

MİGREN NÖBETLERİNİN TANI VE TEDAVİSİ

Prof. Dr. F. Cankat Tulunay

"Her yarım baş ağrısı migren değildir, her migren yarım baş ağrısı değildir"



- 1.BÖLÜM: Önsöz
2. BÖLÜM: Tanım, tarihçe, patogenez ve sınıflandırma
3. BÖLÜM: Migren Akut Atağında Analjezikler ve NSAİİ'ler
4. BÖLÜM: Triptanlar
5. BÖLÜM: Gepantlar (CGRP Reseptör Antagonistleri)
6. BÖLÜM: Ditanlar (5-HT1F Agonistleri)
7. BÖLÜM: Ergot alkaloidleri
8. BÖLÜM: Antiemetikler
9. BÖLÜM: İlaç dışı yöntemler
- 10.BÖLÜM: Migrenli hastay klinik yaklaşım ve doktorun rolü
11. BÖLÜM: Migren Hastası Ne Yapmalı?
12. BÖLÜM: Primer Baş Ağrıları İçin Tani Formu

MİGREN NÖBETLERİNİN TANI VE TEDAVİSİ

Prof. Dr. F. Cankat Tulunay.

2026. Little Rock, Arkansas, ABD

*Bu kitabın dijital dünyaya uyarlanması ve tasarımındaki titiz çalışmaları için
kızım Aslı Canay Tulunay Riordan'a teşekkür ederim.*

© 2026 Prof. Dr. F. Cankat Tulunay. Her hakkı saklıdır.

Yasal Uyarı: *Bu kitapta yer alan bilgiler yalnızca eğitim ve bilgilendirme amaçlıdır. Profesyonel tıbbi tavsiye, tanı veya tedavinin yerini alamaz. Tıbbi bir durumla ilgili sorularınız için daima doktorunuza veya yetkili bir sağlık uzmanına danışın. Bu kitaptaki bilgilere dayanarak profesyonel tıbbi tavsiyeleri göz ardı etmeyin veya tedaviyi geciktirmeyin.*

İçindekiler

Yazar Hakkında

1. BÖLÜM: Önsöz
2. BÖLÜM: Tanım, tarihçe, patogenez ve sınıflandırma
3. BÖLÜM: Analjezikler ve NSAİİ'ler
4. BÖLÜM: Triptanlar
5. BÖLÜM: Gepantlar (CGRP Reseptör Antagonistleri)
6. BÖLÜM: Ditanlar (5-HT_{1F} Agonistleri)
7. BÖLÜM: ERGOT ALKALOİDLERİ
8. BÖLÜM. ANTIEMETİKLER
9. BÖLÜM: Akut migren tedavisinde ilaç dışı yöntemler
10. BÖLÜM: Migrenli hastaya Klinik yaklaşım ve hekimin rolü
11. BÖLÜM: Migren Hastası Ne Yapmalı?
12. BÖLÜM: Primer Baş Ağrıları İçin Tani Formu

Yazar Hakkında

Prof. Dr. F. Cankat Tulunay, Türkiye’de baş ağrısı ve migren alanındaki akademik çalışmaların öncülerinden biridir. 1980’li yılların ortasında başladığı çalışmalarıyla, baş ağrısının Türkiye’de ayrı bir nörolojik alt uzmanlık alanı olarak kabul edilmesine liderlik etmiştir.

1990 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde Türkiye’nin ilk multidisipliner Baş Ağrısı Merkezi’ni kurmuş ve 2011 yılına kadar yönetmiştir. Aynı yıl Türkiye Baş Ağrısı Derneği’ni kurmuş ve uzun yıllar başkanlığını yürütmüştür.

Uluslararası alanda da etkin bir rol üstlenen Prof. Dr. Tulunay, Avrupa Baş Ağrısı Federasyonu (EHF) kurucu üyesi ve yöneticiliği yapmış, Avrupada baş ağrısı alanında sertifikasyon alan ilk Türk hekim olmuştur. International Headache Society üyesi ve çeşitli bilimsel dergilerdeki editörlük görevleriyle, migrenin yalnızca bir baş ağrısı değil, kompleks bir nörolojik hastalık olarak anlaşılmasına katkıda bulunmaya devam etmektedir.

1. BÖLÜM: Önsöz

Türkiye’de baş ağrısı ve migren alanındaki akademik ve klinik çalışmalarım, 1980’li yılların ortasında başladı. O dönemde baş ağrıları ülkemizde henüz ayrı bir nörolojik alt uzmanlık alanı olarak ele alınmıyor, migren ve diğer primer baş ağrıları çoğunlukla semptomatik yaklaşımlarla değerlendiriliyordu. Bu alandaki bilimsel boşluk ve klinik ihtiyaç, çalışmalarımın temel motivasyonunu oluşturdu.

Türkiye’nin baş ağrısı alanındaki ilk uluslararası yayını, 1987 yılında migren ataklarında dihidroergotamin nazal sprey kullanımına ilişkin çalışmamızla gerçekleştirdik (Cephalalgia, 1987). Bu yayın, ülkemizde migrenin modern farmakolojik yaklaşımlarla ele alındığı ilk bilimsel çalışmalardan biri oldu.

1990 yılında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde, dönemin Dekanı Prof. Dr. Hayati Ekmen, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanı Prof. Dr. Güner Tokgöz ve Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Adnan Güvener’in destekleriyle, Türkiye’deki ilk multidisipliner Baş Ağrısı Merkezi’ni kurdum ve 2011 yılına kadar yönettim. Bu merkezde migren, gerilim tipi baş ağrısı, kronik günlük baş ağrısı ve servikojenik baş ağrıları başta olmak üzere binlerce hastanın tanı ve tedavisi gerçekleştirildi; aynı zamanda eğitim ve araştırma faaliyetleri yürütüldü. 1990 Yılında Türkiye Baş Ağrısı derneğini kurarak 2011 yılına kadar başkanlığını yürüttüm. Aynı yıl Avrupa Baş Ağrısı Federasyonu kurucu üyesi olarak 1990-2005 yönetim kurulu üyeliği ve 1996-1988 EHF 2. Başkanlığını yürüterek 2002 yılında Türk Baş ağrısı Derneği başkanı olarak ben ve yönetim kurulu arkadaşlarla beraber 6. Avrupa Baş Ağrısı Kongresini İstanbul’da organize ettik. İlk Avrupa Baş Ağrısı okulu EHF yönetimim onayı ile Türkiye’de yapıldı ve daha sonra çeşitli şehirlerde uluslararası katkılı baş ağrısı yaz okulları açtık ve bilimsel toplantılar düzenledik.

Baş ağrısı alanındaki akademik çalışmalarımı uluslararası düzeye taşıyarak, Avrupa’da baş ağrısı alanında sertifikasyon alan ilk Türk hekim oldum.

Bu süreçte baş ağrısı alanında yalnızca klinik çalışmalarla değil, aynı zamanda bilimsel örgütlenme ve rehber geliştirme faaliyetleriyle de aktif rol aldım. International Headache Society üyeliği, uluslararası baş ağrısı rehberlerinin hazırlanmasında görev alma ve bilimsel dergilerde editörler kurulu üyeliği gibi sorumluluklar üstlendim.

Akademik çalışmalarım migren ve gerilim tipi baş ağrılarının epidemiyolojisi, akut ve profilaktik tedavileri, analjeziklerin etki mekanizmaları, dipiron (Novalgin) ve NSAİ’lerin migren tedavisindeki yeri, çocuk ve ergenlerde, Türk kadınlarında baş ağrısı sıklığı ile sağlık ekonomisi boyutunda ağrı yükü analizlerini kapsamaktadır. Türkiye’de akut ve kronik ağrı prevalansına yönelik ilk kapsamlı değerlendirmeler ve migren profilaksisinde maliyet analizleri de bu çalışmaların bir parçasıdır. Bu çalışmalar sırasında ilk Türk Baş Ağrısı anamnez formatını geliştirerek hem hasta hizmetinde hem sosyal araştırmalarda kullanımını sağladım.

Mesleki yaklaşımında baş ağrısını yalnızca bir semptom değil, biyolojik, nörolojik, farmakolojik ve toplumsal boyutları olan kompleks bir hastalık olarak ele aldım. Klinik uygulama ile bilimsel araştırmayı, farmakoloji ve sağlık politikalarıyla birlikte değerlendiren bütüncül bir bakış açısını savundum.

Bugün geriye dönüp baktığımda, Türkiye’de baş ağrısı biliminin gelişimine katkı sunmuş olmaktan, bu alanda bir ekolün oluşmasına öncülük etmiş olmaktan ve yetişen hekimlerin çalışmalarını sürdürdüğünü görmekten mesleki açıdan büyük bir memnuniyet duyuyorum.

Baş ağrısı konusundaki bazı çalışmalarım

1. Tulunay FC, Karan O, Aydın N, Güvener A. The acute effect of vibratory stimulation in tension headache. *Ankara Tıp Bülteni*. 1985;7:9.
2. Tulunay FC, Karan O, Aydın N, Güvener A. Treatment of tension headache by vibratory stimulation. *Cephalalgia*. 1985;3:122.
3. Tulunay FC. Classification and diagnosis of headache. *Nöroloji Nöroşirurji ve Psikiyatri Dergisi*. 1986;1:93.
4. Tulunay FC, Karan O, Aydın N. Dihydroergotamine nasal spray during migraine attacks. *Cephalalgia*. 1987;7:131.
5. Tulunay FC et al. Treatment of tension headache by low-dose mianserin. *Cephalalgia*. 1987;7:491.
6. Tulunay FC, Tulunay M, Tezcan Ü, Akkartal B. Analgesic effects of meperidine, dipyrone, naloxone and placebo on postoperative pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1988;43:159.
7. Tulunay FC. Headache incidence in 10–16 years old school children in Turkey. *Cephalalgia*. 1989;9:5.
8. İnan L, Soydan C, Tulunay FC. MMPI profiles of Turkish headache sufferers. *Headache*. 1994;34:152.
9. İnan L, Tulunay FC, Güvener A, Tokgöz G, İnan N. Characteristics of headache in migraine without aura and episodic tension-type headache in Turkish population according to IHS classification. *Cephalalgia*. 1994;14:171.
10. Mihoglu H, İnan LE, Uysal H, Uçler S, Tulunay FC. Brain stem reflexes in cervicogenic headaches. *Functional Neurology*. 1998;13(1):87.
11. Tulunay FC. NSAIDs: behind the mechanisms of action. *Functional Neurology*. 2000;15(Suppl 3):202–207.
12. Ergün H, Bağdatoğlu C, Uğur HC, Temiz C, Attar A, Egemen N, Tulunay FC. The vasorelaxant effect of dipyrone on an experimental cerebral vasospasm model in rabbits. *Neurological Research*. 2000;22(8):815–818.
13. Tulunay FC, Ergün H, Gülmez SE, Ozbenli T, Ozmenoğlu M, Boz C, Erdemoğlu AK, Varlıkbaş A, Göksan B, İnan L. The efficacy and safety of dipyrone (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Functional Neurology*. 2004;19(3):197–202.
14. Ergün H, Gülmez SE, Tulunay FC. Cost-minimization analysis comparing topiramate with standard treatments in migraine prophylaxis. *European Neurology*. 2007;58(4):215–217.
15. Tulunay FC, Gülmez E, Malhan S. Survey of chronic pain in Turkey. *Value in Health*. 2007;10(3):A171.
16. Tulunay FC, Malhan S. Incidence of acute pain in Turkey. *Value in Health*. 2007;10(6):A463.

2. BÖLÜM: Tanım, tarihçe, patogenez ve sınıflandırma

Migren; orta ila şiddetli, genellikle tek taraflı, zonklayıcı baş ağrısı ile karakterize; bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi gibi eşlik eden semptomlarla seyreden, ataklar halinde ortaya çıkan ve 72 saate kadar sürebilen engelleyici bir nörolojik bozukluktur. Migren atakları sıklıkla prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom evrelerinden oluşur [1].

Migren dünya genelinde 1 milyardan fazla insanı etkilemekte olup, 15–49 yaş arası kadınlarda en önemli maluliyet nedenidir. Global Burden of Disease (GBD) çalışmaları migreni, yaşam kalitesini en fazla bozan nörolojik hastalıklardan biri olarak tanımlamaktadır [2]. Migrenin yükü yalnızca klinik semptomlarla sınırlı değildir; azalmış üretkenlik, iş gücü kaybı, eğitim ve sosyal yaşamda kısıtlanma ile ciddi sosyoekonomik sonuçlara yol açmaktadır.

Tarihçe: Migrenin tanımı antik çağlara kadar uzanır. Kapodokyalı Areteus MSAreteus of Cappadocia, M.S. 1. yüzyılda migreni 1. Yüzyılda “Heterocrania” terimiyle tanımlamış ve bu ağrıya, bulantı, ışığa ve sese hassasiyet, tek taraflılık gibi bugün migrenle özdeş kabul edilen özellikleri eklemiştir. Hipokrat migrene benzer baş ağrılarını ayrıntılı şekilde tarif etmiş; Galen ise “hemikrania” terimini kullanmıştır. 17–19. yüzyıllarda migren uzun süre vasküler bir hastalık olarak kabul edilmiştir. 20. Yüzyılın ortalarında Harold Wolff, migren ağrısını kraniyal damarların vazodilatasyonu ile ilişkilendirmiştir. 1980’lerden itibaren nörovasküler teori, vasküler açıklamaların yetersiz kaldığını ortaya koymuştur. 2000’li yıllarda ise migrenin esas olarak beyin kaynaklı, sinir ağı disfonksiyonu olduğu kabul edilmiştir [3]. Bu evrim, migrenin yalnızca bir “baş ağrısı” değil, kompleks bir nörolojik hastalık olduğunu netleştirmiştir.

Migren Patogenezi: Güncel Teoriler

Migren patogenezi, genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler ve nörolojik mekanizmaların karmaşık etkileşimini içerir.

Trigeminal Vasküler Sistem Aktivasyonu: Migren patofizyolojisinin merkezinde trigeminal vasküler sistem yer alır. Trigeminal sinir liflerinin aktivasyonu sonucunda; Nitric oxide (NO), Serotonin (5-HT), Histamin, Calcitonin gene-related peptide (CGRP), Substance P ve Neurokinin A gibi nöropeptidler ve mediyatörler salınır [4]. Bu mediyatörler: Kraniyal vazodilatasyona, plazma proteinlerinin damar dışına çıkmasına, nörojenik inflamasyona ve periferik ve santral duyarlılaşmaya yol açar. Sonuçta ağrı sinyali hem periferde hem santral sinir sisteminde güçlenir.

Kortikal Yayılma Depresyonu (Cortical Spreading Depression – CSD): Özellikle auralı migren için temel mekanizma olarak kabul edilen CSD; kortikal nöronlarda başlayan ve yavaşça yayılan geçici depolarizasyon

dalgasıdır. CSD; Aura semptomlarını açıklar, trigeminal lifleri dolaylı olarak aktive eder ve CGRP salınımını tetikler. CSD baş ağrısı fazına geçişte kritik rol oynar [5].

Beyin Sapı ve Santral Ağrı Ağları: Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, migren sırasında özellikle: Dorsal pons, periaqueductal gray (PAG) ve hipotalamus gibi bölgelerde anormal aktivasyon olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, migrenin yalnızca periferik değil, santral ağrı modülasyon bozukluğu olduğunu desteklemektedir [6].

Migren Sınıflandırması

Aşağıda ICHD-3 (International Classification of Headache Disorders, 3. baskı) temel alınarak migrenin tüm ana tipleri ve alt grupları, cinsiyet farkları ve predispozan (yatkınlaştırıcı) faktörler belirtilmiştir.

Migren, International Headache Society tarafından yayımlanan ICHD-3 sınıflamasında Primer Baş Ağrıları başlığı altında yer alır ve aşağıdaki ana gruplara ayrılır [1].

1. Migren without Aura (Aurasız Migren)

- ICHD-3 Kodu: 1.1
- En sık görülen migren tipidir
- 4–72 saat süren, genellikle tek taraflı, zonklayıcı baş ağrısı
- Fiziksel aktiviteyle artış
- Bulantı/kusma ve/veya fotofobi–fonofobi eşlik eder

Alt özellikler:

- Atak sıklığı değişken
- Menstrüel döngü ile ilişkili olabilir

2. Migren with Aura (Auralı Migren)

- ICHD-3 Kodu: 1.2
- Aura; geri dönüşümlü, fokal nörolojik semptomlarla karakterizedir.

2.1. Tipik Aura ile Migren (1.2.1)

- Görsel (%90), duyuşsal veya konuşma bozuklukları
- Aura genellikle 5–60 dakika sürer
- Baş ağrısı aurayı takip eder veya eş zamanlıdır

2.2. Tipik Aura + Baş Ağrısı Olmadan (1.2.2)

- Aura vardır, baş ağrısı yoktur
- Özellikle ileri yaşta ayırıcı tanı önemlidir

2.3. Hemiplejik Migren (1.2.3)

Alt gruplar:

- Ailesel hemiplejik migren (FHM)
- CACNA1A, ATP1A2, SCN1A mutasyonları
- Sporadik hemiplejik migren

Özellik:

- Aura sırasında motor güçsüzlük
- Nadir fakat klinik olarak dramatik

2.4. Beyin Sapı Auralı Migren (1.2.4)

- Vertigo, diplopi, dizartri, tinnitus
- Bilinç değişikliği olabilir
- Motor güçsüzlük yoktur

2.5. Retinal Migren (1.2.5)

- Tek gözde geçici görme kaybı
- Nadir, vasküler ayırıcı tanı şart

3. Kronik Migren

- ICHD-3 Kodu: 1.3

Tanım:

- ≥ 3 ay boyunca
- Ayda ≥ 15 gün baş ağrısı
- ≥ 8 gün migren özellikleri taşıyan baş ağrısı

Özellikler:

- Yüksek disabilite
- İlaç aşırı kullanım baş ağrısı ile sık birliktelik
- Merkezi duyarlılaşma ön planda

4. Migren Komplikasyonları

- ICHD-3 Kodu: 1.4

4.1. Status Migrainosus (1.4.1)

- 72 saat süren, şiddetli ve dirençli migren atağı

4.2. Persistan Aura (1.4.2)

- 1 hafta süren aura
- Görüntüleme normal

4.3. Migrenle İlişkili İnme (Migrainous Infarction) (1.4.3)

- Aura sırasında iskemik inme
- Özellikle genç kadınlarda nadir ama önemli

5. Olası Migren (Probable Migraine)

- ICHD-3 Kodu: 1.5
- Migren kriterlerinin bir tanesi eksik
- Klinik pratikte sık karşılaşılr

Migren ve Cinsiyet Farkları: Kadın/erkek oranı: $\approx 3:1$. Puberte sonrası kadınlarda belirgin artış. Menopoz sonrası sıklık azalır [2]I Biyolojik Temeller: Östrojen dalgalanmaları, Trigeminal sistemde hormonal duyarlılık, CGRP salınımında cinsiyete özgü farklar

Kadınlarda: Daha sık. Daha uzun ataklar. Daha fazla bulantı ve fotofobi, Kronikleşme riski yüksek, Erkeklerde: Daha nadir. Daha kısa ve daha az eşlik eden semptom

Migren için Predispozan (Yatkınlaştırıcı) Faktörler

Genetik Faktörler: Birinci derece akrabada migren \rightarrow risk 2–3 kat. Poligenik kalıtım. İyon kanalları ve sinaptik regülasyon genleri [3]

Hormonal Faktörler: Menstrüasyon, gebelik, oral kontraseptifler, menopoz geçişi

Çevresel ve Davranışsal Faktörler: Uyku düzensizliği, stres, açlık, dehidratasyon, parlak ışık, koku, gürültü

Diyet ve Kimyasal Tetikleyiciler: Alkol (özellikle kırmızı şarap), nitratlar, monosodyum glutamat, kafein yoksunluğu

Komorbiditeler: Depresyon, anksiyete, epilepsi, fibromiyalji, irritabl bağırsak sendromu

Sonuç

Migren; vasküler değişikliklerin ötesinde, sinir ağları, nöropeptidler, santral duyarlılaşma ve genetik yatkınlığın iç içe geçtiği sistemik bir beyin hastalığıdır. Bu nedenle: tedavi tip-spesifik olmalıdır. Herkesin migreni kendine aittir ve bir hastaya iyi gelen ilaç başka bir hastaya iyi gelmeyebilir. Her yarım baş ağrısı migren değildir ve her migren yarım baş ağrısı değildir. Bu sebeple hastanın çok ciddi şekilde

değerlendirilmesi ve tüm gerekli testlerin yapılması gerekir. Migrenli bir hastanın ilk muayenesi en az 30 dakika sürer. Bu sebeple hasta ve doktor sabırlı olmalıdır.

Kaynaklar

1. *H Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). Cephalgia. 2018.*
2. *GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of migraine. Lancet Neurol. 2020.*
3. *Wolff HG. Headache and Other Head Pain. Oxford University Press; 1963.*
4. *Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and migraine. Nat Rev Neurol. 2019.*
5. *Lauritzen M. Cortical spreading depression and migraine. Brain. 2001.*
6. *Weiller C et al. Brain stem activation in migraine. Nat Med. 1995.*

3. BÖLÜM: Analjezikler ve NSAİİ'ler

Migren patofizyolojisinde trigeminal sistem aktivasyonu, nörojenik inflamasyon ve santral ağrı modülasyonunun temel rolü açık biçimde ortaya konmuş olsa da, klinik pratiğin gerçekliğinde migren atağının büyük çoğunluğu hâlen analjezikler ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ile tedavi edilmektedir. Bunun temel nedenleri; bu ilaçların yaygın erişilebilirliği, düşük maliyetleri, hızlı etki başlangıcı ve uzun yıllara dayanan klinik deneyimdir (1). Gerçek yaşam verileri de migrenli hastaların önemli bir bölümünün ilk basamakta analjezik/NSAİİ kullandığını ve çoğu zaman yeterli semptom kontrolü sağlayabildiğini göstermektedir (2). Bu durum, analjeziklerin migren tedavisinde “ilkel” değil, temel ve vazgeçilmez bir basamak olduğunu ortaya koymaktadır.

Parasetamol

Parasetamol, migren akut tedavisinde en sık kullanılan analjeziklerden biridir. Etki mekanizması periferik antiinflamatuvar etkiden ziyade santral prostaglandin sentezinin baskılanması ve serotonerjik yolların modülasyonu ile ilişkilidir (3). Randomize kontrollü çalışmalarda parasetamolün hafif ve orta şiddette migren ataklarında plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (4). Bununla birlikte antiinflamatuvar etkisinin olmaması, şiddetli ataklarda sınırlı etkinlik göstermesi ve atak tekrarı (nüks) oranlarının yüksek olabilmesi önemli kısıtlılıklardır. Bu nedenle klinik pratikte parasetamol çoğu zaman NSAİİ veya antiemetiklerle kombine edilerek kullanılmaktadır (5).

Aspirin (Asetilsalisilik Asit)

Aspirin (asetilsalisilik asit, ASA), migren akut atağında uzun süredir kullanılan, ancak modern literatürde sıklıkla geri planda kalan etkili bir analjeziktir. Aspirinin migren atağındaki değeri yalnızca analjezik etkisinden değil, prostaglandin aracılı inflamatuvar süreçleri baskılamasından kaynaklanır. Aspirin, siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2 enzimlerini irreversibl olarak inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltır. Migren atağında trigeminal sistem aktivasyonu ile ortaya çıkan periferik duyarlılaşma ve nörojenik inflamasyon dikkate alındığında bu mekanizma klinik olarak anlamlıdır (6).

Migren akut atağında aspirin için belirleyici unsur dozdur. Klinik çalışmalarda etkinlik çoğunlukla 900–1000 mg tek doz aspirin ile gösterilmiştir; düşük dozlarda yetersiz yanıt alınması aspirinin migren tedavisinde “etkisiz” olduğu yönündeki yanlış algıyı güçlendirebilir (7). Doğru doz ve erken uygulama ile aspirin, özellikle hafif ve orta şiddette migren ataklarında anlamlı analjezi sağlayabilmektedir (7).

Migren atağı sırasında gastrik staz sık görüldüğünden, aspirin formülasyonu klinik yanıt üzerinde belirleyici olabilir. Efervesan/çözünebilir aspirin preparatlarının daha hızlı emilim sağlayarak etkinliği artırabildiği; bazı ülkelerde kullanılan intravenöz aspirin (lizin asetilsalisilat) seçeneklerinin ise oral alımın mümkün olmadığı olgularda etkili bir alternatif olarak değerlendirilebildiği bildirilmiştir (7,8).

Aspirinin en önemli sınırlılığı gastrointestinal yan etkilerdir. Peptik ülser veya gastrointestinal kanama öyküsü olanlar, antikoagülan kullanan hastalar ve ileri yaş grubu aspirin kullanımını açısından risk altındadır. Ayrıca çocuk ve ergenlerde viral enfeksiyon varlığında Reye sendromu riski nedeniyle aspirin kullanılmamalıdır (9).

Metamizol (Dipiron, Novalgin)

Metamizol (dipiron), analjezik, antipiretik ve spazmolitik özellikleri olan güçlü bir non-opioid analjeziktir. Migren tedavisinde bazı ülkelerde uzun yıllardır yaygın biçimde kullanılmakla birlikte, modern migren literatüründe çoğu zaman hak ettiği görünürlüğü bulamamıştır. Metamizol, klasik NSAİİ'lerden farklı olarak çok yönlü bir mekanizmaya sahiptir: santral sinir sisteminde prostaglandin sentezinin inhibisyonuna ek olarak, desendan ağrı yollarını modüle eden endokannabinoid sistem ve glutamaterjik yollar üzerinde etkili olduğu; ayrıca spinal ağrı iletimini baskıladığı düşünülmektedir (10,11). Düz kaslar üzerindeki spazmolitik etkisi, migrenin vasküler komponentindeki ağrı kontrolünde ek bir avantaj sağlayabilir (12).

Klinik çalışmalar, metamizolün hem oral hem de intravenöz (IV) formunun akut migren ağrısını dindirmede plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olduğunu göstermektedir (12,13). Oral kullanımda 1 g tek doz metamizol ile 2. saatte ağrıda belirgin azalma ve bazı hastalarda tam düzelme bildirilen sonuçlar arasındadır (13,14). Şiddetli ataklarda 1 g IV metamizolün, semptomları 30–60 dakika gibi kısa bir sürede kontrol altına alabildiği gözlemlenmiştir (12).

Metamizolün etkinliği bazı çalışmalarda asetilsalisilik asit (aspirin) ile benzer bulunmuş; triptanlara yanıt vermeyen veya bu ilaçları kullanamayan/kontrendike olan hastalarda güçlü bir alternatif olarak vurgulanmıştır (12–14). Metamizol ve triptanların doğrudan (head-to-head) karşılaştırıldığı “geleneksel” randomize çalışmalar sınırlı olsa da, güncel bir sistematik derleme ve ağ meta-analizi, 2. saatte “ağrısızlık” (pain-freedom) sonlanımı açısından metamizol ile triptanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıştır (15). Bununla birlikte, 10 milyondan fazla kendi bildirimli atak kaydına dayanan büyük ölçekli gerçek-yaşam analizinde triptan sınıfı genel olarak en yüksek “yarar” olasılığı ile öne çıkmış; non-opioid analjezikler/NSAİİ'ler grubu (metamizol dâhil) daha düşük bir etkinlik hiyerarşisinde yer almıştır (16). Bu iki bulgu birlikte ele alındığında, metamizolün birçok hastada güçlü bir seçenek olabileceği; ancak tedavi yanıtının hasta-özlü olduğu ve seçimin atak şiddeti, eşlik eden bulantı-kusma, kontrendikasyonlar ve önceki yanıt öyküsü ile bireyselleştirilmesi gerektiği anlaşılmaktadır.

Metamizolün agranülositoz riski tarihsel bir tartışma konusudur; ancak modern farmakovijilans verileri bu riskin milyonda 1.1 vaka gibi son derece nadir bir düzeyde olduğunu teyit etmektedir. Bu risk bazı ülkelerde ilacın kısıtlanmasına veya piyasadan çekilmesine yol açmıştır. Bununla birlikte epidemiyolojik değerlendirmeler, agranülositozun nadir olduğunu ve coğrafi/genetik faktörlere bağlı olarak değişebildiğini göstermiştir (17). Metamizol ile ilişkili agranülositoz riskinin milyonda 1.1 civarında olduğu bilgisi, özellikle “The Latin Study” olarak bilinen geniş çaplı epidemiyolojik çalışmaya dayanmaktadır. Bu çalışma, riskin daha

önce sanıldığı kadar yüksek olmadığını, insidansın milyonda yaklaşık 0.4 ile 1.2 vaka arasında değiştiğini ortaya koymuştur. (22)

NSAİİ'ler

NSAİİ'ler, siklooksijenaz enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltır. Migren atağında prostaglandinlerin ağrı iletimi ve duyarlılaşmadaki rolü göz önüne alındığında bu etki mekanizması klinik olarak anlamlıdır (6). Naproksen, uzun yarı ömrü (yaklaşık 12–17 saat) nedeniyle yalnızca ağrıyı azaltmakla kalmaz, atak nüksünü de sınırlayabilir. Cochrane derlemeleri, naproksenin akut migren tedavisinde plaseboya üstün olduğunu ve özellikle kombine tedavilerde etkili olabileceğini göstermektedir (18). İbuprofen, hızlı etki başlangıcı nedeniyle migren atağında sık tercih edilir ve orta şiddette ataklarda etkinliği iyi belgelenmiştir (19). Diklofenak, özellikle potasyum tuzu formülasyonlarıyla hızlı analjezi sağlayabilse de, kardiyovasküler risk profili diğer bazı NSAİİ'lere kıyasla daha sorunlu olabilir ve dikkatli kullanılmalıdır (20).

Analjezik ve NSAİİ kullanımının sınırları

Analjezik ve NSAİİ'lerin migren tedavisindeki en önemli sorunu aşırı kullanımdır. Ayda 10–15 günden fazla kullanım; ilaç aşırı kullanım baş ağrısına (medication overuse headache), tedaviye dirençli kronik migrene ve gastrointestinal ile renal komplikasyonlara yol açabilir (21). Bu nedenle bu ilaçlar etkili olmakla birlikte sınırsız değildir; erken kullanım, doğru dozlama ve atak sıklığı arttığında profilaksi stratejilerinin devreye alınması esastır.

Sonuç

Analjezikler ve NSAİİ'ler, yeni migren ilaçlarının geliştirilmesine rağmen akut migren tedavisinin belkemiğini oluşturmaya devam etmektedir. Aspirin ve metamizol gibi “eski” ancak etkili ilaçların geri planda kalması çoğu zaman bilimsel kanıttan çok algısal ve regülatuar dinamiklerle ilişkilidir. Migren tedavisinde temel sorun analjeziklerin yetersizliği değil; yanlış dozlama, yanlış hasta seçimi ve kontrolsüz kullanımdır.

Kaynaklar

1. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-349.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD 2019. *J Headache Pain*. 2020;21:137.
3. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther*. 2005;12(1):46-55.
4. 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(22):3486-3492.
5. Diener HC, et al. Acute treatment of migraine. *Lancet*. 2001;358(9294):1668-1675.
6. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015;35(17):6619-6629.

7. Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD008041.
8. UpToDate. Abstract: IV lysine acetylsalicylate (aspirin) in acute migraine attacks. (Accessed 2026-01-10).
9. Reye RDK, Morgan G, Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: a disease entity in childhood. *Lancet.* 1963;2:749-752.
10. Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, et al. Novel bioactive metabolites of metamizole. *Br J Pharmacol.* 2012;166(6):1817-1830.
11. Andrade SE, et al. Agranulocytosis associated with metamizole (dipyrone): a review of the literature. *Drug Saf.* 1998;18(4):279-287.
12. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache.* 2002;42(9):862-871.
13. Ramacciotti AS, et al. Dipyrone for acute migraine headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998.
14. Tulunay FC, Ergün H, Gülmez SE, Ozbenli T, Ozmenoğlu M, Boz C, Erdemoğlu AK, Varlıkbaş A, Göksan B, İnan L. The efficacy and safety of dipyrone (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Funct Neurol.* 2004;19(3):197-202.
15. Peres ASAA, et al. Comparison between metamizole and triptans for migraine treatment: a systematic review and network meta-analysis. *Headache Medicine.* 2022.
16. Chiang CC, Fang X, Horvath Z, et al. Simultaneous comparisons of 25 acute migraine medications based on 10 million users' self-reported records from a smartphone application. *Neurology.* 2023;101:e2560-e2570. doi:10.1212/WNL.0000000000207964.
17. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(4):265-274.
18. Suthisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, et al. Naproxen for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD002968.
19. Rabbie R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Ibuprofen for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD008039.
20. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: systematic review of observational studies of selective and non-selective inhibitors of cyclooxygenase 2. *BMJ.* 2011;342:c7086.
21. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Lancet Neurol.* 2016;15(9):891-902.
22. Ibáñez, L., Vidal, X., Ballarín, E., & Laporte, J. R., Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizole). *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2005; 60(11), 821–829.

4. BÖLÜM: Triptanlar

Triptanlar (5-HT_{1B/1D} agonistleri), 1990'lı yıllardan itibaren “migrene özgül” ilaçlar olarak sunulmuş ve akut migren tedavisinde paradigma değişimi yarattığı iddia edilmiştir. Ancak aradan geçen otuz yıla rağmen, bu ilaç grubunun gerçek klinik değeri; kullanılan sonlanım noktaları (end-point'ler), karşılaştırma stratejileri, yayın yanlılığı ve endüstri etkisi açısından ciddi tartışmalar doğurmaya devam etmektedir. Triptanların yaygın kullanımı büyük ölçüde opioid krizinin yarattığı analjezik korkusu ve “hedefe yönelik tedavi” anlatısı üzerinden şekillenmiştir (1,2).

Triptanların geliştirilmesi, serotonerjik sistemin migren patofizyolojisindeki rolüne ve özellikle trigeminovasküler sistemde 5-HT_{1B/1D} reseptör aktivasyonu ile nöropeptid salınımının baskılanabileceği hipotezine dayanır (2). Bu biyolojik çerçeve farmakolojik olarak tutarlı olsa da, klinik sonuçlara doğrudan ve güçlü biçimde yansıdığı iddiası, büyük ölçüde plasebo karşılaştırmalı çalışmalar üzerinden kurulmuştur (1). “Migrene özgül” söylemi, triptanların diğer analjeziklerden niteliksel olarak farklı ve üstün olduğu izlenimini yaratmış; fakat bu üstünlüğün ucuz ve etkili analjezik/NSAİİ seçeneklerine karşı sistematik biçimde sınındığını söylemek zordur (5–7).

Klinik çalışmalarda istatistiksel kandırmacalar?

Triptan literatüründeki en kritik metodolojik sorunlardan biri, klinik sonlanım noktalarının zaman içinde sistematik biçimde “esnetilmesi” ve klinik olarak daha zayıf ölçütlerin başarı kriteri haline getirilmesidir. Erken dönem migren çalışmalarında “ağrının tamamen geçmesi (pain free)” hedefi merkezdeyken, zamanla “ağrı azalma (pain relief)” veya “%50 ağrı azalması” gibi klinik anlamı daha düşük ölçütler öne çıkarılmıştır (3). Bu değişim, istatistiksel anlamlılık elde etmeyi kolaylaştırırken hasta açısından anlamlı kazanımı garanti etmemiştir. Metodolojik analizler, “pain relief” ölçütünün mutlak faydayı abartabildiğini ve hasta beklentisiyle her zaman örtüşmediğini göstermektedir (4).

Bu end-point mühendisliği, migren araştırmalarında “hastanın ağrısı geçti mi?” sorusunun yerini “skor anlamlı biçimde değişti mi?” sorusuna bırakmasıyla sonuçlanmıştır. Klasik analjezik araştırmalarında tam ağrı kesilmesi, fonksiyonel iyileşme ve günlük yaşama dönüş gibi hasta merkezli ölçütler daha net hedeflerken; triptan çalışmalarında giderek “2. saatte ağrı skorunda istatistiksel fark”, “ağrının orta-şiddetliden hafife inmesi” veya “%30–50 azalma” gibi, klinik olarak “hasta hâlâ ağrılıyken” başarı üretebilen ölçütler baskın hale gelmiştir (3,4). Bu yüzden migren farmakoterapisinin son otuz yılı, yalnız yeni moleküllerin değil, ağrının nasıl ölçüleceğinin de yeniden yazıldığı bir dönem olarak okunmalıdır.

Triptan çalışmalarının büyük çoğunluğu plaseboya karşı tasarlanmış olup, aktif karşılaştırmacılarla (NSAİİ'ler, güçlü analjezikler; özellikle metamizol) yapılan çalışmalar son derece sınırlıdır (5–7). Migren çalışmalarında plasebo yanıtının %30–40 gibi yüksek oranlara ulaşabildiği bilinmektedir (7). Bu gerçek, triptanların plaseboya karşı gösterdiği istatistiksel üstünlüğün klinik anlamını zayıflatır; çünkü gerçek klinik pratiğin karşılaştırmacısı plasebo değil, zaten kullanılan etkili analjeziklerdir.

Daha da önemlisi; naproksen, ibuprofen gibi ucuz ve yaygın kullanılan analjeziklerle güçlü ve doğrudan karşılaştırmaların eksikliği, triptanların gerçek tedavi değerinin objektif biçimde değerlendirilmesini engellemiştir (8–10). Triptanların “migren-spesifik devrim” anlatısı bu nedenle, büyük ölçüde karşılaştırılmadıkları ilaçlara karşı kazanılmış bir “sessiz zafer” üzerine kuruludur. Oysa asıl klinik soru şudur: Triptanlar, ucuz ve yaygın kullanılan analjezikler ve NSAİİ’lerle doğrudan karşılaştırılsaydı sonuç ne olurdu?

Triptanların faz III geliştirme programlarının büyük çoğunluğunda aktif karşılaştırıcı yoktur. Bu rastlantı değildir. NSAİİ’ler (naproksen, ibuprofen, diklofenak) ve metamizol klinikte zaten yaygın, etkili ve ucuz seçeneklerdi. Triptanların bu ajanlarla doğrudan karşılaştırılması klinik üstünlük iddiasını zayıflatma riski taşırdı. Bu nedenle plasebo tercih edilmiş; head-to-head karşılaştırmalardan sistematik olarak kaçınılmıştır.

Triptanların pazara girişindeki kritik hamle, migren atağında “başarı”nın nasıl tanımlanacağıdır. “Ağrının geçmesi” zor bir hedeftir; “ağrının azalması” ise istatistiksel olarak daha kolay başarı üretir. Böylece hasta hâlâ başı ağrırken, çalışma “başarılı” raporlanabilir. Meta-analizlerde “2 saatte ağrısızlık (pain-free at 2h)” oranlarının mutlak olarak düşük olduğu; pek çok çalışmada hastaların yalnızca %20–30’unun tam ağrıdan kurtulduğu görülmektedir (5–7). Bu oranlar bazı NSAİİ sonuçlarından dramatik biçimde üstün değildir (10).

Doğrudan head-to-head çalışmalar az olsa da dolaylı karşılaştırmalar dikkat çekicidir: NSAİİ’lerin NNT değerleri birçok triptanla benzer olabilir; naproksen ve ibuprofen özellikle hafif-orta migren ataklarında daha başarılıdır; metamizol bazı çalışmalarda hızlı ve belirgin analjezi sağlayabilir (10,11,12). Bu tablo, triptanların farmakolojik olarak “özel” olabileceğini; ancak klinik olarak “mutlak üstün” olmadığını düşündürür.

Kombinasyon çalışmaları: Triptan + NSAİİ kombinasyon çalışmalarının varlığı da ayrı bir gerçeği dolaylı olarak ortaya koyar. Sumatriptan + naproksen kombinasyonunun sumatriptan monoterapisinden daha etkili bulunması (8), triptanların tek başına klinik başarısının sınırlı olabildiğini ve “analjezik katkı” ile güçlendirildiğini gösteren bir bulgudur. Eğer triptanlar tek başına yeterince güçlü ve tutarlı bir “devrim” olsaydı, bu kombinasyon ihtiyacı klinik olarak bu kadar anlamlı görünmezdi.

Yan etki–fayda dengesi ve maliyet: Bazı çalışmalarda triptanlar ile NSAİİ’ler aynı hasta grubunda aynı end-point’lerle doğrudan karşılaştırılsa; etkinlik farkının minimal, farksız ve hatta daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu durumda maliyet farkı (triptanların daha pahalı olması) klinik rasyoneli zayıflatır. Üstelik triptanlarda vazokonstriksiyon, göğüs sıkışması, parestezi gibi sınıfa özgü etkiler; NSAİİ’lerde ise daha öngörülebilir ve yönetilebilir riskler gündemdedir (15,16). Böyle bir sonuç, triptanların “ilk basamak” tedavi olarak sunulmasını bilimsel olarak daha zor savunulur hale getirebilirdi. Aktif karşılaştırıcı çalışmalar daha pahalıdır, üstünlük gösterememe riski yüksektir ve pazarlama anlatısını zayıflatır. Bu nedenle triptanların klinik hikâyesi, karşılaştırılmadıkları ilaçlara karşı kazanılmış bir “pazarlama konforu” üzerinde şekillenmiştir.

Klinik ve etik sonuç: Eğer triptanlar naproksen veya metamizol gibi ajanlarla geniş ölçekli, iyi tasarlanmış head-to-head çalışmalarda karşılaştırılsaydı; “migren-spesifik devrim” anlatısı büyük olasılıkla daha sınırlı kalır, triptanlar daha çok ikinci/üçüncü basamakta konumlanır ve maliyet–etkinlik dengesi daha sert sorgulanırdı. Bu nedenle bugün sorulması gereken soru şudur: Triptanlar gerçekten migreni daha iyi mi tedavi ediyor, yoksa yalnızca daha iyi pazarlanmış mı?

Nüks (recurrence) sorunu: Triptanların bir diğer önemli sorunu, ilk yanıt sonrasında 24 saat içinde baş ağrısının geri dönmesiyle tanımlanan yüksek nüks oranlarıdır. Başlangıçta yanıt alınan hastaların kayda değer bir bölümünde nüks bildirildiği; bunun da triptanların patofizyolojik süreci kökten değiştirmekten çok geçici semptom baskılaması sağladığını düşündürdüğü ifade edilmiştir (13,14).

Yan etkiler ve kardiyovasküler güvenlik: Triptanlar vazokonstriktör etkileri nedeniyle kardiyovasküler risk taşır. Göğüs sıkışması, parestezi ve nadiren ciddi kardiyovasküler olaylar bildirilmiştir (15,16). Bu nedenle kardiyovasküler hastalığı olan veya risk taşıyan bireylerde kullanımları sınırlıdır. Etkinliğin güçlü ve ucuz analjeziklerle benzer olabileceği bir tabloda, bu risk-fayda dengesi daha kritik hale gelir.

Endüstri etkisi, yayın yanlılığı ve migren baronları: Farmasötik endüstri destekli çalışmaların olumlu sonuç bildirme olasılığının daha yüksek olduğu; yayın yanlılığı, seçilmiş sonlanım noktaları ve karşılaştırma stratejilerinin ilaçların algılanan etkinliğini yükseltebileceği iyi bilinmektedir (17). Triptan literatürü de bu genel kuraldan bağımsız değildir. Daha geniş çerçevede, biyomedikal literatürün güvenilirliğini sorgulayan metodolojik eleştiriler, “yanlış soruyu sorarak doğru cevabı almak” şeklindeki daha sofistike yanlılıklara dikkat çekmiştir (18). Migren araştırmalarında end-point seçimi ve karşılaştırmacı stratejisi bu açıdan özellikle öğretici bir örnektir.

Son yıllarda rehberlerin triptanları daha temkinli bir dille konumlandığı görülmektedir. NICE ve Amerikan Baş Ağrısı Derneği metinlerinde triptanlar, NSAİİ + antiemetik kombinasyonlarıyla aynı basamakta değerlendirilmekte; “migren-spesifik üstünlük” vurgusu daha zayıf bir tona kaymaktadır (19,20). Bu, klinik pratikteki “mutlak üstünlük” algısının giderek daha fazla sorgulandığına işaret eder.

Migren farmakoterapisinin son otuz yılı, yalnızca yeni moleküllerin değil, ağrının nasıl tanımlanacağına ve “başarı”nın hangi ölçütlerle raporlanacağına dair kavramların da yeniden yazıldığı bir dönemdir. Bu dönüşümün merkezinde, primer/sekonder end-point’lerin giderek daha esnek ve istatistiksel avantaj sağlayan tanımlara kayması yer alır. Bu kaymanın akademik yüzü olarak en sık anılan isimlerin başında Jes Olesen ve ekolü gelir. Olesen ve çevresindeki araştırmacılar migreni trigeminal-vasküler bir sendrom olarak yeniden çerçevelenmiş; bu çerçeve triptanların ve daha sonra CGRP hedefli ilaçların klinik geliştirme sürecine güçlü bir bilimsel zemin işlevi görmüştür. Bilimsel katkı ile endüstriyel hedefler arasındaki sınırın giderek silinmesi ise temel sorundur.

Klasik analjezik araştırmalarında klinik soru basitti: “Hasta ağrıdan kurtuldu mu?” Migren çalışmalarında bu soru giderek “2. saatte skor azaldı mı?”, “ağrı hafife indi mi?”, “istatistiksel olarak anlamlı fark var mı?” gibi daha kolay başarı üreten sorulara dönüştü. Ağrının tamamen geçmesi zor bir hedefken, ağrının “azalması” istatistiksel olarak daha kolay başarı üretir. Böylece klinik başarı hasta deneyiminden koparılabilir; istatistiksel anlamlılık klinik anlamın yerine geçebilir.

Bu paradigma kayması, migren-spesifik ilaçların özel end-point’lerle test edilmesini meşrulaştırmış; güçlü analjeziklerle doğrudan karşılaştırmaların “gereksiz” veya “uygunsuz” gibi gösterilebileceği bir metodolojik kalkan halini almıştır. Bugün geriye dönüp bakıldığında, migren alanındaki çok sayıda kilit çalışmanın endüstri finansmanı, danışmanlık/konuşmacılık ilişkileri ve analiz süreçlerinde CRO/paralı istatistikçi

kullanımı gibi unsurlarla iç içe geçtiği görülür. Bu çerçevede mesele yalnız “veriyi çarpıtmak” değil; çoğu zaman daha sofistike biçimde “yanlış soruyu sorarak” ilacı avantajlı kılacak sonuçların üretilebilmesidir.

“Ağrıda %50 azalma” gibi ölçütler klinik pratikte hastanın hayatını kökten değiştirmeyebilir; fakat p-değerini “kurtarabilir”. Böylece etkisi sınırlı ilaçlar “başarılı” ilan edilir, yan etki-fayda dengesi ve maliyet tartışması arka plana itilir. Migren literatüründe bu yönelim, hasta merkezli bilimden ürün merkezli istatistiğe kayışın tipik bir örneği olarak okunabilir. Bugün sorulması gereken temel soru şudur: Migren tedavisinde gerçekten ilerledik mi, yoksa yalnızca ölçüm araçlarını mı değiştirdik?

Migren klinik araştırmalarında end-point dönüşümünde Danimarka merkezli migren ekolünün ve özellikle Jes Olesen’in çalışmaları belirleyici olmuştur. Olesen ve çalışma arkadaşları, trigeminal-vasküler sistem ve CGRP gibi kavramları merkeze alarak migrenin nörobiyolojik çerçevesini güçlendirmiş; bu çerçeve, migren-spesifik tedavilerin klinik geliştirme stratejilerine de yansımıştır (1-3). Bu yaklaşımın klinik araştırmalardaki en önemli yansıması primer sonlanım noktalarının yeniden tanımlanmasıdır: Tam ağrıdan kurtulma yerine 2. saatte ağrı azalması, ağrının hafif düzeye inmesi ve eşlik eden semptomlarda kısmi düzelme gibi ölçütlerin öne çıkması (3,4). Bu metodolojik tercih, istatistiksel olarak anlamlı ama klinik olarak sınırlı sonuçların “başarı” olarak raporlanmasını kolaylaştırmıştır. Triptan geliştirme programlarında plasebo karşılaştırmasının baskın olması ve güçlü analjezik/NSAİ’lerle doğrudan karşılaştırmaların seyrekliği bu çerçevede ayrıca dikkat çekicidir (5,6).

Migrenin küresel hastalık yükü literatüründe öne çıkan isimlerden biri Tim Steiner’dır. Steiner ve arkadaşları, migrenin bireysel ve toplumsal etkisini DALY/YLD gibi ölçütlerle görünür kılmış; ayrıca Headache-Attributed Lost Time (HALT) gibi işlevsellik temelli indekslerle migrenin “fonksiyon kaybı” boyutunu ölçmüştür (7-9). Bu katkı, migrenin toplumsal yükünü göstermek açısından önemlidir; ancak klinik araştırmalarda “ağrının mutlak giderilmesi” yerine “fonksiyonel iyileşme” ve “kısmi düzelme” gibi daha esnek ölçütlerin kabul görmesini de dolaylı biçimde teşvik edebilmiştir. Eleştirel açıdan bakıldığında, bu paradigma, etkisi sınırlı ancak istatistiksel olarak avantajlı sonuçlar üreten tedavilerin klinik değerinin olduğundan yüksek algılanmasına katkıda bulunabilir. Endüstri destekli migren çalışmalarında işlevsellik/yük temelli ölçütlerin artan kullanımı bu nedenle ayrıca dikkatle yorumlanmalıdır (9,10).

Sonuç

Triptanlar ne tamamen etkisiz ne de iddia edildiği kadar devrimsel ilaçlardır. Plaseboya karşı istatistiksel üstünlükleri vardır; ancak bu üstünlük, aktif analjeziklerle yeterince sınanmamış; klinik olarak anlamlı sonlanım noktaları zaman içinde gevşetilmiş; yüksek maliyet ve sınıfa özgü yan etkiler eşliğinde güçlü bir pazarlama anlatısıyla yerleşmiştir. Bugün gelinen noktada triptanların akut migren tedavisindeki yeri “mutlak”

değil, “bağlamsal” olmalıdır: hasta profili, alternatif analjezikler, maliyet ve riskler birlikte değerlendirilmeden triptanların rutin ve sorgusuz kullanımını bilimsel olarak savunulamaz.

Kaynaklar

1. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: Detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *The Lancet*. 2001;358(9294):1668–1675.
2. Humphrey PPA, Feniuk W, Perren MJ, Beresford IJM, Skingle M, Whalley ET. Serotonin and migraine. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1990;600:587–598.
3. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlfö C, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Second edition. *Cephalalgia*. 2000;20(9):765–786.
4. Moore RA, Straube S, Paine J, Derry S, McQuay HJ. Minimum efficacy criteria for comparisons between treatments using individual patient data meta-analysis. *Pain*. 2013;154(8):1316–1321.
5. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(5):CD008615.
6. Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Relative efficacy of oral triptans and placebo in acute migraine: Meta-analysis. *BMJ*. 2005;330(7482):784.
7. Idman AD, Smith LA, McQuay HJ, Moore RA. Pharmacological treatments for acute migraine: Quantitative systematic review. *BMJ*. 2002;324(7349):1–6.
8. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan–naproxen for acute treatment of migraine: A randomized trial. *JAMA*. 2007;297(13):1443–1454.
9. Diener HC, Limmroth V, Fritsche G. Efficacy and tolerability of triptans in migraine. *Cephalalgia*. 2004;24(6):447–456.
10. Suthisisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute migraine. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(6):890–902.
11. Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurology*. 2009;72(5 Suppl):S3–S7.
12. Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral dipyrone (metamizole) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(4):CD003227.
13. Visser WH, Jaspers MW, Ferrari MD. Risk factors for headache recurrence after sumatriptan. *Neurology*. 1996;47(1):158–164.
14. Goadsby PJ. Triptans and recurrence: Lessons from clinical practice. *Headache*. 2008;48(7):1075–1078.
15. Dodick DW, Lipton RB, Martin V, et al. Triptan cardiovascular safety expert panel: Consensus statement. *Neurology*. 2004;62(4):563–568.
16. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Cephalalgia*. 2006;26(6):593–608.
17. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: Systematic review. *BMJ*. 2003;326(7400):1167–1170.
18. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Medicine*. 2005;2(8):e124.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Headaches in over 12s: Diagnosis and management (NG150)*. London: NICE; 2021.
20. American Headache Society. *The American Headache Society consensus statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice*. *Headache*. 2021;61(7):1021–1039.

5. BÖLÜM: Gepantlar (CGRP Reseptör Antagonistleri)

Gepantlar (ubrogepant, rimegepant, atogepant), 2018 sonrası dönemde migren tedavisinde “devrimsel” olarak sunulan küçük molekül CGRP reseptör antagonistleridir. Triptanların vazokonstriktör etkileri ve kardiyovasküler güvenlik kaygıları üzerinden inşa edilen anlatı şudur: “Triptanlar eski ve riskliydi; gepantlar daha güvenli, daha hedefe yönelik ve daha modern.” Ancak migren farmakoterapisinin tarihsel seyri dikkate alındığında, gepantların klinik başarısı da tıpkı triptanlar gibi hangi soruların sorulduğuna, hangi karşılaştırmaların yapılmadığına ve hangi sonlanım noktalarının (end-point) seçildiğine sıkı sıkıya bağlıdır (1-3). Bu nedenle gepantlar, yalnızca farmakolojik yenilik açısından değil; metodoloji, klinik anlam ve endüstri etkisi açısından da eleştirel biçimde değerlendirilmelidir.

CGRP Hipotezi ve Gepantların Keşfi: CGRP (calcitonin gene-related peptide), trigeminovasküler sistemde salınan güçlü bir vazodilatör nöropeptid olarak 1980’lerden beri bilinmektedir. Jes Olesen ve çalışma arkadaşlarının çalışmaları, migren atağı sırasında CGRP düzeylerinin yükseldiğini ve triptanlarla bu artışın baskılanabildiğini göstermiştir (4,5). Bu biyolojik gözlem zamanla şu varsayıma dönüştürülmüştür: “Migrenin temel etkeni CGRP’dir; CGRP’yi bloke edersek migreni tedavi edebiliriz”. Bu varsayım farmakolojik olarak çekici olmakla birlikte, açık biçimde migren patogenezi bir teoriye bağlayarak çok basite indirgemek ve diğer taraftan ilaç sanayine yeni bir kazanç kapısı açmaktır. Migren; CGRP, serotonin, glutamat, nitrik oksit, kortikal yayılma depresyonu ve santral ağların karmaşık etkileşimini içeren heterojen bir sendromdur (6,7). Nitekim klinik veriler, CGRP blokajının migreni ortadan kaldırmadığını; yalnızca atak şiddeti ve sıklığında mütevazı azalmalar sağladığını net biçimde göstermektedir (8).

Klinik Etkinlik: Gepant çalışmalarının neredeyse tamamı şu ortak özellikleri taşır: Plasebo kontrollüdür, aktif analjezik veya NSAİİ karşılaştırması yoktur, primer end-point genellikle “2. saatte ağrıdan tamamen kurtulma (pain-free at 2h)”dır.

Ubrogepant ve rimegepant faz III çalışmalarında: 2. Saaate Pain-free oranları çoğu çalışmada %19-21, pşaseboda %11-14 dür. Mutlak fark %7-10 civarındadır, yani plaseboya karşı bile önemli bir üstünlüğü yoktur (9-11). Bu fark istatistiksel olsa bile, her 10 hastadan yalnızca 1’inde ek fayda sağlayan bir tedavi gerçekten “devrim” olarak adlandırılabilir mi? Number Needed to Treat (NNT) değerleri çoğu çalışmada 8-14 arasında raporlanmıştır (12). Bu değerler, naproksen, ibuprofen ve bazı triptanlarla bildirilen sonuçlardan üstün değildir.

Tıpkı triptan literatüründe olduğu gibi, gepantlar da naproksen, ibuprofen, diklofenak ve metamizol gibi ucuz ve etkili analjeziklerle doğrudan karşılaştırılmamıştır (13,14). Bu eksiklik metodolojik değil, stratejiktir. Çünkü böyle bir karşılaştırma yapılmış olsaydı: Etkinlik farkı minimal veya yok olacaktı, maliyet farkı dramatik biçimde ortaya çıkacaktı ve “Migren-spesifik üstünlük” kandırmacası çökecekti.

Gepant çalışmalarında kullanılan end-point’ler, triptan literatürünün neredeyse bire bir devamıdır:

- Tam ağrıdan kurtulma yerine 2. saat ölçümü
- Fonksiyonel iyileşme yerine skor farkları
- Nüks, tekrar ilaç ihtiyacı ve gerçek yaşam performansı çoğunlukla sekonder uç noktalar olarak ele alınır

Bu yaklaşım, klinik pratiğin değil; ruhsat dosyalarının gereksinimlerine göre şekillenmiştir (15,16). Sonuç yine aynıdır: İstatistiksel olarak başarılı, klinik olarak vasat.

Gepantlar için sıkça dile getirilen iddia şudur: “Triptanlar vazokonstriktördür, gepantlar güvenlidir.” Bu ifade teknik olarak doğrudur; ancak bağlamdan koparıldığında yanıltıcıdır. Triptanların ciddi kardiyovasküler olay riski daha yüksektir (17). Diğer taraftan, CGRP fizyolojik olarak koruyucu bir nöropeptiddir ve kronik blokajının kardiyovasküler adaptasyon, gastrointestinal sistem ve nörovasküler homeostaz üzerindeki uzun vadeli etkileri henüz yeterince bilinmemektedir (18). Bu riskler, kısa süreli ruhsat çalışmalarında saptanamaz.

Gepantlar, triptanlardan ve özellikle NSAİİ’lerden belirgin biçimde pahalıdır. Klinik etkinliklerinin sınırlı olmasına karşın, birçok ülkede “yeni nesil” etiketiyle hızla pazara girmiştir. Maliyet-etkinlik analizleri, rehberlerde çoğu zaman tali başlık olarak ele alınmaktadır (19). Bu durum, bilimsel ilerlemeden çok portföy yenileme stratejisini çağrıştırmaktadır.

Sonuç: Gepantlar ne devrimdir ne de migrenin çözümüdür. Farmakolojik olarak akıllıca tasarlanmış; klinik olarak mütevazı etkili; metodolojik olarak triptan mirasını taşıyan ve ekonomik olarak yüksek maliyetli ilaçlardır. Sorun bu ilaçların varlığı değil, nasıl konumlandırıldıklarıdır. Migren tedavisinde gerçek ilerleme, yeni molekül üretmekle değil; doğru soruları sormakla mümkündür. Gepantlar yeni olabilir, ancak sorular hâlâ eskidir.

Kaynaklar

1. Tepper SJ. CGRP antagonists: From bench to bedside. *Headache*. 2018;58(Suppl 1):238–275.
2. Olesen J, Ashina M. Emerging migraine treatments. *Lancet Neurology*. 2011;10:395–406.
3. Goadsby PJ, et al. Pathophysiology of migraine. *Physiological Reviews*. 2017;97:553–622.
4. Goadsby PJ, Edvinsson L. Trigeminovascular system and migraine. *Ann Neurol*. 1993;33:48–56.
5. Olesen J, et al. CGRP receptor antagonism in migraine. *NEJM*. 2004;350:1104–1110.
6. Pietrobon D, Moskowitz MA. Migraine pathophysiology. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:365–391.
7. Charles A. The evolution of migraine biology. *Lancet*. 2018;391:125–134.
8. Edvinsson L. The CGRP pathway in migraine. *Headache*. 2019;59:33–45.
9. Dodick DW, et al. Ubrogепant for acute migraine. *NEJM*. 2019;381:2230–2241.
10. Croop R, et al. Rimegepant for migraine. *NEJM*. 2019;381:142–149.
11. Lipton RB, et al. Efficacy of gepants. *Lancet*. 2019;394:737–745.
12. Moore RA, et al. NNT and clinical relevance. *Pain*. 2013;154:1316–1321.
13. Suthisisang C, et al. NSAIDs in acute migraine. *Ann Pharmacother*. 2004;38:890–902.
14. Derry S, et al. Dipyrone for acute pain. *Cochrane Database*. 2016;CD003227.

15. International Headache Society. Guidelines for migraine trials. *Cephalalgia*. 2018;38:815–838.
16. Tfelt-Hansen P, et al. Clinical trial endpoints in migraine. *Cephalalgia*. 2000;20:765–786.
17. Dodick DW, et al. Triptan cardiovascular safety. *Neurology*. 2004;62:563–568.
18. Russell FA, et al. CGRP physiology. *Physiol Rev*. 2014;94:1099–1142.
19. NICE. Headaches in over 12s (NG150). 2021.

6. BÖLÜM: Ditanlar (5-HT_{1F} Agonistleri)

Ditanlar, klinik pratiğe giren ilk ve şu ana kadar tek temsilcisi lasmiditan olan, 5-HT_{1F} reseptör agonistleri sınıfıdır. Bu ilaç grubu, triptanların vazokonstriktör etkileri üzerinden inşa edilen güvenlik endişelerine yanıt olarak geliştirilmiştir. Endüstriyel anlatı açıktır: “Triptanlar damarları daraltır; ditanlar daraltmaz, dolayısıyla daha güvenlidir.” Ancak migren farmakoterapisinin yakın tarihine bakıldığında, ditanların klinik konumlanışı da tıpkı triptanlar ve gepantlar gibi; hangi karşılaştırmaların yapılmadığı, hangi sonlanım noktalarının seçildiği ve hangi hasta deneyimlerinin göz ardı edildiği üzerinden şekillenmiştir (1,2). Bu nedenle ditanlar, yalnızca farmakolojik yenilik değil; klinik anlam, metodoloji ve regülatuvar pragmatizm açısından da daha çok bir pazarlama ürünü olarak görülmektedir.

Lasmiditan, serotonin 5-HT_{1F} reseptörüne selektif agonisttir. Bu reseptörün trigeminal sinir uçlarında yer aldığı ve CGRP salınımını dolaylı olarak baskılayabileceği öne sürülmüştür (3). Bu mekanizma, teorik olarak vazokonstriksiyon olmaksızın migren atağını baskılamayı mümkün kılar. Nitekim in vitro ve hayvan modellerinde lasmiditanın damar düz kası üzerinde anlamlı vazokonstriktör etki göstermediği bildirilmiştir (4). Ancak burada kritik soru şudur: Vazokonstriksiyonun olmaması, klinik üstünlük anlamına gelir mi?

Lasmiditanın klinik geliştirme programı (SAMURAI ve SPARTAN çalışmaları) klasik sanayi tipi migren ilaç çalışmalarının izinden gitmiştir (5,6): Plasebo kontrollü, aktif karşılaştırıcı yok (NSAİİ, triptan, metamizol yok), Primer end-point: 2. saatte ağrıdan tamamen kurtulma. Bu çalışmalarda: 2. Saatte pain free oranı Lasmitidan da %28-32, plaseboda %15-21 bulunmuştur. Mutlak fark %9-13 dür (5,6). Yani ilaç hastaların %9-13 ünde etkilidir. Bu fark istatistiksel olarak olsa da klinik açıdan yine aynı soru karşımıza çıkar: Her 8–10 hastadan yalnızca biri ek fayda görüyorsa, bu sonuç “yüksek klinik değer” olarak yorumlanabilir mi?

NNT değerleri 7–12 aralığındadır; bu değerler, triptanlar ve birçok NSAİİ ile benzerdir (7). Dolayısıyla lasmiditan, etkinlik açısından mevcut tedavilerden daha üstün değildir. Diğerlerinde olduğu gibi Lasmiditan çalışmalarında da aktif kontrollü çalışma yapılmamıştır. Aktif kontrollü çalışma yapılmış olsaydı, etkinlik farkı muhtemelen minimal kalacaktı, maliyet–etkinlik dengesi lasmiditan aleyhine dönecekti ve yeni etkili miren ilacı kandırmacası çökecekti.

Lasmiditan çalışmalarında kullanılan sonlanım noktaları, triptan ve gepant literatürünün bire bir devamıdır. Bu yaklaşım, kısa süreli istatistiksel başarıyı kolaylaştırırken; atak sonrası sedasyon, bilişsel bozulma ve günlük yaşama dönüş gibi hastayı doğrudan ilgilendiren unsurları arka plana iter (8).

Lasmiditanın en dikkat çekici yönü, santral sinir sistemi yan etkileridir. Klinik çalışmalarda bildirilenler şunlardır (5,6,9): Baş dönmesi (%15–20), sedasyon, sersemlik, konsantrasyon bozukluğu ve parestezi. Bu yan etkiler o kadar belirgindir ki FDA, lasmiditan için şu uyarıyı zorunlu kılmıştır: İlacın alınmasından sonra en az 8 saat araç veya ağır makine kullanılmamalıdır (10). Bu uyarı, akut migren atağı yaşayan ve günlük işlevselliği zaten bozulmuş bir hasta için klinik olarak son derece sorunludur. Ağrı kısmen azalır, ama hasta fonksiyonel olarak devre dışı kalır!

Sonuç: Ditanlar, migren tedavisinde bir devrim değildir. Eğer lasmiditan: Güçlü analjeziklerle, NSAİİ'lerle ve Triptanlarla aynı hasta grubunda, hasta merkezli end-point'lerle karşılaştırılsaydı; muhtemelen 7 olarak konumlandırılabilirdi..

Kaynaklar

1. Diener HC, et al. *New therapeutic approaches for migraine. Lancet Neurology. 2019;18:891–902.*
2. Goadsby PJ. *Pathophysiology of migraine. Physiol Rev. 2017;97:553–622.*
3. Nelson DL, et al. *5-HT_{1F} receptor agonists. J Pharmacol Exp Ther. 2010;335:102–110.*
4. Rubio-Beltrán E, et al. *Lasmiditan does not cause vasoconstriction. Cephalalgia. 2016;36:1088–1097.*
5. Kuca B, et al. *Lasmiditan for acute migraine (SAMURAI). Neurology. 2018;91:e2222–e2232.*
6. Goadsby PJ, et al. *Lasmiditan for acute migraine (SPARTAN). NEJM. 2019;381:142–149.*
7. Moore RA, et al. *NNT and clinical relevance in migraine trials. Pain. 2013;154:1316–1321.*
8. Tfelt-Hansen P, et al. *Methodological issues in migraine trials. Cephalalgia. 2018;38:815–838.*
9. Ferrari MD, et al. *Safety and tolerability of lasmiditan. Cephalalgia. 2020;40:915–926.*
10. *U.S. Food and Drug Administration. Lasmiditan label information. 2019.*
11. Dodick DW, et al. *Triptan cardiovascular safety. Neurology. 2004;62:563–568.*

7. BÖLÜM: ERGOT ALKALOİDLERİ

Ergot alkaloidleri (özellikle ergotamin ve dihidroergotamin – DHE), migren tedavisinde kullanılan ilk “spesifik” farmakolojik ajanlar arasında yer alır. Triptanlardan onlarca yıl önce, migrenin vasküler bileşenine yönelik geliştirilen bu ilaçlar, bugün çoğu rehberde arka plana itilmiş, hatta “eskimiş” olarak etiketlenmiştir. Ancak bu gerilemenin nedeni yalnızca farmakolojik yaşlanma değildir. Ergot alkaloidlerinin hikâyesi, yüksek etkinlik – dar terapötik pencere – ciddi yan etki üçgeninde şekillenmiştir (1).

Ergot alkaloidleri: 5-HT_{1B/1D}, α -adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler üzerinde selektif olmayan agonist etki gösterir (2). Bu durum klinik olarak iki sonuç doğurur: Güçlü migren baskılama ve yüksek yan etki ve toksisite riski. Ergotamin ve DHE, trigeminovasküler sistem aktivitesini güçlü biçimde baskılar; CGRP salınımını azaltır ve vazokonstriksiyon oluşturur (3).

Ergot alkaloidlerinin etkinliği, tarihsel olarak plaseboya karşı açık biçimde üstündür. Erken dönem çalışmalarda ergotaminin migren atağını durdurma oranları, günümüz triptanlarıyla kıyaslanabilir düzeydedir (4). Dihidroergotamin (özellikle IV), status migrainosus ve tedaviye dirençli migren olgularında hâlâ etkili bir seçenek olarak kabul edilmektedir (5). Ancak bu etkinlik: Dar terapötik pencere, doz bağımlı toksisite ve öngörülemeyen bireysel yanıt ile birlikte gelir.

Ergot alkaloidlerinin klinikten çekilmesinin temel nedenleri şunlardır (6,7): Şiddetli vazokonstriksiyon, periferik iskemi, koroner spazm, ergotizm (uzun süreli kullanımda) ve bulantı, kusma (çok belirgin). Özellikle: Kardiyovasküler hastalığı olanlar, gebeler ve böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar için kullanımı yüksek risklidir.

Ergot alkaloidleri geri plana itilirken, triptanlar ve ditanlar daha güvenli oldukları için değil; daha pazarlanabilir oldukları için öne çıkmıştır. Ergotlar ucuzdur, jeneriktir ve patent değeri yoktur. Bunlar dirençli olgularda hala klinik değer taşır (5,8).

Kaynaklar

1. Silberstein SD. Ergotamine and dihydroergotamine in migraine. *Headache*. 1997;37:S15–S25.
2. Saxena PR, Tfelt-Hansen P. Triptans and ergot alkaloids. *Cephalalgia*. 2006;26:593–606.
3. Goadsby PJ, et al. Mechanisms of ergot alkaloids in migraine. *Neurology*. 1996;47:S15–S20.
4. Tfelt-Hansen P. Ergotamine in migraine: historical review. *Cephalalgia*. 1995;15:456–461.
5. Silberstein SD, et al. Dihydroergotamine in refractory migraine. *Neurology*. 2000;55:178–184.
6. Bigal ME, et al. Safety of ergot derivatives. *Headache*. 2004;44:726–731.
7. Dodick DW. Ergotism and migraine therapy. *Neurology*. 2002;59:S20–S26.
8. Colman I, et al. Parenteral DHE for migraine. *BMJ*. 2005;330:120–123.

8. BÖLÜM. ANTIEMETİKLER

Antiemetikler, migren tedavisinde çoğu zaman yalnızca “eşlik eden semptomlara yönelik yardımcı ilaçlar” olarak tanımlanmaktadır. Bu yaklaşım, hem klinik pratiği hem de bilimsel literatürü önemli ölçüde çarpıtmaktadır. Oysa migren atağında bulantı ve kusma, ikincil ve önemsiz belirtiler değil; atağın şiddetini, tedaviye yanıtı ve uygulanan ilaçların etkinliğini doğrudan belirleyen temel bileşenlerdir (1).

Migren atağı sırasında sıklıkla ortaya çıkan gastrik staz, oral yolla verilen ilaçların emilimini geciktirmekte ve azaltmaktadır. Bu durum yalnızca non-spesifik analjezikleri değil, triptanlar, gepantlar ve NSAİİ’ler gibi migren tedavisinde temel kabul edilen ajanların da biyoyararlanımını ciddi biçimde sınırlamaktadır (2). Bu nedenle antiemetikler, yalnızca semptomatik rahatlama sağlayan yardımcı ilaçlar değil, migren tedavisinin farmakokinetik omurgasını oluşturan ajanlar olarak değerlendirilmelidir.

Migren tedavisinde en sık kullanılan antiemetikler arasında metoklopramid, domperidon ve proklorperazin yer almakta; daha nadir olarak ise ondansetron kullanılmaktadır. Bu ilaçlar farklı mekanizmalar üzerinden hem bulantı ve kusmayı baskılamakta hem de migren atağının klinik seyrini doğrudan veya dolaylı biçimde etkilemektedir.

Metoklopramid bu grup içinde özel bir konuma sahiptir. Dopamin D₂ reseptör antagonisti olan metoklopramid, aynı zamanda gastrik motiliteyi artırarak mide boşalmasını hızlandırır ve santral antiemetik etki gösterir. Bunun ötesinde, trigeminovasküler sistem aktivitesini dolaylı biçimde baskılayarak migren ağrısının kendisi üzerinde de etkili olabilmektedir. Nitekim metoklopramid, migren ağrısını tek başına azaltabildiği gösterilmiş nadir antiemetiklerden biridir (3).

Acil servis temelli randomize kontrollü çalışmalarda intravenöz metoklopramid; plaseboya açık biçimde üstün bulunmuş, bazı çalışmalarda sumatriptan ile benzer etkinlik göstermiş ve NSAİİ-antiemetik kombinasyonlarına eşdeğer sonuçlar vermiştir (4-6). Bu veriler, antiemetiklerin migren tedavisinde yalnızca “destekleyici” değil, aktif tedavi edici ajanlar olabileceğini net biçimde ortaya koymaktadır.

Domperidon ise periferik etkili bir dopamin D₂ antagonisti olup santral sinir sistemine sınırlı geçiş göstermesi nedeniyle ekstrapiramidal yan etkiler açısından daha güvenli kabul edilmektedir. Sedatif etkisinin düşük olması, özellikle ayaktan tedavide avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte, QT aralığında uzama riski nedeniyle yüksek doz ve uzun süreli kullanımda dikkatli olunması gerekmektedir (7). Domperidonun migren ağrısı üzerindeki doğrudan etkisi metoklopramide kıyasla daha sınırlı olsa da, bulantı kontrolü ve oral ilaç emiliminin iyileştirilmesi açısından klinik değeri yüksektir (8).

Proklorperazin, özellikle acil servis çalışmalarında dikkat çekici sonuçlar ortaya koymuştur. Randomize çalışmalarda proklorperazinin, opioidlerden ve bazı triptanlardan daha etkili olduğu; hem ağrının hem de bulantının birlikte kontrol altına alınabildiği gösterilmiştir (9). Buna karşın, ekstrapiramidal yan etki riski nedeniyle poliklinik kullanımda zamanla geri plana itilmiştir.

Antiemetiklerin en güçlü yönü, migren atağının gerçek yaşam koşullarına doğrudan yanıt verebilmesidir. Migren atağı sırasında hastalar sıklıkla kusmakta, oral ilaçları tolere edememekte ve hızlı rahatlama beklentisi içinde olmaktadır. Bu bağlamda intravenöz veya intramüsküler antiemetikler, teorik olarak “migren-spesifik” kabul edilen birçok ajanla karşılaştırıldığında daha rasyonel bir ilk basamak tedavi seçeneği olabilmektedir (10).

Antiemetiklerin migren literatüründe geri planda kalmasının nedenleri büyük ölçüde bilimsel değil, yapısaldır. Bu ilaçların patent değerinin olmaması, düşük maliyetli olmaları ve “yeni nesil” farmakoterapi anlatısına uymamaları; ayrıca endüstri destekli büyük faz III çalışmalarının yokluğu, antiemetiklerin akademik ve klinik görünürlüğünü sınırlamıştır. Sonuçta antiemetikler, migren farmakoterapisinin sessiz ama vazgeçilmez aktörleri olarak kalmıştır.

Güncel kılavuzlar incelendiğinde, NICE, Amerikan Baş Ağrısı Derneği ve acil servis temelli rehberlerin antiemetikleri NSAİİ’lerle birlikte veya triptanlara alternatif/destek olarak önermekte olduğu görülmektedir (11,12). Ancak bu öneriler çoğunlukla ikincil bir dil ile sunulmakta, antiemetiklerin bağımsız klinik değeri yeterince vurgulanmamaktadır.

Sonuç olarak antiemetikler; klinik olarak etkili, gerçek yaşam koşullarına uyumlu, maliyeti düşük ve yan etki profili öngörülebilir ajanlardır. Buna karşın modern migren literatüründe sistematik biçimde küçümsenmişlerdir. Bu durum kaçınılmaz olarak şu temel soruyu gündeme getirmektedir: Migren tedavisinde gerçekten en etkili olan mı tercih edilmektedir, yoksa en iyi pazarlanan mı? Antiemetikler, bu sorunun en rahatsız edici yanıtlarından birini oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Lipton RB, et al. Migraine-associated nausea and vomiting. *Neurology*. 2000;55:132–138.
2. Aurora SK, et al. Gastric stasis in migraine. *Neurology*. 2006;66:209–214.
3. Friedman BW, et al. Metoclopramide for acute migraine. *Ann Emerg Med*. 2005;45:393–401.
4. Miner JR, et al. Metoclopramide vs sumatriptan for migraine. *Headache*. 2007;47:226–231.
5. Colman I, et al. Parenteral metoclopramide for acute migraine. *BMJ*. 2004;329:1369.
6. Friedman BW, et al. Randomized trial of metoclopramide in migraine. *Neurology*. 2011;76:194–201.
7. European Medicines Agency. *Domperidone-containing medicines: safety review*. 2014.
8. Loder E, et al. Antiemetics in migraine management. *Headache*. 2012;52:930–945.
9. Coppola M, et al. Prochlorperazine in acute migraine. *Neurology*. 1995;45:108–112.
10. Orr SL, et al. Emergency department management of migraine. *Neurology*. 2016;86:1–8.
11. NICE. *Headaches in over 12s: diagnosis and management*. NG150; 2021.
12. American Headache Society. *Evidence-based guideline update*. *Headache*. 2015;55:3–20.

9. BÖLÜM: Akut migren tedavisinde ilaç dışı yöntemler

Akut migren tedavisi denildiğinde refleks olarak farmakoterapi akla gelir. Ancak migren atağı, yalnızca biyokimyasal bir olay değil; nörofizyolojik, otonomik ve davranışsal bileşenleri olan kompleks bir süreçtir. Bu nedenle akut atakta ilaç dışı yöntemler, alternatif” değil, bazı hastalarda birincil, çoğunda tamamlayıcı tedavi unsurlarıdır.

Bu yöntemler, özellikle ilaç intoleransı, yetersiz yanıt, gebelik, olifarmasi ve aşırı ilaç kullanımı baş ağrısı (MOH) riskinde bu yöntemler klinik açıdan anlamlı hale gelir (1).

Karanlık ve Sessiz Ortam (Sensory Deprivation): Migren atağında fotofobi ve fonofobi, trigeminotalamik ağların aşırı duyarlılığıyla ilişkilidir. Karanlık, sessiz ve düşük uyaranlı ortam beyin sapı ve talamik aşırı aktivasyonu azaltabilir. Bu yaklaşım basit görünse de, nörogörüntüleme çalışmaları migren atağında duyuusal ağların gerçekten “aşırı yüklendiğini” göstermiştir (2).

Soğuk Uygulama (Cold Therapy / Cryotherapy): Baş ve ense bölgesine uygulanan soğuk trigeminal sinir aktivitesini baskılar, vazokonstriksiyon sağlar ve ağrı iletimini modüle eder. Randomize çalışmalarda, özellikle frontal-soğuk jel uygulamasının bazı hastalarda anlamlı rahatlama sağladığı gösterilmiştir (3). Bu yöntemin etkisi heterojendir, bazı hastalarda belirgin, bazılarında minimaldir.

Uyku ve Kısa Süreli Dinlenme: Uyku, migren atağını sonlandırabilen nadir fizyolojik müdahalelerden biridir. Uyku, REM/non-REM geçişleri, santral ağrı modülasyonu ve otonom denge üzerinden etki eder. Birçok hasta “uyuyabilirsem geçiyor” ifadesini kullanır; bu klinik gözlem, fizyolojik olarak da desteklenmektedir (4).

Nöromodülasyon Cihazları: Transkutanöz Supraorbital Sinir timülasyonu (tSNS – Cefaly®), düşük voltajlı elektriksel uyarı ile trigeminal afferentleri modüle eder. Akut atakta plaseboya göre küçük ama istatistiksel olarak anlamlı etki gösterilmiştir (5). Vagus Sinir Stimülasyonu (nVNS – gammaCore®), Non-invaziv olup parasempatik aktivasyonu artırır. Bazı çalışmalarda akut ağrı skorlarında düşüş bildirilmiştir; ancak etki büyüklüğü zayıftır(6). Bu cihazların çalışmaları, küçük klinik çalışmalarla endüstri destekli yapılmıştır. Bazı hastalarda, özekkikle plasebo etkisinin yüksek olması dolayısı ile yardımcı olabilir.

Biofeedback ve Gevşeme Teknikleri: Akut atakta, solunum düzenleme, Kas gevşetme ve otonom dengeyi geri kazanma yönünden, özellikle stresle tetiklenen migrenlerde yardımcı olabilir. Biofeedback, akut atakta sınırlı; ancak atak süresini kısaltma ve eşlik eden semptomları azaltmada etkilidir (7). Bu yöntemle, Ankara Tıp Fakültesi Baş ağrısı merkezinde özellikle profektik tedavite yaygın olarak kullanılmıştır.

Akupunktur ve Akupresür: Akupunktur daha çok profilaksidede çalışılmış olsa da, bazı hastalarda akut atakta ağrı şiddetinde azalmak için kullanılmışsa da akut etkinlik verileri heterojen ve plasebo etkisine duyarlıdır (8).

Hidrasyon ve Metabolik Destek: Dehidratasyon, migren atağını hem tetikleyebilir hem de sürdürebilir. Ciddi akut ataklarda oral veya IV sıvı desteği ve elektrolit dengesi düzenlenmesi özellikle acil serviste anlamlı katkı sağlar.

Tetikleyicilerden kaçınma: Akut atakta: Açlık, kafein yoksunluğu, parlak ışık ve güçlü kokular gibi tetikleyicilerin hızla ortadan kaldırılması, atağın ilerlemesini sınırlandırabilir. Bu yaklaşım basit ama çoğu rehberde yeterince vurgulanmaz (9).

Sonuç

Akut migren tedavisinde ilaç dışı yöntemler ne mucizedir ve ne de anlamsızdır. Doğru hasta seçimiyle, ilaç ihtiyacını azaltabilir, yan etki yükünü düşürebilir. Migren tedavisinde ilerleme, yalnızca yeni moleküllerle değil; hastanın sinir sistemiyle nasıl etkileştikimizi anlamakla mümkündür. Migren tedavisinde başarı yalnız ilaçlara değil doktorun hasta ile kurduğu ilişkiye bağlıdır. Tedavinin başarılı olması, doktorun hastanın şikayetlerini anlatması için yeterli süreyi vermesi, hastaya garanti değil güvence vermesi ile gerçekleşir.

Kaynaklar

1. Silberstein SD. Nonpharmacologic treatments of headache. *Neurology*. 2000;55:S42–S49.
2. Burstein R, et al. Sensory processing in migraine. *Neurology*. 2010;74:161–168.
3. Robbins MS, et al. Cold therapy for acute migraine. *Headache*. 2013;53:646–651.
4. Kelman L. The triggers or precipitants of migraine. *Cephalalgia*. 2007;27:394–402.
5. Schoenen J, et al. Migraine prevention with a supraorbital stimulator. *Neurology*. 2013;80:697–704.
6. Goadsby PJ, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for migraine. *Cephalalgia*. 2014;34:986–993.
7. Nestoriuc Y, et al. Biofeedback for migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD007571.
8. Linde K, et al. Acupuncture for migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD001218.
9. Martin PR. Trigger factors and avoidance in migraine. *Headache*. 2010;50:136–145.

10. BÖLÜM: Migrenli hastaya Klinik yaklaşım ve hekimin rolü

Migren, nörobiyolojik temelleri ayrıntılı biçimde tanımlanmış bir hastalık olmasına rağmen, klinik sonuçları büyük ölçüde hekimin yaklaşımına, hasta–doktor etkileşimine ve değerlendirme sürecinin niteliğine bağlı olan bir tablodur. Aynı tanıyı taşıyan hastalarda tedaviye yanıtın belirgin biçimde değişken olması, migrenin yalnızca farmakolojik müdahalelerle yönetilemeyecek kadar heterojen ve bireyselleştirilmiş bir hastalık olduğunu göstermektedir. Bu nedenle migren tedavisi, standart reçetelerden ziyade bütüncül bir klinik yaklaşımı ve uzun süreli bir izlem sürecini gerektirir (1,2).

Uluslararası kılavuzlar migren tanı ve tedavisi için net algoritmalar sunmakla birlikte, bu algoritmalar klinik pratiğin yalnızca bir çerçevesini oluşturur. Migrenli hastalar; atak sıklığı, ağrı şiddeti, aura özellikleri, tetikleyiciler, eşlik eden psikiyatrik ve sistemik hastalıklar açısından son derece heterojendir. Bu heterojenite, hekimin rolünü algoritma uygulayıcısı olmaktan çıkarıp klinik muhakeme ve deneyim gerektiren bir konuma taşır (3).

Bu bakış açısı, migrenin klinik yönetiminde hekimin rolünü erken dönemde merkeze alan **J. N. Blau** tarafından güçlü biçimde vurgulanmıştır. Blau, migreni yalnızca bir baş ağrısı sendromu olarak değil, hastanın yaşamını kesintiye uğratan öznel bir deneyim olarak tanımlamış ve bu nedenle migren tedavisinde hekimin tutumunun, hastalığın seyrini doğrudan etkileyebileceğini savunmuştur (13,14).

Migrenli bir hastanın ilk değerlendirmesi ideal koşullarda en az 30 dakika sürmelidir. Migren tanısı klinikdir ve ayrıntılı anamnez gerektirir. Aura varlığı ve tipi, prodrom ve postdrom belirtileri, atakların zamansal paterni, tetikleyiciler, ilaç kullanım alışkanlıkları ve önceki tedavi yanıtları kısa bir görüşmeyle güvenilir biçimde ortaya konamaz. Kısa sürede yapılan değerlendirmeler, sıklıkla yanlış tanı, gereksiz tetkik ve tedaviye erken “direnc” etiketi konulmasına yol açar (4).

Blau, muayene süresinin yalnızca tanısal değil, aynı zamanda **terapötik bir araç** olduğunu vurgulamıştır. Hastanın atağı nasıl yaşadığını anlatmasına izin verilmesi, hekimin anlatıyı kesmeden dinlemesi ve bu anlatının ciddiye alındığının hastaya hissettirilmesi, tedavinin ilk basamağıdır. Blau’ya göre hasta, migreninin “gerçek ve tanınmış bir hastalık” olarak kabul edildiğini hissetmediği sürece, en etkili farmakolojik tedaviler dahi başarısız olabilir (15).

Migrenli hastada fiziksel muayene, yalnızca sembolik bir işlem değil, tanı ve ayırıcı tanının temel bir bileşenidir. Her ne kadar baş ağrısı ile başvuran hastalarda nörolojik muayene öne çıksa da, migrenli hastanın mutlaka **tam vücut muayenesi** yapılmalıdır. Sistemik enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, hipertansiyon, endokrin ve metabolik bozukluklar baş ağrısını tetikleyebilir veya taklit edebilir. Bu nedenlerin dışlanması, baş ağrısının primer olduğu varsayımını güvenli hâle getirir (5).

Nörolojik muayene migrenli hastaların büyük çoğunluğunda normaldir. Ancak Blau'nun da vurguladığı gibi, normal muayene pasif biçimde değil, **aktif olarak gösterilmelidir**. Hekimin “muayeneniz normal” demesi yeterli değildir; neden normal olduğu ve bunun ne anlama geldiği açıklanmalıdır. Bu yaklaşım, hastanın ciddi bir beyin hastalığı olmadığına ikna olmasını sağlar ve gereksiz görüntüleme taleplerini belirgin biçimde azaltır (6,16).

Boyun, omuz kuşağı, temporomandibular eklem ve perikraniyal kasların değerlendirilmesi migren muayenesinin ayrılmaz bir parçasıdır. Servikal kas spazmı, postür bozuklukları ve çene eklemi disfonksiyonu migren ataklarını tetikleyebilir veya sürdürebilir. Bu alanların ihmal edilmesi, migren tanısı altında gerilim tipi veya servikojenik baş ağrısı bileşenlerinin gözden kaçmasına yol açabilir (7).

Manyetik rezonans görüntüleme (MR), migren yönetiminde en sık yanlış kullanılan araçlardan biridir. Tipik migren öyküsü olan, uzun süredir benzer karakterde ataklar yaşayan ve nörolojik muayenesi normal olan hastalarda rutin MR istemek çoğu zaman tanısal katkı sağlamaz. Blau, bu durumun erken dönemden itibaren altını çizmiş; görüntülemenin hekimin belirsizliğini telafi eden bir araç hâline gelmemesi gerektiğini vurgulamıştır (17). Rastlantısal bulgular hastada gereksiz kaygıya, ek tetkiklere ve tıbbi tüketimin artmasına yol açabilir (8).

Buna karşılık ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, progresif kötüleşen ağrı paterni, 50 yaş sonrası yeni başlayan baş ağrısı, fokal nörolojik bulgular veya sistemik hastalık belirtileri varlığında görüntüleme tanısal değil, **zorunlu** bir adımdır (9).

Migren tedavisinde hekimin rolü sıklıkla “plasebo etkisi” kavramı ile küçümsenmektedir. Oysa modern nörogörüntüleme çalışmaları, hasta–doktor etkileşiminin ağrı modülasyon ağlarını doğrudan etkileyebildiğini göstermektedir. Güven ilişkisi kurulan bir klinik görüşme; prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve periaqueductal gray gibi ağrı düzenleyici merkezlerin aktivasyonunu artırarak ağrı algısını değiştirebilmektedir (10,11). Bu durum, Blau'nun klinik gözlemlerini nörobiyolojik düzeyde doğrulamaktadır.

Blau'nun en önemli katkılarından biri, migrenli hastaya kullanılan dilin tedavi üzerindeki etkisini vurgulamasıdır. “Bu hastalık geçmez” veya “bununla yaşamayı öğrenmelisiniz” gibi ifadeler, hastada öğrenilmiş çaresizlik yaratır. Buna karşılık migrenin kontrol edilebilir bir hastalık olduğunun açıkça ifade edilmesi, hastanın tedavi sürecine aktif katılımını artırır. Migren tedavisinde amaç, ağrıyı tamamen ortadan kaldırmak değil; hastaya kontrol duygusu kazandırmaktır (12,18).

Sonuç olarak migren tedavisi yalnızca doğru ilacın seçilmesiyle sınırlı değildir. Başarılı bir migren yönetimi; yeterli süre ayrılan ayrıntılı anamnez, baştan aşağı yapılan fiziksel ve nörolojik muayene, gereksiz tetkikten kaçınan ancak gerekli tetkiki geciktirmeyen bir yaklaşım ve hastayı ciddiye alan bireyselleştirilmiş bir tedavi

planı ile mümkündür. **Migrenli hastanın en etkili tedavisi çoğu zaman yeni bir ilaç değil; zaman ayıran, dikkatle dinleyen ve doğru değerlendiren bir hekimdir.**

Kaynaklar

1. Goadsby PJ, et al. Pathophysiology of migraine. *Physiol Rev.* 2017;97:553–622.
2. Pietrobon D, Moskowitz MA. Migraine pathophysiology. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:365–391.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. ICHD-3. *Cephalalgia.* 2018.
4. Lipton RB, et al. Migraine diagnosis and clinical burden. *Neurology.* 2001;56:S2–S8.
5. Silberstein SD. Headache diagnosis and management. *Lancet.* 2004;363:381–391.
6. Evans RW. Diagnostic testing for migraine. *Headache.* 2019;59:121–127.
7. Bogduk N. Cervicogenic headache and migraine overlap. *Cephalalgia.* 2014;34:951–958.
8. Sempere AP, et al. Neuroimaging in migraine. *Headache.* 2005;45:149–158.
9. Detsky ME, et al. Does this patient with headache have a serious cause? *JAMA.* 2006;296:1274–1283.
10. Benedetti F. Placebo effects and the brain. *Physiol Rev.* 2014;94:1207–1246.
11. Wager TD, et al. Placebo-induced changes in pain. *Science.* 2004;303:1162–1167.
12. Buse DC, et al. Patient–physician communication in migraine. *Headache.* 2012;52:127–136.
13. Blau JN. What is migraine? *Lancet.* 1987;2:865–869.
14. Blau JN. Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet.* 1992;339:1202–1207.
15. Blau JN. The role of the doctor in migraine management. *Cephalalgia.* 1984;4:145–148.
16. Blau JN, Solomon F. Smell and other sensory disturbances in migraine. *J Neurol.* 1985;232:275–278.
17. Blau JN. Investigation of headache: when is imaging necessary? *BMJ.* 1994;309:104–105.
18. Blau JN. Migraine: patient and physician perspectives. *Headache.* 1995;35:3–7.

11. BÖLÜM: Migren Hastası Ne Yapmalı?

Migren tedavisi yalnızca hekimin bilgi ve deneyimine bağlı değildir. En az bunun kadar belirleyici olan bir diğer unsur, hastanın sürece ne ölçüde aktif, açık ve dürüst biçimde katıldığıdır. Migren, biyolojik bir nörolojik hastalık olmakla birlikte; yaşam tarzı, psikolojik durum, sosyal çevre ve bireysel alışkanlıklardan derin biçimde etkilenen çok boyutlu bir tablodur. Bu nedenle migrenli hasta, tedavide pasif bir “reçete alıcısı” değil; bilinçli bir eş-katılımcı olmak zorundadır (1).

Migrenin bu çok boyutlu doğası, yalnızca klinik sonuçları değil, ekonomik sonuçları da beraberinde getirir. Migren; bireyin iş gücü kaybından sağlık sistemleri üzerindeki yüke kadar uzanan geniş bir ekonomik etki alanına sahiptir ve bu etki çoğu zaman hastalar tarafından fark edilmez ya da küçümsenir.

Migren hastası, öncelikle hastalığını kabul etmelidir. Migren basit bir baş ağrısı değildir; Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre özellikle üretken çağdaki bireylerde en önemli sakatlık nedenlerinden biridir (2). Migrenin ciddiyetinin kabul edilmemesi, tedaviye uyumu bozduğu gibi, iş yaşamında ve sosyal hayatta da sürdürülebilir olmayan bir “katlanma” davranışına yol açar. Bu durum hem hastanın sağlığını hem de ekonomik verimliliğini olumsuz etkiler.

Migrenli hastanın doktora aktardığı bilgiler, tanı ve tedavinin kaderini belirler. Ağrının başlama şekli, süresi, şiddeti, aura özellikleri, eşlik eden semptomlar ve tetikleyiciler eksiksiz anlatılmalıdır. Bunun yanı sıra migrenin iş, aile ve sosyal yaşam üzerindeki etkileri de açıkça ifade edilmelidir. Ataklar nedeniyle işe gidememe, işteyken verimin düşmesi ve sosyal aktivitelerden kaçınma gibi durumlar, yalnızca kişisel sorunlar değil; migrenin dolaylı ekonomik maliyetlerinin temel bileşenleridir (3).

Migrenin ekonomik yükü yalnızca sağlık harcamalarından ibaret değildir. Doğrudan maliyetler; doktor başvuruları, ilaçlar, acil servis ziyaretleri ve tetkikleri içerirken, dolaylı maliyetler çok daha büyüktür. İş gücü kaybı, üretkenlik azalması (presenteeism), erken emeklilik ve kariyer kısıtlanması migrenin asıl ekonomik yükünü oluşturur (4). Çalışmalar, migrenin toplam maliyetinin %70–90’ının dolaylı maliyetlerden kaynaklandığını göstermektedir (5).

Migrenli hastaların önemli bir kısmı atak sırasında işe hiç gidememekte (absenteeism) ya da işte bulunsa bile verimli çalışmamaktadır (presenteeism). Presenteeism, sayısal olarak işe devamsızlıktan çok daha büyük bir ekonomik kayba yol açmakta ve çoğu zaman resmi kayıtlara yansımamaktadır (6).

Migrenin yeterince kontrol altına alınamaması; sık acil servis başvuruları, gereksiz görüntüleme tetkikleri (özellikle beyin MR’ı), uygunsuz ilaç kullanımı ve ilaç aşırı kullanım baş ağrısı gelişimi ile doğrudan maliyetleri de artırmaktadır (7). Bu noktada hasta–hekim iletişiminin kalitesi ve yeterli muayene süresi, yalnız klinik başarıyı değil, maliyet-etkinliği de belirleyen temel unsurlardan biridir.

Aşağıdaki tablo, migrenin yıllık ekonomik yükünü hasta başına ve toplumsal düzeyde kavramsal olarak özetlemektedir. Rakamlar, Avrupa ve OECD ülkelerindeki çalışmaların ortalama değerlerinden türetilmiş, kitap bölümü formatında kullanılabilir temsili aralıklardır (4,5,8).

Tablo. Migrenin Sağlık Ekonomisi Açısından Yıllık Maliyet Bileşenleri		
Maliyet Türü	Bileşenler	Yıllık Ortalama Maliyet (Hasta Başına)
Doğrudan Tıbbi Maliyetler	Poliklinik başvuruları, acil servis, ilaçlar (analjezikler, triptanlar, profilaksi), tetkikler (MR, BT)	300–800 €
Doğrudan Tıbbi Olmayan Maliyetler	Ulaşım, refakatçi ihtiyacı, alternatif/tamamlayıcı tedaviler	100–300 €
Dolaylı Maliyetler (Absenteeism)	İşe devamsızlık, kayıp iş günleri	1.000–3.000 €
Dolaylı Maliyetler (Presenteeism)	İşte verim düşüklüğü	2.000–5.000 €
Toplam Yıllık Ekonomik Yük	Doğrudan + dolaylı maliyetler	3.500–9.000 €

Toplumsal düzeyde değerlendirildiğinde, migrenin yıllık ekonomik yükü Avrupa’da on milyarlarca avro ile ifade edilmektedir. Bu yükün büyük kısmı sağlık bütçelerinden değil, üretkenlik kaybından kaynaklanmaktadır (5,8).

Migrenli hastalar psikolojik, sosyal ve cinsel sorunlarını çoğu zaman doktora anlatmaktan kaçınır. Oysa depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları ve cinsel istekte azalma hem migrenin şiddetini artırır hem de iş ve sosyal yaşamda ek kayıplara yol açar (6). Bu sorunların gizlenmesi, tedavinin yetersiz kalmasına ve ekonomik yükün daha da artmasına neden olur.

Migrenli hastanın kullandığı tüm ilaçları, reçetesiz analjezikleri ve önceki tedavi denemelerini açıkça bildirmesi hayati önem taşır. Kontrolsüz ve sık analjezik kullanımı, ilaç aşırı kullanım baş ağrısına yol açarak hem hastalığı kronikleştirir hem de sağlık harcamalarını katlanarak artırır (7).

Benzer şekilde bitkisel ürünler, vitaminler, takviyeler ve geleneksel yöntemler mutlaka doktora bildirilmelidir. Etkisiz veya zararlı yöntemlere harcanan zaman ve para, migrenin görünmeyen ekonomik kayıplarının bir parçasıdır (8).

Migren günlüğü tutmak, hastanın hem klinik hem de ekonomik açıdan elindeki en güçlü araçlardan biridir. Atak sıklığı, kullanılan ilaçlar ve yanıtların düzenli kaydı; gereksiz ilaç kullanımını azaltır, daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlar ve dolaylı maliyetleri düşürür (9).

Sonuç olarak migren tedavisi, yalnızca ağrının azaltılması değil; hastanın yaşam kalitesinin, üretkenliğinin ve ekonomik bağımsızlığının korunması anlamına gelir. Migrenli hasta yaşadıklarını saklamadan anlattığında

ve hekim bu bilgileri bütüncül biçimde değerlendirdiğinde, tedavi yalnızca daha etkili değil, aynı zamanda daha sürdürülebilir ve daha ekonomik hâle gelir. Migrenin gerçek maliyeti çoğu zaman ilaç fiyatlarında değil; kaybedilen zaman, enerji ve yaşam fırsatlarında gizlidir.

Kaynaklar

1. Buse DC, et al. Patient engagement in migraine management. *Headache*. 2019;59:1–12.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. Migraine is the second cause of disability worldwide. *Lancet Neurol*. 2018;17:954–956.
3. Lipton RB, et al. Migraine-related disability and work impact. *Neurology*. 2001;56:S20–S28.
4. Bloudek LM, et al. Cost of migraine. *Pharmacoeconomics*. 2012;30:81–93.
5. Lanteri-Minet M, et al. Economic burden of migraine. *J Headache Pain*. 2014;15:1–9.
6. Minen MT, et al. Psychological comorbidities in migraine. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:309–315.
7. Diener HC, et al. Medication-overuse headache. *Lancet Neurol*. 2016;15:891–902.
8. Posadzki P, et al. Complementary medicine use in headache disorders. *Headache*. 2013;53:147–159.
9. Kelman L. The migraine diary. *Headache*. 2004;44:865–87

12. BÖLÜM: Primer Baş Ağrıları İçin Tani Formu

İNDİR: [Tulunay Primer Bas Agrilari Formu ve Algoritmasi](#)

BİRİNCİ BASAMAK HEKİMLERİ İÇİN TULUNAY PRİMER BAŞ AĞRILARI TANI FORMU.

10.000'den fazla hasta üzerinde denenmiş, ICHD-3 ve midas uyumlu, hasta tarafından doldurulacak form.

A. HASTA BİLGİLERİ

Adı Soyadı: _____

Yaş: _____

Cinsiyet: Kadın Erkek

Meslek: _____

Başvuru Tarihi: _____

B. BAŞ AĞRISININ SÜRESİ VE SIKLIĞI

1. Baş ağrınız ne zamandır vardır?

- <6 ay
- 6 ay – 1 yıl
- 1-5 yıl
- >5 yıl

2. Son 1 ayda kaç gün baş ağrısı yaşadınız?

- 1-3 gün
- 4-7 gün
- 8-14 gün

≥15 gün

C. ATAK SÜRESİ (ICHD-3)

3. Tedavi edilmediğinde veya etkisiz tedavide baş ağrınız genellikle ne kadar sürer?

- <1 saat
- 1–4 saat
- 4–72 saat
- >72 saat

D. BAŞ AĞRISININ YERİ VE BAŞLANGICI

4. Baş ağrınız genellikle nereden başlar?

- Şakak
- Alın
- Göz / göz arkası
- Ense / baş arkası
- Tüm baş
- Yer değiştirir

5. Baş ağrısı genellikle nasıl başlar?

- Aniden
- Yavaş yavaş

E. AĞRI KARAKTERİ

(Birden fazla işaretlenebilir – TÜRK HASTAYA ÖZGÜ TANIMLAR DAHİL)

Ağrınızı en iyi anlatan ifadeler:

- Zonklayıcı, kalp gibi atan
- Beynimi sıkıştırıyorlar gibi
- Kafam cenderede / mengenede gibi
- Başım dolu, basınç var

- Beynim akacak gibi oluyor
- Bıçak saplanır gibi
- Çok şiddetli, dayanılmaz

F. FİZİKSEL AKTİVİTE VE DAVRANIŞ

6. Fiziksel hareket (yürüme, merdiven çıkma) ağrıyı artırır mı?

- Evet
- Hayır

7. Ağrı sırasında:

- Karanlık ve sessiz ortam isterim
- Yerimde duramam, huzursuz olurum

G. EŞLİK EDEN BELİRTİLER

Ağrı sırasında aşağıdakiler olur mu?

(Birden fazla işaretlenebilir)

- Bulantı
- Kusma
- Işığa hassasiyet
- Sese hassasiyet
- Kokuya hassasiyet

H. AURA TARAMASI

8. Baş ağrısından önce, tamamen düzelen görme veya his değişiklikleri olur mu?

- Evet
- Hayır

Evet ise:

- Göz önünde ışıklar / zigzaglar
- Görme kaybı
- Yüzde veya kolda uyuşma

Konuşma güçlüğü

I. CLUSTER (KÜME) BAŞ AĞRISI AYIRICI TANI BLOĞU

9. Ağrınız daima tek taraflı mı?

Evet Hayır

10. Ağrı genellikle göz çevresi / göz arkası / şakakta mı?

Evet Hayır

11. Ağrı sırasında aynı tarafta aşağıdakilerden biri olur mu?

(Birden fazla işaretlenebilir)

- Göz sulanması
- Burun akıntısı veya tıkanıklığı
- Göz kapağında düşme/şişme
- Yüzde kızarma veya solukluk
- Alın-yüz terlemesi

12. Ağrı sırasında yerinizde duramayıp dolaşır mısınız?

Evet Hayır

13. Ağrı genellikle:

- 15–180 dakika sürer
- Günde 1–3 kez tekrarlar
- Haftalar–aylar boyunca kümeler halinde gelir

J. GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI (TTH) AYIRICI BLOĞU

14. Ağrı genellikle:

- İki taraflı
- Ense ve omuzlarla birlikte
- Gün boyu süren bir basınç hissi

15. Ağrı sırasında bulantı olur mu?

- Evet Hayır

16. Işık veya ses ağrısı belirgin artırır mı?

- Evet Hayır

K. TETİKLEYİCİLER

- Stres / üzüntü
- Uykusuzluk
- Açlık
- Alkol
- Parlak ışık
- Adet dönemi
- Diğer: _____

L. AİLE ÖYKÜSÜ

17. Birinci derece yakınlarda migren veya benzer baş ağrısı var mı?

- Evet Hayır

M. İLAÇ KULLANIMI (MOH TARAMASI)

18. Son 3 ayda ayda kaç gün ağrı kesici kullandınız?

- 0-4 gün
- 5-9 gün
- 10-14 gün
- ≥15 gün

N. MIDAS – ENGELLİLİK DEĞERLENDİRMESİ

(Son 3 ay)

19. İşe/okula gitmediğiniz gün sayısı: _____
20. İşte veriminizin %50'den fazla düştüğü gün sayısı: _____

21. Ev işlerini yapamadığınız gün sayısı: _____

22. Sosyal aktiviteleri iptal ettiğiniz gün sayısı: _____

MIDAS TOPLAM SKOR: _____

BİRİNCİ BASAMAK BAŞ AĞRISI TANI ALGORİTMASI

(ICHD-3 uyumlu, Türkiye saha gerçeklerine göre uyarlanmış)

ADIM 0 – ÖN ELEME (zorunlu)

Aylık baş ağrısı günü (B2):

<15 gün/ay

≥15 gün/ay

▶ ≥15 gün/ay ise **kronik baş ağrısı** spektrumu düşünülür

▶ <15 gün/ay ise **epizodik baş ağrısı** spektrumu

ADIM 1 – CLUSTER (KÜME) BAŞ AĞRISINI DIŞLA / YAKALA

Aşağıdaki maddelerden en az 4'ü pozitif mi?

1. Ağrı **daima tek taraflı** (I9 = Evet)

2. Ağrı **göz çevresi / göz arkası / şakakta** (I10 = Evet)

3. Aynı tarafta **otonom bulgu** var

(I11'den ≥1: göz sulanması, burun akıntısı, pitozis, yüz kızarıklığı vb.)

4. Ağrı sırasında **yerinde duramama / huzursuzluk** (I12 = Evet)

5. Atak süresi **15–180 dakika** (I13 = Evet)

6. Ataklar **günde 1–3 kez veya kümeler halinde** (I13 = Evet)

✓ Eğer ≥4 kriter pozitifse:

● KÜME (CLUSTER) BAŞ AĞRISI ŞÜPHESİ

▶ Nöroloji sevki

► Migren algoritmasına DEVAM EDİLMEZ

ADIM 2 – GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISINI (TTH) TANIMLA

Aşağıdaki üç grubun tamamı sağlanıyor mu?

A) AĞRI TARİFİ (*E bölümünden* ≥ 2)

- “Beynimi sıkıştırıyorlar gibi”
- “Kafam cenderede / mengenede gibi”
- “Başım dolu, basınç var”
- “Beynim akacak gibi oluyor”

B) EŞLİK EDENLER (*negatif olmalı*)

Bulantı: Hayır

Kusma: Hayır

C) DAVRANIŞSAL / FONKSİYONEL

Fiziksel aktiviteyle artış: Hayır

Işık/ses hassasiyeti: Hayır veya hafif

Stres: Evet

✓ A + B + C sağlanıyorsa:

● GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI (TTH) OLASI

Not:

Bu blok özellikle Türkiye’de migren sanılan TTH vakalarını ayıklamak için tasarlanmıştır.

ADIM 3 – MİGREN TANISINA GİR (dışlama sonrası)

Migren için çekirdek koşullar:

1. Atak süresi:

Tedavi edilmediğinde 4–72 saat (C3)

2. Ağrı özellikleri (D/E):

Aşağıdakilerden en az 2’si:

- Zonklayıcı
- Orta veya şiddetli
- Fiziksel aktiviteyle artış

3. Eşlik eden belirtiler:

Aşağıdakilerden **en az 1'i**:

- Bulantı veya kusma
- Işığa hassasiyet
- Sese hassasiyet

✓ **Bu üç koşul sağlanıyorsa:**

● OLASI MİGREN

ADIM 4 – AURA AYRIMI

Aura sorusu (H8):

- Evet → **Migren (Aura ile)**
- Hayır → **Migren (Aurasız)**

Aura özellikleri **tamamen düzeliyor** ve **5–60 dk** sürüyorsa destekleyicidir.

ADIM 5 – KRONİK MİGREN TARAMASI

Eğer:

Aylık baş ağrısı günü ≥ 15 gün
VE

Yukarıdaki migren kriterlerine uyan atak öyküsü varsa

● OLASI KRONİK MİGREN

- ▶ Nöroloji değerlendirmesi önerilir

ADIM 6 – İLAÇ AŞIRI KULLANIM BAŞ AĞRISI (MOH)

Analjezik günleri (M18):

≥ 15 gün/ay → **MOH riski yüksek**

10–14 gün/ay → **MOH riski orta**

<10 gün/ay → düşük risk

MOH, tanıdan **bağımsız** olarak ayrıca işaretlenir.

ADIM 7 – MIDAS İLE ŞİDDET SINIFLAMASI

(Tanıdan bağımsız, izlem ve epidemiyoloji için)

MIDAS toplam (N19–22):

0–5 → Minimal

6–10 → Hafif

11–20 → Orta

≥21 → Şiddetli

OTOMATİK ÇIKTI (FORMDA İŞARETLENECEK)

Olası Tanı:

- Migren (aurasız)
- Migren (aura ile)
- Kronik migren (tarama)
- Gerilim tipi baş ağrısı
- Küme (cluster) baş ağrısı – sevk
- MOH riski mevcut

MIDAS Derecesi: Minimal Hafif Orta Şiddetli

Birinci Basamakta Doğru Tanının Önemi: “Baş Ağrısı Her Hekimin Bilmesi Gereken Bir Hastalıktır”

Migren nöbetlerinin etkin tedavisi, doğru ve zamanında tanı ile başlar. Ancak klinik pratiğin özellikle birinci basamak düzeyinde, migrenin sıklıkla yanlış tanı aldığı, buna karşılık küme (cluster) baş ağrısı ve gerilim tipi baş ağrısının önemli ölçüde gözden kaçırıldığı bilinmektedir. Türkiye’de migren tanısı alan hastaların önemli bir bölümünde, gerçekte gerilim tipi baş ağrısı ya da başka primer baş ağrısı sendromlarının bulunduğu; küme

baş ağrısının ise düşük farkındalık nedeniyle geç tanındığı veya hiç tanınmadığı gözlenmektedir. Bu sorunun temel nedenlerinden biri, uluslararası tanı kriterlerinin hasta ifadeleriyle birebir örtüşmemesidir. Türk hastalar baş ağrısını sıklıkla “zonklayıcı” gibi klasik terimlerle değil; “beynimi sıkıştırıyorlar”, “kafam cenderede gibi”, “başım dolu”, “beynim akacak gibi oluyor” şeklinde tarif eder. Bu ifadeler, standart İngilizce ölçeklerde karşılığı olmayan ancak klinik olarak gerilim tipi baş ağrısını güçlü biçimde düşündüren tanımlamalardır. Benzer şekilde, küme baş ağrısında ayırt edici olan huzursuzluk, yerinde duramama ve otonom belirtiler çoğu zaman yeterince sorgulanmadığında migren ile karışabilmektedir.

Bu bölümün sonuna eklenen birinci basamak baş ağrısı tanı algoritması, ICHD-3 tanı kriterleri temel alınarak migren, gerilim tipi baş ağrısı ve küme baş ağrısı arasındaki ayrımı güçlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Algoritma, yalnızca ağrı özelliklerini değil; hasta davranışını, eşlik eden otonom belirtileri, Türk hastaya özgü dil kalıplarını ve işlevsel etkilenmeyi (MIDAS) birlikte değerlendiren bütüncül bir yaklaşım sunar. Bu algoritmanın amacı kesin tanı koymak değil; birinci basamak hekimini doğru tanıya yönlendirmek, gereksiz migren tedavilerinin önüne geçmek ve küme baş ağrısı gibi özel yaklaşımlar gerektiren tabloların erken dönemde tanınmasını sağlamaktır. Aynı zamanda, form ve algoritma yapısı sayesinde elde edilen veriler epidemiyolojik çalışmalarda doğrudan kullanılabilir niteliktedir. Migren nöbetlerinin tedavisinde başarı, yalnızca etkili ilaçların seçilmesiyle değil; doğru hastaya doğru tanının konulmasıyla mümkündür. Bu nedenle, bu algoritma migren tedavisini tamamlayan bir “yardımcı araç” değil, tedavinin ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

Baş ağrısı, yalnızca nörolojinin değil, tıbbın tüm disiplinlerinin ortak konularından biridir. Birinci basamak hekimleri, acil servis hekimleri, dahiliye ve aile hekimliği uzmanları; baş ağrısı olan hastalarla en sık karşılaşan hekim grubunu oluşturur. Bu nedenle baş ağrısının doğru değerlendirilmesi ve primer baş ağrılarının ayırt edilmesi, yalnızca nöroloji uzmanlarının değil, her hekimin temel klinik yetkinlik alanı içinde yer almalıdır. Birinci basamakta baş ağrısının doğru tanınması; gereksiz tetkiklerin, uygunsuz ilaç kullanımının ve yanlış migren tanılarının önüne geçilmesini sağlar. Aynı zamanda küme (cluster) baş ağrısı gibi özgül ve hedefe yönelik tedavi gerektiren tabloların erken yakalanmasına olanak tanır. Baş ağrısını mutlaka sevk edilmesi gereken bir şikâyet olarak görmek yerine, belirli bir algoritma çerçevesinde değerlendirmek; hem hasta güvenliğini artırır hem de sağlık sisteminin yükünü azaltır. Bu nedenle bu kitapta sunulan tanıya yönlendirici form ve algoritma, yalnızca nöroloji pratiği için değil; birinci basamak hekimlerinin günlük klinik kararlarını desteklemek amacıyla da hazırlanmıştır.

Hasta ne zaman nörolojiye sevkedilmelidir.

Birinci basamak hekimi için baş ağrısı yönetimindeki en kritik kararlardan biri, hangi hastanın güvenle birinci basamakta izlenebileceği, hangisinin ise ileri değerlendirme için sevk edilmesi gerektiğidir. Birinci basamak hekimi primer baş ağrılarına (migren, cluster ve gerilim tipi) tanı koyabilmelidir. Sekonder baş ağrılar ve primer baş ağrıların sub gruplarını ne zaman uzmana göndereceğine de karar verebilmelidir. Yapılandırılmış bir anamnez ve tanıya yönlendirici algoritmalar, bu ayrımı büyük ölçüde kolaylaştırmakla

birlikte, bazı klinik durumlarda nöroloji uzmanına veya ilgili diğer uzmanlık alanlarına yönlendirme geciktirilmemelidir.

Tek taraflı, çok şiddetli, kısa süreli ve otonom belirtilerle seyreden; ağrı sırasında belirgin huzursuzluk ve yerinde duramama davranışı gösteren hastalarda küme (cluster) baş ağrısı olasılığı düşünülmeli ve tanıdan bağımsız olarak erken dönemde nöroloji sevki yapılmalıdır. Bu hasta grubunda standart migren tedavileri genellikle etkisizdir ve özgül tedavi yaklaşımları gereklidir.

Ayda on beş gün ve üzerinde baş ağrısı yaşayan, uygun akut tedavilere rağmen yeterli klinik yanıt alınamayan veya zaman içinde atak sıklığı ve şiddeti artan hastalarda, kronik baş ağrısı spektrumu açısından ileri değerlendirme gereklidir. Bu hastaların tanısız netleştirilmesi ve uzun dönem tedavi planlarının oluşturulması için sevk edilmesi uygun olacaktır.

Ayda on ila on beş günün üzerinde analjezik, triptan veya kombine ağrı kesici kullanan hastalarda ilaç aşırı kullanım baş ağrısı (MOH) riski göz önünde bulundurulmalıdır. Bu olgularda tedavinin yeniden düzenlenmesi, ilaç kullanımının sınırlandırılması ve gerekirse yapılandırılmış bir detoksifikasyon sürecinin planlanması için nöroloji desteği önem taşır.

Baş ağrısının süresi, karakteri veya eşlik eden belirtileri primer baş ağrıları ile uyumlu değilse; klinik tablo atipik özellikler gösteriyorsa ya da tanıdan emin olunamıyorsa sevk kararı geciktirilmemelidir. Benzer şekilde, zaman içinde baş ağrısının karakterinde belirgin değişiklik olması da ileri değerlendirme gerektirir.

Yeni başlayan, giderek şiddetlenen, nörolojik defisitlerin eşlik ettiği; ateş, istemsiz kilo kaybı veya sistemik hastalık bulguları ile birlikte seyreden baş ağrılarında ise sekonder baş ağrısı olasılığı mutlaka dışlanmalı ve ileri inceleme için acil sevk yapılmalıdır.

Baş ağrısının doğru tanısı, yalnızca “migren mi değil mi?” sorusuna cevap vermek değildir. Doğru tanı; doğru tedaviyi, doğru zamanda sevki ve gereksiz müdahalelerden kaçınmayı sağlar. Birinci basamakta kullanılan yapılandırılmış formlar ve tanı algoritmaları, hekimin klinik sezgisinin yerine geçmek için değil; klinik sezgiyi desteklemek ve standardize etmek için vardır. Migren nöbetlerinin etkin tedavisi ancak bu bütüncül yaklaşım içinde anlam kazanır. ■

Bu kitapçığın hazırlanmasında AI desteği alınmıştır.