2 mL im/iv enjeksiyonluk çözelti, Avicenna Farma, İstanbul, Türkiye)

enjekte edilerek uygulamaya hazır hale getirildi. İntranazal lidokain ve intravenöz metoklopramid tedavisine eşzamanlı başlandı ve intravenöz metoklopramid infüzyonunun 5 dakikada yapılması planlandı.

İntranazal tedavi yöntemi, daha önce yapılan ilgili araştırmalarda kullanılan Barre metodu'na⁷⁶ göre yapıldı (Şekil 2). Buna göre hasta supin pozisyonda iken başı boşlukta bırakılıp mümkün olduğunca ekstansiyona getirilir. Hastanın başı 30⁰ ağırlı olan tarafa çevrilerek, 1 puff (10 mg lidokain) intranazal yolla uygulanarak 30 saniye başın bu şekilde tutulması sağlanır. Eğer ağrısı iki taraflıysa, bu işlem 30 saniye arayla iki tarafa da uygulanır ve iki puff (20 mg lidokain) uygulanmış olur. Bu işlem sonrası hastanın 1-2 dakika boyunca düz yatması istenir. Kliniğimizde bu işlemin uygulama metodu ile ilgili tüm acil klinisyenlerine eğitim verilmiştir.



Şekil 2 – Barre metodu ile intranazal tedavi uygulaması⁷⁶

Hastaların baş ağrısı şiddeti tedavi öncesi, tedavi sonrası 15. dakika ve tedavi sonrası 30. dakikada 11 puanlık *Numeric Rating Scale* (NRS) ile değerlendirildi. Buna göre hastalara, ağrı şiddetlerini 0 – 10 aralığında (0=ağrı yok, 10=hissedebileceği en şiddetli ağrı) olmak üzere sözel olarak, üç farklı zaman diliminde puanlamaları istendi. Kurtarıcı analjezik uygulama kararı hastanın baş ağrısında yeterli gerileme olmaması üzerine, kendi subjektif ifadesine göre verildi. Kurtarıcı analjezik olarak 1 mcg/kg intravenöz fentanil seçildi. Uygulanan tedaviler sonrası meydana gelen yan etkiler ilgili forma kaydedildi.

Hastalara araştırmanın etkinliğini değerlendirmenin tamamlanması açısından, 24-72 saat içerisinde kendileriyle tekrar iletişime geçileceği belirtilerek, hastaların telefon numaraları kaydedildi. Hastalar ile bu süre içerisinde iletişime geçilerek analjezik ihtiyaçları (oldu/olmadı), tekrar acil başvuruları (oldu/olmadı), tedavi memnuniyetleri (var/yok) değerlendirildi. Bu süreçteki ağrı değerlendirmeleri de dört aşamalı sözel ağrı değerlendirmesi *Verbal Rating Scale* (VRS) ile yapıldı (ağrı yok, hafif ağrı, orta ağrı, yoğun ağrı).

3.4. Sonlanım Ölçütleri

Araştırmanın primer sonlanım ölçütü, lidokain ve kontrol gruplarında 15. ve 30. dakikalarda 11 puanlık NRS skorunda gruplar arasındaki fark olarak belirlendi. Sekonder sonlanım ölçütleri ise; ağrı başlangıcının erken döneminde başvuran hastalarda ağrı şiddetindeki değişim, 24-72 saatlik dilimde baş ağrısı şiddetinde değişim, analjezik ihtiyacı, tedaviye bağlı gelişen yan etkiler, tedavi memnuniyeti ve tekrarlayan acil servis başvurusu ihtiyacının değerlendirilmesi olarak belirlendi.

3.5. İstatistiksel Yöntem

Araştırma, randomize kontrollü çalışmalarda raporlama esaslarını belirleyen CONSORT 2010 kurallarına⁸² göre yapılandırıldı. Klinik etki büyüklüğünün normalizasyonu için intention-to-treat analizi uygulandı. Buna göre eksik hasta verilerinin veri girişi yapılırken, analizde bazal gözlem değerinin devam ettiği şeklinde uygulanan yöntem izlendi.

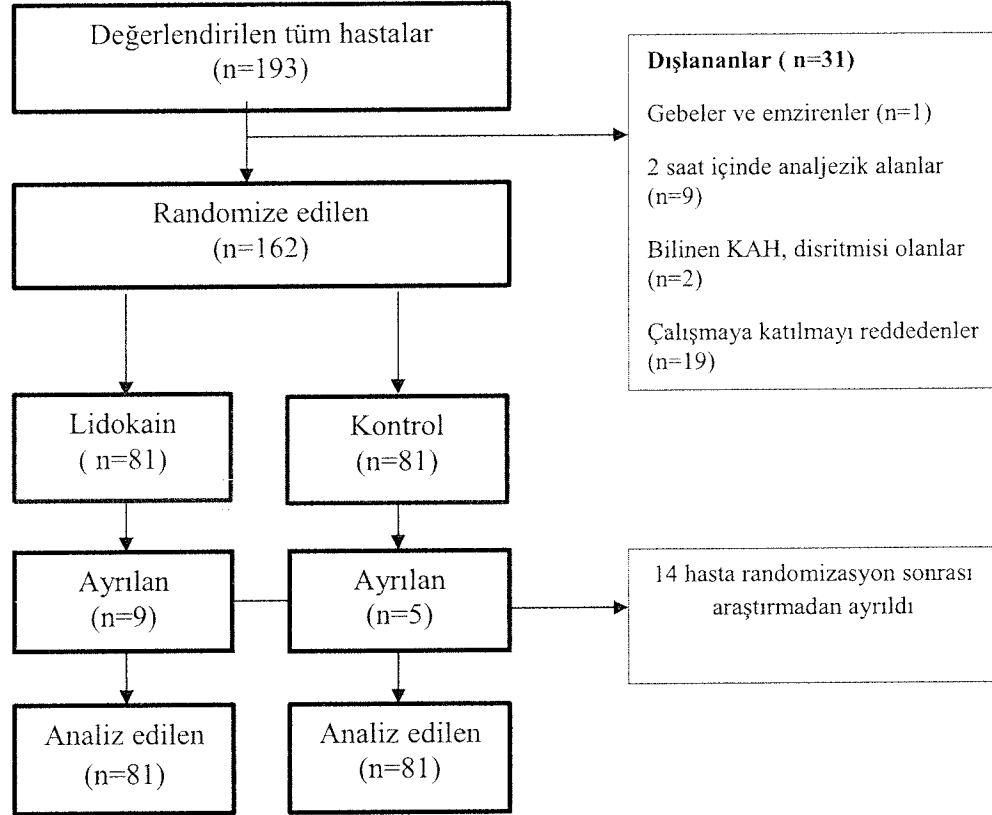
Araştırma için gerekli örneklem büyüklüğünün analizi, G-Power for Mac OS X (V.3.1.9.2; Universität Düsseldorf, Almanya) paket programı yardımıyla gerçekleştirildi. Akut migren hastalarında gerçekleştirilen Friedman ve arkadaşlarının araştırmasında⁸³ gruplar arasındaki ağrı skor farkı olarak ortalama 1.3 ± 2.8 fark anlamlı olarak kabul edilmişti. Buna göre; 0.46 etki büyüklüğü, 0.05 alfa değeri ve %80 power ile araştırmaya alınması gereken hasta sayısı 148 olarak hesaplandı (her grup için $n=74$). Protokoldeki

sapmalara bağlı gelişebilecek kayıp göz önüne alınarak, %10'luk artışla, toplam 163 hastanın çalışmaya alınması planlandı.

Araştırmada kullanılan verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows ver 11.0 (Chicago, IL, USA) istatistik paket programıyla gerçekleştirildi. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler, median ve çeyreklikler aralığıyla ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerin analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde, ki-kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ortalama farklar %95'lik güven aralığıyla (GA) ifade edildi. Alfa değeri olarak 0.05 alındı.

4. BULGULAR

Araştırma süresinde 193 hastanın IHS kriterlerine göre migren olduğuna karar verildi. 31 hasta gerekli kriterleri sağlamadığı için dışlandı. 162 hasta analize dahil edilerek, araştırma gerçekleştirildi. Randomizasyon uygulanan her iki gruptaki 81'er hastanın ilk değerlendirmeleri ve tedavileri yapıldıktan sonra; lidokain grubunda 9 hasta, kontrol grubunda da 5 hasta, 30 dakikalık değerlendirme periyodunu tamamlamadan araştırmadan ayrıldılar (Şekil 3).



Şekil 3 – Araştırma akış şeması

Araştırmaya dahil edilen hastaların 125'i kadın (%77.2), 37'si erkekti (%22.8). Hastaların yaşlarının median değeri 35 (26-45) olarak bulundu. Tüm hastaların 43'ünde migren aurası görüldü (%26.5). Lidokain ve kontrol grupları arasında komorbid hastalıklar, sigara, alkol kullanımı ve vital bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2 – Hastaların demografik verileri, özgeçmiş özellikleri ve vital bulguları

Karakteristik	Lidokain (n=81)	Kontrol (n=81)	Tüm hastalar (n=162)	p değeri
Yaş (median, IQR)	35 (26-46)	35 (25-43)	35 (26-45)	0.336
Erkek cinsiyet (%)	25 (30.9)	12 (14.8)	37 (22.8)	0.015
Migren öyküsü (%)	76 (93.8)	67 (82.7)	143 (88.3)	0.028
Diabetes mellitus (%)	4 (4.9)	3 (3.7)	7 (4.3)	1.000
Hipertansiyon (%)	11(13.6)	9 (11.1)	20 (12.3)	0.633
Hiperlipidemi (%)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.6)	1.000
Sigara (%)	28 (34.6)	25 (30.9)	53 (32.7)	0.615
Alkol (%)	7 (8.6)	2 (2.5)	9 (5.6)	0.167
Vital bulgular (median, IQR)				
Ateş (°C)	36.1 (36.0-36.5)	36.1 (36.0-36.5)	36.1 (36.0-36.5)	0.610
Nabız (atım/dakika)	80 (75-92)	85 (78-93)	82 (76-93)	0.323
SKB (mm Hg)	125 (116-135)	128 (117-138)	127 (117-138)	0.285
DKB (mm Hg)	72 (65-82)	78 (68-86)	75 (67-84)	0.076
OAB (mm Hg)	90 (83-100)	95 (85-103)	93 (85-101)	0.105

IQR: interquartile range (çeyreklikler aralığı), SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç

Erkek hastaların 25'ine intranasal lidokain uygulanırken (%30.9), kontrol grubunda yer alan 12'sine intranasal serum fizyolojik (%14.8) uygulandı ve her iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.015). Hastaların büyük çoğunluğu migren tanılı olsa da, bir kısmı uzun süredir benzer şikayetler tariflemesine rağmen migren tanısı yoktu. Lidokain grubunda migren tanılı 76 (%93.8), kontrol grubunda 67 hasta (%82.7) bulunuyordu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.028).

Lidokain grubundaki hastalarda ağrının median başlama saati 5 (2-12) iken, kontrol grubunda ağrının median başlama saati 7 (3-14) olarak saptandı. Ağrının başlama saati açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.171).

Hastaların baş ağrılarının karakteristik özellikleri Tablo 3'te sunuldu ve buna göre her iki tedavi grubu arasında, ağrı karakteristikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 3 – Hastalardaki migren ağrısının özellikleri (n, %)

Karakteristik	Lidokain (n=81)	Kontrol (n=81)	Tüm hastalar (n=162)	p değeri
Tek taraflı ağrı	45 (55.6)	33 (40.7)	78 (48.1)	0.059
Zonklayıcı	56 (69.1)	64 (79.0)	120 (74.1)	0.151
Sürekli	31 (38.3)	27 (33.3)	58 (35.8)	0.512
Bulantı/Kusma	62 (76.5)	70 (86.4)	132 (81.5)	0.106
Fotofobi	73 (90.1)	73 (90.1)	146 (90.1)	1.000
Fonofobi	67 (82.7)	70 (86.4)	137 (84.6)	0.514
Aura	23 (28.4)	20 (24.7)	43 (26.5)	0.593

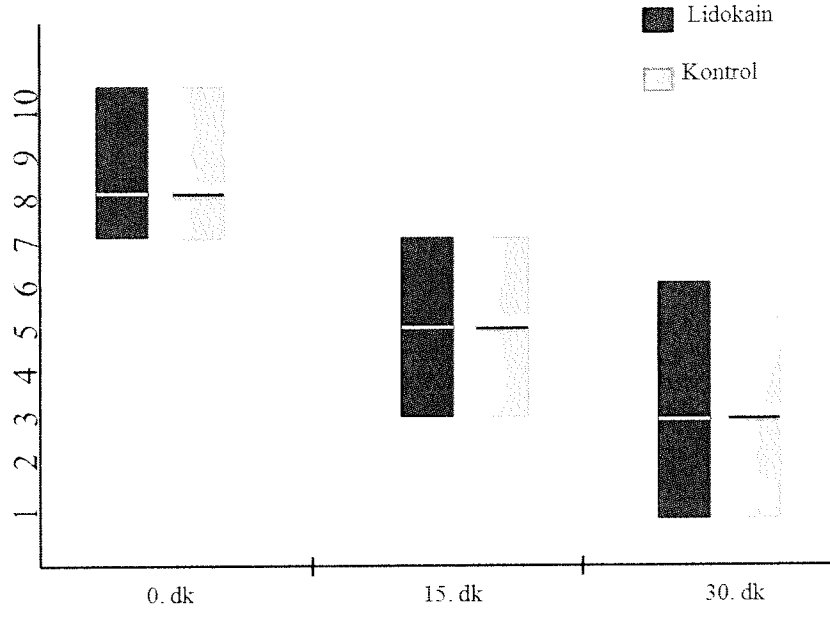
Hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 15. dakika ve 30. dakikadaki NRS ile yapılan ağrı değerlendirmeleri arasındaki değerler ve her iki grup arasındaki farklar Tablo 4'te sunuldu. Buna göre lidokain ve kontrol grupları arasında ağrı skorları açısından her iki zaman diliminde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ağrı skorlarının grafiksel dağılımı Şekil 4'te sunuldu.

Lidokain grubunda NRS'ye göre 15. dakikada 3 (2-5) birim azalma görülürken, kontrol grubunda 2 (1-4) birim azalma izlendi [ortalama fark= 0.54 (%95 GA: -0.03-1.11)]. 30. dakikada ise, lidokain grubunda NRS'ye göre 4 (3-7) birim, kontrol grubunda 5 (2-7) birim azalma izlendi [ortalama fark= 0.41 (%95 GA: -0.14-0.95)].

Table-4 – Tedavi gruplarının 15. ve 30. dakikalardaki NRS değerlendirmeleri

	Lidokain	Kontrol	p değeri	Ortalama fark
	Median (IQR)	Median (IQR)		(%95 GA)
NRS '0.Dakika'	8 (7-10)	8 (7-10)	0.557	
NRS '15. Dakika'	5 (3-7)	5 (3-7)	0.446	
NRS '30. Dakika'	3 (1-6)	3 (1-5)	0.604	
Fark (0-15. Dakika)	3 (2-5)	2 (1-4)	0.073	[0.54(-0.03-1.11)]
Fark (0-30. Dakika)	4 (3-7)	5 (2-7)	0.475	[0.41(-0.14-0.95)]

IQR: interquartile range (çeyreklikler aralığı), GA: güven aralığı, NRS: numeric rating scale



Şekil 4 – Tedavi öncesi ve sonrası farklı periyotlarda yapılan NRS değerlendirmeleri (aralıklar çeyreklikler aralığı sınırını gösterirken, orta çizgi median değeri ifade etmektedir)

Hastaların lidokain ve kontrol gruplarında uygulanan tedavi sonrası kurtarıcı tedavi ihtiyaçları ve meydana gelen yan etkiler Tablo 5'te sunuldu. Lidokain grubundaki 40 hastada (%49.4), kontrol grubundaki 9 hastada (%11.1) lokal irritasyon görüldü ($p<0.001$). Her iki araştırma grubundaki kurtarıcı tedavi ihtiyacı arasında izlenen fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0.376$).

Araştırmada tedavi ve kontrol grubunda çarpıntı, baş dönmesi gibi yan etkiler gözlemlendi, fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Cilt döküntüsü, anafilaksi, akatizi, distoni, senkop ve konvülsiyon açısından da tüm araştırmaya alınan hastalar incelendi ve bu yan etkilerden hiçbiri tedavi ve kontrol gruplarında gözlemlenmedi.

Tablo 5 – Tedavi sonrası kurtarıcı ilaç ihtiyacı ve yan etkiler (n,%)

	Lidokain	Kontrol	Tüm hastalar	p değeri
	(n=81)	(n=81)	(n=162)	
Kurtarıcı tedavi ihtiyacı	10 (12.3)	14 (17.3)	24 (14.8)	0.376
Lokal irritasyon	40 (49.4)	9 (11.1)	49 (30.2)	<0.001
Çarpıntı	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1.000
Baş dönmesi	4 (4.9)	5 (6.2)	9 (5.6)	1.000

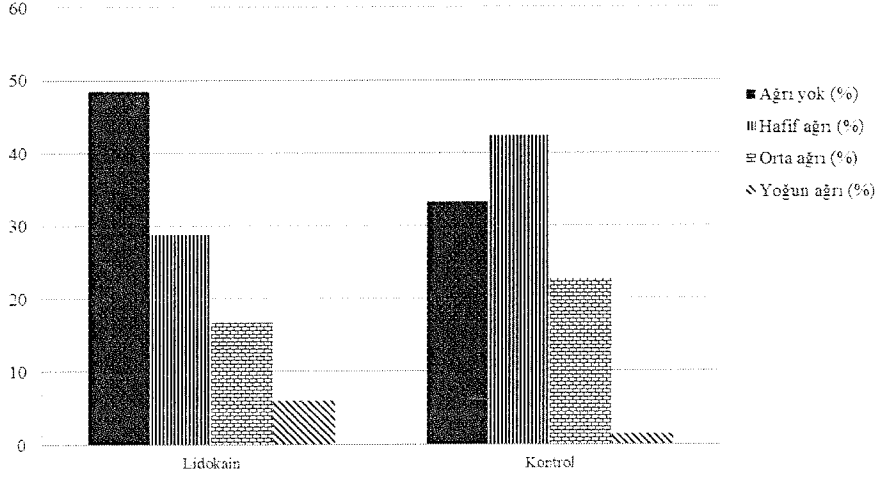
Hastalara taburcu edildikten 24-72 saat sonra telefon ile ulaşılmaya çalışıldı; görüşülen hastalardan baş ağrılarıyla ilgili bazı değerlendirmeler yapmaları istendi. Lidokain grubundan da, kontrol grubundan da analiz edilen 81'er hastanın 66'sına (%81) ulaşıldı. Gelişen analjezik ihtiyaçları ve tekrar acil servis başvuruları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların tedavi memnuniyetleri sorgulandığında lidokain grubunda 40 (%60.6); kontrol grubunda ise 54 (%81.8) hastanın olumlu cevap verdiği görüldü (p=0.007) (Tablo 6).

Tablo 6 – Araştırmanın sekonder sonlanım noktaları (24-72 saat) (n, %)

	Lidokain (n=66)	Kontrol (n=66)	Tüm hastalar (n=132)	p değeri
Analjezik ihtiyacı	38 (57.6)	40 (60.6)	78 (59.1)	0.723
Tekrar acil servis başvurusu	9 (13.6)	4 (6.1)	13 (9.8)	0.144
Memnuniyet	40 (60.6)	54 (81.8)	94 (71.2)	0.007

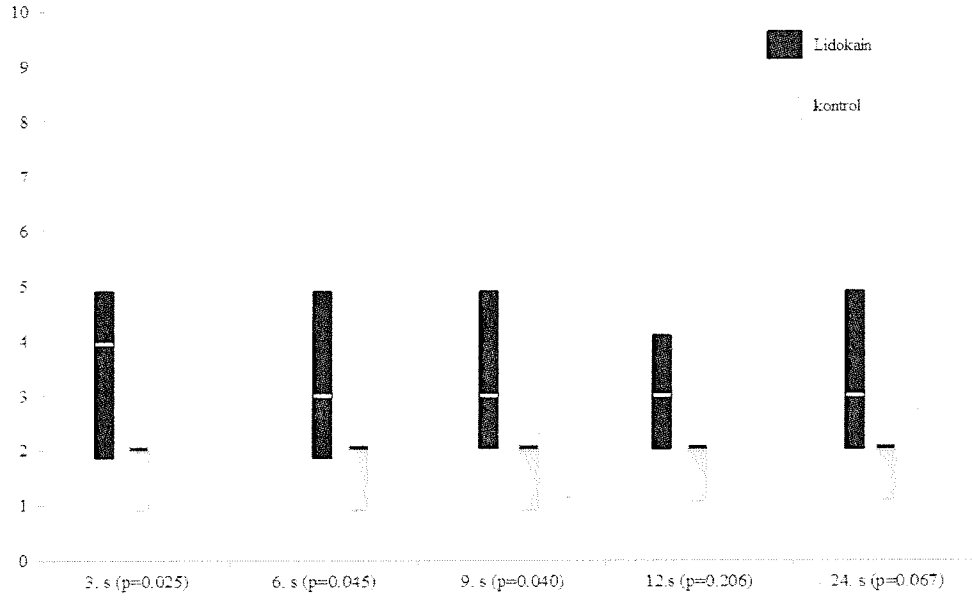
Taburculuk sonrası 24-72 saat aralığında ulaşılan hastaların, görüşme yapıldığı andaki mevcut baş ağrılarını VRS'ye göre 'ağrı yok', hafif ağrı', 'orta ağrı' ve 'yoğun ağrı' olarak sınıflandırmaları istendi. Lidokain ve kontrol grubundaki hastaların ağrılarının dağılımı Şekil 5'te gösterildi. Ağrı yok ifadesini kullanan hasta sayısı lidokain grubunda 32 (%48.5) iken, plasebo grubunda 22'ydi (%33.3).

Şekil 5 – Lidokain ve kontrol gruplarının, taburculuk sonrası 24-72 saat aralığında mevcut baş ağrıları dağılımı

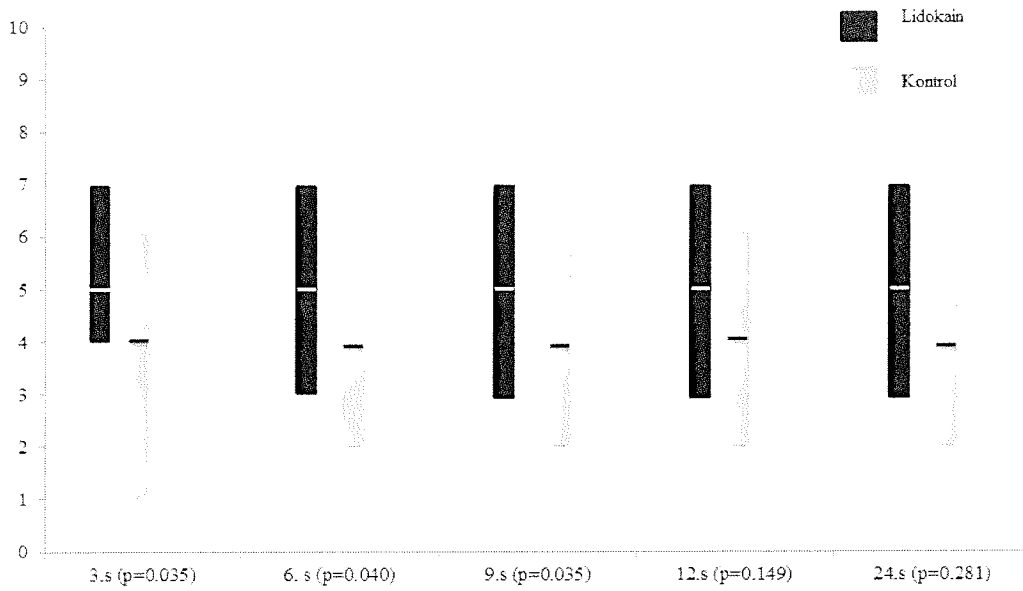


Tedavi ve kontrol grupları arasında ağrı başlangıç süreleri dikkate alınarak 15. ve 30. dakikalarda oluşan etkinliğin karşılaştırılmasında, ağrının ilk 9 saatinde başvuran hastalarda lidokain uygulanmasının plaseboya göre daha etkin olduğu, fakat bu farkın 12. ve 24. saatlerde kaybolduğu izlendi (Şekil 6 – Şekil 7). Ağrı başlangıcının ilk üç saatinde 54, ilk altı saatinde 88 ve ilk dokuz saatinde 103 hastanın acil servise başvurup, çalışmaya dahil edildiği saptandı.

Şekil 6 – 15. dakikadaki tedavi etkinliği (NRS’deki median gerileme) ile baş ağrısı başlama süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi



Şekil 7 – 30. dakikadaki tedavi etkinliği (NRS’deki median gerileme) ile baş ağrısı başlama süresi arasındaki ilişki incelenmesi



5. TARTIŞMA

Baş ağrısı acil servis başvurularının önemli nedenlerindedir ve bu hastaların büyük çoğunluğunu migren hastaları oluşturmaktadır. Türkiye’de gerçekleştirilen, baş ağrısı ile ilgili bir epidemiyolojik çalışmada, 15-55 yaş grubunda migren prevalansı %16.4 bulunmuş olup, bu oran kadınlar için %21.8, erkekler için %10.9 olarak saptanmıştır.⁸⁴ Migren tedavi yöntemlerindeki yetersizlik, hastaların acil servislere yönelmesine yol açmaktadır.

Bu araştırmada; acil servise akut migren atağıyla başvuran hastalarda intranazal lidokain ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, 15. ve 30. dakikalarda ağrı gerilemesinde anlamlı bir fark olmadığı; fakat acil servise ağrı başlangıcının ilk 9 saatinde gelen hastalarda, lidokain grubunun ağrı skorlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla azaldığı gözlenmiştir. Her iki grup arasında kurtarıcı tedavi ihtiyacı ve diğer yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken, lidokain grubunda lokal irritasyona daha sık rastlanmıştır.

Maizels ve ark.ları⁷⁶ yapmış oldukları çalışmada değerlendirilen hastaların %85’i kadinken, Blanda ve ark.larının⁵⁸ çalışmasında bu oran %86’dır. Migreni konu alan diğer çalışmalarda da, kadın/erkek oranının benzer olarak bulunduğu izlenmiştir.^{85,86} Bununla birlikte bizim araştırmamızda da kadın hastalar değerlendirilen tüm hastaların %77.2’sini oluşturmaktadır. Fakat tedavi grupları arasında randomizasyon sonrasında dengesizlik ortaya çıkmıştır. Araştırmamızın demografik yapısı; hastalarda ağrının tek taraflı olması, fonofobi/fotofobi ve bulantı/kusma eşlik etmesi gibi migren karakteristikleri açısından ise diğer araştırmalara benzer özellikler göstermektedir.^{58,76,85,86}

Maizels ve ark.ları⁷⁶ 1999 yılında 203 hasta ile migren tedavisinde intranazal lidokainin etkinliğini değerlendirdikleri ve hastaları altı aylık takibe aldıkları bir kısmı randomize, çift kör, kontrollü; bir kısmı da açık etiketli bir araştırma gerçekleştirmişlerdir. Tedavi %4’lük lidokainin 0.5 ml olarak ağrıyan tarafa Barre metoduna uygun olarak damlatılması ile gerçekleştirilmiştir. Tedavi sonrası beşinci dakikada lidokain grubunda, hastaların %31.6’sının baş ağrısının yeterli derecede gerilediği görülürken, bu oranın kontrol grubunda %6.5 olduğu saptanmıştır (p<0.001). 15. dakikada yapılan aynı değerlendirmede; lidokain grubundaki gerilemenin %35.8 olduğu, kontrol grubunda ise

%7.4 olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Hastalarda 5. ve 15. dakikalardaki değerlendirmelerde, ağrı gerilemesi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Blanda ve ark.ları⁵⁸ 2001 yılında intranazal lidokainin migren tedavisinde etkinliğini değerlendirmek için 49 hasta ile randomize, çift kör ve kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Oluşturdukları tedavi gruplarında; kontrol grubundaki hastalara ($n=22$) 10 mg proklorperazin iv ve 1 ml intranazal salin uygularken, lidokain grubuna ($n=27$) 10 mg proklorperazin yanında intranazal 1 ml %4 lidokain damla formu ağrı olan tarafa Barre metoduna uygun olarak damlatılmıştır. Ağrı değerlendirmesi visual analog skala (VAS) skoru ile 5., 10., 15., 20. ve 30. dakikalarda yapılmış, 5. dakikada ağrıya meydana gelen azalma primer sonlanım olarak değerlendirilmiştir. İlk ağrı değerlendirmesinden sonra, 5. dakikadaki yapılan ölçümde, ağrı skorundaki %50'lik azalmanın tedavi başarısı olarak kabul edilmesi planlanmıştır. Tedavi öncesi VAS skorları lidokain grubunda 8.4 (%95 GA: 7.8-9.0) iken, kontrol grubunda 8.6 (%95 GA: 8.0-9.2) ($p=0.75$) olduğu görülmüştür. Beşinci dakikada değerlendirilen ağrı skorlarının; lidokain grubunda 6.9 (%95 GA: 5.9-7.8) olduğu, kontrol grubunda ise 7.0 (%95 GA: 5.8-8.2) ($p=0.83$) olduğu saptanmıştır. Araştırmada ilk ölçümde her iki grup arasındaki mutlak fark %6.2 (%95 GA: -11.2-23.6) olarak saptanmıştır, ilaç ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu etkinin 15. ve 30. dakikalarda da değişmediği izlenmiştir.

Yarnitsky ve ark.ları⁸ 2003 yılında lidokain ile SPG blokajı gerçekleştirerek parasempatik yolağı inhibe etmeyi, bunun sonucunda da hastalarda meydana gelen baş ağrısındaki gerilemeyi değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Bu araştırma için migreni olan 30 hasta belirlenmiş, bu hastaların atak başlangıcından itibaren 3-4 saat içerisinde tekrar başvurmaları istenerek, erken dönemde tedavileri %2'lik visköz 2 ml lidokain ile SPG blokajı yardımıyla sağlanmıştır. Bu çalışmada; parasempatik semptomları olan, allodini tarifleyen ve erken dönemde başvuran migren hastalarında SPG bloğuyla baş ağrısının istatistiksel olarak gerilediği gösterilmiştir.

Mohammadkarimi ve ark.ları⁸⁰ 2014 yılında acil servise başvuran tüm baş ağrısı hastalarında intranazal lidokainin etkinliğini; randomize, çift kör, kontrollü bir çalışma ile 90 hastada değerlendirmişlerdir. Hastaların ilk değerlendirmeleri tamamlandıktan sonra, lidokain grubundakilere %10'luk lidokainden birer puff her iki burun deliğine de

uygulanırken, diğer gruba aynı şekilde serum fizyolojik uygulanmıştır. Ağrı skorlarının değerlendirilmesi; 1., 5., 15. ve 30. dakikalarda VAS skorlaması ile elde edilmiştir. Lidokain ve kontrol grubunda başlangıçtaki ağrı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p=0.198$), değerlendirme yapılan 1., 5., 15. ve 30. dakikalarda iki grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Başvurudaki VAS skorlarının ortalaması lidokain grubunda 6.97 ± 1.94 , kontrol grubunda 6.42 ± 1.82 saptanmışken, 15. dakikada VAS skorları lidokain grubunda 4.20 ± 2.68 , kontrol grubunda 6.35 ± 1.93 olarak saptanmıştır ($p<0.001$).

Yaptığımız araştırmada; tüm hastalar değerlendirildiğinde intranasal lidokainin migren üzerine etkinliği saptanmazken, baş ağrısının ilk 9 saatinde başvuran hastalarda, lidokain grubu hastalarında, ağrıda istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendiği görülmüştür. Buna göre; 15. dakikada lidokain grubunda baş ağrısında meydana gelen median gerileme 3 (IQR: 2-5), kontrol grubunda 2 (IQR: 1-4) [ortalama fark = 0.54 (%95 GA: -0.03-1.11)] olduğu, 30. dakikadakı gerileme değerlerinin lidokain grubunda 4 (IQR: 3-7), kontrol grubunda 5 (IQR: 2-7) [(ortalama fark = 0.41 (%95 GA: -0.14-0.95)] olduğu görülmüştür. Baş ağrısının başlangıcının ilk 9 saatinde başvuranlarında ise, lidokain grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. Bu bulgu, santral sensitizasyon gerçekleşmeden uygulanacak olan ilacın, akut migren atağının erken döneminde etkili olabileceğinin bir bulgusu olarak yorumlanabilir.

İntranazal lidokainin akut migren tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda, lidokain uygulamaları değişik metodlarla ve farklı dozlarda denenmiştir. İntranazal tedaviyle Maizels ve ark.ları⁷⁶ 20 mg %4'lük damla formu ile kontrol grubuna karşı anlamlı sonuçlara ulaşırlarken, Blanda ve ark.ları⁵⁸ 40 mg %4'lük lidokain damla formu ile başarısız olmuşlardır. Mohammadkarimi ve ark.nın⁸⁰ yaptığı çalışmada ise, 20 mg intranasal %10'luk lidokainin sprej formunun tüm baş ağrılarında etkin olduğu görülmüştür. Bizim araştırmamızda da, 10-20 mg %10'luk lidokain sprej formun tüm migren hastalarında etkisi değerlendirildiğinde, erken başvurusu olanlarda ağrı skorlarında anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Araştırmalar arasındaki uygulama yöntemleri, ilaç konsantrasyonları ve ilaç miktarları arasındaki farklılık; farklı sonuçlara ulaşılmasına neden olmuş olabilir.

Schaffer ve ark.ları²¹ acil servise baş ağrısı ile başvuran hastalara bupivakainle yapılan SPG blokajı ile ağrının gerilemesini değerlendirdikleri randomize kontrollü çalışmalarında, 15. dakikada kontrol grubu ile bupivakain grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir; ancak bu hastalara 24 saat sonra yapılan takipte, blokaj yapılan hastalarla kontrol grubu arasında ağrının gerilemesi bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (fark: %24.7, %95 GA: 2.6-43.6). Yaptığımız araştırmada da, 24-72 saat sonra hastalara ağrılarını; ağrı yok, hafif, orta ve yoğun ağrı olarak sınıflandırmaları istendiğinde, lidokain grubundan 32 hasta (%48.5), kontrol grubundan ise 22 hastanın (%33.3) baş ağrılarının tamamen gerilediği izlenmiştir.

Maizels ve ark.nın⁷⁶ çalışmasında, kurtarıcı tedavi lidokain grubunda hastaların %46.2'sine uygulanırken, kontrol grubunun %79.4'üne uygulanmıştır (p<0.001). Blanda ve ark.nın⁵⁸ birlikte iv proklorperazin de uyguladıkları araştırmaya göre, lidokain grubunda kurtarıcı tedavi ihtiyacı %33, kontrol grubunda ise %27'dir. Bizim araştırmamızda ise, lidokain grubunda 10 hastada (%12.3) kurtarıcı tedavi iht.yacı oluşurken, kontrol grubunda 14 hastada (%17.3) oluşmuştur. Lidokain ve kontrol grupları arasında, kurtarıcı tedavi ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.376). Araştırmamızda, kontrol grubunda metoklopramid kullanımının bu oranı ve farkı azalttığı düşünülebilir.

Maizels ve ark.nın⁷⁶ çalışmasında; takip edilen 123 hastada bildirilen yan etkiler lokal irritasyon (%82), boğazda uyuşma (%13), dizziness (%5) ve bulantıdır (%11). Blanda ve ark.'nın⁵⁸ çalışmasında, lidokain grubunda önemli bir yan etki gelişmediği bildirilmiştir. Bizim araştırmamızda yan etkiler değerlendirildiğinde en çok lokal irritasyonun ortaya çıktığı; lidokain grubunda 40 hastada (%49.4), kontrol grubunda ise 9 hastada (%11.1) meydana geldiği görülmüştür (p<0.001). Baş dönmesi lidokain grubunda 4 hastada (%4.9), kontrol grubunda ise 5 hastada (%6.2) gözlenmiştir (p=1.000). Her iki grupta metoklopramid kullanılmış olması da bu yan etkiyi ortaya çıkarmış olabilir.

Hastalarla 24-72 saatlik dilim içerisinde telefonla tekrar yapılan görüşme ile yapılan değerlendirilmede, lidokain grubunda memnuniyetin daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0.007). Bunun da lidokainin yüksek oranlarda görülen iritan etkisinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Kısıtlılıklar

Bu araştırmada bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır; ilk olarak yapılan blok randomizasyona rağmen lidokain grubunda cinsiyetler arasında fark saptanması sonuçları etkilemiş olabilir. İkinci olarak kontrol grubunda metoklopramidin kullanılması, tedavi grubunda ise metoklopramid ve intranazal lidokainin olması, lidokainin tek başına etkisinin değerlendirilmesini engellemektedir; fakat SPG bloğu ve acil servislerde migren tedavisinde sıklıkla tercih edilen antidopaminerjik ajanlardan biri olan metoklopramidin birlikte oluşturacakları etki ile ilgili de fikir vermektedir. Üçüncü olarak; araştırmada uygulanan intranazal lidokainin serum fizyolojike göre daha iritan olması ve uygulama sonrasında ortaya çıkan rahatsızlık hissi, çalışmanın körlüğüne zarar vermektedir. Son olarak; araştırmanın tek bir merkezde yapılmış olması sonuçların genellenebilirliğini etkilemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak migren atağıyla acil servise başvuran hastalarda antidopaminerjik ajanlardan biri olan metoklopramid ile birlikte intranazal lidokain uygulaması ve yalnızca metoklopramid uygulaması arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat atağın başlangıcının ilk 9 saatinde başvuran hastalarda lidokain uygulamasının, ağrı skorlarında fark yarattığı ortaya konmaktadır. Bu sonuç, intranazal lidokainin atağın erken döneminde SPG ganglion bloğu ile periferik sensitizasyon fazında etki ederek ağrıyı önleyebileceği fikrini desteklemektedir. Farklı ilaç ve dozlarla yapılacak yeni araştırmalar, intranazal lidokain tedavisinin akut migren atağının tedavisindeki yerini değiştirebilir.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut migren atağının tedavisinde, acil servislerde uygulanabilecek hızlı ve etkin ilaç arayışları sürmektedir. Bu araştırmanın amacı, acil servise akut migren atağıyla başvuran hastaların tedavisinde intranazal lidokainin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu tek merkezli, prospektif, randomize, çift kör, kontrollü klinik araştırma üçüncü basamak bir acil serviste gerçekleştirilmiştir. International Headache Society kriterlerine göre, migren olduğuna karar verilen hastalar araştırmaya dahil edilmişlerdir. Tüm hastalara 10 mg intravenöz metoklopramid uygulanırken; ilaç grubuna intranazal %10'luk lidokain sprej (10-20 mg), kontrol grubuna ise intranazal normal salin uygulanmıştır. Hastaların baş ağrısı şiddetindeki değişimi değerlendirmek için 11 puanlık Numeric Rating Scale (NRS) ölçeği kullanılmıştır. Araştırmanın primer sonlanım ölçütü; lidokain ve kontrol gruplarında, tedavi sonrası 15. ve 30. dakikalarda ağrı skorundaki değişim olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Araştırma için 162 hasta her iki gruba randomize edilmiştir. Her iki grubun başvurudaki NRS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p=0.557$), 15. dakikada lidokain grubunun baş ağrısında meydana gelen median gerilemenin 3 (IQR:2-5), kontrol grubunun 2 (IQR:1-4) [ortalama fark = 0.54 (%95 GA: -0.03-1.11)] olduğu, 30. dakikadaki gerileme değerlerinin de lidokain grubunda 4 (IQR:3-7), kontrol grubunda 5 (IQR:2-7) [ortalama fark = 0.41 (%95 GA: -0.14-0.95)] olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, baş ağrısı başlangıcından itibaren ilk 9 saatinde başvuran ve lidokain alan hastalarda ağrıdaki gerilemenin anlamlı olduğu izlendi (15. Dakika için $p=0.040$). Her iki grup arasında kurtarıcı tedavi ihtiyacı açısından fark saptanmadı ve lokal irritasyon lidokain grubunda rastlanan en sık advers etkiydi.

Sonuç: Acil servise akut migren atağıyla başvuran hastalarda intranazal lidokainin plaseboya karşı etkinliği gösterilememiş olmakla birlikte, ağrının ilk dokuz saatinde başvuranlarda faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: migren, baş ağrısı, lidokain, intranazal uygulama, acil tıp (MeSH Veritabanı)

8. İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Background: Many ongoing researches have been seeking for rapid and effective treatment of acute migraine attack in the emergency departments (EDs). The present study aimed to evaluate the efficacy of intranasal lidocaine for treatment of patients who presented to the ED with migraine attack.

Materials and Methods: This single-center, prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial was conducted in a tertiary care ED. The patients were enrolled to the study according to migraine criteria of the International Headache Society. While 10 mg metoclopramide was administered to all study patients simultaneously, treatment group received 10-20 mg 10% lidocaine spray and placebo group received normal saline intranasally. Patients' pain intensity was assessed with 11-point numeric rating scale (NRS). The primary outcome of the study was defined as change in pain scores between the lidocaine and control group at 15th and 30th minutes after treatment.

Results: A total of 162 patients were randomized into two groups. There was no statistically significant difference between baseline NRS scores in two groups ($p=0.557$). Median reduction in NRS score at 15th minute was 3 (IQR:2-5) for lidocaine group and 2 (IQR:1-4) for control group [difference=0.54 (95%CI : -0.03-1.11)]. Reduction of pain score at 30th minute was 4 (IQR:3-7) for lidocaine group and 5 (IQR:2-7) for control group [(difference = 0.41 (95% CI: -0.14-0.95)]. Also there was a significant higher pain reduction in patients who admitted to the ED within 9 hours after headache onset and received lidocaine ($p=0.040$ for 15th minute). There was no significant difference between rescue medication need in both groups and local irritation was the most common adverse event in lidocaine group.

Conclusion: Although the efficacy of intranasal lidocaine was not proven against placebo in patients with acute migraine attack in the ED, this treatment may be beneficial in patients who present within nine hours after the onset of headache.

Key words: migraine, headache, lidocaine, intranasal administration, emergency medicine (MeSH Database)

9. EKLER

9.1. Olgu Rapor Formu

**ACİL SERVİSE MİGREN TİPİ BAŞ AĞRISIYLA BAŞVURAN ERİŞKİN HASTALARIN
TEDAVİSİNDE İNTRAVENÖZ METOKLOPRAMİD İLE İNTRAVENÖZ METOKLOPRAMİD VE
İNTRANAZAL LİDOKAİN'İN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:
ÇİFT KÖR RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA**

<u>DAHİL EDİLME KRİTERLERİ</u>	<u>DIŞLAMA KRİTERLERİ</u>
<ul style="list-style-type: none">18 yaşın üstünde olmakInternational Headache Society (IHS)'ye göre migren kriterlerini karşılamakÇalışmaya katılmayı kabul etmek	<ul style="list-style-type: none">18 yaş altındaki hastalarGörüntüleme yöntemlerinin sonrasında iskemik – hemorajik inme tanısı alan hastalarGebeler ve emzirenlerTravma öyküsü olanlar24 saat içerisinde nöbet geçirme öyküsü olanlarKaraciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar2 saat içerisinde analjezik kullananlarAteş,meningismus veya mental durum değişikliği olanlarHemodinamik olarak anstabil olan hastalarBilinen koroner arter hastalığı ve disritmi öyküsü olanlarMetoklopramid ve lidokaine karşı dokümanite edilmiş veya beyan edilen allerjik reaksiyon gelişimi olan hastalarÇalışmaya katılmayı reddeden hastalar

MİGREN TANI KRİTERLERİ

- A. B-D maddelerine uyan en az 5 atak**
B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları
C. Baş ağrısı aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahiptir
1. Tek taraflı yerleşim
2. Zonklayıcı nitelik
3. Orta veya şiddetli ağrı
4. Günlük fiziksel aktivite ile artış ya da onlardan kaçınmaya neden olma
D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisinin bulunması:
1. Bulantı ve/veya kusma
2. Fotofobi/Fonofobi

Semptom ve bulguların başka bir bozukluğa bağlanmaması

Adı Soyadı:.....	DM	Tek taraflı yerleşim:....
Dosya No:	HT	Nitelik:
Telefon:	HPL	Zonklayıcı O
Yaş:	KBH	Sürekli O
Cinsiyet:	SVO	Bulantı/Kusma:.....
Başvuru Tarih / Saati:	Sigara	Fotofobi:.....
Ağrının kaç saat önce başladığı:.....	Alkol	Fonofobi:.....
Migren öyküsü:.....	İlaç kullanımı:	Aura:.....
Migren atak sıklığı: atak / yıl	Aura bulgusu:.....
	

Ateş: C	Nabız: / dk	Art. tansiyon: mmHg
---------------	-------------------	---------------------------

0. dk sözel NRS ölçeği puanı (Tedavi öncesi):
15. dk sözel NRS ölçeği puanı (Tedavi sonrası):
30. dk sözel NRS ölçeği puanı (Tedavi sonrası):
30. dk sonrası uygulanan kurtarıcı ilaç: Fentanyl (1 mcg/kg)
Hastanın taburcu edildiği saat:
Advers etki: Cilt döküntüsü..... Lokal irritasyon..... Anafilaksi..... Akatizi..... Distoni..... Senkop..... Çarpıntı..... Baş dönmesi..... Disritmi..... Konvulsiyon.....

Taburculuk sonrası 24-72 saat telefonla ulaşılan hastalarda değerlendirme

	(+)	(-)
Oral analjezik ihtiyacı		
Acil servise tekrar başvuru		

Ağrı şiddetinde değişim (Verbal Rating Scale)	Ağrı yok	Hafif ağrı	Orta şiddette ağrı	Yoğun ağrı
Acil servise tekrar geldiğinizde aynı tedavinin uygulanmasını ister misiniz?	Evet		Hayır	

KATILIMCI ONAM FORMU

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanıdı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız....</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

9.2. Etik Kurul Belgesi



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Birimi Umuttepe Yerleşkesi /KOCAELİ
TELEFON	0262 303 71 64
FAKS	0262 303 74 63
E-POSTA	etikkurul@kocaeli.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil servise migren tipi baş ağrısıyla başvuran erişkin hastaların tedavisinde Metoklopramid ve intranasal lidokain etkinliklerinin karşılaştırılması: çift kör randomize klinik çalışma			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU	KOU KA EK 2014/6			
	EUDRACT NUMARASI				
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Yrd.Doç.Dr. Nurettin Ö. DOĞAN			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Acil Tıp			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dr. Nazire AVCU			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	KOU Tıp Fak. Acil Tıp AD			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Analitik			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA (Uzmanlık Tezi)			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	18.12.2013		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	18.12.2013		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER	<input type="checkbox"/>	



Karar No: 18 | Proje No: KOUKAEK 2014/8 | Tarih: 07.01.2014
Aygün Dr. Nazire AVCU sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen Klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak değerlendirilmesine ilişkin başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL BİLGİLERİ

Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420), Helsinki Bildirgesi (2008), İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu (Nisan 2013), ICH/GCP Guideline for Good Clinical Practice (10 Haziran 1996) İnsan Denekleri Üzerine Biyomedikal Araştırmaların Uluslararası Rehber Kuralları (CIOMS, 2002), Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (10 Mart 2011/6212), Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi (4 Nisan 1997) EK Madde -10 (6 Nisan 2011, 6225)) Resmi Gazetede 13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı ile yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik

ÇALIŞMA ESASI

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANVADUSOYADI: PROF. DR. NERMİN ERSOY
ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Nermi ERSOY Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	KOU Tıp Fak. Tıp Tarihi ve Etik AD	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	N. Ersoy
Prof. Dr. Dilek URAI Başkan Yard.	Kardiyoloji	KOU Tıp Fak. Kardiyoloji AD	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	W. Ural
Prof. Dr. B. Faruk ERDEN Üye	Farmakoloji	KOU Tıp Fak. Farmakoloji AD	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	B. Erden
Prof. Dr. Gülsün TÜRKER Üye	Pediyatri	KOU Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hst. AD	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	G. Türk
Prof. Dr. Yavuz GÜRKAN Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KOU TF Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Y. Gürkan
Prof. Dr. Hale M. KIR Üye	Biokimya	KOU Tıp Fak. Biokimya AD	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	H. Kir
Yrd. Doç. Dr. Ayşe KARSON Rapörör	Fizyoloji	KOU Tıp Fak. Fizyoloji AD	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	A. Karson
Uzm. Dr. Murat GÜVEN Üye	Genel Cerrahi	Kocaeli Derince Eği. ve Arş. Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	M. Güven
Uzm. Dr. Berna A. ŞERİFİ Üye	Halk Sağlığı	İzmit 1 Nolu AÇSAP	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	B. Şerifi
Ersayın İŞİK Üye	Avukat	Kocaeli Barosu	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E. İşik
Seval BİZEL Üye	Hasta Hakları Temsilcisi	Ev Hanımı	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	S. Bizel
Yrd. Doç. Dr. Öncen TAK Üye	Danışman Dış Hekimi	KOU Dış Hekimliği Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	O. Tak

* Toplantıda Bulunma

10. KAYNAKÇA

1. Serrano D, Manack AN, Reed ML, Buse DC, Varon SF, Lipton RB. Cost and predictors of lost productive time in chronic migraine and episodic migraine: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Value Health*. 2013;16:31-38.
2. Hu X, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: Disability and economic costs. *Arch Intern Med*. 1999;159:813-818.
3. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, ve ark. Years lived with disability (YLD) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163-2196.
4. Gilmore B, Magdela M. Treatment of acute migraine headache. *Am Fam Physician*. 2011;83:271-280.
5. Kelly AM. Migraine: pharmacotherapy in the emergency department. *J Accid Emerg Med*. 2000;17:241-245.
6. Rapoport AM, Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD. Intranasal Medications for the Treatment of Migraine and Cluster Headache. *CNS Drugs*. 2004;18:671-685.
7. Saguil A, Lax JW. Acute migraine treatment in emergency settings. *Am Fam Physician*. 2014;89:742-744.
8. Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Bajwa ZH ve ark. 2003 Wolff Award : Possible parasympathetic contributions to peripheral and central sensitization during migraine. *Headache*. 2003;43:704-714.
9. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24:9-160.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629-808

11. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41:646-657.
12. Hankey GJ, Wardlaw JM. *Migraine, Headache*. Maxwell RC. *Clinical Neurology*. 1. basım. Barcelona: Manson Publishing. 2002:91-95
13. Lipton RB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. *Am J Med*. 2005;118:3-10.
14. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002;346:257-270.
15. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol*. 2010;30:120-130.
16. Graham JR, Wolff HG. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry*. 1938;39:737-763.
17. Ward TN. Migraine diagnosis and pathophysiology. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18:753-763
18. Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944;7:359-390.
19. Goadsby PJ. Migraine: Emerging treatment options for preventive and acute attack therapy. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2006;11:419-427
20. Cady R, Saper J, Dexter K, Heather R, Manley A. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Repetitive Transnasal Sphenopalatine Ganglion Blockade With Tx360® as Acute Treatment for Chronic Migraine. *Headache*. 2015;55:101-116.
21. Schaffer JT, Hunter BR, Ball KM, Weaver CS. Noninvasive Sphenopalatine Ganglion Block for Acute Headache in the Emergency Department: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Ann Emerg Med*. 2015;65:503-510.
22. Yuçel Y, Tanrıverdi H, Arıkanoğlu A ve ark. Increased fibrinogen, D-dimer and galectin-3 levels in patients with migraine. *Neurol Sci*. 2014;35:545-549.

23. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalgia*. 2007;27:394-402.
24. Boes CJ, Capobianca DJ, Cutrer M, Dodic DW, Garza I, Swanson JW. Baş ağrısı ve diğer kraniofasial ağrılar. Bradley WG, Çeviri Editörü: Musa Kazım Onar. *Neurology in Clinical Practice*, 5.basım, Ankara: Butterworth-Heinemann Elsevier. 2008:2026-2042.
25. Orr SL, Aubé M, Becker WJ ve ark. Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. *Cephalalgia*. 2015;35:271-284.
26. American Academy of Neurology. Migraine headache. AAN summary of evidence-based guideline for clinicians. St. Paul, Minn: American Academy of Neurology; 2009. Web sitesi: <https://www.aan.com/guidelines/home/getguidelinecontent/120> (Erişim tarihi: 23 Haziran 2015)
27. Massiou H, Bousser MG. Prophylactic drug treatment of migraine. *Rev Neurol*. 2005;161:681-684.
28. McCrory DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002915.
29. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358:1668-1675.
30. Morey SS. Guidelines on migraine: part 2. General principles of drug therapy. *Am Fam Physician*. 2000;62:1915-1917.
31. Akpunonu BE, Mutgi AB, Federman DJ ve ark. Subcutaneous sumatriptan for treatment of acute migraine in patients admitted to the emergency department: a multicenter study. *Ann Emerg Med*. 1995;25:464-9.
32. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults - overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD009108.

33. Goldman RD, Meckler GD. Intranasal sumatriptan for migraine in children. *Can Fam Physician*. 2015;61:435-437.
34. Callan JE, Kostic MA, Bachrach EA, Rieg TS. Prochlorperazine vs. promethazine for headache treatment in the emergency department: a randomized controlled trial. *J Emerg Med*. 2008;35:247-253.
35. Tanen DA, Miller S, French T, Riffenburgh RH. Intravenous Sodium Valproate Versus Prochlorperazine for the Emergency Department Treatment of Acute Migraine Headaches: A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. *Ann Emerg Med*. 2003;41:847-853.
36. Miller MA, Levsky ME, Enslow W, Rosin A. Randomized evaluation of octreotide vs prochlorperazine for ED treatment of migraine headache. *Am J Emerg Med*. 2009;27:160-164.
37. Coppola M, Yealy DM, Leibold RA. Randomized, placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med*. 1995;26:541-546.
38. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: a randomized controlled trial. *J Emerg Med*. 2002;23:141-148.
39. Friedman BW, Mulvey L, Esses D ve ark. Metoclopramide for acute migraine: a dose-finding randomized clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2011;57:475-482.
40. Eken C. Critical Reappraisal of Intravenous Metoclopramide in Migraine Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Emerg Med*. 2015;33:331-337.
41. McKeage K, Simpson D, Wagstaff AJ. Intravenous droperidol: a review of its use in the management of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*. 2006;66:2123-2147.

42. Thomas MC, Musselman ME, Shewmaker J. Droperidol for the treatment of acute migraine headaches. *Ann Pharmacother.* 2015;49:233-240.
43. Silberstein SD, Young WB, Mendizabal JE, Rothrock JF, Alam AS. Acute migraine treatment with droperidol. *Neurology.* 2003;60:315–321.
44. Honkaniemi J, Liimatainen S, Rainesalo S, Sulavuori S. Haloperidolin the acute treatment of migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache.* 2006;46:781–787.
45. Pardutz A, Schoenen J. NSAIDs in the Acute Treatment of Migraine: A Review of Clinical and Experimental Data. *Pharmaceuticals.* 2010;3:1966–1987.
46. Amy A, Gelfand AA, Goadsby PJ. A Neurologist's Guide to Acute Migraine Therapy in the Emergency Room. *Neurohospitalist.* 2012;2:51-59.
47. Duarte C, Dunaway F, Turner L, Aldag J, Frederick R. Ketorolac versus meperidine and hydroxyzine in the treatment of acute migraine headache: A randomized, prospective, doubleblind trial. *Ann Emerg Med.* 1992;21:1116-1121.
48. Larkin GL, Prescott JE. A randomized, double-blind, comparative study of the efficacy of ketorolac tromethamine versus meperidine in the treatment of severe migraine. *Ann Emerg Med.* 1992;21:919-924.
49. Engindeniz Z, Demircan C, Karli N ve ark. Intramuscular tramadol vs. diclofenac sodium for the treatment of acute migraine attacks in emergency department: A prospective, randomised, double-blind study. *J Headache Pain.* 2005;6:143–148.
50. Bussone G, Grazi L, Amico D ve ark. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia.* 1999;19:232-240.
51. Krymchantowski AV, Silva MTT. Intravenous lysine clonixinate for the acute treatment of severe migraine attacks: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2003;64:505–513.

52. Láinez MJ, Galván J, Heras J, Vila C. Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. *Eur J Neurol*. 2007;14:269-275.
53. Schürks M. Dihydroergotamine: role in the treatment of migraine. *Expert Opin. Drug Metab Toxicol*. 2009;5:1141-1148.
54. Limmroth V, May A, Diener H. Lysine-ASA in acute migraine attacks. *Eur Neurol*. 1999;41:88-93.
55. Tepper SJ, Kori SH, Goadsby PJ ve ark. Orally inhaled dihydroergotamine for acute treatment of migraine: efficacy of early and late treatments. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:948-955.
56. Callahan M, Raskin N. A controlled study of dihydroergotamine in the treatment of acute migraine headache. *Headache*. 1986;26:168-171.
57. Winner P, Dalessio D, Mathew N ve ark. Office-based treatment of acute migraine with dihydroergotamine mesylate. *Headache*. 1993;33:471-475.
58. Blanda M, Rench T, Gerson L, Weigand JV. Intranasal Lidocaine for the treatment of migraine headache: A randomized, controlled trial. *Acad Emerg Med*. 2001;8:337-342.
59. Colman I, Rothney A, Wright SC, Zilkalns B, Rowe BH. Use of narcotic analgesics in the emergency department treatment of migraine headache. *Neurology*. 2004;62:1695-1700.
60. Taheraghdam AA, Amiri H, Shojaan H, Shamsvahdati S, Houshyar Y. Intravenous dexamethasone versus morphine in relieving of acute migraine headache. *Pak J Biol Sci*. 2011;14:682-687.
61. Alemdar M, Pekdemir M, Selekler HM. Single-dose intravenous tramadol for acute migraine pain in adults: A single-blind, prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*. 2007;29:1441-1447.

62. Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD ve ark. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: Findings of a randomized, placebo controlled trial. *Headache*. 2005;45:1317-1327.
63. Duarte C, Dunaway F, Turner L, Aldag J, Frederick R. Ketorolac versus meperidine and hydroxyzine in the treatment of acute migraine headache: A randomized, prospective, double blind trial. *Ann Emerg Med*. 1992;21:1116–1121.
64. Richman PB, Allegra J, Eskin B ve ark. A randomized clinical trial to assess the efficacy of intramuscular droperidol for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med*. 2002;20:39–42.
65. Friedman BW, Kapoor A, Friedman MS, Hochberg ML, Rowe BH. The Relative Efficacy of Meperidine for the Treatment of Acute Migraine: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Emerg Med*. 2008;52:705-713.
66. Leinisch E, Evers S, Kaempfe N ve ark. Evaluation of the efficacy of intravenous acetaminophen in the treatment of acute migraine attacks: A double-blind, placebo-controlled parallel group multicenter study. *Pain* 2005;117:396–400.
67. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med*. 2000;160:3486-3492.
68. Limmroth V, Katsarava Z, Diener H-C. Acetylsalicylic acid in the treatment of headache. *Cephalalgia*. 1999;19:545-551.
69. Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, Limmroth V. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Headache*. 2005;45:42-46.
70. Soleimanpour H, Ghafouri RR, Taheraghdam A ve ark. Effectiveness of intravenous dexamethasone versus propofol for pain relief in the migraine headache: A prospective double blind randomized clinical trial. *BMC Neurol*. 2012; 12:114.

71. Choi H, Parmar N. The use of intravenous magnesium sulphate for acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Emerg Med.* 2014;21:2-9.
72. Cete Y, Dora B, Ertan C, Ozdemir C, Oktay C. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the Emergency Department. *Cephalalgia.* 2005;25:199-204.
73. Singh A, Alter HJ, Zaia B. Does the addition of dexamethasone to standard therapy for acute migraine headache decrease the incidence of recurrent headache for patients treated in the emergency department? A meta-analysis and systematic review of the literature. *Acad Emerg Med.* 2008;15:1223-1233.
74. Tanen D, Miller S, French T, Riffenburgh RH. Intravenous sodium valproate versus prochlorperazine for the emergency department treatment of acute migraine headaches: A prospective, randomized, double-blind trial. *Ann Emerg Med.* 2003;41:847-853.
75. Dach F, Éckeli ÁL, Ferreira Kdos S, Speciali JG. Nerve block for the treatment of headaches and cranial neuralgias - a practical approach. *Headache.* 2015;55:59-71.
76. Maizels M, Geiger AM. Intranasal lidocaine for migraine: A randomized trial open label follow up. *Headache.* 1999;39:543-51.
77. Del Pizzo J, Callahan JM. Intranasal medications in pediatric emergency medicine. *Pediatr Emerg Care.* 2014;30:496-501.
78. Djupesland PG, Messina JC, Mahmoud RA. Breath powered nasal delivery: a new route to rapid headache relief. *Headache.* 2013;53:72-84.
79. Maizels M. Intranasal lidocaine to prevent headache following migraine aura. *Headache* 1999;39:439-442.
80. Mohammadkarimi N, Jafari M, Mellat A, Kazemi E, Shirali A. Evaluation of efficacy of intra-nasal lidocaine for headache relief in patients refer to emergency department. *J Res Med Sci.* 2014;19:331-335.
81. Web sitesi: <http://www.randomization.com>, Erişim tarihi: 11 Mart 2015

82. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials*. 2010;11:32.
83. Friedman B, Garber L, Yoon A ve ark. Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. *Neurology*. 2014;82:976-83.
84. Yoldaş TK, Dönmez H, Solak EB ve ark. Ardışık 103 migren hastasında MIDAS skorları ve demografik/klinik özellikler. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2008;14:388-393.
85. Pfaffenrath V, Fenzl E, Bregman D, Färkkilä M. Intranasal ketorolac tromethamine (SPRIX_) containing 6% of lidocaine (ROX-828) for acute treatment of migraine: Safety and efficacy data from a phase II clinical trial. *Cephalalgia*. 2012;32:766-777.
86. Friedman BW, Esses D, Solorzano C. A randomized trial of prochlorperazine versus metoclopramide for treatment of acute migraine. *Ann Emerg Med*. 2008;52:399-406.