

# MİGREN VE CLUSTER BAŞAĞRISI ATAKLARINDA PARENTERAL SUMATRIPTAN UYGULANIMI\*

Fethi İDİMAN, Vesile ÖZTÜRK, Barış BAKLAN, Serkan ÖZAKBAŞ

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

## ÖZET

Vasküler serotonin 1 reseptör subtipinin (5HT<sub>1</sub>) potent ve selektif bir agonisti olan sumatriptan, migren ve Cluster başağrısı ataklarının akut sağaltımında özellikle de diğer ilaçlara yanıt alınamayan olgularda subkutan ya da oral olarak kullanılmakta ve olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başağrısı polikliniğine kayıtlı 16 migren, 2 Cluster başağrılı olguda subkutan sumatriptan kullanılmış, 6 ay ya da 6 atak boyunca izlenen olgularda etkinliği ve güvenilirliği incelenmiştir. Onaltı migren olgusunun (14 aurasız, 2 auralı migren) 14'ünde (%87.5) atakların tama yakınında olumlu sonuçlar alınırken, 2 olguda etkili olma-ğı görülmüştür. Cluster başağrılı 2 olguda uygulamadan kısa bir süre sonra ( 2-10 dakika) ağrının tamamen geçtiği ancak atak sıklığında hiçbir değişiklik olmadığı izlenmiştir. Olguların üçü dışında ilaç kullanımını engelleyecek ölçüde yan etki gözlenmemiştir. Elde edilen sonuçlar ilgili literatür bulgileri eşliğinde tartışılmıştır.  
**Anahtar sözcükler:** Migren, Cluster başağrısı, sumatriptan.

## SUMMARY

Sumatriptan is a potent and selective agonist of vascular serotonin-1 subtype (5-HT). Lately, there have been reports on benefits from sumatriptan either in oral or subcutaneous use in drug-resistant cases and in the acute treatment of headache attacks. In this study, we administered sumatriptan in 16 migraine and 2 Cluster headache patients who registered to Dokuz Eylül University, Department of Neurology, Headache Outpatient Clinic and followed them for 6 months or 6 attacks. Fourteen of 16 (87.5%) migraine patients (14 without and 2 with aura) responded well to sumatriptan during attacks. 2 migraine cases did not respond to sumatriptan. 2 Cluster headache patients had complete relief from headache within 2-10 minutes of sumatriptan administration, however the frequency of attacks did not change. Only 3 patients had mild side effects. The results were discussed with the light of related literature.

**Key words:** Migraine, Cluster headache, sumatriptan

Migren, toplumda oldukça sık görülen (erişkin popülasyonda %10-12) ve klinik özellikleri iyi bilinen paroksizmal bir bozukluktur. Bununla birlikte fizyopatolojisi tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Vasküler ve/veya nörojenik disfonksiyonun bir sonucu ortaya çıktığı düşünülür. Serebral

damarların özellikle de duramaterdeki damarların vazodilatasyonunun ve/veya trigeminovasküler sistemin aktivasyonu, duramaterdeki perivas-küler trigeminal aksonlardan vazoaktif nörotrans-miterlerin salınımının etyopatogeneizde rol oynadığı öne sürülür (1). Bu vazoaktif nörotransmitterlerden

\* 31. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

biri olan serotonin ve migren başağrısı arasındaki ilişki, ilk kez 1960'lı yıllarda migren başağrısı sırasında hastalarda serotoninin ana metaboliti olan 5 hidroksi indol asetik asitin (5-HIAA) üriner sekresyonunun artışının gösterilmesiyle kurulmuştur. Daha sonra migren başağrısı atağında trombositlerdeki depo 5-HT düzeyinin düştüğünü bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Serotoninin migrenli hastalarda kullanımı, olumlu etkilerini bildiren çalışmalar varsa da yan etkileri nedeniyle uygun görülmemektedir. Serotoninin migren başağrısındaki rolü olduğu konusunda ortak bir görüş olmakla birlikte, etki mekanizmasına ilişkin değişik düşünceler vardır. Konu ile ilgili çalışmaların çoğunda serotonin reseptörleri üzerinde durulmaktadır. Vasküler 5-HT reseptör alt tipi (5-HT<sub>1D</sub>'ye benzer) başlıca kranial vasküler yapılarda bulunur ve arterlerin, arteriovenöz anastomozların konstriksiyonuna aracılık eder, serebral kan akımını artırır (2). Otoradyografik çalışmalar, 5-HT reseptörlerinin insan beyninde yaygın olduğunu ve bir otoreseptör gibi çalıştıklarını, asetilkolin, norepinefrin, serotonin salınımını inhibe ettiklerini göstermiştir (3). Migren sağaltımında kullanılan ajanların birçoğu, serotonin reseptör bölgelerinde aktiftirler. Profilakside kullanılan pizotifen, metiserjid diğer etkileri yanında 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonistleridir. Akut sağaltımda kullanılan dihidroergotamin, ergotamin ve sumatriptan (STN), 5-HT<sub>1D</sub> reseptör agonisti gibi etki gösterirler (1). Hayvanlarda radyoligand bağlama çalışmaları, STN'in 5-HT<sub>1D</sub> reseptörlerine karşı yüksek affiniteye ve relatif olarak spesifiteye sahip olduğunu göstermiştir. Ergo alkaloidleri de 5-HT<sub>1D</sub> reseptörlerine karşı yüksek affiniteye

sahiptir, fakat aynı zamanda 5-HT<sub>1A</sub>, 7-HT<sub>1C</sub>, 5HT<sub>2</sub>, alfa adrenerjik ve dopamin 2 reseptörlerine karşı da relatif olarak yüksek bir affiniteye sahiptirler (1). Hayvan çalışmalarının verileri, STN'in olasılıkla presinaptik 5HT<sub>1D</sub> reseptörlerini stimüle ederek, nörojenik plazma ekstrasvazasyonunu bloke ettiğini düşündürmüştür. Böylece, trigeminovasküler sistem içinde inflamatuvar mediatörlerin salınımı önlenir (1).

Potent ve selektif bir vasküler 5-HT<sub>1</sub> reseptör agonisti olan sumatriptanın intravenöz (İV), subkutan (SC) ve oral olarak migren ve Cluster başağrılarının akut sağaltımında kullanılmasına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Uygulanan zorluğu ve yan etkileri nedeniyle İV uygulanım tercih edilmemiş, çalışmalar SC ve oral STN kullanımına yönelmiştir. Bu çalışmada vasküler başağrısı olan 18 hastada 5-HT<sub>1</sub> reseptör agonisti olan STN subkutan olarak başağrısı ataklarında kullanılarak farmakolojik ajanın etkinliği, yan etkileri, bazı literatürde sözü edilen rebound etkilerinin olup olmadığı araştırılmıştır.

#### OLGULAR ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başağrısı Polikliniği'nde izlenen ve "International Headache Society 1988" tanı kriterlerine göre migren tanısı almış 16, Cluster başağrısı tanısı almış 2 toplam 18 hasta alınmıştır. Tümü kadın olan migrenli olguların, 14'ü aurasız, 2'si auralı migren tanısı almıştır. Yaşları 30-57 yıl (ortama: 40.6 ± 7.63), hastalık süreleri 2-30 yıl (ortalama: 16 ± 8.1) arasında değişmektedir. Migrenli olgularda atak sıklığı 2 ayda 1 atak ile ayda 5 atak arasında

değişiyordu. Cluster başağrısı tanılı 27 ve 35 yaşlarındaki 2 olgu erkek olup, hastalık sürelerinin 6 yıl ve 13 yıl olduğu öğrenilmiştir (Tablo I).

**Tablo I:** Hastaların demografik özellikleri.

	Migren	Cluster başağrısı
Hasta sayısı	16	2
Ortalama yaş (yıl)	40.6 ± 7.63 (30-57)	27 ve 35
Hastalık süresi (yıl)	16 ± 8.1 (2-30)	9 ve 13

İskemik kalp hastalığı, geçirilmiş akut myokard enfarktüsü öyküsü, kontrol altına alınamamış hipertansiyon öyküsü, gebelik, bebek emzirme ve son 24 saat içinde ergo preparatı kullanımı dışlama kriteri olarak alınmıştır.

Hastaların profilaksi amacıyla almakta olduğu ilaçlar kesilmemiş, şiddetli ağrılarda sumatriptan kullanımı dışında, hafif ağrılarda analjezik kullanımına izin verilmiştir.

Otoenjektör kullanımı konusunda bilgilendirilen hastaların, ağrı başladıktan sonraki en kısa zamanda subkutan STN uygulamaları, enjeksiyondan sonra; olumlu etki, yan etki ve rebound başağrıları kaydetmeleri ve ilk enjeksiyondan sonra mutlaka çalışma ekibini ilacın etkileri konusunda bilgilendirmeleri istenmiştir. Hastalar atak sıklığına göre 6 atak veya 6 ay boyunca izlenmiştir.

Sumatriptan tedavisine başlamadan önce, migrenli hastaların 7'sinde hastalıklarının başlangıcında ergo preparatına yanıt alınırken, çalışmaya alındıkları sırada yanıt almamamaktaydı, 9'unda ise hastalığın başlangıcından beri ergo preparatına hiç yanıt alınamamıştı. Çalışma öncesinde nonsteroid antienflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımına 4 hastada

hiç yanıt almamamaktayken, 2 hastada atakta belirgin olumlu etkisi görülüyordu. Kalan 10 hasta ise NSAİİ kullanımına ağrının biraz hafiflemesi ve/veya ağrı süresinin kısalması şeklinde kısmi yanıt veriyordu.

Cluster başağrılı iki hastanın ikisi de, denenen tüm sağıltım yöntemlerinden fayda görmemişti. Hastalardan birinin yılda 1-2 kez, 1,5-2 ay süren, iki günde bir veya günde 2-4 kez olabilen başağrıları vardı. Diğer hasta 2-3 yılda bir 1-4,5 ay günde 1-3 kez gelen ataklardan yakınıyordu.

## SONUÇLAR

Altı ay veya 6 atak boyunca izlenen hastaların başağrısı ataklarında SC STN uygulamasının sonuçları değerlendirildi. Onaltı migren hastasından, 2 auralı, 12 aurasız toplam 14 hastada (%87.5) atakların tama yakınında (42 atağın 40'ında, %95.2) subkutan STN enjeksiyonu başağrısına etkiliydi. 12 hastada ağrı süresini belirgin kısaltırken, 2 hastada ağrının şiddetini azaltıyordu. Hastaların tümünde baş ağrısına eşlik eden bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi diğer semptomlara etkiliydi (Tablo II).

**Tablo II:** Migren başağrısı ataklarına STN'in etkisi

Ağrı süresine etki	Ağrı şiddetine etki	Eşlik eden bulgu ve belirtilere etki
12 hasta	2 hasta	14 hasta

Hastaların çoğunda etki 10-15 dakika içinde başlıyordu (Tablo III).

**Tablo III:** Subkutan STN'in etki süresi.

Etki süresi	Hasta sayısı
2-10 dk	4
10-20 dk	6
20-30 dk	2
30-45 dk	1
45 dk ve üzeri	1

Onaltı migren hastasının üçüne ilk enjeksiyondan sonra yan etkileri nedeniyle tekrar ilaç verilmemişti. Bu hastalardan ikisi, sumatriptana olumlu yanıt alınamayan hastalar iken, diğer hastada yan etkiler gözlenmiş ama analjezik etki de sağlamıştı. Subkutan STN uygulanmasına yanıt alınamayan 2 olgunun, ergo preparatına hiç yanıtı yoktu, NSAİİ'a yanıt olguların birinde kısmen varken diğer olguda bu grup ilaçlara da yanıt yoktu.

Bir auralı ve 2 aurasız migren olgusunda ilk analjezik etki sağlandıktan sonraki 24 saat içinde tekrar baş ağrısı başladı. Bu 3 hasta da, ikinci ağrıda NSAİİ'a olumlu yanıt verdi.

Klasik Cluster baş ağrısı kliniğine sahip 2 hasta daha önce atak sırasında uygulanan ilaçların hiçbirine yanıt vermemişti. Herikisinin de atakları hemen hergün 2-4 kez tekrarlıyor ve genellikle geceleri başlıyordu. Hastaların birinde, subkutan STN uygulanımından 2-5 dk sonra, diğerinde 10 dk sonra analjezik etki sağlanıyordu. Günde en fazla 2 enjeksiyon yapılan hastalar, ilk 6 enjeksiyona çok iyi yanıt verdi. Ağrıyı STN dışında hiçbir ilacın geçirmediği 35 yaşındaki hastamız, ilk 2 hafta STN'a (günde 6mg veya 2x6mg) oldukça iyi yanıt verirken sonraki sürede ilacın sadece atak süresini kısalttığı izlendi (45 dk süren atak 20-30 dk'da geçiyordu) ve 4-6 saat sonra rebound baş ağrıları olmaya başladı. Bu hastada daha sonra diğer sağaltım seçenekleri kombine olarak kullanıldı.

Subkutan sumatriptan uygulanan 18 hastanın, 9'unda hiçbir yan etki görülmez iken, diğer 9 hastada çeşitli yan etkiler görüldü (Tablo IV). Göğsünde sıkıntı ve nefes darlığı gelişen 2 hastaya

ve hipertansiyon gelişen 1 hastaya ilk enjeksiyondan sonra bu yan etkiler nedeniyle tekrar STN uygulanmadı.

**Tablo IV:** Subkutan STN uygulanan hastalarda ortaya çıkan yan etkiler.

Yan etkiler	Hasta sayısı
Yorgunluk, halsizlik	4
Sersemlik, uyuşukluk hali	4
Ateş basması, sıcaklık hissi	4
Vücutta karıncalanma, iğnelenme	3
Göğüste sıkıntı, nefes darlığı	2
Hipertansiyon	1
Terleme	1
Kulak çınlaması	1
Kalpте sıkışma hissi	1

## TARTIŞMA

Toplumun önemli bir kesimini etkileyen ve şiddetli baş ağrısı, fonksiyonel disabilite nedeni olan migrenli hastaların sağaltımı, özellikle dirençli olgularda önemli bir sorun oluşturmaktadır. Ergo preparatları ve NSAİ ilaçlar yanında, potent ve selektif vasküler 5HT<sub>1D</sub> reseptör agonisti olan STN'in kullanım alanına girmesiyle birlikte, bu konuda geniş kapsamlı, kontrollü çalışmalar başlamıştır. Subkutan uygulamayla 10 dk gibi kısa bir sürede etkin plazma konsantrasyonuna (72 µg/ml) erişebilmesi ve olumlu yanıtlar bildirilmesiyle migren tipi vasküler baş ağrılarının sağaltımı yanında, sağaltımı daha büyük güçlükler gösteren Cluster tipi baş ağrılarının akut tedavisinde de kullanım alanı genişlemiştir (1,4-6).

Oral, subkutan, intranasal STN'in plaseboya üstünlüğü çok merkezli, rastgele, kontrollü, çiftkör çalışmalarda değişen oranlarda (%60-90)

bildirilmiştir (1,6,7-9). Oral STN doz saptama grubunun yaptığı bir çalışmada, 100, 200, 300mg STN ile plasebo kullanımı karşılaştırılmıştır. 1130 migren hastasını içeren bu çalışmada, enjeksiyondan 2 saat sonra plaseboda yanıt %27 iken, STN grubunda %67-73 olduğu bulunmuş ve dozlar arasında anlamlı etkinlik farkı saptanmayarak optimal oral kullanım dozu 100mg olarak önerilmiştir (8).

Subkutan STN uygulaması da çok sayıda çalışmada incelenmiştir (10). Mathew ve ark.'nın 247 migrenli hastayı içeren çalışmalarında; 1, 2, 3, 4, 6 ve 8mg SC STN dozları birbirleriyle ve plaseboyla karşılaştırılmıştır. Sonuçta tüm dozların plaseboya belirgin üstünlük gösterdiği, 6 ve 8mg arasında etkinlik bakımından belirgin farklılık bulunmazken, yan etkilerin 8mg ile daha fazla olduğu bildirilerek, 6mg optimal doz olarak bildirilmiştir (11). Çalışmaların çoğunda ağrı ilk başladığında veya başladıktan bir süre sonra alınan STN'in etkinliğinin eşit olduğu bildirilirken (1), bazı çalışmalarda ağrının ilk 4 saatinde, daha etkili olduğu bildirilmiştir (12). Çalışmalarda auralı-aurasız migren olgularında STN etkinliği bakımından fark olmadığı öne sürülmüştür (9,13). Bates ve ark. aura sırasında SC STN verdikleri hastalarda auranın uzamadığı, doğasının değişmediği, baş ağrısında bir gecikme olmadığı ve STN'in baş ağrısını engellemediği sonucuna ulaşmışlardır. Bu araştırmacılar, 5HT<sub>1</sub> vasküler reseptör subtipinin migrenin başlangıç fazında etkisi olmayabileceğini düşünmüşler, aynı zamanda aura süresince STN'in etkin serum düzeyine ulaşmamış olduğuna da dikkat

çekmişlerdir (13). Solbach ve ark. da sağaltıma dirençli bir grubu oluşturan menstürasyon ile ilişkili migren olgularının akut migren atağında SC STN uygulamışlar ve 1 saat sonra %80 gibi oldukça yüksek bir etkinlik (plasebo %19) bildirmişlerdir (14). Birçok çalışmada STN tedavisi ile baş ağrısı dışında eşlik eden bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi, gibi semptomların da düzeldiği bildirilmiştir (1,9,11,15).

Oral veya subkutan STN uygulamasıyla analjezik etki sağlandıktan sonraki 24-48 saat içinde %40 oranında baş ağrısı rekürrensi bildirilmiştir (1,12,16,17). Tedaviye erken başlamayla rekürrensin azaldığını, 1 saat sonra verilen ek STN dozunun rekürrensi geciktirdiğini, ancak önlemediğini ve rebound baş ağrısına hastaların çoğunda STN veya NSAİİ ile olumlu yanıt alındığını bildiren çalışmalar vardır. Rebound nedeninin STN'in yarılanma ömrünün kısa (2 saat) olması olduğu ileri sürülmüştür.

Sumatriptan ile ergo preparatları ve aspirinin karşılaştırıldığı çalışmalarda da STN'in daha efektif olduğu, etkisinin daha hızlı başladığı sonucuna ulaşılrken, yan etkilerin STN'da daha fazla olduğu fakat yan etkiler bakımından aradaki farkın önemli olmadığı bildirilmiştir (1,18). Ayrıca migren profilaksisinde kullanılan ilaçların ve ergo preparatlarının, STN etkinliği üzerinde değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir (1,19).

Migrenden daha az sıklıkla görülmesine karşın, baş ağrısının çok şiddetli olduğu ve sağaltıma dirençli hastaların çoğunluğu oluşturduğu Cluster baş ağrılarında da STN uygulanmasına ilişkin çalışmalar vardır. Ekholm ve ark. baş ağrısından

sonraki ilk 10 dk'da SC 6-8mg STN alan hastaları incelemişler ve 6mg alanlarda %75, 8mg alanlarda %80, plasebo alanlarda %35 olumlu etki görmüşlerdir. Bu hastalarda analjezik etkiyle birlikte ağrı süresinin oksijen ve analjezik alanlara göre kısalacağını da tespit etmişlerdir. Ancak ilk günlerde atak sıklığında geçici bir artış saptamışlardır (4). Monstad ve ark. ise oral STN uyguladıkları Cluster başağrılı hastaların atak sıklık, şiddet ve süresinde azalma saptamamışlardır (11).

Subkutan STN kullanımıyla birlikte en sık görülen yan etkiler; enjeksiyon yerinde reaksiyon (%40), sıkıntı hissi (%59), sıcaklık hissi (%9), basınç hissi (%6), ateş basması, yanma hissi (%6) olarak bildirilmiştir (1,2,9). Nadiren görülen (%014), ama ciddi yan etkiler de (koroner spazm, transmural miyokard enfarktüsü, ventriküler fibrilasyon) olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir (1,20-22). Olgu sunumları dışında göğüs semptomları ile elektrokardiyografi (EKG) arasındaki bağlantıyı inceleyen bir çalışma da Hillis ve ark. tarafından yapılmıştır. Oral veya SC STN alan 5388 hastanın EKG'lerini incelemişler ve göğsünde basınç semptomları olan %4.6'lık hasta grubunun %99'unda EKG'de değişiklik saptamamışlardır (22). Luman ve Gray de SC STN kullanan iki hastada hemiparezi geliştiğini bildirmişler, ancak bunlardan biri sonradan multipl skleroz tanısı almıştır (23,24).

Bizim çalışmamız literatürdeki bazı çalışmalara göre daha az sayıda hastayı içerse de kendi deneyimimiz olması bakımından önemlidir. Çalışmamızda literatür bilgileriyle uyumlu olarak SC STN tedavisinin %87.5 gibi yüksek bir oranda

ve oldukça hızlı bir şekilde migren başağrısı atağında ağrıya etkili olduğunu göstermiştir. Etkisinin başlama süresi bizim çalışmamızda daha kısa saptanmıştır. Rebound başağrısı literatürden daha az sıklıkla, hastalarımızdan yalnızca üçünde (%12.5) görülmüştür. Her 3 hastada da rebound başağrısı ilk 24 saat içinde gelişmiş ve hepsinde NSAİİ kullanımıyla başağrısının geçtiği gözlenmiştir. Subkutan STN uygulamasından sonra hastalarımızda gelişen yan etkiler 3 hasta dışında hafif ve kısa süreli olmuştur. Literatür bilgileriyle uyumlu olarak en sık, halsizlik, yorgunluk, sersemlik, uyusukluk hali, ateş basması, sıcaklık hissi şeklinde yakınmalar gelişmiş ve kısa sürede kendiliğinden düzelmiştir. Göğsünde sıkıntı hissi, nefes darlığı, kalbinde sıkışma şeklinde yakınmalar tanımlayan 2 hasta 1.5-2 saatte düzelmiş ve sonrasında ciddi komplikasyon gelişmemiştir. Yine de bu hastalara ikinci STN verilmesinden kaçınılmıştır. Daha önce hipertansiyon öyküsü olmayan bir hastada orta derecede tansiyon yüksekliği görülmüş, bu hastaya da ikinci kez STN uygulamasının riski olacağı düşünülerek uygulama yapılmamıştır.

Cluster başağrısı olan 2 hasta SC STN'a oldukça iyi yanıt vermiş ve yan etki görülmemiştir. Hastaların birinde, 2 hafta günde 1-2 kez SC 6mg STN uygulandıktan sonraki STN uygulamalarında yanıt önceki gibi ağrıyı 10 dakikada tamamen geçirme yerine, normalde 45 dk süren atağın süresini 20-30dk'ya düşürme şeklini almıştır. Aynı hastada bu etki azalması ile birlikte 4-6 saat sonra rebound başağrısı gelişmiş, bu da STN'a kısmi yanıt vermiştir. Bu hastadan STN'a tolerans

gelişmiş olabileceği düşünülerek, diğer sağaltım seçeneklerine geçilmiş ve lityum + amitriptilin + asetil salisilik asit profilaksisinden fayda görülmüştür. Oysa Ekbon ve ark. Cluster baş ağrısında uzun süreli STN tedavisinin iyi tolere edildiğini ve etkili olduğunu öne sürmüşlerdir (4). Hastalarımızın sonuçları, literatür bilgilerinin de ışığında potent ve selektif bir vasküler 5-HT<sub>1</sub> reseptör agonisti olan STN'in migren ve Cluster baş ağrılı hastaların akut sağaltımlarında oldukça başarılı bir sağaltım seçeneği olduğunu bir kez

daha göstermiştir. Etkisi çok kısa sürede başlar, diğer sağaltım seçeneklerine dirençli olgularda da yüksek oranda etkilidir. Genellikle iyi tolere edilir, yan etkiler hafif ve geçicidir. Ancak baş ağrısı atak tedavisinde kullanılan diğer ilaçlara göre oldukça pahalı olması ve çok nadir de olsa ciddi yan etkilerin bildirilmiş olması nedeniyle, diğer ilaçlara yanıt alınmayan ya da çok geç yanıt alınan olgularda son seçenek olarak kullanılması gereken bir ilaç olarak düşünülmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Plosker GL, McTavish D. Sumatriptan. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and Cluster headache. *Drugs* 1994; 622-651.
2. Czekebeke JFV, Ferrari, MD, Zwetsloot CD, et al. Antimigraine drug sumatriptan increases blood flow velocity in large cerebral arteries during migraine attacks. *Neurol* 1992; 42:1522-1526.
3. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33: 48-56.
4. Ekbon K, Monstad I, Prusinski A, et al. Subcutan sumatriptan in the acute treatment of Cluster headache: a dose comparison study. *Acta Neurol Scand* 1993; 88:63-69.
5. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in Cluster headache. *Brain* 1994; 117: 427-434.
6. Pilgrim AJ. Methodology of clinical trials of sumatriptan in migraine and Cluster Headache. *Eur Neurol* 1991; 31:295-299.
7. The Finnish sumatriptan group and the cardiovascular clinical research group. A Placebo-controlled study of intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31: 332-338.
8. The oral sumatriptan dose-defining study group. Sumatriptan-an oral dose-defining study. *Eur Neurol* 1991; 31: 300-305.
9. The sumatriptan auto-injector study group. Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device. *Eur Neurol* 1991; 31: 323-331.
10. Dechand KL, Clissod sp. Sumatriptan: a review of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and Cluster headache. *Drugs* 1992; 43: 776-798.
11. Geoffrey L, Gordon MJ. Neurogenic influences on blood flow in the middle meningeal artery. *Cephalalgia* 1993; 13 (Suppl. 13): 78.
12. Dahlof C. Headache recurrence after subcutaneous sumatriptan and early treatment. *Correspondance. Lancet* 1992; 340: 909.
13. Bates D, Ashford E, Dawson R, et al.

- Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. *Neurology* 1994; 44: 1587-1592.
14. Solbach MP, Waymer RS. Treatment of menstruation-associated migraine headache with subcutaneous sumatriptan. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 769-772.
  15. Ashford EA, Lloyd DK, Pilgrim AJ. Sumatriptan in the treatment of recurrent non-headache symptoms associated with migraine. *Cephalalgia* 1993; 13 (Suppl. 13): 146.
  16. Dahlof C. Headache recurrence after subcutaneous sumatriptan. *Lancet* 1992; 339: 425-426.
  17. Lloyd DK, Pilgrim AJ. Sumatriptan and recurrence of migraine. *Lancet* 1992; 340: 110.
  18. The multinational oral sumatriptan and cafergot comparative study group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31: 314-322.
  19. Blakeborough, Fowler PA, Ashford EA. The use of sumatriptan in patients taking migraine prophylactic agents. *Cephalalgia* 1993; 13 (Suppl. 13): 163.
  20. Chester AH, Q2neil GS, Yacoub MH. Sumatriptan and ischemic heart diseases. *Lancet* 1993; 341: 1419-1420.
  21. Ottenvanger JP, Paalman HJA, Boxma GL, et al. transmural myokardial infarction with sumatriptan. *Lancet* 1993;341:861-862.
  22. Seward Hillis W, MacIntyre PD. Sumatriptan and chest pain. *Lancet* 1364-1365.
  23. Luman W, Gray RS. Adverse reactions with sumatriptan. *Lancet* 1993;341: 1091-1092.
  24. Tfelt H, Ferrari MD. Association between sumatriptan and stroke. *Lancet* 1993; 342: 303.