

## GEBELİKTE İZLENEN PRİMER BAŞ AĞRILARI VE BU NEDENLE REÇETE DIŞI İLAÇ KULLANIMI

### Primer Headaches And Over The Counter Use Of Painkillers In Pregnancy Hava Özlem DEDE\*, Meral UZEL\*\*, İsmet MELEK\*\*, Esra OKUYUCU\*\*

\* İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji BD Klinik Nörofizyoloji Bölümü

\*\* Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

#### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızın amacı gebelik döneminde görülen primer baş ağrılarının özelliklerini ve baş ağrısı nedeniyle reçete dışı ilaç kullanım sıklığını göstermektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Gebelik sonrası ilk üç aydaki 350 kadının gebelik dönemindeki baş ağrıları yüz yüze görüşmelerde nöroloji hekimi tarafından sorgulanarak, baş ağrısı özellikleri, reçeteli ve reçete dışı ilaç kullanımını incelendi.

**Bulgular:** Üç yüz elli gebenin 44'ü çeşitli sebeplerle çalışma dışı tutuldu. Çalışmaya alınan bireylerden 129 tanesi (%42,2'si) gebeliği boyunca hiç baş ağrısı yaşamamıştı. Yüz yetmiş yedi annenin (%57,8) hamilelikte primer baş ağrısına ilişkin yakınmaları olmuştu. Primer baş ağrısından şikayet edenlerin 44'ü (%24,8) doktora başvurmuştu. Baş ağrısı olanların 83'ü (%46,6) ağrı kesici ilaç kullanmış; ancak ilaç kullananların sadece 36'sı (%43,4) doktora başvurmuştu

**Sonuç:** Çalışmamızdan elde edilen veriler gebelik döneminde yaşanan baş ağrılarının kontrolsüz ilaç kullanımına neden olması açısından da dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** gebelik, baş ağrısı, reçetesiz ilaç kullanımı, migren, analjezik

#### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to demonstrate the characteristics of primary headaches during pregnancy, and the frequency of over the counter drug use by pregnant woman due to headache.

**Material and Methods:** Third hundred and fifty women in the first three months of postpartum period were interviewed by a neurologist related to the headaches they have experienced during pregnancy, and their headache characteristics and their preferences in terms of prescription or over the counter drug use were examined.

**Results:** Forty four of the 350 mothers were excluded from the study for various reasons. One hundred and twenty nine (42.2%) of the study participants expressed that they had not experienced any headaches. One hundred and seventy seven (57.8%) of them complained from primary headaches during their pregnancy. Forty four (24.8%) of headache sufferers sought medical advice from a medical doctor. While 83 (46.6%) of whom used drugs, only 36 (43.4%) of them consulted a physician to do so.

**Conclusion:** The results of this study suggest that headaches experienced during pregnancy should be taken seriously, since it leads to uncontrolled drug use.

**Key words:** pregnancy, headache, over the counter drugs, migraine, analgesic

**Geliş Tarihi / Received:** 11.05.2014, **Kabul Tarihi / Accepted:** 12.06.2014

**İletişim Adresi:** Hava Özlem Dede, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji BD Klinik Nörofizyoloji Bölümü, İstanbul/ Türkiye. E-posta: [havaozlemdede@hotmail.com](mailto:havaozlemdede@hotmail.com)

## GİRİŞ

Bir kadının hayatının bir annenin hayatına dönüşme süreci olan gebelik dönemi, ilaç kullanımını yönünden de kritik önem taşıyan bir süreçtir. Bu dönemdeki ilaç kullanımının güvenilirliği konusundaki geniş tartışmalara karşın gebeler hekim reçetesi olmadan da bir takım ilaçlara ulaşabilmekte ve tıbbi kontrol olmadan ilaç kullanmaktadır. Özellikle ağrı kesiciler ulaşım kolaylığı nedeniyle sıkça kullanılan ilaçlardır. Baş ağrısı yaşayan kadınlar, gebelik döneminde de hekime başvurmadan reçetesiz, kontrol dışı ilaç kullanmaya devam etmektedir. İlaç kullanımında reçete zorunluluğunun çok katı uygulandığı ülkelerde bile alınan ilaçların %60'ını reçetesiz ilaçlar oluşturmaktadır (1). Gebelerin %80'inin en az bir kez reçetesiz ilaç almakta olduğu ve konjenital defektlerin en az %10'unun da annenin gebelik döneminde kullandığı ilaçlara bağlı olduğu ifade edilmektedir (2). Ağrı kesiciler, en sık kullanılan reçetesiz ilaçlardır (2).

Primer baş ağrıları gebelik döneminde büyük oranda azalsa da hastaların bir kısmında devam edebilmekte hatta sıklığı artabilmektedir (3,4). Bu çalışmada gebelik döneminde primer baş ağrılarının özelliklerinin belirlenmesi ve baş ağrısı nedeniyle reçete dışı ilaç kullanım sıklığının saptanması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlamadan önce Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Etik kurulundan 10.06.2010 tarih 28 numaralı kararla etik kurul onayı alındı. Çalışmaya doğum sonrası ilk 3 ay içindeki kadınlar dahil edildi. Üç yüz elli gebenin 44'ü çeşitli sebeplerle (yirmi dördü üst solunum yolu enfeksiyonu gibi baş ağrısına sebep olabilecek enfeksiyon geçirmesi sebebiyle, onu hipertansiyon, dördü gebeliği süresince hastanede yatarak tedavi olmasını gerektirecek komplikasyon gelişmesi sebebiyle) çalışma dışı tutuldu. Değerlendirmeye 306 anne alındı. Kesitsel tanımlayıcı metodla yapılan bu çalışmada form aracılığı ile yüz yüze anket yöntemi kullanıldı. Görüşmeler birinci basamak sağlık kuruluşlarında nöroloji hekimi tarafından yapıldı. Çalışmaya alınan bireyler bebeklerini, birinci basamak sağlık hizmeti almak için aile sağlığı merkezine getiren annelerdi. Bilinen kronik sistemik hastalığı olanlar, gebelik veya doğuma ilişkin komplikasyon yaşamış olanlar, gebelik döneminde her hangi bir nedenle sekonder baş ağrısı gelişmiş olanlar ve sürekli ilaç kullanımı olanlar çalışma dışı tutuldu.

Anket soruları gebelik boyunca yaşadıkları baş ağrılarının özelliklerini ve ilaç kullanımını içeriyordu. Soruların ilk bölümü baş ağrısına ve özelliklerine, ikinci bölümü ise ilaç kullanımına yönelikti. Baş ağrısı sınıflaması yapılırken IHS 2004 tanı kriterleri dikkate alındı.

### **İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 19 programından yararlanıldı. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ve homojenliği Levene testi ile incelenmiş olup; normal dağılım sahip verilerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan verilerin analizinde non-parametrik yöntemler kullanıldı.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Chi-square continuity correction ve Fisher exact testleri kullanıldı. Kategorik veriler n ve yüzdelerle ifade edildi. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05'ten küçük ise anlamlı kabul edildi.

### **BULGULAR**

Çalışmaya dahil edilen 306 annenin 129'unda gebelik süresince primer baş ağrısı olmamıştı. Gebelik süresince primer baş ağrısı yaşayan 177 annenin baş ağrılarının trimesterlere göre dağılımında frekansın son trimesterde en yoğun olduğu bulundu. İlk trimesterde 61 (%34,5) gebede, ikinci trimesterde 27 (%15,3), son trimesterde 66 (%37,3) gebede baş ağrısı olmuştu.

Gebelik dönemindeki primer baş ağrılarının %24,9'u (n=44) migren, %75,1'i (n=133) gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) özelliğindedi. Küme baş ağrısı, trigeminal otonomik sefaljiler ve seyrek görülen diğer primer baş ağrıları incelenen grupta belirlenmedi. Primer baş ağrısı yaşamış olan gebelerin %24,9'u (n=44) bu nedenle hekime başvurmuştu.

Primer baş ağrısı nedeniyle hekime başvurma ile aylık ağrı sıklığı arasında istatistik olarak anlamlı ilişki vardı (p=0,001, Tablo 1). Ayda 10'dan fazla ağrı yaşayan hastaların %44'ü (n=22) hekime başvurmuştu. Hekime başvurma oranları açısından migren ve GTBA arasında fark bulunmadı (p= 0,094).

**Tablo 1.** Gebelik süresince aylık ağrı sıklığı ile doktora başvuru arasındaki ilişki

	P=0,001	n	Gebelik süresince doktora başvuru	
			Başvurmuş	Başvurmamış
Gebelik süresince aylık ağrı sıklığı	<5	n	12	55
	5-10	n	10	50
	>10	n	22	28

Gebelik süresince primer baş ağrısı yaşayanların tamamı dikkate alındığında, %53,1'i (n=94) baş ağrısına yönelik ilaç kullanmamış, %46,9'u (n=83) ilaç kullanmıştı. Baş ağrısı nedeniyle ilaç kullanım oranı migrenlilerde %50, GTBA'da %45,9 olarak hesaplandı.

Primer baş ağrısı sebebiyle hekime başvuranların %81,8'i (n=36) ilaç kullanmış, %18,2'si (n=7) ilaç kullanmamıştı. Hekime başvurmayanların %35,3'ü (n=47) ilaç kullanmış, %64,7'si (n=87) kullanmamıştı. Primer baş ağrısı sebebiyle hekime başvuru ve ilaç kullanımının ağrı tipine göre değişimi tablo 2'de açıklanmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2.** Gebelik süresince yaşanan baş ağrısı tipine göre ilaç alımı ve doktora başvuru arasındaki ilişki. (GTBA: Gerilim Tipi Baş Ağrısı)

<b>Migren (n=44)</b>		<b>GTBA (n= 133)</b>			
İlaç kullanan (n=22) %50	İlaç kullanmayan (n=22) %50	İlaç kullanan (n=61) %45,8	İlaç kullanmayan (n=72) %44,2		
Doktora başvuran	Doktora başvurmayan	Doktora başvuran	Doktora başvurmayan	Doktora başvuran	Doktora başvurmayan
12	10	2	20	24	37
				5	67

Gebelik süresince görülen baş ağrılarının trimesterlere göre dağılımı ile baş ağrısı tipi arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,914). Hem migren hem de GTBA hastalarında 3.trimesterde ağrı sıklığı en fazla idi. İlk trimesterde izlenen baş ağrılarının çoğunluğu GTBA idi.

## TARTIŞMA

Doğurganlık çağındaki kadınları nöroloji polikliniklerine en sık getiren neden %80 oranıyla baş ağrısıdır (5). Gebelikte baş ağrısı sıklığı %29-35 olarak bildirilmektedir (6-8).

Çalışmalar, gebelerin Massachusetts’de %64, Florida’da %80, Hindistan’da %90 oranında gebelik süresince en az bir kez ilaç aldığı göstermektedir (3,9,10). Amerika Birleşik Devletleri’nde gebelerin %80’inin en az bir kez ilaç kullandığı ve bu ilaçların %60’ının reçetesiz kullanıldığı saptanmıştır (11).

Konjenital defektlerin en az %10’unun annenin gebelik döneminde kullandığı ilaçlar sebebiyle olduğu düşünülmektedir (3). En sık kullanılan reçetesiz ilaçlar ağrı kesicilerdir (10). Andrade ve arkadaşları çalışmalarında gebelerin %64’ünün gebelik döneminde vitamin dışında ilaç kullandıklarını (% 2,4 grup A, % 50 grup B, % 37,8 grup C, % 4,8 grup D, %4,6 grup X) belirlemişlerdir (9). Olesen ve arkadaşlarının çalışmalarına göre gebelerde ilaç kullanımı %69,6 iken, reçete dışı ilaç kullanımı %18 olarak saptanmıştır (12,13). Bizim çalışmamızda primer baş ağrısı yaşayan 177 gebenin %46,9’u (n=83) ağrı kesici ilaçlar kullanmıştı. Hekime başvuranların %81,8’i ilaç kullanmış, %18,2’si ilaç kullanmamıştı. Hekime başvurmayanların %35,3’ü ilaç kullanmış, %64,7’si kullanmamıştı.

Migren ve GTBA doğurganlık çağı kadınlarında aynı yaş grubundaki erkeklere oranla 3-5/1 oranında daha fazla görülür (14,15). Östrojen ve diğer reproduktif hormonların trigeminovasküler sisteme doğrudan veya dolaylı etkileriyle tüm baş ağrısı tiplerinin patofizyolojisinde rol oynadıkları düşünülmektedir (5). Ovarian hormonlar; trigeminal ağrı yolağında, beyinsapı nukleuslarında (loqus sereleus ve dorsal raphe başta olmak üzere), serebral damar duvarlarında, talamusta, primer duyu korteksinde ağrı oluşumunda anahtar rol oynayan nörotransmitterlerin modülasyonunda etkilidirler (16). Östrojen, serotonin sentezinde hız kısıtlayan basamakta triptofan hidroksilaz sentaz enzimini arttırarak ayrıca monoamin oksidaz A ve B’yi azaltarak ve serotonin reuptake transporter düzeyini yükseltmek suretiyle serotoninergik etkiyi arttırır. Norepinefrin, glutamat, GABA, opiatejrik maddeler de östrojenden etkilenir (17). Östrojen, tirozin hidroksilaz enzimini arttırarak norepinefrin düzeyini, glutamaterjik sistemde reseptör sayısını arttırarak glutamaterjik etkiyi, glutamik asit dekarboksilazı arttırarak GABA salınımını ve reseptör sayısını arttırarak GABAerjik etkiyi arttırır (17-19). 17 beta östradiol kan düzeyinin düşmesi migren atağını tetiklemektedir (20,21). Progesteron metaboliti allopregnanolone GABA A reseptör açık kalma süresini

uzatarak nöroinhibisyonda rol oynar. Östrojen ve progesteron  $\kappa$ -opioid reseptörlere bağlanmayı arttırmak suretiyle de ağrı mekanizmalarında etkili olur.

Gebelerde östrojen seviyesi her trimesterde biraz daha artar. Doğumdan sonra aniden düşer. Değişen östrojen seviyeleri doğrultusunda gebelikte, özellikle son trimesterde, baş ağrılarının azalacağı öngörüsü hakim olsa da tek başına östrojen teorilerinin gebelikte baş ağrılarının patofizyolojisini açıklamaya yeterli olamayacağı da düşünülmektedir (5). Migren ve GTBA'nın gebelik döneminde başlangıç yapabildiği ya da şiddetlenebildiğini gösteren çalışmalar da vardır (5,22). Chen ve Leviton'un 508 gebe ile yaptığı araştırmada %79 oranında migrenin gebelikte seyirinin iyileştiği gözlenmiştir (23). Granelle %7,7 oranında gebelikte migrenin daha kötüleştiğini, %46 oranında ise gebelik döneminde değişmediğini saptamıştır (24). Cupini'nin çalışmasında da %6,6 oranında gebelik döneminde kötüleşme olduğu, %56 oranında ağrı sıklık ve şiddetinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir (25). Nonmenstruel migrenlilerin %15'inde, menstruel migrenlilerin %23'ünde, gebelikte ilk trimesterde baş ağrılarının arttırdığı bildirilmiştir (3). İkinci trimesterde nonmenstruel migrenlilerde %9 ve menstruel migrenlilerde %13,8, üçüncü trimesterde %7 ve %10,8 oranında baş ağrısı ataklarının kötüleştiği gösterilmiştir (3). Çalışmamızda dikkate alınan baş ağrılarının sıklığının gebeliğin başında (birinci trimester) ve sonunda (üçüncü trimester) yoğunlaştığını saptadık. GTBA'nın gebelikle daha fazla arttığı fakat bu şikayetlerin ancak  $\frac{1}{4}$  kadarının dile getirildiği öne sürülmüş ve iskelet-kas sistemini etkileyen stres faktörleri ile psikolojik etmenlerin bu artıştan sorumlu olduğu düşünülmüştür (26,27). Çalışmamızda gebelik dönemi primer baş ağrılarının %75,1'ini GTBA, % 24,9'unu migren olarak tespit ettik. Baş ağrısı 61 gebede (%34,5) en sık ilk trimesterde, 27 gebede (%15,3) en sık ikinci trimesterde, 66 gebede (%37,3) en sık son trimesterde görüldü.

Çalışmamızda gebelik döneminde görülen baş ağrılarını doğumdan sonraki dönemde retrospektif olarak anket yöntemiyle değerlendirdik. Bu incelemenin retrospektif yapılmış olması, hafıza faktörüne bağlı değerlendirmeyi içermesi sebebiyle çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Katılımcı sayısı yüksek tutularak bu kısıtlılık aşmaya çalışılmıştır.

Gebelik döneminde kontrolsüz ilaç kullanımının başta teratojenite olmak üzere birçok farklı yönde risk artışına neden olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda elde edilen veriler, gebelik başlangıcında ve sonunda yoğunlaşan migren ve GTBA sıklığının, kontrolsüz ilaç kullanımının önemli bir nedeni olduğunu göstermektedir.

**KAYNAKLAR**

- 1- Black RA, Hill DA. Over-the-counter medications in pregnancy. *Am Fam Physician*. 2003; 15: 2517-24.
- 2- Tillett J, Kostich LM, VandeVusse L. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2003;17: 3-18.
- 3- Melhado E, Maciel JA Jr, Guerreiro CA. Headaches during pregnancy in women with a prior history of menstrual headaches. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 ;63: 934-40.
- 4- Granella F, Sances G, Pucci E, et al. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia*. 2000;20: 701-7.
- 5- Von Wald T, Walling AD. Headache during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2002; 57: 179-85.
- 6- Maggioni F, Alessi C, Maggino T, Zanchin G. Headache during pregnancy. *Cephalalgia*. 1997; 17: 765- 69.
- 7- Peter J Goadsby, Jay Goldberg, Stephen D Silberstein. Migraine in pregnancy. *BMJ*; 2008: 336.
- 8- Pahim LS, Menezes AM, Lima R. Prevalence and factors associated to migraine in adult population, Southern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2006; 40: 692- 98.
- 9- Sarchielli P, Tognoloni M, Russo S, et al. Variations in the platelet arginine/nitric oxide pathway during the ovarian cycle in females affected by menstrual migraine. *Cephalalgia*. 1996; 16: 468-75.
- 10- Sachdeva P, Patel BG, Patel BK. Drug use in pregnancy; a point to ponder! *Indian J Pharm Sci*. 2009; 71: 1-7.
- 11- Uhl K, Kennedy DL, Kweder SL. Information on medication use in pregnancy. *Am Fam Physician*. 2003; 15: 2476-78.
- 12- Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J, Sørensen HT. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999; 55: 139-44.
- 13- Olesen C, Thrane N, Henriksen TB, Ehrenstein V, Olsen J. Associations between socio-economic factors and the use of prescription medication during pregnancy: a population-based study among 19,874 Danish women. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62: 547-53.
- 14- Göbel H, Petersen-Braun M, Soyka D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1994; 142: 97-106.

- 15- Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology*. 1999; 53: 537- 42.
- 16- Menon R, Bushnell CD. Headache and pregnancy. *Neurologist*. 2008; 14: 108-19.
- 17- Pau K, Hess D, Kohama S, et al. Oestrogen upregulates noradrenaline release in the mediobasal hypothalamus and tyrosine hydroxylase gene expression in the brainstem of ovariectomized rhesus macaques. *J Neuroendocrinol*. 2000; 12: 899 –909.
- 18- Smith S, Waterhouse B, Woodward D. Sex steroids effects on extrahypothalamic CNS I. Estrogen augments neuronal responsiveness to iontophoretically applied glutamate in the cerebellum. *Brain Res*.1987; 422: 40 –51.
- 19- Woolley C, McEwen B. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J Neurosci*. 1992; 12: 2549 –54.
- 20- Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA*. 2006; 19: 1824- 30.
- 21- Karlı N, Baykan B, Ertaş M, Zarifoğlu M, Siva A, Saip S, Ozkaya G, et al. Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women. *J Headache Pain*. 2012 Oct;13(7):557-65.
- 22- MacGregor EA. Migraine in pregnancy and lactation. *Neurol Sci*. 2014; 35: 61-4.
- 23- Chen T-C, Leviton A. Headache recurrence in pregnant women with migraine. *Headache*. 1994; 34: 107–10.
- 24- Granella F, Sances G, Pucci E, et al. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia*. 2000; 20: 701–7.
- 25- Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia* 1995; 15: 140–4.
- 26- Marcus DA. Focus on primary care diagnosis and management of headache in women. *Obstet Gynecol. Surv* 1999; 54: 395–402.
- 27- Digre KB. Headaches during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2013; 56: 317-29.