

MİGREN TEDAVİSİNDE ECZACININ ROLÜ

Rukiye Betül AYGÜN¹, Fatma Genç², Elif ŞAHİN^{3*}

MİGREN TEDAVİSİNDE ECZACININ ROLÜ

Özet

Migren toplumda sık rastlanan kronik nörolojik hastalıklardan biridir. Sosyal yaşamı kısıtlaması, mesleki hayatı olumsuz etkileyerek iş gücü kaybı yaratması ve bireyin yaşam kalitesini etkilemesinden dolayı toplum için çok önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Migrenin ilaç ile tedavisi, atak (akut) tedavisini ve profilaktik tedaviyi içerir. Atak tedavisinde kullanılan ilaçlar; basit analjezikler, kombine analjezikler, NSAİ (nonsteroid antiinflamatuar) ilaçlar, nöroleptik ilaçlar, antiemetik ilaçlar, steroidler, opioidler, ergot alkaloidleri ve triptanlardır. Profilaktik tedavide kullanılan ilaçlar; beta blokerler, antidepresanlar, antikönlülzanlar, kalsiyum kanal blokerleri, serotonin antagonistleridir. Hekimin hasta için uygun gördüğü ilaç tedavisinin takibinin sağlanmasında, hasta ve hasta yakınlarının ilaçlar ve diğer tedavi yöntemleri konusunda doğru bilgilendirilmesinde, gerektiğinde hastaların doktora yönlendirilmesinde birinci basamak sağlık danışmanı olan eczacılar çok önemli bir role sahiptir. Bu görevin yerine getirilmesi ile migren hastaları, hastalıkları hakkında daha bilinçli hale gelecek ve eksik ya da yanlış tedavilerin önüne geçilmiş olacaktır. Böylece doğru tedavi sağlanacak ve toplumun yaşam kalitesi arttırılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Migren, tedavi, eczacı

THE ROLE OF THE PHARMACIST IN MIGRAINE TREATMENT

Abstract

Migraine is one of the chronic neurological diseases that can be observed frequently in the society. Due to the restrictions it brings to social life and causing labor loss by affecting the professional life negatively and affecting the quality of life of the individuals, it creates a very important health problem for the society. The pharmacological treatment of migraine covers the treatment of attack and the prophylactic treatment. The medications used in the attack treatment are; simple analgesics, combined analgesics, NSAID (nonsteroidal antiinflammatory drug) medications, neuroleptic medications, antiemetic medications, steroids, opioids, ergot alkaloids, triptans. The medications used in the prophylactic treatment are; beta blockers, antidepressants, anticonvulsants, calcium channel blockers, serotonin antagonists. The pharmacists who are the first contact healthcare consultants for the patients have a very important role for the follow up of the use of the proper medication prescribed by the doctor, for giving the correct information to the patient and the patient's relatives about the medication and other methods of treatment, and referring the patients to the doctors when necessary. By fulfilling this duty, the migraine patients will have a better awareness about their diseases and inadequate or wrong treatments will be avoided. Thus, the correct treatment will be provided and the quality of life of the society will be increased.

Keywords: Migraine, treatment, pharmacist

1. MİGREN ve MİGRENİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Toplumda migren eşlik eden semptomlarla diğer baş ağrılarından ayrılır (1). Baş ağrılarının %15-20'sini migren oluşturur (2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kadın ve erkeklerde kısıtlılığa yol açan hastalıklar arasında 19. sırada yer alan migrenin eski bir sağlık sorunu olduğunu 2001 yılında yayımladığı bildiriye belirtmiştir (3). Migren, epizodik baş ağrısı atakları ve fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusma gibi semptomlarla eşlik eden, hastaların yaşam kalitesi üzerinde etkili ve toplumda sık rastlanan kronik nörolojik bir hastalıktır (4-6). Migren ataklar halinde ortaya çıkar ve ağrı genellikle zonklama şeklindedir (7,8).

Fiziksel aktivite ile şiddetinde artış görülen ağrı 4-72 saat sürer. Ağrı tek taraflı yerleşim gösterdiği gibi bilateral de olabilir (8,9). Fakat çocukluk yaşlarında genellikle iki taraflı ve frontal yerleşimlidir, ağrı süresi 2-48 saat arasındadır (10,11). Atak sırasında ışığa, sese, kokuya karşı rahatsızlık, bulantı ve kusma gibi şikayetler ile günlük yaşamsal aktiviteleri olumsuz etki-

* Sorumlu Yazar : İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-mail: elif.sahin@yeniuyuzyl.edu.tr

¹ İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Genel Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

leyecek orta veya şiddetli derecede ve başın hareketleriyle artış gösteren baş ağrısı atakları görülür (2,7,8).

Migren ile ilgili yapılan prevalans çalışmalarında migren prevalansının ırklara göre değişkenlik gösterdiği ve özellikle de migrenin beyaz ırktaki prevalansı kadınlarda %13-25, erkeklerde %4-8 civarında olup, Asyalılarda bu oranın daha düşük olduğu bildirilmiştir (12,13). Türkiye’de migrenin gözlenme sıklığı yetişkinlerde %12,5-19,9, çocuk ve gençlerde %8,8-14,5 arasında değişmektedir.

Migren daha çok adolesan döneminde başlar. Menarş sonrası hormonal faktörlerden dolayı migren sıklığı kadınlarda erkeklere göre 3 kat artmaktadır ve kadınların doğurgan olduğu yaşlar süresince migrenin kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden daha yüksek olarak görülmektedir (1,12,14,15). Hastaların %80’inden fazlasında atakların 30 yaşından önce başladığı ve 50 yaşından sonra ise başlangıcının ender olduğu ya da genellikle sekonder sebepli olduğu gözlenmiştir (12).

Aile bireylerinden birinde migren bulunması, o ailenin diğer bireylerinin migrenle karşılaşılma olasılığını, ailesinde migren bulunmayanlara göre 2-4 kat daha fazla artırması migrenin genetik özelliğini göstermektedir (14).

2. MİGRENİN TÜRLERİ ve EVRELERİ

Migren baş ağrılarının %80-85’ini aurasız migren ve %10-15’ini auralı migren oluşturmaktadır. Migren hastasında auralı veya aurasız olarak ayda 2-15 kez migren gözlenebilmektedir (8,16).

Çocuklukta, adolesan dönemde ve erken erişkin dönemde başlayıp, kadınlarda menapozla birlikte azalma gösteren auralı migren, baş ağrısı ataklarından önce 5-20 dakika içinde gelişen ve 60 dakikadan daha kısa süren durumdur (8,17,18). %99 görsel nitelikte olan aura semptomları duysal, motor, lisan ve beyin sapı bozukluklarını da içerir (8,17). Bulantı ve kusmanın da genellikle baş ağrısıyla birlikte görüldüğü auralı migrende ağrı atağının süresi aurasız migrene oranla daha kısadır (17,18). Aurasız migren, migren hastalarının %80-85’ini oluşturur (8). Baş ağrısı evresi uzun ve auralı migrenden daha şiddetlidir (17,18).

Migren atağı prodromal evresi, aura evresi, baş ağrısı evresi, postdrom evresi evrelerinden oluşmaktadır (15,19).

Prodromal Evresi, migren hastalarının yaklaşık olarak %50-60’ında görülmektedir. Bu evre baş ağrısından saatler önce bazı hastalarda da günler öncesinden başlamakta ve aşırı duyarlılık, depresif duyu durumu, durgunluk, konsantrasyon, dikkatte azalma, konuşurken takılma, ışık, sese ve kokuya karşı duyarlılık, esneme, halsizlik, tatlı yeme isteği, sık idrara çıkma gibi semptomları içermektedir (13,15,19).

Aura Evresi, migren hastalarının yaklaşık %10’unda görülmektedir (15). Genellikle prodromal evresinden sonra ve ağrı evresinden önce ortaya çıkan aura evresi 15-20 dakikada gelişir, 60 dakikadan kısa sürer ve auradan sonra baş ağrısı görülmeyebilir (13,20). Aura semptomları, homonim görsel bozukluklar, tek taraflı uyuşma veya karıncalanmalarla şekillenen somatosensoryel semptomlar, tek taraflı pereziler ve kelime bulma güçlüğü veya afaziye andıran konuşma bozukluklarıdır. Ayrıca baş dönmesi ve nadiren işitsel veya koku halüsinasyonları da aura semptomu olarak belirtilmiştir (19). Görsel aura semptomları ise yarı alanı görememe (hemianopi), yarı alanda (bazen tüm görme alanında) parlak ışıklar veya karanlık noktalar, zigzag çizgiler görme şeklindedir (15).

Baş ağrısı evresinde ağrı zonklayıcı karakterde olup şakak ve göze yayılır, çoğu zaman ensede de hissedilir (15). Ayrıca başa iğne saplanması şeklinde ağrılar da görülebilmektedir. Ağrının bir baş yarımında hissedilmesi migren için karakteristiktir ve hastaların üçte ikisinde görülür (19). Ağrı genellikle 4 saatten uzun 72 saatten kısa sürer ve şiddeti orta ve ileri derecededir. Migren ağrısı fiziksel aktiviteyle artar (15,18). Bu evrede ağrıya başlıca bulantı, kusma, kokuya hassasiyet anoreksi, fotofobi ve fonofobi eşlik eder. Bu nedenle hasta loş ve sessiz bir ortamda kalmalıdır (13,15,19).

Postdrom evresi ağrıdan sonra gelen, migren hastasının yorgunluk, bitkinlik, bezginlik hissettiği, ağrının giderek azaldığı ve sonrasında rahatlama hissinin görüldüğü evredir. Bu evrede acıkma hissi görülmekte, hasta sık idrara çıkma gereği duymaktadır. Postdrom evresinde kişi genellikle kendini iyi hissetmektedir (15,19,21).

3. MİGRENİ TETİKLEYEN FAKTÖRLER

Migren atağı endojen ve ekzojen faktörlerle tetiklenip ortaya çıkabilir (15). Bu faktörler aurasız migreni %90, auralı migreni %60 oranında etkilemektedir (19). Ayrıca hastanın migren eşiği yüksek ise migren atağı gelişmesi zordur, migren eşiğinin düşük olması durumunda migren atağı gelişme olasılığı daha fazladır. Buna bağlı olarak bazı migren hastalarında tek bir tetikleyici ile migren atağı başlayabilirken, bazılarında birkaç tetikleyici faktörün bir araya gelmesiyle atak oluşabilir (1,15).

Migreni en sık tetikleyen faktörler stres, depresyon, açlık, öğün atlama, uykusuzluk, aşırı uyku gibi uyku düzenindeki değişiklikler, ağır kokular, en sık olarak çikolata, peynirler, sarımsak, soğan, kabuklu çerezler, alkollü içecekler, kırmızı şarap, turuncgiller, monosodyum glutamat, nitrit içeren yiyecekler başta olmak üzere bazı yiyecek ve içecekler, yorgunluk, hava durumu, yükseklik ve basınç değişiklikleri, parlak ışık, yükses ses, parfüm ve kimyasalların yarattığı fiziksel uyarılar, lodos, sigara dumanı, merdiven çıkma, eğilip kalkma gibi baş ve beden hareketleri ile bazı ilaçlardır. Bunların dışında menstrüasyon dönemi, gebelik, doğum kontrol hapı kullanımı, menopoz sonrası hormon tedavileri gibi östrojen ile ilgili fizyolojik ve farmakolojik değişiklikler de duyarlı kadınlarda migren ataklarını tetikleyebilir (10,19,22).

4. MİGRENİN TEDAVİSİ

Migrende farmakolojik tedavinin yanında non farmakolojik tedavi yaklaşımları da oldukça önemlidir. Bu kapsamda öncelikle hastanın hastalıkla ve tetikleyiciler ile ilgili bilgilendirilmesi gerekmektedir. Non farmakolojik tedaviler ile farmakolojik tedavilerin etkisi artabilir veya farmakolojik tedavilerin kullanımına olan ihtiyaç azalabilir (23). Farmakolojik tedavi yaklaşımı açısından, başlamış olan bir baş ağrısı atağını azaltmak veya sonlandırmak için yapılan “ akut atak” tedavisi ve ataklardan korunmaya yönelik “profilaktik” veya “önleyici/koruyucu” tedavi olarak iki gruba ayrılır (10,15).

4.1. AKUT ATAĞI TEDAVİSİ ve KULLANILAN İLAÇLAR

Çoğu zaman atak tedavisine sıklığa bakılmaksızın başlamak gereklidir (24). Atak tedavisine ağrı başlangıcından itibaren başlanabileceği gibi, prodromal evrede veya aura evresinde de başlanabilir. Atak tedavisi hastanın kişisel özellikleri ve beklentileri, ağrının özellikleri, atağın ağrı dışı özellikleri dikkate alınarak *bireyselleştirilmelidir*, aynı kişide farklı özellikteki ataklar için farklı tedavi önerilerinde bulunulması gerekebilir (24,25). Akut atak tedavisinin amaçları aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- *Migren ataklarını etkili, hızlı, tutarlı ve 24 saat içinde tekrarı olmadan kalıcı bir şekilde tedavi etmek (8),*

- *Ağrının şiddetini ve eşlik eden semptomları azaltmak veya ağrıyı ortadan kaldırmak (8),*
- *Atak süresini azaltmak (8),*
- *İlaçların yan etki risklerini en aza indirmek ve ilaç suiistimalinin önüne geçebilmek için kurtarıcı ilaç kullanımını en aza indirmek gerekmektedir. Bunu önlemeye yönelik akut tedavide kullanılacak ilaçların etkinliğini artırmak için önce antiemetik kullanılması, atağın mümkün olan en erken evresinde atağı dindirici bir ilaç alınması faydalı olabilir (8,16,25),*
- *Atakların oluşturduğu kısıtlılığı ortadan kaldırmak, yaşam kalitesini artırmak ve hastanın normal günlük yaşam aktivitelerine en kısa sürede devam edebilmesini sağlamak (8,16),*
- *Kendi başına tedaviye yöneltme: Hastanın, migren atağının dindirilmesi için hastaneye veya bir sağlık kuruluşuna başvurmasına gerek duymadan ağrısının şiddetine de bakılmaksızın kendisinin planlayıp uygulayabileceği bir tedavi şekli hasta ile beraber belirlenmeli (24),*
- *Maliyet-etkili ilaç tedavilerine odaklanmak (16),*

Bu amaçlardan hızlı etkinliğin sağlanması için oral yolla kullanılan ilaçlarda emilimi artırmak için, atak dindirici ilaçlardan 15-20 dakika önce metoklopramid 10 mg, domperidon 10 mg gibi antiemetik alınabilir. Etkinin daha hızlı başlaması gereken durumlarda oral olmayan yollar önem kazanır (15). Tutarlı etkinlik ise atağa iyi gelen bir ilacın her atakta benzer etkiyi göstermesi olarak tanımlanmaktadır. NSAİ ilaçlarla hafif ve orta şiddette ağrılarda, şiddetli ataklara göre daha yüksek tutarlılık gözlenmiştir. Triptan grubu ilaçlarla da yüksek tutarlılık görülmektedir. Hastanın izlemi sırasında tutarlı etkinliğin hangi grupta veya ilaçla sağlandığının öğrenilmesi sonraki tedavilerde fayda sağlayabilir (25). 24 saat içinde tekrarı olmadan kalıcı iyilik "Uzun süreli iyilik" olarak ifade edilir ve ilaç alımından sonraki 2-4 saat içinde iyilik hali olduğunda bu iyilik halinin yeni bir atak olmaksızın en az 24 saat devam etmesi olarak tanımlanabilir. Akut atak ilaçlarının etkinliğini ölçmede uygulanan bir ölçektir (15,24,25).

Bu tedavi amaçlarına ulaşabilmek için akut atak tedavisinde genel prensipler

- Basamak tedavisi yapılmalıdır. Basamak tedavisinde ilk olarak nonspesifik migren ilaçları tercih edilir. Nonspesifik migren ilaç tedavisinde başarı sağlanmazsa spesifik migren ilaçlarına (triptanlara veya ergotamin ve türevlerine) geçilir. Başka bir deyişle orta ve şiddetli ataklarda triptanlar veya ergotaminler, hafif şiddetteki ataklarda nonspesifik migren ilaçları kullanılır (8).
- Atak tedavisi hastanın kişisel özellikleri ve beklentileri, ağrının özellikleri, atağın ağrı dışı özellikleri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir, aynı kişide farklı özellikteki ataklar için farklı tedavi önerilerinde bulunulmalıdır. Ayrıca "Atağa uygun" tedavide, migren ataklarının şiddetine, süresine, sıklığına, bulantı gibi baş ağrısı dışındaki semptomlara, hastada yetersizliğe neden olma derecesine, eşlik eden hastalıkların varlığına (epilepsi, anksiyete, astım, panik atak, mani, hipertansiyon v.b.), daha önce kullanılan tedavilerin başarı durumuna ve hastanın tercihine göre uygulanacak tedavi belirlenir (3,8,16,24-26). Haftada 2 veya daha fazla atak yaşayan hastalarda sadece profilaktik tedaviyi gerekli kılmaz, akut tedaviyi de belirler. Bu hastalarda ilaç suiistimal riski daha düşük ilaçların tercih edilmesi gere-

kir. Suiistimal riski en düşük olan ilaçlar basit analjezikler daha sonra NSAİ ilaçlardır, risk en yüksek ilaçlar ise ergot alkoloitleri ve triptanlardır (15).

- İlaç aşırı kullanımına bağlı oluşabilecek baş ağrısını önlemek için akut atak tedavisi amacıyla kullanılacak olan basit analjezikler ayda 15 tablettten fazla, NSAİ ve ergotamin türevleri ise ayda 10 tablettten fazla, triptanlar ise ayda 9-10 tablettten fazla kullanılmamalıdır (8).

Akut tedavide kullanılan ilaçlar nonspesifik ilaçlar ve spesifik migren ilaçları olarak iki gruba ayrılır. Nonspesifik ilaçlar; basit analjezikler, kombine analjezikler (kafein veya kodein kombinasyonlu analjezikler), NSAİ ilaçlar, nöroleptik ilaçlar, antiemetik ilaçlar, steroidler ve opioidlerdir. Spesifik ilaçlar ise ergot alkaloidleri ve triptanlardır (24).

Nonspesifik ilaçlar - Basit ve Kombine Analjezikler

Atak tedavisinde antiemetiklerle beraber veya tek başına basit oral analjeziklerle tedaviye başlanır. Analjezik kullanımında, tedaviye erken başlamak, akılcı ilacı en düşük etkin dozda seçmek ve aşırı ilaç kullanımından kaçınmak temel prensiptir (16). Bu ilaçlar aynı zamanda basamak tedavisine uygun olacak şekilde hafif-orta şiddetteki migren ataklarında etkindirler. Şiddetli ataklarda etkinlikleri sınırlı olduğundan, orta ve şiddetli ataklarda etki görülmezse, spesifik migren ilaçlarına geçilmelidir (8).

Nonspesifik ilaçlar - Nonsteroid Antiinflatuvar (NSAİ) ilaçlar

Asetilsalisilik asit, naproksen sodyum, diklofenak potasyum, flurbiprofen, ketoprofen, ketorolak, ibuprofen gibi NSAİ ilaçlar, akut tedavide özellikle hafif ve orta şiddette ki migren ataklarında etkindirler. Şiddetli ataklarda zayıf etkilidirler. Akut tedavide en çok kullanılan ilaç grubunu oluştururlar. Etkin olmaları için migren atağının erken evresinde alınmalıdırlar (15).

Auralı migrende veya prodromal bulguları belirgin olan hastalarda baş ağrısı fazından önce alındıklarında etkinlikleri yüksektir (25). Gastrointestinal yan etkileri vardır, bundan dolayı mide veya duodenal ülserli veya kanama geçirmiş hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Karaciğer ve böbrek bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (15,27).

Nonspesifik ilaçlar - Antiemetikler

Migren atağında bulantı ve kusmayı azaltmak veya ortadan kaldırmak ve sonrasında kullanılan ilaçların emilimini, biyoyararlanımını arttırmak amacıyla antiemetik kullanılır. Bu amaçla migren hastalarında özellikle "metoklopramid" (Metpamid) veya "domperidon" (Motilium) kullanılır (8,25).

Nonspesifik ilaçlar - Opioidler

Opioidler rutin migren tedavisinde kullanılmamaktadır (8). Ancak daha öncekine benzer migren baş ağrısı tarif eden, migreni esnasında orta ve şiddetli derecede huzursuzluk yaşayan, ilaç suistimal öyküsü olmayan ve geçmişte spesifik ilaçlara cevap vermeyen veya diğer ajanlardan başarı sağlayamamış olan, genel olarak kullandığı akut tedaviyi maksimum dozda kullanmasına rağmen ağrısı devam eden veya tekrarlayan, iskemik kalp hastalığı, koroner arter hastalığı

nedeniyle triptanların veya ergotamin türevlerinin kontrendike olduğu hastalarda propoksifen, oksikodon gibi opioid türevleri nadir de olsa kullanılabilir (2,16,28).

Nonspesifik ilaçlar - Nöroleptikler

Klorpromazin ve proklorperazin gibi nöroleptikler akut migren tedavisinde hem bulantı, hem de ağrı üzerine etkindirler. Tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler (8).

Spesifik ilaçlar- Triptanlar

Serotonin 5-HT_{1B/1D} reseptör agonistleridir (29). Migren akut tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır (4). Orta ve ağır şiddetteki migren ataklarının akut tedavisinde, basit analjezikler ve NSAİ ilaçların etkisiz kaldığı durumlarda kullanılan veya sinerjistik etki için beraber kullanılan ilaç gruplarıdır (8,16). Triptanların 7 üyesinden 6'sı ülkemizde bulunmakta, migren akut tedavisinde kullanılmaktadır. Grubun ilk geliştirilen üyesi sumatriptandır (4). Triptanların etkinlikleri yüksektir, genel olarak iyi tolere edilirler ve yan etkileri nadir görülür (2,4). Etkilerinin en iyi olduğu zaman baş ağrısının ilk başladığı zamandır (4,12). Triptanlara NSAİ ilaçların eklenmesi tedaviye yanıtı artırır, baş ağrısı rekürrensini azaltır (4,24).

Triptanları kullanırken dikkat edilmesi gereken hususlar;

- Her hastanın durumu için bireysel değerlendirme yapılmalıdır. Triptan türevleri için her hastanın yanıtı farklıdır (16).
- Triptanlar NSAİ ilaçlar gibi atağın sadece erken evresinde değil tüm evresinde etkilidirler
- Tüm triptanlar 5-HT_{1B/1D} reseptör agonistleri olduklarından, tümünde göğüste sıkışma hissi, sersemlik, fenalık hissi gibi yan etkiler, değişik oranlarda ortaya çıkar (24).
- Ergo türevi ilaçların kullanımından sonraki 24 saat içinde triptan kullanılmamalıdır (16).
- Triptanlar, koroner arter hastalığı, iskemik vasküler durumları, kontrol edilemeyen hipertansiyonu veya diğer ciddi kardiyovasküler hastalığı, ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda ve hemiplejik migren, baziler migren, oftalmoplejik migren gibi komplike migrenli olgularda kullanılmamalıdır (16,25).
- Monoamin Oksidaz (MAO) inhibitörü kullanan hastalar, sumatriptan, zolmitriptan ve rizatriptan'ı, MAO inhibitörü kullanımını sonlandırdıktan en az 2 hafta sonra kullanmalıdırlar. Ayrıca eletriptanın kan konsantrasyonu artacağı için bu ilaç güçlü Sitokrom (CYP) P450 3A4 enzim inhibitörlerinden ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin ile 72 saat içinde bir arada kullanılmamalıdır (16).
- Nadiren de olsa, 'Serotonin Sendromu' riski nedeniyle, triptanların ve Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI) veya/Serotonin Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri (SNRI)'nin bir arada kullanımı önerilmemektedir (16). Tremor, diyare, hipertansiyon, taşikardi, hiperrefleksi, rijidite, hipertermi, anksiyete 'Serotonin Sendromunun' semptomlarından (22).

Spesifik ilaçlar - Ergot Alkaloidleri

Orta ve ağır şiddetteki migren ataklarında kullanılırlar. Diğer akut tedavi ilaçlarına yanıtız, atakları çok seyrek, genç hastalarda kullanılmalıdır (4,8). Ergot alkaloidlerinin periferik damar daraltıcı etkisi, kolayca kötüye kullanım geliştirebilmesi ve bulantı yapması sebebiyle özellikle sık ataklarda kullanımı sakıncalıdır (4,25). Ergotamin ve dihidroergotamin (DHE) gebelikte, hipertansiyonda, sepsiste, hepatik ve renal yetmezlik durumunda, koroner, serebral, periferik vasküler hastalıklarda kullanılmamalıdır (28).

4.2. PROFİLAKTİK TEDAVİ ve KULLANILAN İLAÇLAR

Migren hastalarının çoğu akut tedaviler ile kontrol altında olmasına rağmen, hastaların yaklaşık %40'ı profilaktik tedaviye ihtiyaç duyar. Ayda >2 atak, ayda 4 ya da daha fazla ağrılı gün, atak tedavisine rağmen kişinin yaşam kalitesini bozan ve günlük aktivitelerini engelleyen ataklar, 2-3 gün süren ve iş gücü kaybına neden olan haftada 2 veya daha fazla sıklıkta atak geçirmek, akut atak tedavisine yanıtızlık, kontrendikasyon veya ciddi yan etkilerin varlığı, akut tedavi sırasında aşırı ilaç alımı, giderek sıklaşan ataklar ve buna bağlı ilaç aşırı kullanım baş ağrısı gelişme riski, hemiplejik migren, baziler migren, komplike migren, sık, çok uzun süreli veya rahatsızlık verici auralar, kalıcı nörolojik defisit riski olan ataklar gibi özel durumlar profilaktik tedavi gerektiren durumlardır (5,8,15,29). Tedavideki amaç; atakların süresini, şiddetini, sıklığını azaltmak, abortif ve "kurtarıcı" ilaç kullanımını en aza indirerek akut tedaviye olan cevabı artırmak, tekrarlayan atakların hastanın yaşam kalitesi üzerine olan etkisini azaltmak, hastanın minimum yan etkiyle karşılaşmasını sağlamak, episodik migrenin kronik migrene dönüşmesine engel olmaktır (8,16,30). Tedavinin genel prensipleri;

- Kanıtlanmış etkinliği en yüksek olan ilaç ile tedaviye başlanmalı (5),
- İlaç kullanımına düşük doz ile başlanmalı yan etki oluşmadan etkin doza çıkılmalı, ilaç yeterli dozda ve düzenli bir şekilde kullanılmalı (8),
- İlacın etkin olup olmadığına karar vermek için ilaç en az 2 ay kullanılmalı (25),
- İlacın etkin olduğuna karar verilirse, ilaç tedavi için en az 6 ay kullanılmalı (15),
- Profilaksi ile atak sıklığında en az %50 azalma sağlandığında tedavi etkili kabul edilmeli (15),
- Tedavi sırasında akut tedavi ilaçlarının aşırı kullanımından kaçınılmalı (25),
- Yan etkilerin meydana gelmesi durumunda ilacın dozu değiştirilmeli veya aynı gruptan ya da başka gruptan diğer bir ilaca geçilmeli (8),
- Tedaviye uyumu artırmak için uzun salınımlı formülasyonlar kullanılmalı (5),
- Baş ağrısı ataklarını takip edebilmek için bir baş ağrısı günlüğünün kullanımı sağlanmalı (5),
- En fazla 3 aylık aralıklarla tedavi gözden geçirilmeli ve baş ağrısı kontrol altında ise tedavinin azaltılması ya da sonlandırılması bakımından tedavi değerlendirilmeli (5),
- Hastanın ilacı düzenli bir şekilde kullanması sağlanmalı (15),
- Komorbid veya rastlantısal olarak birlikte görülen hastalıklar dikkate alınarak hem migreni hem de migrene eşlik eden hastalığı tedavi edebilecek ilaç seçimi yapılmalı; migren tedavisinin migren ile birlikte görülen hastalıkları olumsuz yönde etkilemeyeceğinden emin olunmalı (5),
- Gebelikte dikkatli olunmalı, gebe hastaların tedavisinin fetal anomali riski taşımadığından emin olunmalıdır (5,15).

Profilaktik tedavi kararı verilirken hastaya tedavi ile ilgili gerekli bilgilerin verilmesi, tedavinin amaçlarının açıkça belirtilmesi, meydana gelebilecek yan etkiler konusunda hastanın bilgilendirilmesi

dirilmesi, hastanın tedaviden beklentilerinin öğrenilmesi tedaviye olan uyumu artırır ve tedavinin başarı şansını yükseltir (5).

Profilaksi amacıyla, Beta Blokerler, Antidepresanlar (Trisiklik Antidepresanlar, Selektif Serotonin ve Selektif Serotonin-Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri), Antiepileptik ilaçlar, Kalsiyum Kanal Blokerleri ve Serotonin Antagonistleri kullanılır.

Beta blokerler migrenin önleyici tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubudur (8). En sık propranolol, metoprolol ve timolol bu amaçla tercih edilir. Özellikle anjina ve hipertansiyonun eşlik ettiği durumlarda tercih edilirler (16). Bronşiyal astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atriyo ventriküler iletim bozuklukları, Reynaud hastalığı, periferik vasküler hastalıkları, kontrol edilemeyen diyabeti, depresyonu, bradikardisi, hipertiroidizmi olan hastalarda dikkatli kullanılmalı, sporcularda tercih edilmemelidir (5,8,12).

Trisiklik Antidepresanlar migrenin profilaktik tedavisinde ilk ve en çok kullanılan ilaç gruplarından bir diğeridir. Etkinliği en iyi gösterilen ajan amitriptilindir ve depresyon, uyku bozuklukları, anksiyete, gerilim tipi baş ağrısının eşlik ettiği durumlarda amitriptilin uygun bir seçenektir (8,12,16). Migren ile birlikte depresyonun görüldüğü ancak yan etki istenmediği (TSA'ların yan etkileri nedeniyle) durumlarda SSRI/SSNI grup ilaçlar tercih edilebilir (25).

Antiepileptik ilaçlar (AEİ) arasında migren tedavisinde en fazla tercih edilen ve en etkin profilaksi ilaçları valproat ve topiramet ve lamotrijindir (16,25). Özellikle epilepsi, anksiyete, bipolar hastalıklar ve nöropatik ağrıların eşlik ettiği durumlarda iyi bir tercihtir (8,12). Yan etkileri ve özellikle doğurganlık potansiyeli olan kadın hastalarda valproatın kullanılmadığı durumlarda topiramet önemli seçenektir (15).

Bütün bunların dışında etkinlikleri kesin gösterilmemiş, klinikte pratikte kullanılabilen ve hala araştırması devam etmekte olan Botulinum Toksin Tip A, Riboflavin, Magnezyum, Co-Q enzimi, Herbal ilaçlar (Petasides hybridus ve Tanacetum parthenium), Anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ve Anjiyotensin II tip 1 reseptör blokerleri de profilaktik tedavi amacıyla kullanılmaktadır (5,8).

4.3 NON FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Bu tedavide migren hastaları hastalıkları konusunda bilgilendirilmeli, diyet (alkol, peynir, kafein, nitritler vb.), çevresel faktörler (parlak ışık, hava değişiklikleri, koku, yükseklik vb.), bazı ilaçlar gibi migreni tetikleyen faktörlerin farkında olmalı ve bu faktörlerden kaçınmalıdır (8,23). Tetikleyicilerin ortaya çıkarılması için günlük tutulmalıdır (12). Yaşam tarzı alışkanlıkları değiştirilmeli, uyku saatleri düzenli olmalı, strese neden olabilecek şeylerden uzak durulmalı, uyumaya çalışırken normalden fazla yastık kullanılmalı, düzenli egzersiz yapılmalı ve düzenli beslenilmelidir (16, 23). Uyumak, karanlık ve sessiz bir ortamda bulunmak, başa soğuk uygulamak migreni iyileştirmede etkili faktörlerdendir (10). Biyofeedback, gevşeme, meditasyon, hipnoz, yoga, masaj gibi rahatlama teknikleri, kognitif-davranışsal tedaviler, akupunktur, bitkisel kaynaklı tedaviler, başa bandaj sarma, buz uygulaması da ağrıda kullanılan alternatif tedavi yöntemleridir (8, 13, 16).

5. MİGREN TEDAVİSİNDE ECZACININ ROLÜ

Migren hastalarının çoğu yanlış yöntemlerle kendi kendini tedavi etmeye çalışmakta ve reçetesiz kullanılan ürünlere kolay ulaşılması da hastaları bu ürünlerin güvenli olduğuna inandırmaktadır. Ancak kişinin içeriğini bilmeden kullandığı ürünler yanlış kullanıma sebep olabilmekte ve böylece hastanın sağlığı tehlikeye girebilmektedir. Eczacıların hem akut hem profilaktik tedaviler konusunda hastaları bilgilendirmesi, reçetesiz kullanılan ürünlerin yanlış kullanımının

önlenmesi ile uygun tedavinin doğru şekilde yürütülmesi sağlanabilecektir (16, 31, 32). Sadece ilaç temini değil aynı zamanda non farmakolojik tedavi yöntemleri konusunda da bilinçlendirme yapmaları oldukça önemlidir (23).

Birinci basamak tedavide yer alan eczacılar migrenin teşhisinde, tedavisinde, gerekli durumlarda migren hastalarının nöroloji uzmanına yönlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır.

MIDAS (Migrene Bağlı Yetersizlik Değerlendirme Formu) anketi, son üç aylık dönemde baş ağrısının hasta yaşamına olan etkisini belirleyen beş sorudan oluşan bir ankettir. Bu ankette hastalar, baş ağrısının neden olduğu iş günü kayıplarının sayısını; okul/iş, ev işleri, ailesel/sosyal aktivite alanında değerlendirmekte, işlerinde veya ev işlerindeki aktivitelerini en az %50 kadar azaltan günlerin sayısını da belirtmektedir. HIT (Baş Ağrısı Etki Testi) testi ise sadece üç alanda iş günü kaybını değerlendirmeyen, baş ağrısının bitkinlik, ağrı şiddeti, duygusal durum gibi etkilerini de göz önüne alan migren hastalarının değerlendirilmesinde kullanılan 6 sorudan oluşan bir ankettir (16, 33, 34). Bu anketlerin hastalarda uygulanması, eczacıların hasta değerlendirmesinde, hastayı doktora erken yönlendirmesinde, hastanın tedavisi boyunca yanlış ilaç kullanımını izlemesi ve önlemesinde, ilaç yan etkileriyle ilgili hastayı bilgilendirmesinde, etkin akut ve profilaktik tedavilerin sürdürülmesine katkı sağlayacaktır.

Ayrıca auralı migreni olan hastalarda, aura semptomlarının bir saatten fazla sürmesi, motor güçsüzlük belirtilerinin olması; auralı migren öyküsü olmaksızın, baş ağrısı olmadan auranın varlığı veya auranın ilk defa kombine oral kontraseptif kullanımından sonra görülmesi durumunda hasta doktora yönlendirilmelidir. Mevcut tedavinin etkinliğini kaybetmesi, yaşam kalitesinde azalma, OTC ve/veya reçeteli ilaçların aşırı kullanımı gibi durumlarda ve profilaktik tedavi gerektiren durumlarda da eczacılar hastaları doktora yönlendirebilir (16, 32, 34, 35).

Eczacılar özellikle kombine oral kontraseptif kullanan hastalara; hem auralı migrenin hem de etinilöstrodiol'ün genç bayanlarda inme için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmelidir (16). Sigara içmek bu riski artırdığı için hastalara sigara içmemesi gerektiği söylenmelidir (10). Auralı migreni olan hastalarda başka bir kontrasepsiyon yönteminin seçilmesi veya sadece progesteron içeren kontraseptif ürünlerin her tip migren hastasında kullanılabilir olduğu konusunda eczacılar hastaları uyarmalıdır. Migren hastalarında HRT (Hormon Replasman Tedavisi) güvenle kullanılabilir. Ayrıca, hem akut tedaviler hem de profilaktik tedaviler için kullanılan ilaçlar hastada bulunan diğer rahatsızlıklar dikkate alınarak tercih edilmelidir. Buna bağlı olarak eczacı olası ilaç etkileşimlerini belirleyerek, hem hastaya hem de sağlık personeline danışmanlık hizmeti sunmalıdır (16).

Ayrıca eczacıların özel durumlarda yapacakları danışmanlık hizmeti çok önemlidir. Gebelik / emzirme ile çocuk ve adolesan dönemde yaşanan migren ataklarında hastaları non farmakolojik tedavi yöntemlerine yönlendirmeleri gerekmektedir. Gebelik /Emzirme döneminde ilaç kullanımının parasetamol ve 2. Trimesterde NSAİ ilaçlar ile sınırlı olduğunu, triptanların ve ergot alkaloidlerinin bu dönemde kontrendike olduğunu bilmeleri ve bildirmeleri son derece önemlidir. Çocuk ve adolesanlarda farmakolojik tedavi amacıyla atak tedavisinde 6 yaş üstündeyse ibuprofen 10 mg/kg, asetaminofen 15 mg/kg, 12 yaş üstündeyse ilave olarak sumatriptan burun spreyi 5-20 mg kullanılabilir (8).

72 saatten uzun süren ataklar "status migren" olarak adlandırılır. Bu durumda hastanın mutlaka uygun tedavi açısından uzmana sevk edilmesi gerekmektedir (8).

6. TARTIŞMA ve SONUÇ

Migren her toplumda, her çağda çok sık olarak insanları olumsuz olarak etkilemekte ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olmaktadır.

Her gün yaklaşık 190.000 migren atağı yaşandığı ve bu atakların $\frac{3}{4}$ 'ünün hastaları iş yapamaz duruma getirdiği sonucunda 100.000'den fazla kişinin migren nedeniyle işe veya okula gidemediği tahmin edilmektedir. Migrenin, hastaların %47'sinin işini, %38'inin aile hayatını, %37'sinin sosyal hayatını, %24'ünün sosyal pozisyonunu olumsuz etkileyebildiği çalışmalarla gösterilmektedir (16). Migrenin birey ve toplum üzerine olan etkileri, birinci basamak sağlık hizmetinde yer alan eczacıların eğitim ve danışmanlık konusunda rol almasını gerektirmektedir. Eczacıların bu rolü yerine getirmesiyle migren ataklarının kontrolü sağlanacak ve hastanın yaşam kalitesi arttırılabilecektir.

İngiltere'de yapılan çalışmaların sonuçlarına göre; migren hastalarının sadece %31'i hayatı boyunca yardım almak için kliniklere başvurmakta, bu hastaların %73'üne migren teşhisi konulabilmekte ve %46'sı ilaç tedavisi alabilmektedir. 14 milyondan fazla migren hastasına migren tanısı konulmadığı, tanı konulup ilaç tedavisine başlanan hastaların yaklaşık %68'inin ilaç yan etkilerine yönelik endişeleri nedeniyle ilaç almadığı veya almayı geciktirdiği bildirilmiştir (16). Yetersiz tedavi migren ataklarının önlenememesine, ağrı süresinin uzamasına neden olmakla birlikte iş gücü kaybına dolayısıyla da ekonomik kayba sebep olmaktadır (10,16). Hasta ile sürekli iletişim halinde olan eczacılar, migrenin tedavisinin hekimle işbirliği içinde belirli bir düzene göre olması gerektiğini hastalara söylemelidir ve hastaları tedaviye yönlendirmelidir. Eczacılar zengin bilgi birikimleriyle hastaları ilaçlar hakkında bilgilendirerek, hastanın ilaçlara yönelik endişelerinin azaltılmasını sağlamalıdır. Migrenin tedavi edilmediği takdirde yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebileceğini ve sosyoekonomik kayıplara neden olabileceğini hastalara bildirmelidir.

Amerika'da yapılan bir çalışmanın sonuçları; ciddi derecede iş görmemezliği olan hastaların, migren tipi baş ağrılarında daha yatkın olduklarını, baş ağrısı tedavileri ile ilgili daha fazla sorun yaşadıklarını, tedavilerinden daha fazla memnuniyetsiz olduklarını ve buna bağlı olarak depresif sendromlara ve panik ataklara daha yatkın olduklarını göstermektedir. Bu durum hastaların baş ağrısının nedenleri, alternatif tedaviler, ilaçların kullanımı, basit yaşam tarzı değişikliklerinin yararları hakkında yeteri kadar bilgi edinmemelerinin bir sonucu olabilir (16). Hastaların en yakın sağlık danışmanı olan eczacılar, öncelikle migren hastalarına hastalıkları hakkında bilgi vermelidir. Hastaların migren ataklarının sıklığını, şiddetini, süresini, migrenini tetikleyen faktörleri öğrenmeleri, kendi baş ağrılarını daha doğru tanımlamaları, ilaca bağlı yan etkileri ve tedaviye olan cevabı anlamaları için hastalara baş ağrısı günlüğü tutmaları önerilebilir. Baş ağrısı günlüğünün tutulması aynı zamanda tedavinin takibinde doktora yol göstererek etkin tedavinin sürdürülmesine katkıda bulunacaktır (16, 33). Eczacılar, migreni tetikleyebilen potansiyel uyarıcılara karşı hastaları bilgilendirmeli, bu tetikleyicilerden önenebilir olanların tanınmasını ve hastanın bunlardan kaçınmasını sağlamalıdır. Hastaları bitkisel kaynaklı ürünler, rahatlatma teknikleri, akupunktur gibi alternatif tedaviler hakkında bilgilendirmelidir. Hastalara uykunun, karanlık ve sessiz bir ortamda bulunmanın, başa soğuk uygulama yapılmasının ve bandaj sarmanın migren ağrısını hafifletmede etkili olabileceğinden bahsetmelidir. İlaçların nasıl kullanılması gerektiğini hastalara söyleyerek ilacın yanlış ve uygunsuz kullanımını önlemelidir. Eczacılar migren hastalarına atakların sıklığını azaltmak için stresten uzak durmaları, diyetlerine dikkat etmeleri, düzenli beslenmeleri ve uyumaları gerektiği konusunda uyarıda bulunmalıdır.

“Türkiye’de Baş Ağrısı ve Migren Epidemiyolojisi” çalışmasının 2008 verileri, migreni olan hastaların %43.1’inin doktor önerisi ile, %56.4’ünün hastanın kendi tercihi ile, %2.5’inin eczacı önerisi ile ilaç kullanmakta olduğunu göstermiştir (16). Migren hastalarının çoğunun hastalığını kendi kendine tedavi etmeye çalışması tedavide bazı sorunlar meydana getirebilmektedir. Migren hastasının doktora ya da eczacıya danışmadan kullandığı ilaçlar, ilacın yanlış kullanımına sebep olabilmektedir. Bunun sonucunda ilaca bağlı problemler ortaya çıkabilmektedir. İlaçla ilgili sorunların birinci basamak tedavide yer alan eczacılar tarafından çözümlenmesi için, hastaların ve diğer sağlık personellerinin eczacının sorumluluklarını ve danışmanlık rolünü benimsemesi gerekmektedir. Eczacıların hastaları doğru şekilde bilgilendirmesiyle tedavinin doğru ve kesintisiz şekilde yürütülmesi sağlanabilecektir.

Aynı çalışmanın sonuçlarına göre, migreni olan hastaların %80.6’sı atak sırasında ilaç alırken, hastalar ayda ortalama yedi gün ağrı kesici kullanmakta ve günde ortalama 2 ağrı kesici almaktadır (16). Migren hastalarında ağrı kesicinin aşırı kullanımına bağlı olarak sürekli baş ağrısı çeken hastaların oranı ise %8.2 olarak bulunmuş, migren hastalarının yarıdan fazlasının şiddetli ve ayda en az 4 atak yaşayarak profilaksi tedavisi gerektirirken sadece %4.9’unun profilaksi tedavisi aldığı gösterilmiştir. Bu veriler ülkemizde migrenin profilaksi tedavisinin gerektiği kadar yapılmadığını, atak tedavisinin ise gereğinden fazla yapılarak aşırı ilaç kullanım baş ağrısına sebep olduğunu ortaya koymaktadır (24). Eczacılar, ağrı kesicilerin fazla kullanılması sonucu ortaya çıkan ilaç suistimalini önlemek için hastaları doğru şekilde eğitmeli ve takip etmelidir. Profilaksi tedavisi gerektiren hastaları hekime yönlendirmeli, etkin ve güvenli bir ilaç tedavisinin sürdürülmesini sağlamalıdır.

Hasta için uygun görülen ilaç tedavisinin takibinin sağlanmasında, hasta ve hasta yakınlarının ilaçlar ve diğer tedavi yöntemleri konusunda doğru bilgilendirilmesinde, gerekli durumlarda hastaların doktora yönlendirilmesinde eczacılara büyük görev düşmektedir. Bu görevin yerine getirilebilmesi için üniversitelerin eczacılık fakültelerinde okuyan öğrencilerin lisans döneminde ve mezuniyet sonrasında meslek içi eğitim programları aracılığıyla, baş ağrısı tipleri ve farmakolojik/non farmakolojik tedavi yöntemleri ile ilgili bilgilendirilmesi gerekmektedir. Böylece gereksiz ya da eksik tedavilerin uygulanmasının önüne geçilecek, hastaların yeterli düzeyde bilinçlendirilmesi ve uzman hekimden sonra birinci basamakta sürekli bir şekilde takibi sağlanacak, sağlık harcamaları makul çerçevede tutulacak ve en önemlisi de toplumun yaşam kalitesinin yükseltilmesi sağlanabilecektir.

Kaynaklar

1. Selekler M. Yaşamı Olumsuz Etkileyen Baş Ağrısı: MİGREN, Erişim Adresi: <http://www.literaturaktuel.com/yasami-olumsuz-etkileyen-bas-agrisi-migren>
2. Özön Ö., Bolay H. Primer Baş Ağrılarında Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Türk Nöroşirürji Dergisi.2003; 13:97-112.
3. The World Health Report. Mental Health: New Understanding New Hope. (İnternet); 2001.
4. Öztürk V. Migren Akut Tedavisi. Nöropsikiyatri Arşivi. 2013; 50(1):26-9.
5. Gürsoy AE, Ertaş M. Migrende Profilaktik Tedavi. Nöropsikiyatri Arşivi. 2013; 50(1):30-35.
6. Arulmozhi DK, Veeranjanyulu A, Bodhankar SL. Migraine: current concepts and emerging therapies. Vascular Pharmacology. 2005; 43:176-187.
7. Migren, Erişim Adresi: http://www.pfizer.com.tr/sites/tr/sagliginiz_icin/Pages/Migren.aspx Erişim Tarihi: 04.02.2015.
8. Türk Nöroloji Derneği. Başağrısı Tanı ve Tedavi Rehberi (2011 Güncellenmiş Şekli) In: Erdemoğlu AK (ed), Türk Nöroloji Derneği. 2011; 1-56.
9. Baş Ağrısı, Erişim Adresi: file:///C:/Users/Admin/Desktop/tez%EF%80%A8/Ba%C5%9F%20A%C4%9Fr%C4%B1s%C4%B1%20_%20T%C3%BCrk%20N%C3%B6roloji%20Derne%C4%9Fi2.html Erişim Tarihi: 29.02.2016.
10. Baykan B, İdrisoğlu HA. Başağrısı. Erişim Adresi: <http://www.itfnoroloji.org/basagrısı/basagrısı.html> (Erişim Tarihi: 29.11.2015).
11. Alemdar M, Selekler HM, Komsuoğlu SŞ. Migren türü baş ağrılarının zamansal özellikleri. AĞRI. 2009; 21(4):168-174.
12. Yücel Y. Migren Baş Ağrısında Tanı Ve Tedavi Yaklaşımları. Dicle Tıp Dergisi. 2008; (35) 4:281-286.
13. Gül S. Migren Ağrısının Özellikleri Ve Ağrının Bireyin Günlük Aktiviteleri Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi.Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2008; s:12-18.
14. Siva A. Başağrısı Epidemiyolojisi. T. Klin. J. Neur. 2003; 1(2):94-7.
15. Ertaş M. Migren. T. Klin. J. Neur. 2003; 1(2):116-23.
16. Ekinioğlu A, Demirkan K. Birinci Basamak Tedavi Hizmetlerinde Baş Ağrılarında Yaklaşım: Eczacının Rolü. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. 2013; 33(1):75-104.
17. Sungur T. Migren Tedavisinde Kullanılan Fitoterapötikler. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2007; s:9-13.
18. Alpaz K. Yiyeceklerin Migren Ataklarının Tetiklenmesindeki Rolünün Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı. 2009; s:3-5.
19. Siva A. Migren. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi. 2002; 30:39-50.
20. Tarlacı S. Akut Migren Atağı Tedavisi. Nobel Med. 2006; 2(3):4-14.
21. Şeneş M. Migren ve Gerilim Tipi Baş Ağrısında Vitamin B6, Vitamin B12 ve Folik Asit Eksikliğinin Önemi. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2013; s:12.
22. Mueller LL. Diagnosing and managing migraine headache. J. Am. Osteopath Assoc. 2007; 107(10 Suppl 6): ES10-6.
23. Buse DC, Rupnow MFT, Lipton RB. Assessing and managing all aspects of migraine: migraine attacks, migraine-related functional impairment, common comorbidities, and quality of life. Mayo Clinic proceedings, Mayo Clinic. 2009; 84(5):422-35.
24. Ertaş M. Migrenin Akut Tedavisi. Klinik Gelişim. 2009; 78-81.
25. Bebek N, Ertaş M. Migrenin Güncel Tedavisi. Klinik Gelişim. 2007; 1-68.
26. Aydın F, KUTLUHAN S, YÜREKLİ VA, DEMİRCİ K, AKDAĞ C, ZENGİN E. Migrenlilerde Nörolojik ve Psikiyatrik Komorbidite. Türkiye Klinikleri J. Med. Sci. 2013; 33(1):59-66.
27. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Tanı Ve Tedavi Rehberleri 2003. Erişim Adresi: <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/tanitedavirehberi.pdf> (Erişim Tarihi: 20.01.2016).

28. Milanliođlu A, Tombul T. Migren Baş Ağrısında: Ne Yapmalıyız?. Van Tıp Dergisi. 2013; 20(1):40-47.
29. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. N. Engl. J. Med.2002; 346:257-70.
30. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM. Evidence Based- Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting: Pharmacological Management for Prevention of Migraine. Neurology. 2000; 1-55.
31. Giaccone M, Baratta F, Allais G, Brusa P. Prevention, education and information: the role of the community pharmacist in the management of headaches. Neurol. Sci. 2014; 35(Suppl 1):1-4.
32. Carden MJ, Ed. Millonig MK. The Pharmacist Role in Migraine Management: Challenges and Opportunities. S:1-7 (internetten) Erişim Adresi http://elf.procampus.net/refs/CP9003EX_Lesson.pdf (Erişim Tarihi: 23.01.2016).
33. Smily T. The Role of The Pharmacist In Identification, Referral And Management of Migraine Headache. CE Compliance Centre National Continuing Education Program. 2005; 2-9. Erişim Adresi: http://www.tevapharmacysolutions.com/sites/default/files/pdf/CEP_Migraine_2005_12.pdf (Erişim Tarihi: 08.03.2016).
34. Wenzel RG. Migraine-preventive medications: Ensuring their appropriate use. Pharmacy Today. 2008; 14(8):34-51.
35. Skomo ML. Impact of pharmacist interventions on seeking of medical care by migraineurs. J. Am. Pharm. Assoc. 2008; 48(1):32-37.