T.C.
Atatürk Üniversitesi Tip Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISININ AKUT TEDAVİSİNDE INTRAVENÖZ İBUPROFEN VE DEKSKETOPROFENİN RANDOMİZE ÇİFT KÖR KARŞILAŞTIRILMASI

Arş. Gör. Dr. Safa DÖNMEZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi: Abdullah Osman KOÇAK

ERZURUM-2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Safa DÖNMEZ' in; "Gerilim Tipi Baş Ağrısının Akut Tedavisinde Intravenöz İbuprofen ve Deksketoprofenin Randomize Çift Kör Karşılaştırılması"** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **24 EKİM 2018** tarihinde toplanmış ve adı geçen Araştırma Görevlisi tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.

Prof.Dr. Zeynep ÇAKIR
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
24.10.2018

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Osman KOÇAK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
24.10.2018

Dr. Öğr. Üyesi Serhat KARAMAN
Tokat Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
24.10.2018

ONAY

“Gerilim Tipi Baş Ağrısının Akut Tedavisinde Intravenöz İbuprofen Ve Deksketoprofenin Randomize Çift Kör Karşılaştırılması” isimli çalışmamızın Acil Tıp Anabilim Dalı“nın 13.03.2018 tarih 2 sayılı kararı ile yapılması uygun görülmüş ve Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 28.06.2018 tarih 3 nolu oturum ve 24 nolu kararı ile Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Osman KOÇAK denetiminde Arş. Gör. Dr. Safa DÖNMEZ tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19.09.2018 tarihli 6 sayılı oturumunda ve 2 nolu karar ile etik kurallara uygun olduğu kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Baş Ağrısı ve Tanımı 4
2.2. Baş Ağrılarının Sınıflandırılması 5
2.3. Yetişkinlerde Migren Hastalığı 5
2.3.1. Patofizyoloji 5
2.3.2. Epidemiyoloji 11
2.3.3. Klinik Belirtileri 12
2.3.4. Presipite Eden ve Şiddetlendiren Faktörler 15
2.3.5. Kutanöz Allodini 16
2.3.6. Migren Alttipleri 17
2.3.7. Migren Komplikasyonları 19
2.3.8. Tanı 20
2.3.9. Tedavi 23
2.4. Yetişkinlerde Küme Tipi Baş Ağrısı 29
2.4.1. Patofizyoloji 29
2.4.2. Epidemiyoloji 29
2.4.2.1. Genetik 30
2.4.3. Klinik Belirtileri ve Alt Tipleri 31
2.4.4. Tanı 32
2.4.5. Tedavi 36
2.5. Yetişkinlerde Gerilim Tipi Baş Ağrısı 41
2.5.1. Sınıflandırma 41
2.5.2. Patofizyoloji 43

2.5.3. Epidemiyoloji 46
2.5.4. Sosyal Etki 47
2.5.5. Klinik Belirtileri Ve Alt Tipleri 47
2.5.6. Tanı 53
2.5.7. Tedavi 57
2.6. Yetişkinlerde Diğer Seyrek Görülen Baş Ağrısı Tipleri 61
2.6.1. Primer Saplanma Baş Ağrısı 62
2.6.2. Primer Öksürük Baş Ağrısı 62
2.6.3. Primer Egzersiz Baş Ağrısı 62
2.6.4. Seksüel Aktiviteyle İlişkili Baş Ağrısı 62
2.6.5. Hipnik Baş Ağrısı 63
3. GEREÇ VE YÖNTEM 64
3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü 64
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer 64
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi 64
3.4. Verilerin Toplanması 66
3.5. Verilerin analizi 67
3.6. Araştırmanın Uygulanması 67
4. BULGULAR 68
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 75
5.1. Tartışma 75
5.2. Sonuç 85
KAYNAKLAR 86

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların cinsiyete göre sınıflandırılması. 68
Tablo 2. Hastaların kronik hastalık durumları 68
Tablo 3. Verilen tedaviler 69
Tablo 4. Tedavi verilen gruplardaki hastaların dağılımı 69
Tablo 5. Hastaların ağrı lokalizasyonunu gösteren tablo 70
Tablo 6. Hastaların ağrı yayılım bölgelerini gösteren tablo 70
Tablo 7. Hastaların 0., 5., 15., 30. ve 60. dakikalardaki VAS puanlamaları 70
Tablo 8. Hastaların 0. dakikaya kıyasla, 5., 15., 30. ve 60. dakikalardaki VAS puanlamaları farkları 71
Tablo 9. Kurtarıcı ilaç ihtiyacı 72
Tablo 10. Her iki ilaca da bağlı yan etkiler 72
Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen hastalarda geliş anı ve çalışma ilaçları verildikten sonraki VAS puanlamalarının ortalamaları ve başarı durumlarını gösteren tablo 73
Tablo 12. Analjezik ajanların etkinliklerinin karşılaştırılması 73

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-ht1	: 5-hidroksitriptamin1
ASD	: Atriytal Septal Defekt
ATP1A2	: Na (+) / K (+) ATPaz Alfa-2 Alt ünitesi
AV	: Arterio-Venöz
BoNTA	: Botulinum Toksini Tip A
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: bilgisayarlı Tomografi
CACNA1A	: Kalsiyum voltaj-kapılı kanal alt ünitesi alfa1 A
CGRP	: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
CSNK1D	: Kazein Kinaze I İzoform Delta
DM	: Diyabetes Mellitus
EMG	: Elektromiyografi
FHM	: Ailesel Hemiplejik Migren
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GTBA	: Gerilim Tipi Baş Ağrısı
GWAS	: Genom İlişkili Çalışmalar
HT	: Hipertansiyon
ICHD-3	: Uluslararası Baş Ağrısı Bozukları Sınıflaması 3. Baskı
IHS	: Uluslar arası Baş Ağrısı Derneği
IL-1	: İnterlökin 1
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MR	: Manyetik Rezonans
NSAİİ	: Non Steroid Antienflamatuar İlaç
OR	: Olasılık Oranı
Örn	: Örneğin
PFO	: Patent Foramen Ovale
PRRT2	: Prolin zengin transmembran protein 2
SCN1A	: Sodyum kanalı protein tip 1 alt ünitesi alfa
SSRI	: Seçici serotonin gerialım inhibitörleri

VAS : Vizüel Analog Skala

α2 : Alfa 2

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca çalışma koşullarımızın daha güvenli, rahat, huzurlu olması için büyük çaba gösteren, eğitimimiz için elinden gelenin fazlasını yapan, bilgi, birikim ve tecrübelerini bizimle paylaşan, her koşulda yanımızda ve arkamızda olan her zaman minnetle hatırlayacağım her ihtiyacım olduğunda değerli vaktini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR'a,

Eğitimim süresince her daim yanımızda olan, iş ortamındaki uzlaştırıcı, yapıcı tavırlarıyla çalışma hayatımıza verdiği destek için ve içten samimi davranışları nedeniyle, Doç.Dr. Atıf BAYRAMOĞLU'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan,asistanlık döneminde kıdemlim olup ardından da tez hocalığımı üstlenen,her zaman 'ABDULLAH ABİM'olarak tanıdığım ve bildiğim, yeri geldiğinde sevindiğimiz yeri geldiğinde üzülüp ama sonunu hep tatlıya bağladığımız, bana acil tıp hekimliğini sevdiren, mesleki bilgi ve donanımını en ince ayrıntısına kadar öğretmeye çalışan, bana gösterdiği tüm sabır ve özveri için değerli tez hocam ve abim Dr.Öğr.Üyesi Abdullah Osman KOÇAK'a,

Asistanlığımın ilk yıllarında kıdemlim olan ve şu anda da hocam olan, her zaman abi olarak bildiğim,gerek akademik olsun gerek sosyal alanlarda olsun hep yanımda olan, bir sıkıntım bir derdim olduğunda kapısını rahatça tıklatabildiğim,nöbetlerde birlikte zaman gerçirmekten keyif aldığım Dr.Öğr.Üyesi Erdal TEKİN'e,

Daha önceden pek çalışma fırsatı bulamadığım kısa sürede olsa çalışma fırsatı bulabildiğim ama keşke daha önceden de tanıyor olsam ve çalışabilseymişim dediğim Dr.Öğr.Üyesi Sultan Tuna AKGÜL GÜR'e,

Asistanlık hayatımda gerek iş olsun gerekse sosyal hayatta olsun sevincimizi hüznümüzü birlikte yaşayablmeyi başardığımız kardeşim,abim, ablam gibi, ailemden insanlar olarak gördüğüm başta Selahattin KARAGÖZ, Mehmet Fatih SARI, Mert VURAL, Zübeyir KÖSE, Engin KURT, Mevlana ÖMEROĞLU, Esra KADIOĞLU, Abdüsselam AYDEMİR, Ahmet ŞENOL, Erol LALOĞLU ve daha adını sayamayacağım gelmiş geçmiş tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlik ve beraberlik duygularıyla çalıştığımız acil servis hemşirelerine ve personeline,

Hayatımın her anında yanımda olan, varlığını şefkatini, desteğini her zaman hissettiğim, her popoma terlikle vuruşunda bidaha vurmasını istediğim, sevgisinin

sonsuz, karşılıksız ve sarsılmaz olduğundan hiçbir zaman şüphe duymadığım, her zaman ona layık olmaya çalıştığım, beni her daim anlayan, arkadaş, yoldaş, sırdaş olan ve her ne olursa olsun kendisinden önce bizi düşünen dünyanın en iyi annesi canım annem Züleyha DÖNMEZ'e,

Kendimi bildim bileli beni seven, sayan, şefkatini benden hiçbir zaman esirgemeyen, her düştüğümde yanıma gelen ve elimden tutup kaldıran, ne yaparsam yapayım yanlış yapmayacağımı düşünen ve yanlış da yapsam doğru da yapsam her zaman arkamda bir libero gibi destek olarak duran bugünlere gelmem için elinden geleni yapan ve baba kelimesine benim için anlam kazandıran, dünyanın en iyi babası can dostum yakın arkadaşım gibi olan canım babam Ali DÖNMEZ'e,

Bir yıl sonra hayatta peşine takıldığım yeri geldi kavga ettiğimiz yeri geldi anlaşamadığımız yeri geldi ayrılırken birbirimize sonsuz sevgi ve koparılamayacak bir bağla sarıldığımız, dünyanın en temiz en masum insanlarından biri olan, dünyanın en iyi abisi canım abim Muhammet DÖNMEZ'e,

16 Nisan 2016 yılında İstanbul'da ömür boyu beraber yaşlanmak istediğim, o günü hayatımda en özel ve güzel günlerden biri yapan, evli kaldığımız geçen yaklaşık 2 yıllık süre zarfında bana hep iyi ki dedirten, en özel imzalarımızı atarken iyi günde kötü günde dediğim ve varlığını hep yanımda olamasa da bana hep hissettiren ve sonsuza dek en yakınım olarak kalacak hayatta insanın başına bir defa gelecek kadar kendimi şanslı hissettiren biricik sevgili eşim Betül DÖNMEZ'e,

Son olarak da 08.08.2018 tarihini hayatımda benim için milat yapan, nereye baksam hatta gözlerim kapalı iken bile gözlerini gördüğüm, dünyada eşi benzeri ve daha güzelinin olamayacağına inandığım, dünyaya gözlerini açtığı anda gözlerine kenetlendiğim, 29 yıllık yaşamımda gördüğüm en güzel rüya olan ve bu cümleleri ileriki yaşlarında okuyacağını düşündüğüm ve beni şu anda dahi duygulandıran, her ne olursa olsun sonsuza dek seveceğim, sayacağım, yanında olmak için elimden gelenden daha öte daha fazlasını yapacağım, daha kendisine yazacak kelimelerimin sonsuz olduğu en büyük aşkım, canımdan öte can kızım, bitanem, varlığıyla hayatımın anlam bulduğu gönlümün sultanı melek kızım CANIM LİNA'ma,

Sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Arş.Gör.Dr. Safa DÖNMEZ

ÖZET

Gerilim Tipi Baş Ağrısının Akut Tedavisinde İntravenöz İbuprofen ve Deksketoprofenin Randomize Çift Kör Karşılaştırılması

Amaç: Bu Çalışmanın amacı gerilim tipi baş ağrısının tedavisinde parenteral yoldan tek doz uygulanan deksketoprofen ve ibuprofenin analjezik etkinliklerini mukayese etmektir.

Yöntem: Araştırmamız 01.08.2018-30.09.2018 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisinde randomize, çift kör modelinde tasarlanmıştır. Gerilim tipi baş ağrısı olan hastalar deksketoprofen ve ibuprofen gruplarına randomize edildi. 10 cm'lik vizüel analog skala(VAS) kayıt altına alındı. Toplam 100 hasta toplandı. 10 hasta çalışmaya dahil edilmedi. 90 hasta çalışmayı tamamladı.

Bulgular: Bu hastaların 45'i (%50) deksketoprofen, 45'i (%50) ibuprofen verilecek gruba dahil edildi. Toplamda hastalarımızın 54'ünü kadın cinsiyet, 36'sını erkek cinsiyet oluşturdu. hastalarımızın yaş ortalaması deksketoprofen ile tedavi edilen grupta 39, ibuprofen ile tedavi edilen grupta 42 olarak çıktı ve toplam hasta yaş ortalaması 41 olarak hesaplandı. Analjezik 1 ile tedavi edilen grupta ortalama VAS puanlarındaki farklar 5., 15, 30. ve 60 dakikaların sonunda sırasıyla 2, 4, 5.22, 6, analjezik 2 için ise 2, 5, 6.36, 7 olarak hesaplandı. Hastalara veriler her iki tedavinin ağrı azalmasındaki etkinliği MannWhitney U testi kullanılarak yapıldı.30. dakika dışındaki tüm zaman noktalarında ilaç etkinlikleri arasında anlamlı bir fark yokken 30. dkikada ibuprofenin ağrı azalmasındaki etkinliği daha anlamlı çıktı(p=.015) Kurtarıcı ilaç tedavisine toplam 3 hastada başvuruldu.

Sonuç: Çalışmamızın sonunda parenteral yoldan uygulanan deksketoprofen 25 mg ile ibuprofen 800 mg arasında 60. dakika sonunda analjezik etkinlikleri arasında anlamlı fark yok iken, ibuprofen 800 mg 30. dakikada analjezik etkinlik açısından üstün bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Gerilim Tipi Baş Ağrısı, Deksketoprofen, İbuprofen, Acil Servis Başvuruları

ABSTRACT

Randomized Double Blind Comparison of Intravenous Ibuprofen and Dexketoprofen in the Acute Treatment of Tension Type Headache

Introduction and Aim: The aim of this study was to compare the analgesic efficacy of dexketoprofen and ibuprofen administered parenterally in the treatment of tension headache.

Materials and Methods: The study was designed as randomized, double-blind model in the Emergency Department of Atatürk University Medical Faculty between 01.08.2018-30.09.2018. Patients with tension type headache were randomized to dexketoprofen and ibuprofen groups. Visual analogue scale (VAS) were recorded. A total of 100 patients were collected. Ten patients were excluded from the study. 90 patients completed the study.

Results: Forty-one (50%) of these patients were included in the dexketoprofen group and 45 (50%) were given ibuprofen. In total, 54 of the patients were female and 36 were male. The mean age of our patients was 39 in the dexketoprofen treated group and 42 in the ibuprofen treated group, and the mean age of the patients was 41. The differences in mean VAS scores in the analgesic 1 treated group were calculated as 2, 4, 5.22, 6, and 2, 5, 6.36, 7 for analgesic 2 at the end of 5th, 15th, 30th and 60th minutes, respectively. The data of the patients were performed using the MannWhitney U test. At all time points, there was no significant difference in drug efficacy at all time points. At 30 minutes, the efficacy of ibuprofen in pain reduction was significantly more significant ($p = .015$).

Conclusion: At the end of our study, no significant difference was found between the parenteral administration of dexketoprofen 50 mg and ibuprofen 800 mg at the end of the 60th minute, ibuprofen 800 mg was found to be superior to analgesic efficacy at 30 minutes.

Keywords: Tension Type Headache, Dexketoprofen, Ibuprofen, Emergency Service Applications

1. GİRİŞ

Baş ağrısı, hekimlerin karşılaştığı en yaygın nörolojik problemdir. Genel uygulamadaki tüm konsültasyonların % 4.4'ünü, hastaneye yapılan tüm tıbbi başvuruların yaklaşık % 5'ini ve nöroloji polikliniklerinin yaklaşık % 20'sini oluşturmaktadır.[1,2,3]

Tüm primer baş ağrılarının % 90 kadarı migren, gerilim tipi ve küme baş ağrısını içeren birkaç kategoriye ayrılır. Epizodik gerilim tipi baş ağrısı toplum temelli çalışmalarda en sık görülen baş ağrısı tipindeyken, baş ağrısı olan birinci basamak hekimlerine başvuran hastalarda en sık görülen tanı migrendir. Bir yıllık epizodik gerilim tipi baş ağrısı prevalansı yaklaşık% 65'tir, ancak gerilim tipi baş ağrılı çoğu insan klinisyenlere tedavi için başvurmaz. Örnek olarak, Brezilya'da iki ana bakım birimine yönelik bir çalışma, migrenin en yaygın primer başağrısı bozukluğu olduğunu ve baş ağrısı tek bir semptom olarak rapor edilen hastaların % 45'i oluşturduğunu ortaya koymuştur.[4] Benzer şekilde, epizodik baş ağrısı şikayeti ile bir pratisyen hekime başvuran 1203 hastayı değerlendiren çok uluslu Landmark çalışmasında, hastaların %94'ünde migren mevcutken, tanım epizodik olarak TTH yüzde 3'te mevcuttur.[1]

Küme baş ağrısı tipik olarak önemli bir sakatlığa yol açar ve bu hastaların çoğu tıbbi tedaviye gelir. Bununla birlikte, genel toplumdaki genel düşük prevalanstan dolayı (<%1) kümelenme baş ağrısı, birinci basamak sağlık hizmetlerinde nadir bir tanı olarak kalmaktadır. Gerilim tipi baş ağrısı primer baş ağrıları içerisinde ilk sırada yer alır. Primer baş ağrısı bozuklukları içerisinde en sık görülen gerilim tipi baş ağrısıdır ve ağrıların devamlı hal almasıyla da kronikleşebilen bir baş ağrısı tipidir.[5]

GTBA 20 ve 50 yaşlar arsında sık olmakla beraber 30 ve 40 yaşlar arasında ise pik yapmaktadır.[3,4] GTBA'da ağrının periferik sinir sistemi mekanizmalarından mı veya santral sinir sisteminden mi köken aldığı henüz netlik kazanmamıştır.[6]

Periferik sinir sistemi ile ilgili kısımda yüz kaslarındaki düşük ağrı eşiği nedeniyle ortaya çıkan hassasiyet en önemli gerilim tipi baş ağrısı

mekanizmalarındandır. Baş ve boyun bölgesindeki miyofasial tetik noktalar (iskelet kaslarına basmakla ağrıya yol açan bant alanları) ağrı oluşumuna katkıda bulunmaktadır.[7]

Kronik gerilim tipi baş ağrısında merkezi sinir sistem kaynaklı nedenlerin ön planda olduğu düşünülmektedir. Kronik gerilim tipi baş ağrılı hastaların ağrılı uyaranlara eşiği düşük iken epizodik gerilim tipi baş ağrılı hastaların ağrı eşikleri normal sınırlardadır.[8,9,10]

Yapılan başka çalışmalar da bu durumu destekler niteliktedir. Kafa çevresi cilt ve müsküler yapılardaki düşmüş ağrı eşiği gösterilmiş ayrıca kronik gerilim tipi baş ağrısına bağlı hastalarda ağrı merkezi olduğu düşünülen bölgenin ekstremitelerde değil kranial bölgede odaklanması, ortaya çıkan aşırı ağrının cilt ve müsküler yapılardaki nosiseptörlerin perifik sinir sistemi hassasiyetinden değil, merkezi sinir sistemindeki ağrı modülasyonunun normal olmamasından kaynaklandığını gösterebilir.[11]

Kas afferentlerinden salınan substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptid gibi nöropeptidler de miyofasial ağrıda rol almaktadır.[12] Kronik gerilim tipi baş ağrısı veya epizodik gerilim tipi baş ağrılı plasebo kontrollü çalışmada 30 dakika süresince devamlı diş sıkarak gerilim tipi baş ağrısının tetiklendiğini göstermişlerdir. Baş ağrısı çeken kişilerde ağrı toleransı azalmış, diğer kişilerde ise değişmemiştir ve bu durum gerilim tipi baş ağrılı hastalarda antinosiseptif sistemlerini yeteri kadar aktifleştiremediklerini göstermektedir. Gerilim tipi baş ağrılı hastalara yaklaşımda medikal ve medikal dışı olmak üzere iki tedavi modalitesi vardır.[13]

Medikal tedavi de kendi içinde akut gerilim tipi baş ağrısının ve kronik gerilim tipi baş ağrısının tedavisi olarak iki gruba ayrılabilir. Hastada görülen herhangi bir atağı kesmek veya ağrının düzeyini azaltmak için akut baş ağrısı atağını tedavi amacıyla basit ağrı kesiciler ve steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar tek başalarına ya da kafein, kodein, anksiyolitik gibi ajanlarla doz ayarlaması yapılarak birlikte de verilebilir. Hastalara sunulabilecek birden fazla akut atak tedavisi vardır. Akut atakların tedavi edilmesi için parasetamol aspirin, ibuprofen ve naproksen sodyum gibi ajanlar mevcuttur.[14]

Medikal dışı tedaviler arasında da gevşeme egzersizleri, akapunktur, hipnoz vb. yöntemler kullanılabilir. Tabi medikal tedavi yöntemlerinde meydana gelen yan etkiler fazla görülebilirken, medikal dışı tedavilerde yan etki görülme oranı az olmasına rağmen yeterince çalışma mevcut değildir.[15,16]

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Baş Ağrısı ve Tanımı

Baş ağrısı problemleri geçmişten günümüze dek sağlık problemlerinin başını çekmektedir. Bakıldığında tüm medeniyetlerde ve tüm zamanlarda bireyleri sıklıkla rahatsız etmiştir. İnsanları genel olarak hayatlarının herhangi bir döneminde baş ağrısı çekip çekmedikleri konusunda sorguladığımız zaman bu şikayeti yaşamamış olanına denk gelmemiz neredeyse imkansız gibi bir durumdur. Öncelikle nöroloji poliklinikleri olmak üzere hastalar baş ağrısı şikayetleriyle bir çok polikliniğe yüksek başvuru oranlarıyla müracaat etmektedirler. Baş bölgesinde saçlı deri, baş-boyun kasları, periost, göz, kulak, burun, boğaz, intrakranial arterlerin proksimal kısımları, meningeal arterler, venöz sinüsler, büyük toplardamarlar, kranial sinirler ve ilk üç spinal sinirler gibi ağrıya hassas oluşumların fazla olmasıda bu durumlara tam olmasada kısmi açıklama getirebilir. Bahsettiğimiz mevcut oluşumların baskı altına girmesi, enfektif hale gelmeleri, baş-boyun bölgesindeki kasların sürekli kasılmaları, intrakranial ve ekstrakranial damarsal yapıların çaplarındaki değişiklikler ve bahsettiğimiz ağrıya karşı duyarlılığı fazla olan sinirsel yapıların irrite edilmesi de ağrıya sebep olabilmektedir. Bahsettiğimiz tüm bu sebepler dairesinde baş ağrısına neden olan birçok neden vardır. Baş ağrısı şikayeti çeken bir insanın hayati tehlike arz eden bir hastalığı olabileceği gibi, hayatında ters giden birşeylerin belirtisi olarak da baş ağrısı şikayeti oluşabilir.[17]

Uluslar Arası Baş Ağrısı Derneği (Inter-national Headache Society-IHS) 1988 yılında ve 2004 yılında baş ağrılarını iki ana grup olarak belirtmişler ve bunları da kendi aralarında 13 farklı sınıfta kategorize etmişlerdir. İlk olarak iki ana grup değimiz primer ve sekonder baş ağrıları olarak kategorize ettikten sonra eğer baş ağrısı yapan nedenin altta yatan tümör, enfeksiyon, sinüzit, glokom vb. nedenlere bağlı geliştiği biliniyorsa bunları ‘sekonder baş ağrıları ‘olarak belirtmişlerdir. Ancak yapılan değerlendirmeler neticesinde şayet ağrıyı oluşturan nedenin yapısal bir değişiklik veya sistemik rahatsızlık yada geçirilmiş kafa travmalarına bağlı olmadığı kanaatine varılıyorsa bu defa ortaya çıkan ağrı için ‘primer baş ağrısı’ tanımını kullanmaktadırlar. Hastalarda görülen baş ağrısının %90 gibi büyük bir kısmını

primer baş ağrıları oluşturmaktadır. Primer baş ağrıları sadece güzel ve detaylı bir değerlendirmeyle tanısı konabilen baş ağrıları olmakla birlikte, öncelikli olarak birinci basamak hekimleri olmak üzere her branştaki doktorun iyi bilmesi ve değerlendirmesi gerekliliği olan aşikar bir durumdur.[17]

2.2. Baş Ağrılarının Sınıflandırılması

İnsanlar arasında çoğunlukla genç yaşta görülen ve kendini tekrarlayıcı vasıfta olan primer baş ağrıları Uluslar Arası Baş Ağrısı Derneği tarafından;

- Migren baş ağrısı
- Gerilim tipi baş ağrısı
- Küme ve otonom bulgularla seyreden baş ağrısı
- Seyrek görülen diğer baş ağrıları

olmak üzere dört sınıfa ayrılmıştır.

2.3. Yetişkinlerde Migren Hastalığı

Migren, merkezinde genellikle bulantı ve/veya ışık ve ses duyarlılığının eşlik ettiği ciddi baş ağrısı bulunan episodik bir hastalıktır. Nörolojistlerin günlük pratikte karşılaştığı şikâyetlerin başında gelmektedir.

2.3.1. Patofizyoloji

Günümüzde sahi olduğumuz mevcut bilgiler, bir primer nöronal disfonksiyonun migren sayılan intrakraniyal ve ekstrakraniyal değişiklikler dizisine liderlik ettiğini göstermektedir [18] ve bu duruma uyarıcı semptomların dört fazı, aura, baş ağrısı ve postdrom da dahildir.

Migren baş ağrısının kan damarlarındaki dilatasyon sebebiyle, migren aurasının da vazokonstriksiyon sonucu gerçekleştiğini öne süren ve bir zamanlar popüler olan vasküler migren teorisi artık geçerli sayılmamaktadır. Vazodilatasyon, eğer spontan migren ataklarında gerçekleşiyorsa bile, santral nörovasküler kontrol mekanizmalarındaki dengesizlik sonucu oluşan bir epifenomendir.[19]

Kortikal yayılan depresyon; Migren aurası ve baş ağrısı arasındaki nedensel ilişki, ikisi de Leao'nun kortikal yayılan depresyon olarak bilinen fenomeniyle bağlantılı olduğu için kanıt ile desteklenmektedir. [20,21,22] Kortikal yayılan depresyon, kendiliğinden yayılan bir nöronal ve glial depolarizasyon dalgasıdır ve serebral korteks boyunca yayılır. Kortikal yayılan depresyon hipotezi: Migren aurasına sebep olur [23], trigeminal sinir afferentlerini aktive eder [24,25] kan-beyin bariyerini, matriks metalloproteinaz aktivasyonu ve upregülasyonu ile değiştirir.[26]

Kortikal yayılan depresyon ile trigeminal afferentlerin aktivasyonu, ağrıya duyarlı meninkslerde enflamatuar değişikliklere neden olur ve bu da santral ve periferal refleks mekanizmaları üzerinden migren baş ağrısını ortaya çıkarır.[27] Ağrı duyarlı trigeminal afferent nöronlarının kortikal yayılan depresyon ile aktivasyonu sırasındaki moleküler dizi, nöronal panneksin-1 megakanallarının açılmasını ve sonra kaspaz-1 aktivasyonunu, bunu takiben proinflamatuar mediatör salınımını, astrositlerdeki nükleer faktör kappa-B aktivasyonunu ve pial damarların çevresindeki trigeminal sinir fiberlerine enflamatuar sinyal transdüksiyonunu içerir.[25] Bu yüzden, bu, migren aurasının altında yatan fenomen ile, migren baş ağrısını oluşturan uzamış tirgeminal nosisepsiyon aktivasyonu ile, kortikal yayılan depresyon ile bağlantılıdır.

Aurasız migrenin, beyinde depolarizasyonun şuurlu olarak idrak algılanmadığı alanlarda (örn. Serebellum) kortikal yayılan depresyon ile gerçekleşiyor olabileceği öne sürülmektedir.[28]

Trigeminovasküler sistem: Migren patofizyolojisi, trigeminal gangliyondan ve üst servikal dorsal kökten köken alan, küçük kalibreli psödounipolar duyu nöronlarını içeren, trigeminovasküler sistemin aktivasyonunu içerir.[29] Bu duyu nöronları büyük serebral damarları, pial damarları, duramateri ve büyük venöz sinüsleri innerve etmek için yayılırlar. Anterior yapıların innervasyonunun çoğu, üst servikal köklerden poserior yapılara büyük katkı sağlamasıyla, trigeminal sinirin oftalmik bölünmesi ile gerçekleşir.

Üst servikal sinir kökleri uzantılarının ve trigeminal sinirin, trigeminal nukleus kaudaliste bir kavuşması vardır.[30] Bu kavuşma, başın anterior ve posterior bölgelerini ve üst boynu içeren migren ağrısının yayılımını açıklayabilir. Trigeminal

aksonlar ile trigeminal nukleus kaudalise iletildikten sonra, merkezi sinyaller, rostral trigeminal nuklei, periakuaduktal gri cevher, nukleus raphe magnus ve desendan kortikal inhibitör sistemler ile modüle edilebilirler.[31,32]

Ağrı lokalizasyonuyla ilgili lifler, trigeminal nukleus kaudalisten, talamus(genellikle talamusun ventroposterior medial nükleusuna) ve duyu korteksine çıkarlar.[33] Trigeminal nukleus kaudalisten diğer ikinci nöronlar, trigeminal kompleksin daha rostral segmentlerini,[34] beyin sapının retikülar formasyonunu [35],serebellumu [36], orta beyni ve pontin parabrakiyal nukleiyi [37,38] ventrobasal talamusu [29,39] posterior talamusu [40], ve medial talamusu [41] içeren çeşitli subkortikal bölgelere yayılırlar. Daha rostral beyin sapı nukleiden, nosiseptif bilgi beynin ağrıya karşı duygusal ve vejetatif cevaplarını içeren alanlarına iletilir (örn. Limbik alanlar).[37]

Trigeminal gangliyonun stimülasyonu, P maddesi, kalsitonin gen ilişkili peptid ve nörokinin A gibi vazoaktif nöropetidlerin salınması ile sonuçlanır.[42] Bu nöropeptidlerin salınımı nörojenik enflamasyon süreciyle ilişkilidir. Bu steril enflamasyon cevabın 2 ana bileşeni vazodilatasyon (kalsitonin gen ilişkili peptid güçlü bir vazodilatatördür) ve plazma protein ekstravazasyonudur.

Nörojenik enflasmayonun migren ağrısının uzaması ve şiddetlenmesinde önemli olduğu düşünülmektedir. Artmış vazoaktif nöropeptid seviyeleri kronik migrenli hastaların serebrospinal sıvısında bulunmuştur, bu da bu hastalarda trigeminovasküler sistemin kronik aktivasyonunu göstermektedir.[43]

Sensitizasyon: Sensitizasyon nöronların nosiseptif ve non-nosiseptif stimulasyona artmış cevabına işaret eder: cevap eşiği düşer, cevap magnitüdü artar, reseptif alanlar genişler ve ani nöronal aktivite gelişir [44] Primer afferent nöronlarda periferal sensitizasyonun ve trigeminal nukleus kaudalisteki ikinici nöronlarla santral sinir sistemindeki daha yüksek seviye nöronlar arasındaki santral sensitizasyonun, ayrı migren ataklarında ve belki de episodik migrenin kronik migrene dönüşümünde bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Sensitizasyon büyük ihtimalle migrenin zonklayan tipte ağrı, öksürük, eğilme ve ani baş hareketleriyle ağrının şiddetlenmesi (genellikle postdrom süresince gözlemlenmiştir), hiperaljezi (ağrılı uyarana artmış yanıt), ve allodini (normal zararsız uyarana ağrılı yanıt) gibi çoğu klinik semptomundan sorumludur.

Fonksiyonel beyin görüntüleme, migrenli hastaların atakları arasında ve süresince, ağrının asendan ve desendan yollarında anormalikler tanımlanmıştır. Dorsal pons, anterior singulat korteks, görme korteksi ve işitsel çağrışım korteksinde kan akışındaki değişiklikler izlenmiştir. Kronik migrenli hastalarda, dorsal pons, anterior singulat korteks ve kuneusta kan akışı değişiklikleri bulunmuştur.[45]

Beyinde yapısal değişiklikler de bulunmuştur. Çalışmalar gösteriyor ki migrenli hastalarda hareket işleyen görme alanlarında artmış kortikal kalınlık, periakuaduktal gri ve dorsolateral ponsta artmış yoğunluk ve anterior singulat korteks ve insulada azalmış gri madde bulunmaktadır.[46,47] Episodik ve kronik migrenlilerde periakuaduktal gride artmış demir seviyeleri tanımlanmıştır.[48]

Serotoninin rolü; Migrenin akut tedavisinde serotonin reseptörler aktivasyonun önemi bilinse de, migren oluşturmadaki rolü belirsizdir. Bazı otörler serotoninin (beyin sapı serotonerjik nukleiden salınan) migren patogenezinde rol oynadığını söylemektedirler, belki de santral ağrı kontrol yollarındaki rolünden ya da beyin sapı serotonerjik nukleinin serebral kortikal uzantıları aracılığı ile olmaktadır.[49] Serotonin için böyle bir rol, serotonin geri emilimini engelleyen trisiklik antidepresanların, efektik antimigren profilaktik ajanlar olması gerçeğiyle desteklenmektedir. Tersine, daha selektif serotonin geri emilim inhibitörleri migren önlemede çok efektik değillerdir. Düşük serotonin durumunun serotonin desendan ağrı inhibitör sisteminde bir açığa sebep olabileceği ve trigeminovasküler nosiseptif yolların kortikal yayılan depresyon ile birlikte aktivasyonunu kolaylaştırabileceğini gösteren başka kanıtlar vardır.[50,51]

Kalsitonin gen ilişkili peptid rolü; Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) de migren patofizyolojisinde rol oynayabilir. CGRP trigeminal ganglion sinirlerinde eksprese edilen ve serebral ve dural damarlarda güçlü bir vazodilatatör olan 37 amino asitli bir nöropeptidtir.[52]

CGRP, nörojenik enflamasyonun vazodilatatör komponentinde olduğu gibi, intrakraniyel damarlardan santral sinir sistemine doğru trigeminovasküler ağrı iletimine aracılık edebilir. Ancak, kanıt çelişkilidir. Trigeminal ganglion stimulasyonu, CGRP salınımına neden olur, ve CGRP infüzyonu migrenlilerde migren atağını tetikleyebilir.[53] Migrensiz sağlıklı bireylerde, plasebo kontrollü bir çapraz çalışma göstermiştir ki dış CGRP infüzyonu orta meningeal arterde (ekstrakraniyal) vazodilatasyon yaparken orta serebral arterde (intrakraniyal) yapmamaktadır, halbuki sumatriptan infüzyonu orta meningeal arterde vazokonstriksüyona sebep olmaktadır.[54] Bu çalışmadaki CGRP infüzyonuna intrakraniyel arterdeki vazodilatatör cevabın eksikliği belki eksojen CGRP'nin kan-beyin bariyerini geçememesiyle açıklanabilir. Her ne kadar yapılan bir çalışmada migren atağı sırasında eksternal juguler venöz kanda artmış CGRP seviyeleri bulunsa da [55], bu sonuç sonraki bir çalışmada tekrar gösterilememiştir[56]. Üstelik CGRP hayvan modellerinde meningeal nosiseptörleri aktive ya da sensitize etmemiştir.[57]

Migrenli hastalarda serotonin 1b/1d reseptörle agonisti sumatriptan uygulanımından sonra artmış CGRP seviyeleri normalize edilmiştir. Bu da triptanların en azından CGRP salınımını engelleyerek migreni kontrol edebileceğini düşündürmektedir. Farmakolojik CGRP aktivite modülasyonu akut migren atakları için gelecekteki tedavi seçenekleri açısından umut vermektedir.

Genetik patofizyoloji; Migren beynin sendromik bir hastalığıdır ve çoğu durumda genetik geçiş gösterir. Çok yaygın hastalıklar gibi, migrenin genetik temeli de kompleks bir yapı göstermektedir ve bazı kişilerde birden fazla genetik temelin eklenmesi efektine bağlı olabilir. Migrene yatkın kişilerde, onları migren atağına şüpheli kılan genetik eşikleri vardır ve bu da sinir sisteminin çoğu seviyelerinde eksitasyon ve inhibisyonu arasındaki dengeye bağımlıdır. Membran kanalları, reseptör aileleri ve enzim sistemlerini içeren incelikli anormallikler, belirli grup ve kişilerde migrene bağlanmıştır.

Migrende genetik geçişe uzun zamandır önem verilmektedir.[58] Bir erken genel popülasyon tabanlı çalışma, migrenli yakınları olan kişilerin olmayanlara göre migren riskinin 3 kat artmış olduğunu belirledi.[59] Ancak, ayrım analizi, migrenin genel formlarında, genetik geçişle ilgili herhangi bir Mendelian patern tanımlamadı.

Büyük ulusal tabanlı ikizlerde yapılan çalışmalar, monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere göre istikrarlı bir şekilde daha yüksek migren uyumunu doğruladı. Bunun gibi, poligenik multifaktöriyel model kullanan bir çalışmada, araştırmacılar migren yatkınlığında genetik geçişin yüzde 40'dan 50'lere kadar rol oynadığını tahmin etti.[60]

Migrenin genel formlarının genetiği; Migrerin genel formlarının genetik temeli (auralı migren ve aurasız migren) artan çalışmalara rağmen netleştirilememiştir. Bir kaç aday gen migrenle ilişkilendirilmiştir. Bu liste TRESK'i kodlayan, iki porlu potasyum kanalı, KCNK18 genini ve kazein kinaze I izoform deltayı kodlayan CSNK1D genini içerir. Ancak migren gen çalışmalarındaki bulgular, sonraki raporlarda tekrarlanmamıştır. Örneğin, 5175 migrenli hastanın ve 13,972 kontrol üyesinin üzerinden yapılan genom ilişkili çalışmalardan (GWAS), derlenen 27 migren adayı genin sistematik değerlendirilmesinde, hiç bir gen istatistiksel önem eşiğini geçememiştir.[61] Bu yüzden, hangi aday lokus ve genin gerçekten migren patogenezinde rol oynadığı bilinmemektedir. Migrenin genel formları muhtemelen kompleks genetik rahatsızlıklardır. Genetik migren çalışmalarındaki az repliskasyonun bir açıklaması da sadece bir kaç polimorfun sadece küçük bir miktar migren hastasının çalışılan varyanttan yükseldiği küçük popülasyonlar üzerinden test edilmesi olduğudur. Ancak başka çalışmalardaki migrenin başka bir temeli vardır. Bu da çoğu çalışmanın, migrenli ve migrensiz hastalar arasında belirgin bir fark bulma gücünü azaltma eğilimindedir. Bir kişide migrenin altını çizen nihai genin tanımlanması çok önemlidir ki bu, hastanın cevap verebileceği proflaktik bir tedaviye yol gösterebilir.

Ailesel hemiplejik migren; Hemiplejik migren ailelerde ya da ailelerin tek bir üyelerinde ortaya çıkabilir (sporadik). İlk üç ailesel hemiplejik migren (FHM) tipi kanalopatilerdir. FHM1 CACNA1A geni mutasyonu, FHM2 ATP1A2 geni mutasyonu, FHM3' de SCN1A geni mutasyonu sonucu oluşmaktadır. PRRT2 geni mutasyonu da bazı ailesel hemiplejik migren tiplerine sebep olmaktadır. Bilinen ailesel hemiplejik migren tipleri bu vakaların sadece ufak bir bölümünü oluşturmaktadır.

2.3.2. Epidemiyoloji

Migren genel popülasyonun yüzde 12 'sine kadar etkili yaygın bir hastalıktır.[62] Kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. Bİr yıl içinde atakları kadınlarda %17, erkeklerde %6 oranında ortaya çıkmaktadır[63],[64]. Migren erkeklerde ve kadınlarda prevalansın sırasıyla %7 ve %24'e ulaştığı bir yaş aralığı olan 30 yaşından 39' kadar sık görülmektedir. Migren ayrıca aile içinde de görülür.

Aurasız migren en sık görülen tiptir ve ortalama vakaların %75'ini oluşturur.

Taiwan'daki ulusal retrospektif kohort çalışmalarının bazılarının verileri, hepsi de aynı araştırmacılar tarafından, migrenin *Bell's palsy*, sensorinöral işitme kaybı ve okülomotor kraniyel sinir felçleri[65,66] için bir risk faktörü olduğunu söylemektedir: bu ilişkileri doğrulamak için bağımsız raporlara ihtiyaç vardır.

Sağdan Sola kardiyak şant; Auralı migren, genellikle patent foramen ovale (PFO) şeklinde, ya da çok daha az olarak, bir atriytal septal defekt (ASD) [67] şeklinde veya herediter hemorajik telenjiektazi (Osler-Weber-Rendu sendromu) [68] hastalığında pulmoner arteriyovenöz malformasyonlar şeklinde görülen sağdan sola şant ile ilişkilendirilmiştir.

Migren ve PFO arasındaki ilişkiyi gösteren kanıt tartışmalıdır.

- Salin kontrast ve provokatif manevralarla transtorasik ekokardiyografi kullanılarak PFO için değerlendirilen NOMAS kohortundan 1101 felçsiz denek (ortalama yaş 69) üzerine yapılan populasyon tabanlı bir çalışmada, migren geçirenlerde PFO prevalansında migren olmayanlara göre anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (% 14.6 vs %15.0).[69] PFO varlığı, artmış migren prevalansıyla veya migren olmayanlarla karşılaştırıldığında prevalansı artmış auralı migrenle ilişkilendirilememiştir.
- 2008'de yapılan vaka kontrol çalışması sonuçlarına göre; genel popülasyonda auralı migren PFOlu hastalara göre daha sık görülemktedir ve PFO genel popülasyonda auralı migrene göre daha sıktır.[70]

Kesin çalışmalar günümüzde hala mümkün değilken, popülasyon bazlı NOMAS çalışmaları migrenle PFOnun ilişkili olmadığını ortaya koymuştur. Buna karşılık, sistematik çalışmalar PFOnun migrenle ilişkili olduğuna dair düşük ve orta-düşüklükte bir kanıt sunmaktadır.[70]

Sağdan sola kardiyak şant ve migren arasındaki herhangi bir mekanizma bilinmemektedir. Bir teoriye göre de bazı hastalarda genetik etkinin, atriyal septal anormallikler ve migren gelişiminin her ikisinde de predispozan faktör olabileceğidir[71]. Diğer teoriler şantlarla alakalı yollar üzerine yoğunlaşmıştır. Örnek olarak, bir hipotez venöz sistemde migreni tetikleyen vazoaktif maddelerin olduğunu içermektedir; bunlar normalde akciğerde inaktiftir fakat sağdan sola şant varlığında kraniyal dolaşıma katılmaktadır. Bir başka hipoteze göre şant yokluğunda migrene yol açan paradoksal emboliye ve takibinde serebral iskemiye yol açmasına neden olur.[71]

2.3.3. Klinik Belirtileri

Migren rekürren atakları olan bir hastalıktır. Ataklar birkaç saatten güne kadar değişen olaylar kaskadının çözülmesiyle olur. Tipik migren atağı 4 fazda gerçekleşir; prodrom, aura, başağrısı ve postdrom.

- Migren Prodrom Evresi

Migren hastalarının %77sinden fazlasında prodrom görülür ve baş ağrısı başlangıcından 24-48 saat öncesinde affektif veya vejetatif semptomların birleşiminden oluşur. Sıklıkla gözlenen prodromal semptomlar şunlardır: artan esneme, öfori, depresyon, irritabilite, iştah artışı, kabızlık ve ense sertliğidir.

- Migren Aura Dönemi

Migrenli hastaların yaklaşık %25i ikinci fazda aura adı verilen bir veya daha fazla fokal nörolojik semptom deneyimlemiştir. Geleneksel bilgilere göre migren aurası baş ağrısının geleceğini göstermektedir. Ancak prospektif çalışmalar aura fazında da baş ağrısı olduğunu göstermiştir.[72]

Tipik migren aurası, kadame kademe gelişen, kişiden kişiye değişiklik gösteren pozitif ve negatif semptomlardan oluşan ve bir saati geçmeyen bir fazdır.[73] Pozitif semptomlar santral sinir sistemi nöronlarının aktif boşaltımıdır. Tipik semptomlar görsel (parlak çizgiler, şekiller ve cisimler gibi), işitsel (gürültü, müzik, çınlama gibi), somatosensöriyel (yanma, ağrı, parestezi gibi) ya da motor (çiğneme veya tekrarlayan ritmik hareketler gibi;) olabilir. Negatif semptomlar ise fonksiyon yoluğunda veya kaybında gözlemlenir, görme, işitme, dokunma kaybı ya da hareket kaybı gibi. Aura genellikle görsel olmaktadır fakat duyusal, verbal ya da motor kayıpla da olabilir.

Auranın gelişimi genellikle 5 dakikanın üzerinde olmaktadır. Daha az sıklıkla da daha akut gelişmektedir(5 dakikanın altında). Akut başlayan aura trans iskemik atakla(TİA) ya da daha çok strokla karışabilmektedir. Bir çalışmada 4 hastada (%2) ileri derecede akut gelişmiştir.

✓ Görsel Aura

Görsel aura genellikle lateral kısımda küçük bir alanda görme kaybıyla gelişmektedir. Hem parlak bir nokta olarak hem de görme kaybı şeklinde görülebilir. 5 dakikadan 1 saate kadar olan süreçte, görme kaybı küçük bir alandan dörtte bir veya yarı görüş kaybına ilerleyebilir. Kaybınalanı genişledikçe geometrik şekiller veya zigzag çizgiler sıklıkla oluşabilir. Aura için en bilinen isim olan şekil sayımı yani güçlendirme spektrumu, auranın görünüşünü tarihi bir kalenin duvarlarına benzetilmiştir. Pozitif görsel olaylar, orak ya da C şeklinde görme kaybıyla başlayıp zaman içerisinde periferal görme kaybına, skotomanın ayrılmasına ya da kalıcı görme kaybına neden olabilir. Aura periferal görme alanına ilerlerse sıklıkla parlak ve göz kamaştırıcı şekilde ortaya çıkar. Aura gerilemeye başlayınca, görme genellikle ilk kaybın başladığı alandan düzelmeye başlar.[74]

✓ Duysal Aura

Duysal aura genellikle görsel aurayı takiben birkaç dakika içerisinde başlar, ancak bazen de görsel aurasız ortay çıkar. Duysal aura genellikle bir uzvun veya yüzün bir kısmının seyirmesiyle başlar. Seyirme yüzün diğer ksımlarına veya uzvun

aşağısına doğru geçtiğinde, önceki yerlerde 1 saate kadar uyuşukluk kalabilir. Duysal aura aynı zamanda ağız içine ilerleyip bukkal mukozayı ve dilin yarısını etkileyebilir. Negatif semptomları takip eden(skotoma veya uyuşma) pozitif semptomların(parıltı veya seyirme) yavaş yayılması migren aurası için karakteristiktir ve iskemik olaylarla karışmaz.[74]

✓ Dil Aurası

Görsel ve duysal auradan daha az sıklıkta dil aurası veya disfazik aura görülmektedir. Dil aurası hafif kelime zorluklarından parafazik hatalı açık bir disfaziye kadar geçici tüm olayları kapsamaktadır.

✓ Motor Aura

En nadir görülen motor aurada,sıklıkla ekstremitelerde ve yüzde olmak üzere vücudun bir kısmı kuvvetini kaybeder. Motor auranın genetik temelle olan ilişkisi nedeniyle diğer aura türlerinden ayrılıp hemiplejik migren olarak ayrı sınıflandırılmıştır. [73] Motor aura hem tek hem de bir dizi halinde görülebilir fakat genellikle aynı anda görülmez.

✓ Baş Ağrısız Aura

Bazı hastalar baş ağrısıyla ilişkilendirmeden aurayı tariflemiştir. Baş ağrısız migren aurası(migren eşdeğeri ya da asefaljik migren olarak da bilinen) baş ağrısının eşlik etmediği izole aura şeklinde bildirilmiştir. Danimarkalıların yaptığı bir çalışmada hastaların %38i hem baş ağrısız aura hem de baş ağrılı migren aurası tariflemiş, sadece %4ü yalnızca baş ağrısız migren aurası olduğunu söylemiştir.[75] Baş ağrısız migren aurası trans iskemik atakla karışabilir, özellikle yaşlı hastalarda ilk defa karşılaşılan geç dönem migren eşliğinde karışabilir. Bir sonraki bölümde bu konu tanımlanmıştır.

✓ Geç Dönem Migren Eşliği

Geç dönem migren eşliği 50 yaşın üzerinde başlangıçlıdır ve baş ağrısız aura semptomları gösterir.[76,77] En sık görülen semptomu görsel auradır, onu duysal aura(parestezi) takip eder,sonrasında da konuşma bozukluğu ve motor auralar(

güçsüzlük ve paralizi) takip eder. En sık birkaç dakikada gelişen aura semptomlarının kademeliğ ilerlemesi ve bir semptomdan diğerine ilerleyen birkaç semptom görülür.

- Migren Baş Ağrısı

Migren baş ağrısı genellikle unilateral olmaz ve özellikle şiddeti artan çarpıntı veya pulsatil tarzdadır. Atağın şiddeti bir saatten birkaç saate kadar artar, hastalar genellikle bu süreçte bulantı ve kusma deneyimlemiştir. Birçok hasta atak sırasında fotofobi ya da fonofobi olduğunu belirtmiştir, bu yüzden hastalar genellikle karanlık ve sessiz odada uzanarak sakinleşmiştir. Osmofobi ve kutanöz allodini gibi ek migren semptomları atak sırasında görülebilir.[78,79]

Tedavi edilmeyen yetişkinlerde baş ağrısının en az 4 saat sürdüğü birkaç güne kadar uzadığı görülmüştür. Migren ba ağrısının uykuda gerilediği görülmüştür.

- Migren Postdrom

Spontan çarpıntı şeklindeki baş ağrısı geçmeye başlayınca, hastalar ani hareketle baş ağrısının arttığını deneyimelmiştir. Postdrom evresinde hastalar bazen sevinçli ve öforik olmasına rağmen genellikle yorgun ve bitkin hisseder.[80,81]

2.3.4. Presipite Eden ve Şiddetlendiren Faktörler

Kanıta dayalı çalışmalara göre uyku bozuklukları ve aspartam muhtmel migren tetikleyicisi olmakla birlikte, stres, menstrüasyon, görsel uyarı, nitratlar, hava değişimi, açlık ve şarap gibi faktörlerin de migreni tetiklediği gösterilmiştir.[82] Muhtemel ve olası bütün migren tetikleyicileri aspartam hariç genel olarak baş ağrısı tetikleyicileridir. Monosodyum glutamat genel baş ağrısı tetikleyicisi olarak gösterilmiştir fakat migreni tetiklediğine dair kanıtlanmamıştır. Sigara, koku, çikolata ve tiramin ise genel baş ağrılarında ve migrende kanıtlanmamıştır.1750 migrenli hastada yapılan retrospektif bir çalışmaya göre yaklaşık %75 hastada tetikleyici bir sebep bulunmuştur.[83] Azalan sıklıkta aşağıda sıralanmıştır:

- Emosyonel stres (%80)
- Kadında hormonlar(%65)
- Yemek yememe(%57)
- Hava(%53)
- Uyku bozuklukları(%50)
- Koku(%44)
- Boyun ağrısı(%38)
- Işık(%38)
- Alkol(%38)
- Sigara(%36)
- Geç uyuma(%32)
- Sıcaklık(%30)
- Yemek(%27)
- Egzersiz(%22)
- Seksüel aktivite(%5)

Uyku bozuklukları ve migren genellikle komorbiddir, ancak her iki hastalık da genel popülasyonda çok az sıklıkta görülmektedir ve ikisinin birlikte görülmesi genellikte tesadüfidir.[84,85] Yine de bu çalışma uyku bozukluğunun migreni tetiklediğini göstermektedir. Buna ek olarak düşük uyku kalitesinin migren baş ağrısı sıkılığı ve kuvvetsizlikle ilişkisi gösterilmiştir.[86] Obezite de aynı zamanda migrenin şiddetiyle ve sıklığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[87,88] Migren baş ağrılarının sıklıkla hızlı baş hareketleriyle, hapşırmayla, dışkıda zorlanmayla, sürekli hareketle ya da fiziksel çabayla kötüleştiği gösterilmiştir.

2.3.5. Kutanöz Allodini

Kutanöz allodini, normal derinin zarasız uyarıların ağrı olarak algılanmasıdır ve migrende santral ağrı yolunun sensitizasyonundan sonuçlanabilir.[89] Örnek olarak, saç taramak, kafa derisine dokunmak,traş olmak ya da kontakt lens takmak, migren sırasında ağrının allodinik semptomlarını tetikleyebilir. Ek semptomlar ise, hassasiyet veya allodinik tarafa yatmakta zorluk çekmektir.

Kutanöz allodini, migrenle birlikte sıklıkla görülür ve baş ağrısı olmadığında da görülebilir. Bir çalışmada, anketi tamamlayan 11.094 hastadan %62sinin allodinisi olduğunu belirtmiştir.[90] Migren ve allodinisi olan 157 hastada yapılan önceki bir çalışmada, allodininin en sık lokasyonu sırasıyla %85 ve %34 sadece sefalik ve sefalik artı ekstrasefalik olarak saptanmıştır.[91] Sadece ekstrasefalik allodini oranı %15tir. Skalp allodini, vakaların çoğunluğunda predominant baş ağrısı tarafında ipsilateraldir ve en yüksek başağrıları olduğundadır. Gövde allodinileri birkaç hastada görülmüştür. Allodinin en doğru sıklığı, derinin termal ve mekanik ağrı eşiği ölçümleriyle değerlendirildiğinde dahi yüksek çıkmıştır.

2.3.6. Migren Alttipleri

Migren varyantı veya migren eşdeğeri dediğimiz açıklanamayan nörolojik semptomlara tıbbi literatürde çok fazla referans olmasına rağmen bunların çoğu muhtemelen migrenle ilgili değildir. Yine de migrenin beyinsapı auralı, hemiplejik migren, retinal migren, vestibular migren, menstrüel migren ve kronik migren gibi birkaç iyi karakterize olmuş alttipi mevcuttur.

Migren komplikasyonları nadiren enfarktlar veya nöbetler (migren statusu, enfarktsız devamlı aura, migren enfarktı ve auralı migrenle tetiklenmiş nöbet) olsa da genelde uzamış semptomlarla karakterizedir. [73]

2.3.6.1. Beyinsapı Auralı Migren

Beyin sapı auralı migren başlıca semptom ve bulguları güçsüzlük dışında beyinsapına ait olan nadir bir auralı migren alt tipidir. Eskiden baziller tip olarak adlandırılan beyin sapı auralı migren kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Başlangıç yaşı genelde 7 ile 20 arasındadır. Auralar genelde vertigo, dizartri, tinnitus, diplopi, ataksi, bilinç seviyesi düşüklüğü, hipoakuzi ve bunların kombinasyonlarını içermektedir. Ataklar neredeyse her zaman 2 ya da daha fazla beyinsapı ilişkili aura semptomları içerir. Ataklar yaşla birlikte daha sık rastlanan tipik migren formlarına gelişebilir.

Bilinç seviyesindeki düşüşü bazen teşhisle ilgili zorluklara yol açabilen baş ağrısı takip edebilir. Beyinsapı auralı migren nadir görüldüğü ve bu yüzden tanı için

düşük bilinç seviyesine ek olarak başka beyinsapı semptomlarının da görülmesi gerektiği unutulmamalıdır. İkinci bir beyinsapı lokalize eden semptom yokluğunda nöbet ve kardiyojenik senkop gibi açıklanamaz bilinç kaybınının diğer sebepleri de göz önünde bulundurulmalı ve iyice araştırılmalıdır. Bazı familyal hemiplejik migren hastalarında da beyinsapı semptomları görüldüğünden beyinsapı auralı migren tanısı sadece güçsüzlüğün bulunmadığı durumlarda konulmalıdır.

2.3.6.2. Hemiplejik Migren

Hamilelik migreni diğer auralı migren tiplerinden ayıran temel özelliği motor güçsüzlüğün auranın tezahürü olarak en azından birkaç atakta görülmesidir. Hemiplejik migrenlerde aura fazında tipik olarak unilateral olan motor güçsüzlüğe ek olarak şiddetli baş ağrısı, parlak skotom, görsel alan defekti, uyuşma, parestezi, afazi, ateş, letarji, koma ve nöbet görülebilri. Hemiplejik migren sporadik veya familyal olarak görülebilir.

2.3.6.3. Retinal Migren

Retinal migren monooküler skotom veya bir saatten az süren körlüğe eşlik eden veya bunları takip eden baş ağrısıyla karakterize tekrarlayan ataklardan oluşan nadir görülen bir durumdur. Uluslararası Başağrısı Topluluğu retinal migren tanımını tercih etse de oküler migren hem retinal hem silier dolaşım dahil olduğundan daha net bir terim olarak önerilmiştir.[73] Bazen başlangıç ani olduğunda amarosis fugakstan ayırmak zor olabilir.

Geri dönüşümsüz görme kaybı retinal migrenin bir komplikasyonu olabilse de insidansı kesin değildir. En geniş güncel çalışmalardan birinde 6 yeni ve literatürden incelenen 40 vaka sonucu 20 vakada (%42) kalıcı görme kaybının neticede oluştuğu gözlenmiş.[92] Geri dönüşümsüz görme kaybının belirleyicisi ve vakalar arasında görme kaybının kalıcı bir düzeni saptanamamıştır. Böyle büyük komplikasyonlu vakalar raporlanmaya daha uygun olmasına rağmen kalıcı görme kaybı bu verilere göre daha nadir görülmektedir. Yazarlar retinal migren sonucu oluşan kalıcı görme kaybının migren enfarktlarının bir tipi olduğunu öne

sürmüş ve bu durumdaki hastalarda antiepileptik veya trisiklik antidepresanla birlikte profilaktik migren tedavisi önermişlerdir.[92]

2.3.6.4. Kronik Migren

Kronik migren ayda en az 8 gün migren özellikle olmak kaydıyla 3 aydan ve ayda 15 günden fazla süren baş ağrısı olarak tanımlanır.[73] Bu kadar sık ve sürekli baş ağrısı olan hastalarda her bir atağı birbirinden ayırt etmek çok zor olduğundan güncel sınıflandırma kronik migreni ayrı bir alt form olarak ele alır. Ayrıca baş ağrısının karakteri günden güne hatta gün içinde bile değişebilir.

2.3.6.5. Vestibular Migren

Vestibüler migren, migren veya diğer migren kliniği(fotofobi, fonofobi, görsel aura vb) öykülerine sahip hastalarda görülen episodik vertigoyu tanımlamak için kullanılır. Baş ağrısının vertigo ile ilişkisi ayrı ayrı her hastada bile değişkendir. Vestibüler migren için doğrulayıcı bir test yoktur. Çoğu hastada özellikle Meniere hastalığı ve yapısal ve vasküler beyin sapı hastalıkları olmak üzere diğer bozukluklar dışlanmalıdır.

2.3.6.6. Menstrüel Migren

Menstrüasyon ilişkili migren veya katamenyal migren olarak da bilinen menstrüel migren genelde menstrüal kanama öncesi 2. günden sonrası 3. güne kadar olan süreyi kapsayan zamanla yakın ilişkisi olan migren ağrısını tanımlar.[73] Menstrüel migreni olan kadınlar ayın başka zamanlarında da migren ağrısı yaşayabilirler.

2.3.7. Migren Komplikasyonları

Migren komplikasyonları uzamış semptomların veya nadiren de olsa enfarkt veya nöbetlerin eşlik ettiği ataklarla karakterizedir. Uzamış semptomlar günler veya haftalar süren baş ağrıları olabilir veya bazı vakalarda kalıcı nörolojik defisitler görülebilir.

- Migren Statusu: 72 saatten daha uzun süren güçten düşüren migren atağıdır.
- Enfarktsız Kalıcı Aura: 1 hafta veya daha fazla süren nörogörüntülenemede enfarkt kanıtı olmaksızın görülen aura semptomlarıdır.
- Migren Enfarktı: 1 veya daha fazla aura semptomu 1 saatten fazla süren ve nörogörüntülemede ilgili beyin sahasında enfarkt görülen auralı migren hastalarının atakları olarak tanımlanır.
- Auralı Migren Nöbeti: Auralı migren tarafından tetiklenmiş nöbetlerdir.

2.3.8. Tanı

Migren tanısı kliniktir ve uyumlu öykü, fizik muayene ve aşağıdaki tanı kriterlerine dayanır. Migrene spesifik bir tanı testi yoktur.

Migren ve tansiyona bağlı baş ağrısının özellikleri çakışsa da bulantı, fotofobi, fonofobi ve fiziksel aktiviteyle ağrı artışı migrene daha özgü klinik semptomlardır.[93] Ayrıca yemek yemek migren ağrısını gerilim tipi baş ağrısından daha çok tetikler.

2.3.8.1. Tanı Kriterleri

Uluslararası Baş Ağrısı Bozukları Sınıflaması 3. baskıda (ICHD-3) migren tanı kriterlerini şöyle belirtiyor;

Aurasız migren için ICHD-3 kriterleri:

a. b'den d'ye kadar kriterleri karşılayan en az 5 atak
b. 4-72 saat sürem baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş ya da başarız tedavi uygulanmış)
c. Aşağıdaki en az 2 kritere sahip baş ağrısı
   - Unilateral lokasyon
   - Pulsatil nitelik
   - Orta veya şiddetli ağrı yoğunluğu

- Rutin fiziksel aktiviteyle ağrı artışı veya bu sebepten ağrıdan kaçınma (yürüme, merdiven çıkma vb)

a. Baş ağrısı esnasında aşağıdakilerden en az 1inin yaşanması:
   - Bulantı, kusma veya her ikisi
   - Fotofobi ve fonofobi

b. Başka bir ICHD-3 tanısıyla daha iyi açıklanamaması

Auralı migren için ICHD-3 kriterleri:

a. b ve c kriterlerini karşılayan en az 2 atak
b. Aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü aura semptomlarından 1 veya daha fazlası:
   - Görsel
   - Duyusal
   - Konuşma ve veya dil
   - Motor
   - Beyinsapı
   - Retinal

c. Aşağıdakilerden en az 2 kriter :
   - En az 1 aura semptomunun 5 dakika veya daha fazla sürmesi ve/veya 2 veya daha fazla semptomun sırayla oluşması
   - Her bir aura semptomunun 5-60 dakika sürmesi
   - En az 1 aura semptomunun unilateral olması
   - Auraya eşlik eden veya 60 dakika içinde onu takip eden baş ağrısının olması

d. Başka bir ICHD-3 tanısıyla daha iyi açıklanamaması ve trans iskemik atağın dışlanmış olması

Tipik auralı migren için ICHD-3 kriterleri:

a. b'den d'ye kadar kriterleri karşılayan en az 2 atak

b. Her biri tamemen geri dönüşümlü görsel, duyusal ve/veya konuşma/dilsel semptomlar içeren ama motor, beyinsapı veya retinal semptomlar içermeyen aura

c. Aşağıdakilerden en az 2 kriter:

- En az 1 aura semptomunun 5 dakika veya daha fazla sürmesi ve/veya 2 veya daha fazla semptomun sırayla oluşması
- Her bir aura semptomunun 5-60 dakika sürmesi
- En az 1 aura semptomunun unilateral olması
- Auraya eşlik eden veya 60 dakika içinde onu takip eden baş ağrısının olması

d. Başka bir ICHD-3 tanısıyla daha iyi açıklanamaması ve trans iskemik atağın dışlanmış olması.

Aura motor zayıflık içerdiği zaman, bozukluk hemiplejik migren olarak adlandırılır. Aura semptomları beyin sapından köken aldığında bozukluk beyinsapı auralı migren olarak adlandırılır. Aura monooküler görsel fenomen(klinik olarak dokümante edilmiş görme alanı incelemesi veya hastanın çizimiyle monooküler alan defekti) içerdiğinde bozukluk retinal migren adını alır.[73]

2.3.8.2. Tanısal Testler

Migrenli çoğu hastada nörogörüntüleme gerekli değildir. Amerikan Nöroloji Akademisinin kanıt odaklı yönergeleri akut baş ağrısı olmayan aşağıdaki hastalarda nörogörüntüleme yapılmasını önerir;[94]

- Nörolojik muayenesinde açıklanamayan anormal bulguları olan hastalar
- Atipik baş ağrısı olan hastalar ya da migren tanımını veya diğer primer baş ağrısı tanımını tam karşılamayan hastalar (ya da ek risk faktörü olan hastalar; immun yetmezlik gibi)

Şiddetli olan ve ani gelişen baş ağrısında da subaraknoid kanama şüphesiyle nörogörüntüleme yapılmalıdır.

Nörogörüntülemenin gerekli olduğu klinik durumlar ;

- İlk ve en kötü başağrısı
- Sıklığı, şiddeti, düzeninde önemli değişiklik olan başağrısı
- Yeni ya da açıklanamayan nörolojik semptom ve bulgular
- Sürekli aynı tarafta olan başağrısı
- Tedaviye cevap vermeyen başağrısı
- 50 yaşından sonra yeni başlayan ağrılar
- Kanser ya da hıv hastalarında yeni başlayan baş ağrısı
- Ateş, ense sertliği, papilödem, bilinç bulanıklığı, kişilik değişikliği gibi ilgili semptom ve bulgular.[95]

Beyin tomografisi taraması çoğu hastada yeterlidir. Bos kaçağından şüphelenildiğinde ya da posterior fossa lezyonunda manyetik rezonans görüntüleme endikasyonu vardır. Ayırıcı tanıda arteriyel ya da venöz lezyonlar düşünüldüğünde sırasıyla manyetik rezonans angiografi ve manyetik rezonans venografi endikedir. Migren şüphesinde diğer tanısal testler gerekli değildir.[96]

2.3.9. Tedavi

Migren tipi baş ağrısı olan hastalarda tedavi yaklaşımımızdaki esas amaç öncelikle migren ile yaşamayı kabullenmeleri ve hastaların migren nedeniyle yaşadıkları baş ağrısı şikayetlerini azaltmaya yönelik olmalıdır. Migren ataklarının şiddetli ve zor olamlarına rağmen hastalara aslında bu durumun normalde zararsız bir hastalık ve tehlike arzetmeyen bir durum olduğu ifade etmeli ve onların akıllarına gelen tümör, beyin kanaması vb. hastalıklar gibi bir durum olmadığı konusunda bilinçlendirilip rahatlatılmalıdır. Migreni provake edecek faktörler konusunda hastalara bilgi verilmeli ve bu faktörler uzak durmaları konusunda yardımcı olunmalıdır. Menstürasyon ve barometrik basınç farklılıkları gibi durumlar vardır ki bunlardan kaçınmak da pek mümkün olmamaktadır.

Migren tipi baş ağrısı olan hastalar gündelik yaşamlarındaki küçük değişikliklere bile hassas olduklarından dolayı uyku ve beslenme düzenleri ideal şartlarda olmalıdır. Migren hastaları bu belirttiğimiz konular hususunda genellikle çok titiz ve mükemmeliyetçi olmalarından dolayı lüzumu halinde rehabilite edilmeli ve medikal tedavi uygulanmalıdır. Hastalar sıkıntılı bir ruh halinden çıktıktan,

psikolojik olarak rahatlama dönemine girdiklerinde dahi migren tipi baş ağrısını yaşayabilirler. Hastaların 1 günlük de olsa tutulup takip edilmesi hastanın migren atağını ne gibi faktörlerin tetiklediği konusunda aydınlatıcı olabilir.[97]

2.3.9.1. Spesifik Olmayan Akut Atak Tedavisi

1990'lı yılların başlarına kadar migren tipi baş ağrısı şikayeti olan hastaların akut atak tedavisinde nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, antiemetikler, ergotamin türevi ilaçlar ve narkotik grubu ilaçlar kullanılırken, bu dönemde ortaya çıkan triptaminlerin kullanıma girmesi ile birlikte erken dönemde kullanılması ile migrenin akut atak tedavisinde anlamlı derecede fayda sağlamıştır. Deksametozonun da migren tipi baş ağrılarında kullanımıyla alakalı bilimsel araştırmalar da mevcuttur.

Tüm bunlara rağmen migren rahatsızlığı olan hastaların sık doktor kontrolünde olması, ilaç tedavisindeki karmaşıklıkların giderilmesi ve kullanılan ilaçların etkileşimlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

- Ağrı kesici ve NSAİ ilaçlar: Bu ilaç grupları migren tipi baş ağrısı olan hastaların akut atak tedavisinde öncelikle tercih edildiği yüksek doz kullanılan ilaç grubudur. Aspirin, parasetamol, diklofenak, flurbiprofen, ibuprofen, naproksen, piroksikam, tolfenamik asit gibi nonsteroid antiinflamatuar ilaçlarla yapılan çalışmalarda, nonsteroid antiinflamatuar ilaçların akut atak tedavisinde plaseboya göre daha anlamlı ve iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir.[98]
- Antiemetikler: Migren tipi baş ağrılarında bilindiği üzere gastrointestinal etkiler bakımında bulantı ve kusma en çok eşlik eden semptomlardandır. Çoğu insanda migrenin neden olduğu mevcut semptomları kontrol edebilmek için oral yoldan ilaç kullanımı güçlük oluşturmaktadır. Oral yoldan verilen ve/veya alınan ilaçlarının biyoyararlanımını artırmak için mideden geçişi hızlandıran metoklopramid ve domperidon gibi ilaçlarla da yapılan çalışmalar mevcuttur. Klorpromazin, proklorperazin de tek ajanla tedavide başarıyla kullanılmıştır.[99]

2.3.9.2. Spesifik Akut Tedaviler

Migren tipi baş ağrısı olan hastalarda eğer hastanın ağrı atakları 30 gün içerisinde iki defa ve daha fazla tekrarlıyorsa ya da atak esnasında verilen basit ağrı kesicilere istenilen rahatlamaya ulaşılamıyorsa triptanlara geçiş yapmak daha uygun bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Lüzumu halinde atak tedavisinde kullanımından iki saat sonra uygun dozda tekrarı verilebilir. Yapılan çalışmalarda da erken dönemde kullanılan triptanların atak tedavisinde ağrıyı anlamlı ölçüde azalttığı da bildirilmiştir. Şayet hastaya iki-üç defa verilmesine rağmen istenen rahatlama elde edilemiyorsa verilen triptan bir diğeriyle değiştirilmelidir.

- Triptanlar: Bu ilaç grubu 5-hidroksitriptamin1(5-ht1) reseptör agonisti olarak bilinmektedir. Bu ilaçlar nörolojik inflamasyonun hem merkezi sinir sistemi üzerinde, hem de trigeminal sinir üzerinde reseptöre bağlı nöronal yol üzerinden bloke edilmesiyla migren tipi baş ağrılarının tedavisinde yer almaktadırlar.

Hastanın şikayetleri oluşmadan önce ve auralı dönemde alındıklarında etki göstermemektedirler. Bu grup ilçlarda en başta kullanılan ilaç sumatriptandır. Yapılan birçok çalışmada sumatriptanın 6 mglık subkutan uygulanan dozunun plaseboya göre daha üstün olduğu ve ağrıyı yaklaşık 1 saat içerisinde rahatlattığı bildirilmiştir.

Oral yoldan alınan sumatriptanların antinosiseptik yolaklar üzerine etki ederek bu yolakları arttırdığı düşünülmektedir.[72,100]

Amerikan Nöroloji Akademisi önleyici tedavi olarak aşağıdaki endikasyonları önermektedir:

- Baş ağrısın frekansının yüksek olması,
- akut atak tedavisine rağmen hastanın aktivitelerini kısıtlayan tekrarlayıcı migren varlığı,
- Yüksek maliyet,
- Hastanın seçimi,
- Kalıcı nörolojik hasara sebep olabilecek hemiplejik migren varlığı,

- Baziler migren,
- Süresi uzayan auralı migren çeşitlerinin varlığı olmalıdır.[98]

Türkiye'de olan triptanlar zolmitriptan, eletriptan, naratriptan, frovatriptan ve rizatriptandır. Bunlar dışında yurtdışında da almotriptan da mevcuttur. Triptanların vazokonstrükte edici etkileri mevcuttur ve bu yüzden serebrovasküler, periferik damar hastalığı olanlar, kontrolsüz hipertansiyonu olanlar, gebeler ve laktasyon döneminde olanlarda kullanılması uygun değildir.

- Ergo türevleri: Bu gruptaki ilaçlar triptanların üretilmesiyle eski önemini yitirmişlerdir, ancak bazı hastalarda halen daha iyi sonuçlar vermektedir. Tekrarlayan baş ağrısı ve zehirlenme belirtilerini önlemek amacıyla uygun doz ve sürede kullanılmalıdır. Kullanımına bağlı kontrendike olduğu durumlar triptan grubu ilaçlardan daha sıkıntılıdır. Tfelt-Hansen ve arkadaşlarının oluşturdukları bir derlemede, 10 tane ergo türevi ilaç ve plaseboyu karşılaştıran çalışmada 7 tansinin ergo türvi ilaçları daha üstün, 3 tanesinde ise plasebo ilaçların etkinliğinin daha üstün olduğunu bildirmişerdir.[101]

2.3.9.3. Profilaktik Tedavi

Migren tipi baş ağrısı olan hastalarda migren ataklarının frekansına, ne kadar sürdüğüne ve bıraktığı veya bırakacağı sekellere göre profilaktik tedavi düzenlenmelidir. Eğer hastanın migren atağı 7 günde 2 günden daha fazla atak tedavisi ihtiyacı doğuruyorsa önleyici tedaviye başlanması gerekmektedir.

Migren tipi baş ağrısı olan hastalarda profilaktik amaçla kullanılan ilaçlar;

- Antikonvülzanlar: Migren tipi baş ağrısı olan hastalarda beraberinde epilepsi, bipolar bozukluk, anksiyete ve kiloyla alakalı sıkıntıları varsa tercih edilebilir ilaç grubudur. Ancak karaciğerinde herhangi bir rahatsızlığı oanlar, kanama bozuklukları olanlar, böbrek taşı olanlar ve obezite problemi olan hastalarda tercih edilirken özenli davranılmalıdır.[72]

- Beta Blokerler: Tansiyon yüksekliği olan, anjinası olan ve anksiyetesi olan hasta gruplarında başarılı bir tedavi seçimidir. Ancak nefes darlığı, depresyon, bradikardi, tansiyon düşüklüğü, tip 1 diyabet, Reynaud hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, süresi uzayan aura varlığında ve atletlere profilaktik tedavi olarak tercih edilecek olunduğu zaman uyanık olunmalıdır. Migren tedavisi için yapılan değerlendirmelerin çoğunda hastalardaki ağrı şikayetlerini %60-80 gibi bir oranda yarı yarıya azalttığı bildirilmiştir. Bu gruptaki ilaçlar arasında en çok tercih edilen ilaç propranololdur ve kullanım dozu da 120 mg ile 240 mg arasında etkinliklerini göstermektedir.
- Antidepresanlar: Migreni olan hastalarda gerilim tipi baş ağrısı, depresif bozukluklar ve anksiyete gibi durumların eşlik etmesi ve uygulanan rutin tedavi protokollerine rağmen istenen cevap alınamayan hasta gruplarında öncelik verilebilecek ilaç grubudur. Özellikle de amitriptilin öncelik verilen ve en yaygın kullanılan ilaçtır ve antidepresan etkilerinin yanında ağrı kesici etkisi de iyi olan ilaçlardandır.[102]
- Kalsiyum kanal blokerleri: Bu ilaç grubu bete bloker tedavi verilmelerine rağmen direnç gösteren hasta gruplarında düşünülmelidir. Tedavi olarak verilmesindeki amaç kafa içi damarsal yapılarda ortaya çıkardığı vazokonstrüktör etkiler üzerinden olmaktadır.[102] Kalsiyum kanal blokeri olan flunarizin ile alakalı olarak en çok kanıt ve en iyi sonuçları ortaya koyması önem arzetmektedir, ayrıca yapılan çalışmalara bakıldığı zaman etkinliği ile ilgili anlamlı üstün olduğu bildirilmiş ancak propranolol ile mukayese edildiğinde aralarında pek ciddi bir fark gösterilememiştir.[98]
- Serotonin antagonistleri: Migren tedavisinde ilk tercih edilen ajanlardan olan metiserjid yarı sentetik ergo türevi bir ajan olup, aynı zamanda tedavide anlamlı etkinlikleri olduğu bildirilen ilaçlardandır. Normal kullanım süresinin aşılması durumunda retroperitoneal, endokardiyal, retroplevral fibrozis gibi komplikasyonlara neden olabileceği bildirilmiştir.
- Botulinum Toksini tip A: Migren ve gerilim tip baş ağrısı olan hastalarda boyun kaslarında gerilme olduğu durumlarında tercih edilebilmektedir. Bu özelliğinden tesadüf olarak farkedilmiş ve faydalanılmaktadır. Öncesinde

birçok defa medikal tedavi uygulanmış ve rahatlama sağlanamamış hasta gruplarında birkaç defa denendikten sonra hastaların çoğunda kaydadeğer rahatlamalar sağlanmıştır.

- NSAİİ'ler
- Lityum.

Profilaktik tedavide tercih edilen ilaçların fizyolojik mekanizmaları tam anlamıyla aydınlatılamamıştır, ancak nörolojik olarak aşırı uyarılmayı bastırdıkları düşünülmektedir.

Bu grupta sayılacak diğer ilaçlar da aşağıdaki gibidir:

- Metoprolol,
- Timolol,
- Nadolol,
- Atenolol.

Divalproeks sodyum ve valproatın migren tedavilerinde kullanılması ile alakalı olarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir, ancak tedavide eğer bu ilaçlar tercih ediliyorsa titrasyona göre ilacın uygun doz ayarı yapılması gerekmektedir.[103] Yine topiramat da antikonvülzan ilaçlar arasında migren tedavisinde gittikçe artan kullanım alanına giren yeni ilaçlardandır.[104]

Ayrıca migren tipi baş ağrısı olan hastalarda kullanılabilecak diğer ajanlar da;

- Zonisamid,
- Gabapentin,
- Levetirasetam,
- Lamotrigin.

Bir başka seratonin antagonisti ilaç olan pitozifenin de bunlara benzer etkileri olmakla birlikte, hastada sedatize edici ve kilo aldırıcı yan etkilerinden dolayı rutinde kullanımını kısıtlamaktadır. [98] Çocukluk çağında migren tedavisinde de kullanılan siproheptadin aynı zamanda bir antihistaminiktir.[102]

2.4. Yetişkinlerde Küme Tipi Baş Ağrısı

Küme tipi baş ağrısı, idiyopatik birçok baş ağrısından, trigeminal otonomik sefaljilerden biridir ve her zaman tek taraflı, sıklıkla da tipik otonomik semptomların eşlik ettiği ataklarla seyretmektedir.[105] Benzer hastalıkların başında gelmektedir. Trigeminal otonomik sefaljilerin konsepti; klinisyenlerin primer nörovasküler baş ağrıları, bu baş ağrılarının önlenmesi veya tedavi edilmesi konusunda rasyonel yaklaşımlarda bulunmalarını kolaylaştırmaktadır.

2.4.1. Patofizyoloji

Küme tipi baş ağrılarının patofizyolojisi kompleks olmakla beraber tamamen anlaşılmış değildir. En çok kabul gören teori, primer küme tipi baş ağrısının hipotalamik aktivasyonunun trigeminal otonomik refleksin sekonder aktivasyonu aracılığıyla; muhtemelen de trigeminal-hipotalamik yolak aracılığıyla gerçekleştiğidir. Diğer bir teori ise, kavernöz sinüs duvarlarının inflamasyonu sonucu venöz akımın bozulması ve böylece intrakranial internal karotid arter ve dallarının sempatik fiberlerinin etkilenmesi sonucu geliştiğini savunan teoridir.

2.4.2. Epidemiyoloji

Küme tipi baş ağrılarının görülme sıklığı %1'den daha azdır ve sıklıkla erkeklerde daha sık karşımıza çıkmaktadır.[106] 16 toplum kökenli epidemiyolojik bir metaanalizde, şu değerler bildirilmiştir[5];

- Tüm yaşlardaki yetişkinlerde küme tipi baş ağrısının prevalansı 100.000'de 124' tür veya yaklaşık olarak %0,1'dir.
- Bir yıllık prevalansı 100.000'de 53'tür.
- Erkeklerin kadınlara oranı 4.3:1'dir.

Özellikle baş ağrısı başlangıcı 1960'lı yıllar ve 1970' li yıllara dayanan erkek hastaların küme tipi baş ağrısı konusundaki üstünlüklerinin azaldığını gösteren bazı kanıtlar da bulunmaktadır.[107] Bu durumun muhtemel sebebi; bu sendromun patofizyolojisinin anlaşılmasındaki gelişmeler ve daha sık teşhislere sebebiyet veren

yüksek kabul oranı ve farkındalıktır. Bununla birlikte, bu bulgu diğer bazı çalışmalarda da onaylanmış durumda değildir. [108]

Bazı çalışmalar, küme tipi baş ağrısı olan hastalarda, kafa travmalarında yüksek bir insidan oranını bildirmiştir. Örnek olarak, 374 hastadan oluşan bir çalışmada %15 oranında hastanın, küme tipi baş ağrısı öncesinde kafa travması hikayesinin olduğunu göstermiştir. Buna rağmen, böyle bir bağlantı sebep-etki ilişkisini kurmakta yeterli görülmemiştir. Ek olarak, kafa travmaları ve küme tipi baş ağrıları başlangıcı arasındaki ortalama zaman 10 yıl olmakla birlikte, sebebiyet verici bir etken olmak için çok uzundur.

2.4.2.1. Genetik

1990' dan önce, küme tipi baş ağrıları genetik olarak aktarılan hastalıklardan sayılıyordu. Bununla beraber, ileride bahsedeceğimiz gözlemlerde, genetik faktörleri değerlendirmesinin, etiyolojinin aydınlatılmasındaki öneminde değinilecektir:

- Monozigotik ikizlerin her ikisinde de küme tipi baş ağrısı olduğu gösterilmiştir.[109]
- Epidemiyolojik çalışmalar, küme tipi baş ağrısı olan hastaların ailelerinde %5-20 oranında küme tipi baş ağrısı hikayesi olduğunu göstermiştir.[99] Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, birinci derece akrabalarda küme tipi baş ağrısı görülme sıklığı 14-39 kat artabilmaktedir; ikinci derece akrabalarda ise bu oran 2-8 kat kadar olabilmektedir.

Aile içinde artan risk, en azından bazı ailelerde, küme tipi baş ağrılarının genetik komponentlerinin bulunduğunu kanıtlamaktadır. Yapılan bir çalışmanın kompleks ayrım analiz sonuçları, diğerlerinde otozomal resesif veya multifaktöriyel kalıtım konusunda deliller olmasa da, bazı ailelerde otozomal dominant bir genin küme tipi baş ağrılarının kalıtımında rol oynayabileceğini öne sürmüştür.

Bir başka mesele de, küme tipi baş ağrısı olan hastaların %85'inin kronik sigara tüketicileri olduğudur. Sigarayı bırakmanın hastalık üzerinde bir etki gösterdiği belirtilmemiştir. Ancak sigara içmek küme tipi baş ağrılarının gelişmesi konusunda bir risk faktörü, muhtemelen de genetik yatkınlık zeminde

olabilmektedir.[101] Yapılan klinik bir çalışmada 1979-1981 ve 1990-1991 yılları arasında Minesota-Olmsted'de küme tipi baş ağrılarının insidansında belirgin bir düşüş olduğu ve aynı zaman dilimlerinde sigara içme insidansında da anlamlı bir düşüş olduğu belirtilmiştir.[110]

2.4.3. Klinik Belirtileri ve Alt Tipleri

Küme tipi baş ağrıları; otonomik fenomenlerin ve\veya huzursızluğun, ajitasyonun eşlik ettiği şiddetli orbital, suborbital ataklarla veya temporal acıyla karakterizedir(2). Stereotipik ataklar günde 8 defaya kadar çıkabilir ve çoğunlukla kısa sürelidir. Tek taraflı başlar ve semptomlar o atak boyunca başın hep aynı tarafında varlıklarını sürdürürler. Bununla beraber, vakaların %15'inde, bir başka atakta başın diğer tarafı tutulabilir, bu da side-shift olarak bilinmektedir.[111]

Migren hastalarının aksine, küme tipi baş ağrısı olan hastalar, sürekli hareket edecek veya oturup ileri-geri sallanacak kadar kendilerini huzursuz hissedebilmektedirler. Ataklar o kadar şiddetlidir ki, hastalık tanı koyulup tedavi edilmediği sürece intihara teşebbüs dahi edebilirler.[103]

2.4.3.1. Otonomik Semptomlar

Ptozis, myozis, lakrimasyon, konjonktival enjeksiyon, rinore ve nazal konjesyon gibi küme tipi baş ağrıları ile ilişkili tek taraflı otonomik semptomlar, ağrı atağıyla birlikte ve ağrıyla aynı tarafta görülebilmektedir. Bu semptomlar hem parasempatik hiperaktivitenin hem de sempatik bozulmanın belirtileridir. Bazı hastalarda, sempatik paralizinin bulguları(ptozis, myozis vb.) süresiz olarak devam eder ve ataklar sırasında da yoğunlaşır.[104] Terleme ve kutanöz kan akımı da aynı tarafta, özellikle sempatik kaybın olduğu alanlarda artar.

Hastaların %3'ünde otonomik semptomlar karşımıza çıkmaktadır. nadir vakalarda sempatik bozukluklar ilk önce etkilenen tarafta varlığını sürdürürken, sonraki ağrılı atak karşı tarafta olabilir.

2.4.3.2. Günlük Periyodisite

Küme tipi baş ağrılarının bir başka önem arzeden noktası da görece daha kısa olan (15-180 dk.) atakların sirkadien ritmidir. Küme tipi baş ağrılarını epizodik formunda ataklar, gerileme dönemlerinin olduğu haftalardan sonraki günlerde görülür. Kronik formdaysa ataklar belirli gerileme periyotları olmaksızın karşımıza çıkabilmektedir. Ortalama olarak küme tipi baş ağrısı periyotları, 12 aya kadar uzayabilen gerileme dönemleri sonrası 6-12 hafta kadar sürebilmektedir.

Epizodik form, hastaların %80-90'ında karşılaşılan, yani en sık görülen formudur. Atak-kriz ve gerileme periyotlarından oluşmaktadır. Krizde, hastalar gün içerisinde 8 defaya kadar çıkabilen atakları tecrübe ederler ve krizle 7 günden 12 aya hadar uzayabilmektedir. Eğer kriz durumu yoksa hastalar asemptomatiktir.[103]

Kronik formda ise gerileme periyotları olmaz ve tanı bir yıl boyunca gerileme olmaksızın veya 1 aydan kısa süren bir gerileme dönemi sonrası konur. Kronik küme tipi baş ağrıları de novo(primer kronik küme baş ağrısı) olarak da ortaya çıkabilir, epizodik(sekonder kronik küme) formdan da evrilebilir.

2.4.4. Tanı

Tipik formda iken küme tipi baş ağrısı atlanmamaktadır. Tanı özellikle hastalıkla uyumlu bir anamnez ve tanısal kriterler doğrultusunda klinik temeller ile konulur.[105]

Herhangi bir enstrumental, deneysel yöntem idiopatik kökenli küme tipi baş ağrısı tanısını koymak için belirleyici, kesinleştirici veya ayırt edici değildir. Yine de nörolojik bir görüntüleme ile küme tipi baş ağrıları olan hastalardan intrakranial lezyon ekartasyonları gerekebilmektedir.

2.4.4.1. Diagnostik özellikler

ICHD-3 esas alınarak aşağıda belirteceğimiz tanısal kriterlerin tamamının karşılanması ile tanı mümkündür;

- En az 5 atak,

- Tedavi edilmediği sürece 5 dakika ile 180 dakika arasında değişkenlik gösteren ve şiddetli veya çok şiddetli tek taraflı orbital, suborbital ve\veya temporal ağrılar,
- Aşağıdakilerden biri veya her ikisi
  - Baş ağrısıyla aynı taraflı, aşağıdakilerden en az bir tanesi
    - ✓ Konjonktival enjeksiyon ve\veya lakrimasyon
    - ✓ Nazal konjesyon
    - ✓ Göz kapağında ödem
    - ✓ Alın ve yüzde kızarıklık
    - ✓ Kulakta dolgunluk hissi
    - ✓ Miyozis ve\veya ptozis
  - Huzursuz veya ajite bir hal
    - Hastalığın aktif döneminde, günde 8 defaya kadar çıkan ve zamanın yarısından çoğunu işgal eden ataklar,
    - Başka herhangi bir ICHD-3 hastalığının tanısı tarafından tanımlanmama.

Epizodik küme tipi baş ağrısı tanısı için aşağıdakilerden ikisi de gerekmektedir;

- Ataklar yukarda ifade ettiğimiz küme tipi baş ağrısı tanı kriterlerini karşılamalı ve krizler eşlik etmeli,
- 1 ay veya daha fazla süren gerileme periyotlarının eşlik ettiği ve tedavi edilmediği sürece 7 günden 12 aya kadar uzayabilen en az iki küme periyodu.

Kronik küme tipi baş ağrısı tanısı için ise aşağıdaki kriterler gerekmektedir;

- Küme tipi baş ağrısı kriterleri karşılanmalı,
- Gerileme periyodu olmaksızın veya gerileme periyotları 1 ayı geçmeksizin, en az 1 yıl süren atakların olması.[105]

2.4.4.2. Görüntüleme

Atipik veya tipik küme tipi baş ağrıları olan hastaların bazılarında yapısal beyin lezyonları saptanabilmektedir. Böylece tipik semptomların eşlik ettiği muhtemel küme tipi baş ağrılı hastalarda kontrastlı veya kontrastsız bilgisayarlı tomografi birlikteliğinde ya da yokluğunda manyetik rezonans görüntülemesine ekartasyon amacıyla başvurulabilir. Nörolojik muayenesinde anormallik olan veya hipofizier anomalileri düşündüren hastalarda bu belirttiğimiz görüntüleme yöntemleri önerilmektedir.

2.4.4.3. Labaratuvar Çalışmaları

Elektrofizyolojik testler veya BOS incelemeleri gereksiz olarak görülmektedir.

2.4.4.4. Ayırıcı Tanı

Küme tipi baş ağrısı şikayeti olan hastaların ayırıcı tanısında tek taraflı tutulum yapan kısa ancak sık ataklarla seyreden diğer hastalıklar düşünülmelidir.

- Paroksizmal hemikrania; Bu rahatsızlık kadınlarda karşımıza daha fazla çıkmakla birlikte daha nadir görülmektedir. Tüm trigeminal otonomik sefaljilerin %3-6'sını oluşturduğu tahmin edilmektedir. baş ağrısı şikayetleri 20 yaş ile 40 yaş arasında ortaya çıkmaktadır.

Paroksizmal ataklar, ağrının karakteri, lokalizyonu ve otonomik semptomların varlığı açısından küme tipi baş ağrıları ile benzerlikler göstermektedirler. Bununla birlikte, paroksizmal hemiktanianın atakları daha kısa sürmektedir(2-30 dakika arasında) ve küme tipi baş ağrısı ataklarından daha sıktır(günde ortalama 5 atak). Ek olarak, otonomik semptomlar küme tipi baş ağrılarına göre daha az şiddetlidir. Paroksizmal hemikrania hastalarının %80'i kronik formdan muzdariptir, geriye kalanlar ise epizodik formdan muzdariptirler. Paroksizmal hemikranianın en önemli tanısal kriteri indometazine cevap vermesidir. İlaç başladıktan sonra yaklaşık 1 hafta içinda ataklar kaybolur ve etkisi uzun süreli olarak devamlılık gösterir.

- Kısa süren, tek taraflı, nevraljiform baş ağrısı ataklarına eşlik eden konjonktival enjeksiyon ve göz sulanması(SUNCT sendromu) ; SUNCT sendromunda hastalığın adı hastalığın komponentlerini açıklayıcı niteliktedir. Görülme sıklığı net olarak belirlenemese de sık görülmeyen, nadir görülen bir hastalıktır. SUNA sendromunun alk sınıfında değerlendirilebilmektedir. SUNCT, nevraljik ağrıların çok şiddetle eşlik ettiği çok kısa (5-240 saniye) ataklarla karakterizedir. Günlük 3 ataktan 200 atağa kadar görülen ama ortalama 60 atak görülen ve hemen hemen her zaman unilateral karakterde görülmektedir. Dokunma, konuşma ve çiğneme ile ataklar provake olabilmektedir. Ataklar tetiklendiği zaman çok kalıcı olmamaktadırlar. Otonomik semptomlar lakrimasyon ve konjontival enjeksiyonla sınırlıdır. Hem SUNCT'ın hem de SUNA'nın epizodik ve kronik formu mevcuttur.
- Trigeminal nevralji; Küme tipi baş ağrılarının ve SUNCT'ın ayırıcı tanısında önemli yere sahip ayırıcı tanılardan bir tanesidir. Küme tipi baş ağrılarının ve SUNCT'ın aksine tetiklenen atakların net bir refrakter periyodu vardır.[112] Bazı hastalarda hem küme tipi baş ağrıları hem de trigeminal nevralji aynı anda karşımıza çıkabilir ki bu durum kümetik sendromu olarak bilinir. Baş ağrılarının giderilmesi için bu hastaların her iki hastalık yönünden tedavi edilmeleri gerekmektedir.
- Primer saplanıcı baş ağrısı; Genelde trigeminal sinirin ilk dal verdiği dar bölgede kafa derisine lokalize olan, geçici, keskin ağrılarla karakterizedir. Ataklar 1 saniye ile 10 saniye arasında sürer ve düzensiz intervaller ile karşımıza çıkar. Küme tipi baş ağrısının aksine otonomik semptomlar ortaya çıkmaz.
- Sekonder Küme Tipi Baş Ağrısı; Neden olan mekanizma tam olarak bilinmese de intrakranial lezyonların küme tipi baş ağrısına sebebiyet verdiği görülmüştür. Genelde bu lezyonlar;
  - ✓ Büyük intrakranial arter anevrizmaları,
  - ✓ Menenjiomlar,
  - ✓ Beyin AV malformasyonları,
  - ✓ Hipofizier makroadenomlar,

- ✓ Rekürren nazofarengeal karsinomlar,
- ✓ Maksiller sinüste metal yabancı cisimler,
- ✓ Sfenoid sinüste asperjiom,
- ✓ Benign posterior fossa tümörleri,
- ✓ Kavernöz hemanjiomlar.
- ✓ Her vakada, bu lezyonların tedavisinden sonra hastaların şikayetleri gerilemiştir. Genelde bu lezyonlara bağlı semptomlar da atipik vasıftadır.

- İntrakranial lezyonlara bağlı baş ağrıları

Küme tipi baş ağrıları, paroksizmal hemikrania, SUNCT ve SUNA sendromları idiopatik baş ağrıları olarak adlandırılan grubun hastalıklarıdır. Bu trigeminal otonomik sefaljiler, trigeminovasküler nonspesifik yolakların aktivasyonunu ve refleks kranial otonomik aktivasyonu içeren hastalıklardır. Bunların ortak özellikleri; Çoğunlukla lateralize olan baş ağrıları ve baş ağrısına ipsilateral eşlik eden otonomik semptomlardır. Trigeminal otonomik sefaljiler atak süresi, sıklığı, ritmi ve otonomik semptomların veya ağrının şiddeti açısından farklılık gösterirler. Ayrıca tedavi seçenekleri konusunda da farklılar mevcuttur.[105]

2.4.5. Tedavi

Küme tipi baş ağrısı şikayeti ile başvuru yapan hastalarda amacımız gerilim tipi ve migren tipi baş ağrılarında olduğu gibi öncelikle ağrıyı kesecek tedavi olmalı ve bundan sonrası için de ağrı ataklarının ortaya çıkmasını engelleyici, görülme frekansını azaltıcı ve koruyucu tedavi şeklinde olmalıdır. Koruyucu amaçlı verdiğimiz tedavide de aralıklı ya da sürekli oluşuna göre farklı yaklaşmak gerekmektedir.

2.4.5.1. Atak Tedavisi

Bilindiği üzere küme tipi baş ağrılarının hızlı ortaya çıkması, uykudan uyandıracak kadar şiddetli oluşu ve 2-3 saat kadar sürmesi nedeniyle hastalara uygulayacağımız tedavi seçeneği de hızlı etki eden ve kolay uygulanabilen bir tedavi şekli olmalıdır. Bu yüzden de uygulanacak tedavi protokolünde nonspesifik basit ağrı

kesicilerin ve nonsteroid antiinflamatuvar ajanların kullanımına çok sık rastlanmamaktadır. Bu şikayetlerle gelen küme tipi baş ağrısı düşünülen hastalarda saf oksijen solutulmasına ilaveten tedavide triptan ve ergotamin grubu ilaçların kullanılması önerilmektedir.[113,114]

- Oksijen Tedavisi: 1946 yılında Horton küme tipi baş ağrılarında %100 saf oksijen tedavisini uygulamış ve hastalarda ağrı şikayetlerinin gerilediğini gözlemleyip bildirmiştir. Bundan başka yapılan birçok çalışmada da oksijen tedavisinin fayda sağladığını göstermiştir. Sonuç olarak da oksijen tedavisinin 7 litre basınşta 10-15 dakika arasında uygulanması da genel tedavi yaklaşımları arasında yerini almıştır. Yapılan bu tedavi yüntemi ile hastaların baş ağrısı şikayetlerinde ilk 7-10 dakika arasında %90 kadar anlamlı bir rahatlama sağlanmaktadır. Saf oksijen tedavisinin uygulanmasında herhangi bir komplikasyon ve kontraendikasyon da belirtilmemiştir. Buna ek olarak ergotamin ve triptan gibi ilaçlardan kardiyolojik, solunumsal, karaciğer ve böbrek rahatsızlığı olan hastalarda kontraendike olmayışıdır.

Oksijenin tedavi protokolündeki bu önemli etkisi yapmış olduğu vazokonstrüksiyon ile açıklanabilir. Ancak tedavideki bu etkisi sadece vazokonstrüksiyona mı bağlı yoksa başka mekanizmalar da varmı tam olarak aydınlatılmamıştır.

- Ergotamin: 1946 yılında oksijeni ilk defa uygulayan horton bu defa da bir kadın hastasında uykusundan uyandıracak kadar şiddetli olan ve dirençli baş ağrısı şikayetinin olması üzerine ergotamini 0,2 mg dozunda uygulamış ve tedaviye yanıt almıştır. Ardından yapılan birkaç farklı çalışmada ergotamin ve plasebo kullanılmış ve ergotaminin üstünlüğü bildirilmiştir. Ergotaminin veriliş şekli olarak parenteral ve inhaler yolları daha hızlı ve efektif iyileşme sağlamıştır. Ergotamin verilecek olan hastalarda beraberinde oral olarak kullanılabilecek antiemetik de verilmesi ağrı şikayetlerini daha efektif olarak azaltmaktadır. Türkiye'de ergotaminin parenteral ve inhaler formlarının bulunmaması, sadece oral

formlarının olması rutin tedavilerde kullanımını kısıtlı hale getirmektedir. Dihidroergotamin için de aynı durum söz konusu olup, ülkemizde sadece oral formunun bulunması rutin kullanımda kısıtlamalara neden olmaktadır.

Ergotamin nonselektif olarak HT 1B/1D reseptör agonist etkisi ile damarlarda yaptığı vazokonstrüksiyon ile etkinliğini göstermektedir. Damarsal ve kardiyak yönden riskli kişilerde uzun dönem kullanımı pek önerilmemektedir.

- Triptanlar: Triptanlar, küme tpi baş ağrısı olan hastaların tedavisinde 5-HT/1D agonisti olarak güncel tedavi protokolünde yerini almıştır. Küme tipi baş ağrılarının kendilerine has özellikleri olan kısa süreli ve çok hızlı maksimum şiddete ulaşması nedeniyle triptanların cilt altı ve nazal uygulanan formları kullanılmaktadır. Cilt altı olarak kullanılan formu olan sumatriptan 6 mg olarak uygulandığında 15 dakika içinde %75 oranında ağrıyı hafifletmektedir. Genellikle de kalıcı etki sağlamaktadır. Buna rağman 3-4 hafta boyunca günlük kullanımı şikayetlerin sıklaşmasına ve küme süresinin uzamasına neden olmaktadır. Bu yüzden yanlızca ağrı şikayetine göre tedavi verilmelidir. Bir gün içerisinde üç ve daha fazla uygulanmamalıdır. Geçmişinde miyokard enfaktüsü, serebrovasküler olay geçiren, kontrolsüz hipertansiyonu olan, hamileler ve 12-65 yaş aralığı dışında kalan hasta gruplarında kullanımı önerilmemektedir.

Türkiye'de ciltaltı enjeksiyonu tolere edemeyen hastalar için daha az etkili olsa da nazal formları da mevcuttur.

Triptanlar hastalarda ağrı dışında göz kızarıklığı, gözlerde sulanma gibi ptonom şikayetlerede iyi gelmektedir. Bu durumdan anlaşıldığı üzere triptanlar küme tipi baş ağrısı çikayeti ile gelen hastalarda ağrı şikayeti dışında, fizyopatolojik dönemlerede etki etmektedirler. yaptıkları etkiler migren tipi baş ağrılarındaki gibi hem periferik hemde santral olmak üzere etki etmektedirler. Sonuç olarak sinüs kavernozus etrafındaki enflamasyonu azaltarak ve karotid arterde vazokonstrüksiyon meydana getirerek etkilerini gösterdikleri varsayılmaktadır.

2.4.5.2. Geçiş Tedavisi

Geçiş tedavisi denildiği zaman akıllara gelen, küme tipi baş ağrısı tanısının konup, tedavisine başlanması ve profilaktik olarak verdiğimiz tedavinin optimum doza ulaşmasına kadar geçen süredeki tedavi gelmektedir. Bu tedavi gün içindeki ağrı epizotlarının frekansı fazla ve şiddetli olan hasta gruplarına başlanmaktadır. Bunun nedeni ise rutin koruyucu tedavide vereceğimiz dozun birkaç gün sonra optimum doza ulaşmasından dolayıdır. Pratik uygulamada geçiş tedavisi olarak bize yardımcı ve kolay uygulanabilen kortikosteroidler kullanılabilmektedir. Bu tedavinin uygulanma şekli küme tipi baş ağrısı olan hastalarda ağrının başlangıcında oral olarak alınabilen hastanın kilosuna 1 mg /gün olacak şekilde başlanabiler. Mevcut bu uygulama ile ilk iki gün içerisinde ataklar sonlanmaktadır. Daha sonra iki günde bir doz azaltılarak 10 güne kadar da tedavi sonlandırılabilir. Zaten bu süreçte de hastalara başlanmış olunan proflaktik tedavi de istenen düzeye ulaşmış olmaktadır.

Metilprednizolan kadar etkili olmasada deksametazon da klinik olarak geçiş tedavisinde kullanılabilir.

Yapılan çalışmalarda intravenöz dihidroergotamin, lokal anestezik ve steroid karışımı yapılarak uygulanılan oksipital sinir blokajı da öneriler arasında vardır.

2.4.5.3. Profilaktik Tedavi

Küme tipi baş ağrısı olan hastalara hangi tipi olursa olsun (kronik, epizodik) koruyucu tedavi başlanmalıdır. Bunun amacı da gerilemeyi hızlı sağlamak ve ağrı ataklarının süresini ve şiddetini aşağıya çekmektir.

Koruyucu amaçlı verilen tedavide tercih genellikle medikal tedavi olmaktadır. Koruyu tedavide verilen ilaçlar verapamil, lityum karbonat, metiserjid ve antiepileptik olan sodyum valproattır.

- Verapamil: Gerek kronik gerek epizodik küme tipi baş ağrısı olsun koruyucu tedavide ilk tercih edilen ajanlardan biri kalsiyun kanal blokeri olan verapamildir.[115,116] Baş ağrısı ile ilgilenen merkezlerin çoğunda da klinik yaklaşım olarak ilk tercih de verapamil olmaktadır. Verapamil için

önerilen kullanım şekli günlük üç defa 80mg başlangıç dozu olup, 3-4 günde bir doz arttırımına gidilmesidir. Doz arttırımı da ağrı atakları gerileyene kadar devam edilebilir ve üst sınır ise 800 mg olarak kabul edilmiştir. Dikkat edilmesi gereken yan etkileri ise konstipasyon, dizzines, bulantı, halsizlik, hipotansiyon bradikardidir.

- Lityum karbonat: Lityum küme tipi baş ağrılarında profilaktik olarak kullanılabilmekle birlikte ciddi yan etkileri bulunması ve kullanırken kan düzeyi takibi gibi zorluklarının bulunması nedeyle çok tercih edilen ajanlardan değildir. En çok küme tipi baş ağrılarının kronik fomda olanlarında tercih edilmektedir. Lityum karbonatın günlük başlangıç dozu 300 mg dır. Bu ilaçta da günlük üst sınır kısıtlaması vardır ve 900 mg dır. Lityum başlanan hastalarda ortaya çıkabilecek en önemli yan etkiler tremor, ishal ve sık idrara çıkmadır.[117]

- Antiepileptikler:

✓ Antiepileptik ajanlar arasında sık olarak sodyum valproat tercih edilmektedir. Yapılan birkaç farklı çalışmada etkinlik düzeyi %55-60 olarak belirtilmiştir. Sodyum valproatın günlük kullanım dozu 500-1000 mg arasında değişkenlik göstermektedir. Bu ilacın yan etkilerine bakıldığı zaman önemli olan yan etkileri kilo alımı, uykuya meyil ve saş dökülmesidir.

✓ Topiramat yeni kullanıma girmiş bir antiepileptik olarak bilinmektedir. Migren ve küme tipi baş ağrısı olan hastalarda koruyucu tedavisinde etkin bir tedavi yöntemi olarak bilinmektedir. Tedaviye başladıktan sonra ortalama 14 gün içerisinde gerileme sağladığı bildirilmiştir. Aşırı kilo kaybı ve mental olarak etkilenme gibi yan etkileri olmasıuna rağmen halen tam olarak bilinmeyen yan etkileri de mevcuttur.

✓ Gabapentin türü ilaçların da küme tipi baş ağrılarında kullanımı yeni yeni başlanan bir ilaç olup günlük 900 mg dozunda kullanılabilir, ancak etkinliği ile alakalı net bilgiler henüz bulunmamaktadır.

- Diğer ilaçlar: Koruyucu tedavide kullanılan ilk tercih ilaçların yetersiz veya herhangi bir nedenden kullanılamadığı durumlarda metiserjit, melatonin, baklofen, karbamazepin, indomesin, beta blokerler, pitozifen antidepresanlarda akılda tutulması gereken diğer ilaçlardır.

Cerrahi tedavi; Küme tipi baş ağrısı olan hastalarda öncelikli tedavi yöntemi cerrahi tedavi değildir. Hatta epizodik formdaysa hastanın ağrıları hiç önerilmemektedir. Ancak kronik formda olup, Hastaya verilen uygun doz ve sürede medikal tedavilere rağmen istenen cevap alınamayan hastalarda düşünülebilir. Bu tedavi yöntemindeki hedefler trigeminal sinir, özellikle de oftalmik dalda ya da gasser ganglionunda farklı ajanlar ve yöntemlerle blokaj ya da anatomik kesi sağlayarak ağrı ataklarını ortadan kaldırmaktır. Kalıcı blokaj yönteminde istenmeyen korneal anestezi, korneal enfeksiyon ve anestezia doloroza gibi komplikasyonlardan dolayı geçici blokaj daha çok tercih edilen cerrahi tedavi yöntemidir.

2.5. Yetişkinlerde Gerilim Tipi Baş Ağrısı

Gerilim tipi baş ağrısı genel popülasyonda en sık görülen baş ağrısı tipidir.[118] Dünyadaki en sık görülen ikinci hastalıktır.[119] Gerilim tipi baş ağrısı ataklarının tipik prezantasyonu hafif orta şiddette, bilateral, diğer özelliklerle alakalı olmayan zonklayıcı vasıfta olmayan baş ağrısıdır. Gerilim tipi baş ağrısının klinik yönlerini ve patofizyolojisini anlamak doğru teşhis ve uygun tedavi için önemlidir. Ancak gerilim tipi baş ağrısının görece özelliksiz bir baş ağrısı olması primer baş ağrısı fenotipleri içerisinde en az farkedilebilir olmasına sebep olur. Buna ek olarak çok yüksek sosyoekonomik etkisi olmasına rağmen primer baş ağrısı bozuklukları arasında en az çalışılmış olanıdır. [118]

2.5.1. Sınıflandırma

Gerilim tipi baş ağrılarının 3 alt tipi vardır:

- Sık olmayan epizodik tip baş ağrısı: 1 aydaki atak sayısı 1 günden daha az.
- Sık olan epizodik tip baş ağrısı: 1 ayda atak sayısı 1 günden 14 güne kadar olan.

- Kronik tipte gerilim tipi baş ağrısı: 1 ayda 15 gün veya daha fazla olan baş ağrısı tipidir.

Bu sınıflandırma birkaç sebepten dolayı yapılmıştır. Altta yatan patofizyoloji, hayat kalitesine olan etkisi, alt tiplerine göre olan tedavisindeki farklılıklar, periferik ağrı mekanizması gerilim tipi baş ağrılarının epizotlarında önemli bir yere sahiptir. Santral tip ağrı mekanizması ise gerilim tipi baş ağrılarının kronik tipte olanlarında daha büyük öneme sahiptir.[5] Akut semptomatik tedaviler sık olmayan veya düşük sıklıkta olan epizodik gerilim tipi baş ağrısında kullanılır, profilaktik tedaviler ise sık olan epizodik gerilim tipi baş ağrıları ve kronik tipte gerilim tipi baş ağrılarının tedavisinde kullanılır. Sık olmayan epizodik tip baş ağrısı medikal tedavi ihtiyacı olmayanlar ve sık ve kronik gerilim tipi baş ağrısı olan belirgin bir baş ağrısı hastalığı olduğunu kabul etmekten çekinen hastalar olmak üzere iki gruba ayrılır.[118] Bu yüzden kesin tanı kriterleri oluşturulmuştur.

Aurasız migreni olan ve tanı kriterlerinin hepsini karşılamayan ve epizodik alt tipteki gerilim tipi baş ağrıları için bir kriteri karşılayan hastaların muhtemelen gerilim tipi baş ağrısı olduğu düşünülmektedir. Kronik tipte gerilim tipi baş ağrısı kriterleri olan ve aynı zamanda ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı olan hastalarda da muhtemelen kronik tipte gerilim tipi baş ağrısı olduğu düşünülmektedir.

Gerilim tipi baş ağrısının her bir alt tipi perikranial kasların gerilmesiyle veya gerilmemesine bağlı olarak sınıflandırılmıştır.[118] Ancak bu perikranial kas gerilimi olan ve olmayan hastalarda tedaviye yanıtında veya gerilim tipi baş ağrısının patofizyolojisinde herhangi bir farklılık olduğuna dair kanıtlanmış bir bilgi yoktur.

Gerilim tipi baş ağrısı tanımı, psikojenik baş ağrısı, psikomyojenik baş ağrısı, kas kasılması baş ağrısı, stres ve\veya gerilim baş ağrısı terimlerinin hepsini kapsamaktadır. Gerilim tipi baş ağrısı şüphelenilen etyolojiden ismini almıştır(örneğin; fazla stres veya kas kasılmasına bağlı olan gerilmeler vb.). Perikranial kasların kasılması uzun zaman boyunca gerilim tipi baş ağrısında tetikleyici olduğuna inanılmıştır, ancak bu konseptin geçerliliği kalmamıştır. [118]

2.5.2. Patofizyoloji

Gerilim tipi baş ağrısının patogenezi muhtemelen multifaktöriyeldir, fakat kesin mekanizması belli değildir.[17] Çevresel etkenler epizodik gerilim tipi baş ağrılarında, kronik gerilim tipi baş ağrılarına göre daha önemli rol oynamaktadır, ancak kronik gerilim tipi baş ağrılarında ise genetik faktör daha önemli rol oynamaktadır. Gerilim tipi baş ağrısının sıklığı ve şiddeti sadece kişiler arasında değil, kişilerin geçirdiği ataklar arasında da geniş bir farklılık göstermektedir. Gerilim tipi baş ağrısının altındaki ağrı mekanizması dinamiktir ve bir kişiden kişiye ve bir kişideki ataklar arasında farklılıklar göstermektidir.

Gerilim tipi baş ağrısının güncel patofizyolojik modeli, epizodik gerilim tipi baş ağrılarında periferal aktivasyon veya miyofasiyal nosiseptörlerin büyük öneme sahip olduğunu varsaymaktadır. Perikranial miyofasiyal dokularda uzamış nosiseptif uyarılar nedeniyle santral sinir sisteminde ağrı yolunun sensitizasyonunda epizodikten kronik gerilim tipi baş ağrılarına geçişten sorumludur.[120,121,122,123] Bu yüzden kronik gerilim tipi baş ağrılarında normalde etkisiz olan uyarıyı ağrı olarak yanlış algılamaktadır. Periferal miyofasiyal yapılarda devamlı çıkan nosiseptif uyarılar santral sensitizasyonu indükleyebilmektedir. Supraspinal yapılardaki artmış nosiseptif sitimülasyon perikranial kas aktivitelerinde artmaya, spinal dorsal boynuz\trigeminal nükleus seviyesinde ağrı geçişinin inhibisyonunda azalmaya ve ağrının geçişini kolaylaştırmaktadır. Ağrı eşiği ve ağrı eşiğinin üzerindeki sitimülasyonların ölçümleri, kronik gerilim tipi baş ağrılarında diffüz inhibitör kontrol fonksiyonu azalırken, bu hastalarda jeneralize hiperaljezi varlığı gösterilmiştir. Bir voksel tabanlı morfometrik beyin MRI görüntüleme çalışması baş ağrısı süresinin artmasıyla korele olarak kronik gerilim tipi baş ağrısı hastalarında gri cevherde kayıplar gösterilmiştir.[124]

Farmakolojik çalışmalar amitriptilin gibi trisiklik ilaçlar ve nitrik oksit sentaz inhibitörleri baş ağrısının kronikleşmesinde ve santral sensitizasyonda azaldığını göstermektedir. Son olarak, düşük frekanslı elektrik sitimülasyonu santral sensitizasyonda hızlı bir dönüş sağladığı gösterilmiştir ve diğer kronik ağrı bozukluklarında ve kronik gerilim tipi baş ağrısı tedavisinde yeni seçenek olarak kullanılabilir.

2.5.2.1. Yükseltilmiş Hassasiyet

Santral sinir sistemindeki ve belki periferik sinir sistemindeki ağrı yolaklarındaki artmış hassasiyet gerilim tipi baş ağrısının patogenezinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir.[125,126]

2.5.2.2. Santral Faktörler

Santral sinir sistemindeki genel ağrı hassasiyeti kronik gerilim tipi baş ağrılarında artmıştır, buna rağmen santral ağrı oluşumu epizodik gerilim tipi baş ağrılarında normaldir. [9,126] Ancak aurasız migrenlerdeki gibi gerilim tipi baş ağrılarında da sempatik cilt cevabıyla normal kontroller karşılaştırıldığında alışma sürecinde eksiklik olabilir.[11] Gerilim tipi baş ağrılarıyla aurasız migrendeki elektrofizyolojik benzerlik migren spektrumda sonlardaki gibidir. Alışma sürecindeki güçlükler sadece gerilim tipi baş ağrılarında gözlenmediğinden dolayı hastaların alt grubunda da bağlantılı olduğu görülmüştür. Kronik gerilim tipi baş ağrılı hastalarda kaydedilen elektiksel ve termal eşikler ve azalmış ağrının sebebi muhtemelen santralden yanlış gelen sinyallere bağlıdır.[127,128] Sürekli ve tekrarlayıcı perikranial ve miyofasyal uyarılar tarafından santral sinir sisteminde artan uyarılar epizodik gerilim tipi baş ağrısının kronik forma dönüşümünden sorumlu olabilir.

Refleks eşiğini ve ciddi derecede düşük sübjektif ağrıyı içeren değiştirilmiş beyin kökü nosiseptif refleks bulgularına göre, kronik gerilim tipi baş ağrısı olan hastaların eksik desendan inhibisyondan dolayı anormal limbik konrollü desendan ağrı sistemi olduğu düşünülmüştür.

Nitrik oksit gerilim tipi baş ağrılarının patafizyolojisinde anahtar rolü olduğu düşünülmüştür ve gerilim tipi baş ağrılarının yeni tedavisi için nitrik oksit sentaz intihibitörlerinin antinosiseptif efekti çalışma altındadır.[129]

2.5.2.3. Çevresel Faktörler

Gerilim tipi baş ağrılarındaki periferal anormallikler için kesin kanıt hala eksiktir, fakat özellikle epizodik formda olan gerilim tipi baş ağrılarında musküler faktörler önemli olabilir. [126,130] Eşleştirilmiş baş ağrısız kontrol vakalarla epizodik

gerilim tipi baş ağrılı vakalar karşılaştırıldığında epizodik gerilim tipli baş ağrılı vakalar artmış sayıda aktif ve latent tetik noktaların arttığını göstermektedir.[131,132] Artmış kas hassasiyeti gerilim tipli baş ağrılı hastalarda en göze çarpan ve tutarlı bulgudur ve muhemelen periferal nosiseptörlerin aktivasyonunu temsil eder.[132] Gerilim tipi baş ağrılarının yoğunluğu ve sıklığı perikraniyal kas hassasiyetiyle pozitif olarak koreledir. Kas hassasiyetinin kaynağı bulunamadığı halde düz kasların etrafındaki nosiseptörler, tendon girişleri ve fasya ağrının kaynağı olarak belirtilmektedir.[126]

Küçük bir vaka-kontrol çalışmasında, kronik gerilim tipi baş ağrısında inflamatuar mediyatör IL-1 betanın seviyeleri önemli ölçüde artmıştır. Bu bulgular ek çalışmalarla destek gerektirmesine rağmen kronik gerilim tipi baş ağrısı patolojisinin steril neovasküler inflamasyon içerdiği hipotezini desteklemede katkıda bulunur.

Daha önceden de belirtildiği gibi uzun zamandır perikraniyal kasların sürekli kontraktürü gerilim tipi baş ağrısının nedeni olduğuna inanılmıştır fakat bu konsept artık geçerli sayılmamaktadır.[129]

2.5.2.4. Genetik Faktörler

Migrenin tersine herediter faktörler epizodik gerilim tipi baş ağrısı patogenezinde minör rol oynuyor gibi gözükmektedir. Aslında genetik faktörler kronik gerilim tipi baş ağrısının gelişmesinde epizodik gerilim tipi baş ağrısından daha önemli olabilir. Bu kanılar aşağıdaki gözlemlerle desteklenmiştir:

- Danimarkalı ikizlerin çalışmasında epizodik GTBA için monozigotik ve dizigotik ikiz çiftlerinin uyum oranlarında önemli farklılık bulunmamış. Bu durum genetik faktörlerin çok az etkisinin olduğunu ya da hiç olmadığını gösteriyor.[133]
- Diğer çalışma, kronik gerilim tipi baş ağrılı probandların birinci derece akrabalarında genel populasyona oranla 3 kat artmış kronik gerilim tipi baş ağrısı riskinin olduğunu göstermektedir. Bu da genetik faktörlerin bir rolü olduğunu göstermektedir.[134]

- Kompleks segregasyon analizi kullanılan genetik bir çalışmanın kanıtı öneriyor ki; kronik gerilim tipi baş ağrısının multifaktöriyel kalıtımı vardır. Halbuki epizodik gerilim tipi baş ağısına çevresel faktörlerle kombine çeşitli genler sebep olmuş olabilir veya genetik komponenti olmayabilir.[135]

2.5.3. Epidemiyoloji

Nörolojik konsültasyonların en sık sebeplerinden birisi baş ağrısıdır ve gerilim tipi baş ağrısı genel popülasyonda en yaygın görülen primer baş ağrısı tipidir. Nüfus tabanlı Danimarkalı ikiz kayıtlarında bir yıllık periyodik prevelansı 12 ile 41 yaşlar arasında %86 idi. Dahası da gerilim tipi baş ağrılarının prevalansı da artıyor olabilir.[136]

Gerilim tipi baş ağrılarının tüm prevalansı yüksek olmasına rağmen, ayda 1'den az baş ağrısı olan seyrek epizodik tipte gerilim tipi baş ağrısı olan birçok hasta vardır. ICHD-2 kriterlerini kullanarak gerilim tipi baş ağrılarının subtipleri sınıflandırılmıştır. Danimarkalı ikiz kayıtlarında, seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrılarının bir yıllık prevelansı %63,5, epizodik gerilim tipi baş ağrılarının prevelansı %21,6, kronik gerilim tipi baş ağrılarının ise %0,9'dur.Amerika'da daha önceden yapılan populasyon çalışmasında bir yıılık epizodik gerilim tipi başağrısı prevelansını %38,3, kronik gerilim tipi baş ağrısı prevelansını ise %2,2 olarak belirtilmiştir.

Kadınlar özellikle sık epizodik ve kronik subtiplerinde erkeklerden biraz daha fazla gerilim tipi baş ağrısı prevalansına sahiptir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada, erkeklerde gerilim tipi baş ağrısının yaşam prevalansı%69, kadınlardaki ise %88'dir. Diğer bir Danimarka populasyon tabanlı 40 yıllık değerlendirmesi olan bir çalışmada, kadınlar erkeklere göre sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı ve kronik gerilim tipi baş ağrısı olurken, erkekler gerilim tipi baş ağrısız ve seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı ile karşılaşırlar. Bu farkların tamamı isttatiksel olarak anlamlıdır.[129]

Gerilim tipi baş ağrılarının yaş bağımlılığıyla alakalı verileri sınırlıdır. Amerika'da populasyon tabanlı yapılan bir çalışmada epizodik gerilim tipi baş ağrısı

prevalansı 4.dekadda pik yapmış olarak belirtilmiştir. Danimarka'da yapılan başka bir çalışmada ise yaşın ilerlemesiyle birlikte gerilim tipi baş ağrısının prevalansında azalma olduğunu belirtmişlerdir. Diğer çalışmalar da göstermiştir ki ilerleyen yaşlarda gerilim tipi baş ağrıları bir problem olmaya devam etmiştir, 60 yaş üzerinde %20 ile %30 arasında ortaya çıkmaktadır.

Son olarak sınırlı veriler gösterir ki beyaz ırkta gerilim tipi baş ağrısı görülme sıklığı siyah ırka göre her iki cinsiyette de daha fazla prevalansa sahiptir.[136]

2.5.4. Sosyal Etki

Gerilim tipi baş ağrılarının yükek prevalansından dolayı, gerilim tipi baş ağrısı kaynaklı küresel maluliyet yükü migrenin neden olduğu maluliyet yükünden daha yüksektir[137], ki bu durum gösterir ki gerilim tipi baş ağrılarının toplam maliyeti de migreninkinden daha yüksek olabilir. Yapılan bir populasyon çalışmasında gerilim tipi baş ağrısı mağdurları ortalama 9 çalışma günü kaybı ve 5 günlük azalmış işlevsellik bildirmişlerdir. Öte yandan kronik gerilim tipi baş ağrısı mağdurları ortalama 27 kayıp iş günü ve 20 günlük azalmış işlevselliğini rapor etmişlerdir. Sorumluluk, özellikle ciddi ve karmaşık komorbiditelere sahip hasta grubu için yüksektir[137]. Geriatrik yaşlarda devam eden gerilim tipi baş ağrısı mağdurları üzerindeki etki en büyüktür.[138]

Gerilim tipi baş ağrıları, baş ağrılarının en sık görülen formu olmasına rağmen gerilim tipi baş ağrılı mağdurların yalnızca az bir kısmı tedavi görmektedir ve bunun sebebi tanıdır, çünkü muhtemelen çoğu gerilim tipi baş ağrılı hastanın seyrek, hafif baş ağrıları vardır. Doğrusu bazı uzmanlar gerilim tipi baş ağrılarının seyrek epizodik tipini normal bir fenomen olduğunu, medikal tedavi gerektirmeyeceğini ve hastalık olmadığını dününmektedirler.[139]

2.5.5. Klinik Belirtileri Ve Alt Tipleri

Bir gerilim tipi baş ağrısı atağının tipik sunumu, diğer ilişkili özellikler olmaksızın hafif ila orta şiddetteki, iki taraflı, nororetli baş ağrısının olmasıdır. Gerilim tipi baş ağrısı ağrısının tanımları karakteristik olarak sıra dışıdır: "donuk", "basınçlı", "kafa dolgunluğu", "kafanın büyük hissedilmesi " veya daha açıklayıcı

olarak "sıkı bir şapka gibi", "bant şeklinde" veya "kafamda veya omuzlarımdaki ağır bir yük. " şeklindedir.

Gerilim tipi baş ağrısındaki ağrı nadiren tek taraflı veya atıcı olabilir. Danimarka'daki gerilim tipi baş ağrısı popülasyonunda, gerilim tipi baş ağrısı ile nabız verici bir ağrı kalitesi, yanıt verenlerin% 80-86'sında nadiren ya da hiç bulunmamıştır.[140] Bir başka Danimarka'daki gerilim tipi baş ağrısı çalışmasında baş ağrısı %10 oranında tek taraflıydı.[141]

Gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda artmış perikraniyal kas hassasiyeti en önemli anormal bulgudur.[139] Gerilim tipi baş ağrılı hastalarda kan çalışması, BT veya MRI taramaları ile beyin görüntüleme ve spinal sıvı analizleri genellikle normaldir.

Perikranial kas hassasiyeti; Gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda perikraniyal miyofasiyal dokuların hassasiyeti ve miyofasiyal tetikleme noktalarının sayısı oldukça artmaktadır.[130] Baş, boyun veya omuzlardaki kas hassasiyeti (yani, perikraniyal hassasiyet) gerilim tipi baş ağrısı ataklarının yoğunluğu ve sıklığı ile ilişkilidir ve genellikle baş ağrısı sırasında şiddetlenir. Perikranial kas hassasiyetinin varlığı ya da yokluğu öyküden çıkarılmalı ve manuel palpasyonla muayenede onaylanmalıdır.

Manuel palpasyon, ikinci ve üçüncü parmakla sıkı bir basınç uygulayarak ve frontal, temporal, masseter, pterigoid, sternokleidomastoid, splenius ve trapezius kasları dahil olmak üzere perikraniyal kaslarda küçük dönme hareketleri yaparak gerçekleştirilir.

Dinlenme ve statik egzersiz sırasında kronik gerilim tipi baş ağrılı hastalarda hassas trapezius kasındaki bir in-vivo çalışması, normal interstisyel inflamatuvar mediatör ve metabolit düzeylerine dair kanıt sağlamıştır.[142] Bu bulgu, hassas kaslarının devam eden enfektif alanları olmadığını göstermektedir. Bir kontrollü vaka çalışmasında, azalmış boyun omuz kuvveti ve aerobik gücün, artmış perikraniyal kas hassasiyetine ek olarak, kızlarda gerilim tipi baş ağrısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.[143]

Presipitan faktörler; Stres ve zihinsel gerginliğin gerilim tipi baş ağrısı için en yaygın tetikleyici olduğu bildirilmiştir.[144] Bununla birlikte, migrende aynı sıklıkta bulunurlar. [145] Primer baş ağrısı tiplerini karşılaştıran küçük bir çalışmada baş ve boyun hareketleri, epizodik gerilim tipi baş ağrılı hastalarda önemli tetikleyici faktörler iken, migren hastalarında yiyecek, açlık ve koku önemli ölçüde daha yaygındı.[146]

'Kasın ağrı duyarlılığında değişiklik risk faktörü olabilir mi?' düşüncesiyle yapılan 12 yıldır takip edilen gerilim tipi baş ağrılı bireylerin popülasyon temelli bir çalışmasında, sık aralıklı gerilim tipi baş ağrısı gelişenlerde başlangıçta normal kas hassasiyetinin varlığı, ancak daha sonrasında hassasiyet arttığı bildirilmiştir.[147,148] Bu deneklerde, ağrı eşikleri hem başlangıçta hem de takipte normal olarak değerlendirilmiştir.. Bu bulgu, artmış ağrı hassasiyetinin, birtetikleyici risk faktörü yerine sık gerilim tipi baş ağrısının bir sonucu olduğunu ve gerilim tipi baş ağrısının kronlanması için önemli bir mekanizma olarak merkezi duyarlılığa destek sağladığını göstermektedir.

Migren ile ilişki; Migren her iki tip baş ağrısına sahip hastalarda gerilim tipi baş ağrısına zemin hazırlayabilir ya da şiddetlendirebilir. Gerilim tipi baş ağrısının klinik özelliklerini karşılaştıran bir popülasyon çalışmasında, gerilim tipi baş ağrısının bir yıllık prevalansı ve erkek ile kadın oranı, migren olan ve olmayan hastalarda benzer, ancak gerilim tipi baş ağrısı ataklarının sıklığı ve süresi migrenlilerde migren olmayanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.[149]

Alt tipler;

Epizodik gerilim tipi baş ağrısı; Klinikte, epizodik stabil bir yapıya sahip olan, baş ağrısını hafifleten ve normal fizik muayenesi olan hastalarda, çelişkili kanıt olmadığında migren olduğu düşünülmelidir.[150] Bu hipotez, primer pratisyeni ziyaret eden 1203 hastayı epizodik başağrısı şikayeti ile değerlendiren Landmark çalışmasıyla doğrulanmıştır.[1] Denekler, sonraki altı baş ağrısını günlükler halinde kaydetmiş ve her baş ağrısı, orijinal 1988 Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflaması (ICHD) kriterlerine göre sıkı bir şekilde sınıflandırılmıştır.[151] Genel olarak, ICHD tanımlı migren% 94'ünde (yüzde 76'sı migren ve 18'i olası migren

dahil olmak üzere),% 3'ünde ise epizodik tanımla olmak üzere gerilim tipi baş ağrısı vardı.

Sinüs bölgesinde, ateş veya pürülan nazal akıntı olmaksızın baş ağrısıyla ilişkili nazal semptomların ortaya çıkması, ne sinüs baş ağrısının teşhisini tetiklemeli ne de gerilim tipi baş ağrısı da dahil olmak üzere diğer primer baş ağrılarının teşhisini hariç teşhis güçlükleri, hastaların zayıf bir şekilde tanımlayarak eksik bildirdiklerinde(tipik olarak noksan beyan edilen migren semptomatolojisi) veya gerilim tipi baş ağrısı benzeri baş ağrıları tipik gerilim tipi baş ağrısından daha şiddetli olduğunda ve fotofobi veya fonofobiyle ilişkili olduklarında ortaya çıkar. Spektrum çalışmasında, başağrısı günlükleri gözden geçirildiğinde, başlangıçta epizodik gerilim tipi baş ağrısı tanılı hastaların% 32'sinde migren veya olası migren tanısı konmuştur. Bu gerilim tipi baş ağrısı hastaları, çalışmada triptanlara yanıt vererek migrenliler olarak yeniden sınıflandırılırken, epizodik gerilim tipi baş ağrısı hastaları, migren için kriterleri karşılayamayanlar, plasebo oranlarında cevap vermiştir . Sonuçlar, epizodik baş ağrısını engelleyen hastaların, gerilim tipi baş ağrısına oranla daha fazla migrene yakalanma ihtimalini desteklemektedir.[152,153]

Aurasız migrenle epizodik gerilim tipi baş ağrısını ayırt etmek zor olabilir. Örnek olarak, olası gerilim tipi baş ağrısı tanısı, normal fiziksel aktivite ile ağırlaşmayan tek taraflı, şiddetli, zonklamayan baş ağrısı olan bir hastada Baş Ağrısı Bozukluklarının Sınıflandırılması, ICHD-3 sınıflandırmasına göre yapılabilir.[154] Aynı kişi aynı zamanda olası migren için ICHD-3 kriterlerini de karşılar. Bu gibi durumlarda, ICHD-3, alternatif tanılardan hangisinin daha olası olduğuna karar vermek için diğer tüm mevcut bilgilerin kullanılmasını önermektedir.[154] Bu bilgi hasta yaşı, cinsiyet, aile öyküsü, ilaçların etkisi, baş ağrılarının adetlerle ilgili olup olmadığı ve bir dizi diğer özellikleri içerebilir. Herhangi bir başağrısı bozukluğu (örn., gerilim tipi baş ağrısı veya alt tiplerinin herhangi biri) için tüm tanı ölçütlerinin yerine getirilmesi, her zaman “muhtemel” tanı kategorisi için kriterlerin yerine getirilmesini (örneğin olası migren) yerine getirmektedir.[154]

Yukarıda belirtildiği gibi, muhtemelen ağrı en yoğun olduğunda gerilim tipi baş ağrısı ile zonklama veya nabız ağrısı çok seyrek ortaya çıkabilir.[140] Bu nedenle, hem gerilim tipi baş ağrısı hem de migren için kriterleri karşılayan başka bir olası

olası sunum, normal fiziksel aktivite ve ilgili özellikler olmaksızın şiddetlenmeden, hafif ve orta şiddette tek taraflı bir baş ağrısıdır. Bununla birlikte, migren semptomlarının eksik bildirilmesinin sık karşılaşılan bir problem olduğu için, bu tür bir baş ağrısının muhtemel migren yerine gerilim tipi baş ağrısı olarak sınıflandırılmasından emin olunmalıdır. Her bölümün tüm ayrıntılarını kaydeden bir dizi baş ağrısının tanımlayıcı raporları, klinik pratikte birincil gerilim tipi baş ağrısı tanısı hakkında kesin bilgi verilmeden önce garantilidir.

Epizodik gerilim tipi baş ağrısı ile tanısal kafa karışıklığına neden olabilen diğer baş ağrıları arasında servikojenik baş ağrısı ve sinüs baş ağrısı sayılabilir.

Kronik gerilim tipi baş ağrısı; Kronik gerilim tipi baş ağrısı tanısı konmasının zorlukları, epizodik gerilim tipi baş ağrısı ile karşılaştırıldığında oldukça sınırlıdır ve oldukça basittir. Tipik olarak, kronik gerilim tipi baş ağrısı uzun süreli diğer birincil kronik günlük baş ağrılarından ve nadiren de ikincil başağrısı bozukluklarından ayırt edilmelidir.

Bir grup olarak kronik günlük baş ağrısı bozuklukları, Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması, 3. baskı (ICHD-3) tarafından ele alınmamıştır; daha ziyade, kronik günlük baş ağrısının baş ağrısı şeklinde sınıflandırılması, Silberstein ve Lipton (SL kriterleri) tarafından önerilen kriterlere dayanmaktadır.[72] Bu paradigmada kronik gerilim tipi baş ağrıları, kronik günlük baş ağrısı, uzun süreli alt tip (günde en az dört saat) altında sınıflandırılmaktadır.

Yeni günlük persistan baş ağrısı ve hemikrania continua farklı baş ağrısı sendromlarıdır ve kronik günlük baş ağrısına sahip hastalarda ani baş ağrısı veya tek taraflı acıyla ani bir başlangıç olmazsa, ana tanısal sınıflandırma, transforme veya kronik migreni içerir. Üç durumdan biri şunlarla ilgilidir:

- Migren baş ağrısı veya migrene özgü akut ilaç kullanımının (örn. Ergotamin veya triptanlar) ayda sekiz ya da daha fazla gün olması durumunda tanı ya da kronik migrene dönüşür.
- Tüm baş ağrısı günlerinin kronik gerilim tipi baş ağrısı kriterlerini karşılaması halinde, tanı saf kronik gerilim tipi baş ağrısıdır.

- Tanı, migren baş ağrısı veya migrene özgü akut ilaç kullanımının ayda sekiz günden az olması durumunda, epizodik migren ile ilişkili kronik gerilim tipi baş ağrısıdır.

İkincil baş ağrıları; İkincil baş ağrıları, hem epizodik hem de kronik gerilim tipi baş ağrısı için tanı zorlukları sunabilir.

- Beyin tümörü baş ağrısı; Beyin tümörü baş ağrısı sıklıkla gerilim tipi baş ağrısını taklit eder ve daha az sıklıkla migren veya çeşitli başka baş ağrısı tiplerine benzeyebilir. Baş ağrısı olan hastaların sadece bir azınlığının beyin tümörü olmasına rağmen, tümörlerle daha sık ilişkili olabilecek baş ağrısı özelliklerinin bilinmesi çok önemlidir. Beyin tümörü baş ağrısının özellikleri genellikle nonspesifiktir ve tümörün yeri, boyutu ve büyüme hızıyla geniş ölçüde değişir. Baş ağrısı genellikle iki taraflıdır, ancak tümörün tarafında olabilir.

Klinikte saf gerilim tipi baş ağrısı yaygın olmadığından, pratisyenler, gerilim tipi baş ağrısını düşündüren yeni, subakut veya progresif bir baş ağrısı ile başvuran hastalarda beyin tümörü olasılığına özellikle dikkat etmelidir.

- İlaç aşırı kullanım baş ağrısı; İlaca bağlı aşırı baş ağrısı, baş ağrısının düzenli kullanımına rağmen veya bu nedenle düzenli olarak baş ağrısı olan hastalarda sık karşılaşılan bir sekonder başağrısıdır. İlaca bağlı aşırı baş ağrısının gelişmesi, genellikle, sık ve aşırı miktarlarda akut semptomatik ilaçlarla tedavi edilen, genellikle migren veya gerilim tipi baş ağrısı olmak üzere, epizodik bir baş ağrısı rahatsızlığı ile ortaya çıkar.

İlaca bağlı aşırı baş ağrısı baş ağrıları için terapi hedefi, ilaç çekme ve detoksifikasyon yoluyla rahatsız edici ilaçların kesilmesidir.

İlaca bağlı aşırı baş ağrısı primer gerilim tipi baş ağrılı hastalarda önemli bir problemdir, çünkü bu hastalar temizlenmede daha güçlü yoksunluk semptomlarına sahiptir ve hem bir, hem de dört yıllık prospektif takipte diğer primer başağrısı tiplerine sahip olan ilaca bağlı aşırı baş ağrısı li hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek relaps oranlarına sahiptir. Bu muhtemelen, en azından kısmen, farklı baş

ağrısı tipleri için kullanılan farklı maddelere özgü geri çekilme şekillerinden kaynaklanmaktadır, çünkü karışık analjeziklerin aşırı kullanımı, triptanların (tipik olarak migren için kullanılan) aşırı kullanımından çok daha yüksek bir relaps oranı ilaç kesiminden bir yıl sonrasında ilişkilendirilmiştir.[155]

- Servikojenik baş ağrısı; Baş ağrısı kesinlikle tek taraflı ise servikojenik baş ağrısı düşünülmelidir. Servikojenik baş ağrısı, üst servikal eklemlerden gelen ağrıdan kaynaklanan tartışmalı bir durumdur. Bu tip başağrısı, tek taraflı zonklamayan, orta ve şiddetli baş ağrıları ve başın hareketi ile artan ve oksipitalden frontal bölgelere yayılan değişken süre ile karakterizedir. Servikojenik baş ağrısının önerilen klinik özellikleri, gerilim tipi baş ağrısı dahil olmak üzere primer başağrısı bozuklukları ile sıklıkla ilişkili olanları taklit edebilir. Posterior baş ve üst boyundaki kas hassasiyeti servikojenik baş ağrısının birincil tanı kriteridir ve gerilim tipi baş ağrısında da yaygındır. ,[113,156]

Konsensüs olmamakla birlikte, servikojenik baş ağrısının teşhisi için pratik bir yaklaşım, servikal yapıların kontrollü anestetik bloklarının veya sinir kaynaklarının kullanımına dayanır. Bu anestetik bloklar, ağrıların tamamında anlık bir rahatlama sağladıkları zaman, boyundaki ağrı kaynaklarını saptamaya (hepsi olmasa da çoğu uzman tarafından) inanılmaktadır.

- Diğer ikincil baş ağrıları; Spontan düşük hacimli beyin-omurilik sıvısı sendromları, kronik menenjit ve diğerleri gibi nadir hastalıklar, bazen gerilim tipi baş ağrısına benzeyen baş ağrıları ile ilişkili olabilir.[129]

2.5.6. Tanı

Gerilim tipi baş ağrısı tanısı klinik izlenime dayanır. Gerilim tipi baş ağrısı için spesifik tanı testleri yoktur.

Gerilim tipi baş ağrısı tanısı, hastanın atak tanısı gerilim tipi baş ağrısının tipik özellikleri ile uyumlu olduğu zaman yapılır, aşağıdaki tanısal kriterler yerine getirilir ve genel ve nörolojik muayeneler normaldir, olası istisnalar dışında perikraniyal miyofasiyal doku hassasiyetleri artar ve tetik noktalarının varlığı gerilim

tipi baş ağrısı tanısıyla uyumludur. Bununla birlikte, epizodik gerilim tipi baş ağrısını hafif migren formlarından ayırmak zor olabilir. Yoğun semptom örtüşmesi nedeniyle, gerilim tipi baş ağrısını sekonder baş ağrılarından ayırmak için geçici baş ağrısına dikkat etmek gerekir.

Daha önce belirtildiği gibi, seyrek görülen epizodik gerilim tipi baş ağrısının klinik pratikte baş ağrısı şikayeti olması pek olası değildir. Gerilim tipi baş ağrısı benzeri semptomların ilaç aşırı kullanımı veya yapısal beyin lezyonları gibi sekonder baş ağrıları ile birlikteliğinden dolayı, hekimlerin, gerilim tipi baş ağrısı ile kliniğe gelen hastalarda sekonder başağrısı bozukluğu olasılığını kuvvetle düşünmeleri önerilmektedir.[129]

Tanı kriterleri; Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırması 3. baskı (ICHD-3), epizodik ve kronik gerilim tipi başağrısı için tanı kriterlerini belirler.[125]

Epizodik gerilim tipi baş ağrısı için ICHD-3 kriterleri, aşağıdaki koşulları yerine getiren, her biri 30 dakika ila yedi gün süren en az 10 baş ağrısı vakası gerektirir:[125]

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- İki taraflı yer
- Baskı veya sıkma (titreşimsiz) kalitesi
- Hafif veya orta şiddette
- Yürümek ya da merdiven çıkma gibi rutin fiziksel aktivite ile ağırlaştırılmamış
- Aşağıdakilerin ikisi de:
- Mide bulantısı ya da kusma yok
- Fotofobi veya fonofobi, bunların birinden daha fazla değil

Bu tanı ölçütleri, gerilim tipi baş ağrısının lokalize olmadığı, zonklamadığı, şiddetli olmadığı ya da aktiviteyle şiddetlenmediği için daha fazla görülebilir.[125]

Nadir görülen epizodik gerilim tipi baş ağrısı alt formu, baş ağrısı ataklarının ortalama olarak ayda 1 ya da daha az kez (yılda <12 gün) ortaya çıkması durumunda teşhis edilir. Baş ağrısı epizodları ayda ortalama 1 ila 14 gün (yılda ≥12 ve <180 gün) ortaya çıkarsa, sık görülen epizodik gerilim tipi baş ağrısı alt formu teşhisi konur.[73]

Kronik gerilim tipi baş ağrısı için ICHD-3 kriterleri, aşağıdakileri yerine getiren, üç aydan daha fazla bir sürede (yılda ≥180 gün) her ay ortalama ≥15 gün saatlerce veya aralıksız olarak devam eden baş ağrısını gerektirir:

- Aşağıdakilerden en az ikisi:
- İki taraflı yer
- Baskı veya sıkma (titreşimsiz) kalitesi
- Hafif veya orta şiddette
- Yürümek ya da merdiven çıkma gibi rutin fiziksel aktivite ile ağırlaştırılmamış
- Aşağıdakilerin ikisi de:
- Fotofobi, fonofobi veya hafif mide bulantısı, bunların birinden daha fazla değil
- Ne hafif veya şiddetli bulantı ne de kusma.[125]

Gerilim tipi baş ağrısının alt formlarının her biri ek olarak perikranial kas hassasiyeti ile birlikte ya da olmaksızın tasniflendirilmiştir.

ICHD-3 kriterleri gerilim tipi baş ağrısı, migren ve küme baş ağrısını ayırmak için tasarlanmıştır. Gerilim tipi baş ağrısı ile hiçbir aura, görsel, dil, duyusal, motor veya koordinasyon, yoktur. Benzer şekilde, mide bulantısı, kusma veya ışığa ve gürültüye duyarlılık gibi tipik olarak migren baş ağrısıyla ilişkili olan diğer özellikler, epizodik gerilim tipi baş ağrısının özellikleri değildir. Bununla birlikte, fotofobi veya fonofobinin varlığı (her ikisi de değil) tanısını dışlamaz.[149] Herhangi bir fotofobi veya fonofobi olmadığı sürece hafif bulantıya izin veren kronik gerilim tipi baş ağrısı için bir istisna vardır. Kraniyal otonomik özelliklerle ilişkili gerilim tipi baş ağrısı oranı şu anda bilinmemektedir.

Bir hastada gerilim tipi baş ağrısı kriterlerinin hepsinden ancak birini karşılayan baş ağrısı olduğunda, ataklar olası gerilim tipi baş ağrısı için ICHD-3 kriterlerini karşılar. Ancak, uygulayıcı ayrıca, migren veya olası migren için kriterlerin karşılanıp karşılanmadığını da düşünmelidir. Eğer öyleyse, diğer tüm olası bilgiler atakların olası migren veya muhtemel gerilim tipi baş ağrısı olma olasılığının daha yüksek olup olmadığına karar vermek için kullanılmalıdır.[139]

Epizodik ve kronik baş ağrısı tipleri arasındaki ayrım, retrospektif hasta hatırlamasına bağlı olarak hastanın bildirdiği baş ağrısı sıklığındaki yanlışlıklar nedeniyle karmaşıktır. Örnek olarak, büyük bir araştırma çalışması, hastaların baş ağrısını en yakın beş güne yuvarlama sıklığı bildirme eğiliminde olduğunu bulmuştur. Kadınlar erkeklerden daha fazla yuvarlıyorlar; Yuvarlama, yaşla birlikte azalmış ve depresyon belirtileri ile artmıştır.[149] Böylece, günlük takvimler, baş ağrısının sıklığını belirleme doğruluğunu artırabilir.

Teşhis testi; Altı aydan uzun süredir stabil bir baş ağrısı paterni ve normal nörolojik muayenesi olan gerilim tipi baş ağrılı hastalar dahil olmak üzere primer baş ağrıları olan hastaların çoğunda nörogörüntüleme gerekli değildir. Bununla birlikte, aşağıdaki durumlardan herhangi birine sahip olan akut olmayan baş ağrılı hastalarda beyin görüntülemesi düşünülmelidir:

- Nörolojik muayenede açıklanamayan anormal bulgu.
- Birincil başağrısı bozukluğunun kesin tanımını karşılamayan atipik baş ağrısı özellikleri veya baş ağrıları.

Ani şiddetli "yıldırım" baş ağrısına sahip hastalarda subaraknoid kanama, servikal arter diseksiyonu, serebral venöz tromboz ve diğerleri gibi ciddi durumları dahil etmemek için nörogörüntülemeye de ihtiyaç duyulmaktadır. Kontrastlı veya kontrastsız beyin MRI, nörogörüntülemenin gerekli olduğu çoğu hasta için tercih edilen testtir. Ancak, Beyin BT, akut intrakraniyal kanama şüphesi olanları değerlendirmek için daha hızlıdır.

Sıradan gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda başka hiçbir tanısal test yapılmasına gerek yoktur.[129]

2.5.7. Tedavi

Daha önceden de belirtildiği üzere gerilim tipi baş ağrıları en sık karşılaşılan baş ağrısı tipidir ve bu baş ağrısı şikayeti olan hastaların çoğu öncelikle kendileini basit analjeziklerle tedavi etmektedirler. Hastaların mevcut ağrılarının frekansı ve yoğunluğu arttığı zaman tıbbi olarak yardım istemektedirler. Gerilim tipi baş ağrısı şikayeti olan hastalarda medikal tedavilerden ve alternatif tıbbi tedavi yöntemlerinden faydalanılabilir.[157]

2.5.7.1. Akut Atak Tedavisi

Gerilim tipi baş ağrılarında tedavi akut ve kronik formuna göre iki yönde şekillenmektedir. Ağrı atağı ile başvuran hasta gruplarında hastanın ağrı atağını kesmek amacıyla seçilen tedavi akut atak tedavi olarak kabul edilmekte ve basit analjezikler, nonsteroid anti enflamatuar ajanlar ve/veya kafein, kodein, anksiyolitikler gibi ajanlarla kombine edilerek uygulanan tedavi yöntemlerini kapsamaktadır. Akut tedavi yaklaşımlarına bakıldığı zaman birçok farklı alternatif karşımıza çıkmaktadır. Akut atak ile başvuran hastalarda tercih edilecek tedavi yöntemi, ağrıların frekansına, yoğunluğuna, bağlantılı olabilecek semptomların ve beraberinde diğer hastalıkların varlığına göre değişiklik göstermektedir. Orta şiddete kadar olan baş ağrılarında bulantı gibi semptomlar da eşlik etmiyor ise bu hasta gruplarına analjezikler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve kafein ile birlikte hazırlanmış tedavi karışımları tercih edilebilir. [157] Analjezikler arasında en çok kullanıma sahip aspirinin asetaminofen ile etkinliği arasında anlamlı farklılıklar yoktur.[158] Akut atak semptomları ile başvuran hastalarda kullanım sıklığı açısından öne çıkan analjezikler parasetamol, aspirin, ibuprofen ve naproksen sodyumdur. Parasetomol 1000 mg, aspirin 600-1000 mg, ibuprofen 400 mg ve naproksen sodyumun 375 mg dozunda kullanılması ağrı şikayetlerini rahatlatmak için çoğu zaman yeterli ve ideal dozlardır.[14] Aspirin ve asetaminofen az öncede belirtildiği gibi birbirlerine üstünlük sağlamazlerken, plaseboya göre etkinlikleri anlamlı yüksek olarak bildirilmiştir. Ancak aspirinin yan etkileri asetaminofene göre daha fazladır.[159] Non steroid antiinflamatuar ilaçların antiinflamatuar, ağrı kesici ve ateş düşürücü etkinlikleri aspirin ve asetaminofenden daha anlamlıdır ve plazmadaki optimum seviyesine yaklaşık 2 saat sonra ulaşmaktadır. Daha önceden yapılan değişik

çalışmalarda ibuprofenin 400 mg ve 800 mg'lık dozları plaseboya ve asetaminofenin 1000mg'lık dozuna göre daha anlamlı ölçüde etkin olduğu bildirilmiştir.[157] Daha önceden yapılan çok merkezli farklı bir değerlendirmede ise naproksen sodyumun plasebo ve asetaminofene göre daha etkin olduğu bildirilmiştir.[88]

Non steroid antienflamatuar ajan kullanımına bağlı olarak; gastrointestinal, dermatolojik, nörolojik ve hematolojik yan etkiler olabileceğide akılda tutulmalıdır. Bu ilaç grubu tedavide uygulanırken kas gevşetici ilaçların da yanına eklenmesiyle hasta konforunu biraz daha arttırdığı bilinmektedir. [160]

Gerilim tipi baş ağrılarının akut tedavisine yönelik olarak analjezik kombinasyonları, sedatif ilaçlar ve trankilizan/analjezik kombinleri de kullanılabilmekle beraber bu ilaçların günlük kullanılmaya başlanması ve ilacı kötüye kullanma durumları istenmeyen sonuçlar arasındadır. Bu sebepten dolayı hastada baş ağrısı oluşturmanın yanında gastrik sensitivite de istenmeyen etkiler arasında sıralanabilir.[14]

Gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda verilen akut tedaviler haftada iki günün üzerine çıkmamalıdır. Ancak hastalarda gerilim tipi baş ağrısı şikayetleri haftada iki günden sonra tekrar meydana geliyorsa, süresi 4 saati geşiyorsa, günlük yaşantısında konforunu bozuyorsa ve/veya verilen atak tedavisini sık kullanmaya neden oluyorsa, atak esnasında verilen ilaçlara sensitivite gelişiyor veya kontrendike ise bu durumda koruyucu tedaviye geçiş düşünülmelidir.[160]

2.5.7.2. Profilaktik tedavi

Bu tedavinin amacı baş ağrısı ataklarının frekansını ve yoğunluğunu aşağı yönlü çekmektir. Daha önceden yapılan çalışmalarda antidepresanların ağrı kontrolünde antinosiseptif etkinlikerinin olduğunu belirtmiştir. [161]

Amitiriptilin; Lance ve Curran tarafından yapılan bir çalışmada amitriptilinin kronik gerilim tipi baş ağrısı olan hastalardaki etkinliklerinin gösterilmesiyle antidepresanların koruyucu tedavide kullanımı başlamıştır.[160]

Kronik gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda önleyici tedavi olarak kullanılan antidepresanlar etkinliklerini serotonin ve noradrenalin metabolizmasına etki ederek göstermektedir. Gene çok kullanılan trisiklik antidepresanlar da serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu mekanizması aracılığıyla etkilerini göstermektedirler.[162] Antidepresif ilaçlar diğer ağrı sendromlarında da (nöropatik ağrı, fibromiyalji, romatoid artrit vb.) etkili rahatlama sağladığı bilinmektedir.[163]

Antidepresif ilaçlara alakalı olarak ağrı tedavileriyle alakalı birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle trisiklik antidepresanların gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda yaygın kullanımı mevcut olup, kronik formda olan gerilim tipi baş ağrılı hastalarda ağrıların süresini ve frekansını azalttığı belirtilmiştir. Bu ilaç grubunda tedaviye başlama şekli düşük dozlarla olup şikayetler geçinceye kadar kontrollü doz yükseltilmesi yapılarak devam edilmelidir. Ortalama tedavi süresi ise 3 ay ile 6 ay arasında devam ettirilmelidir.[160]

Amitiriptilin; gerilim tipi baş ağrılarının kronik formunde tercih edilen diğer trisiklik antidepresanlardan bir tanesidir. Baş ağrısı, kas ağrısı, nevralji, diyabetik nöropati gibi ağrıların tedavisinde ağrı kliniklrinde yaygın kullanılan, etkin bir ilaçtır. Seratonin ve noradrenalinin geri alımını bloke ederek nöronal sinapsusta bu maddelerin yoğunluğunu yükseltmektedir. Bu mekanizma ile ağrı kesici etkisinin oluştuğu düşünmüştür.

Mirtazapin; etkisini noradrenerjik serotonerjik sistemde yaptığı birtakım değişiklikler ile göstermektedir. α2 otoreseptörleri bloke ederek noradrenerjik nörotransmisyonu arttırır. Noradrenalinin serotonerjik hücreler üzerine etkileri ile de serotonerjik transmisyon uyarılmış olur.[164] Mirtazapin klinik kullanımda hastalar tarafından trisiklik antidepresanlara tolerasyonu daha başarılıdır. Gerilim tipi baş ağrılarında ağrı ataklarının süresi ve sıklığı üzerine olumlu etkileri vardır. Yapılan bazı çalışmalarda amitriptilin ile mukayese edildiğinde birbirlerine anlamlı üstünlükleri saptanmamıştır.[164]

Sitalopram; serotonin (5HT) geri alınım inhibitörüdür. En selektif SSRI'dır.[165] Asetil kolin, noradrenalin, dopamin ve GABA reseptörlerine ilgisii çok azdır . Birçok çalışmada SSRI'ların ağrı kesici etkilerinin olmadığı belirtilmiştir.

Amitriptilin ile mukayese edlidiğinde amitriptilinin etkinliği daha üstündür.[166] Etkisinin geç başladığını bildiren ve profilakside kullanılabileceğini belirten çalışmalar vardır. Amitiriptilin ile kombine kullanıldığında etkinliğin arttığı da belirtilmiştir.[167]

Venlafaksin; serotonin, noradrenalin ve dopamin geri alımını inhibe etmektedir. Etki mekanizması trisiklik antidepresanlara benzesede reseptörlere daha spesifik bağlanmaktadır.[168] Kronik ağrı sendromlarında venlafaksinin etkinliğini ortaya koyan hayvan modelleri ve insan çalışmalarından elde edilen bilgiler arasında baş ağrısı, nöropatik ağrı, fibromiyalji, postmastektomi ağrısı, bulunmaktadır. Ağrı kesici bir ajan olan tramadole yapısal olarak benzerlik gösterir.[169,170] Ağrı kesici etkisini tramadolden farklı olarak K ve δ opioid reseptörleri üzerinden göstermektedir.[171] Depresyon ve ağrı şikayetlerinin bir arada görüldüğü hastalarda uyumu arttırdığı ve tedaviye cevabı zaman olarak daha öne çektiği belirtilmiştir.[172,173]

2.5.7.3. Medikal Dışı Tedavi

Öncelikli olarak gerilim tipi baş ağrıları olmak üzere primer baş ağrılarının tedavisinde ilaç dışı yöntemler de uygulanabilmektedir. İlk olarak hastalara uykularıyla alakalı düzensizlikleri gidermeleri ve beslenme alışkanlıklarını dengeli bir hale getirmelerini sağlayarak, provake edici durumlardan kaçınması konusunda bilgilendirilmelidir.

Gerilim tipi baş ağrısı olan hastaların psikiyatrik açıdan da ele alınıp değerlendirilmesi gerekmektedir. Depresif ruh hali, anksiyetik ruh hali veya her ikisi beraber olup gerilim tipi baş ağrısıyla birliktelik gösterebilmektedir ve bu durum da baş ağrısı şikayetlerini arttırabilmektedir. Bu durumlar baş ağrısının sebebi olmaktan çok sonucu olarak düşünülmeli ve bu şekilde ele alınıp uygun tedavi verilmelidir.[174] Psikofizyolojik rehabilitasyon alternatifleri içerisinde rahatlama egzersizleri, biofeedback, akapunktur, hipnoz ve fizik tedavi gibi seçenekler sıralanabilir. Elektromiyografi(EMG) ile yapılan biofeedback tedavisi ile kişi kendi kas tonusunu yönetebilmekte ve ağrısını kontrol altında tutabilmektedir. Ancak bu anlatılan EMG yöntemi ile alakalı daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.[175]

Önleyici rahatlama yöntemleri en yaygın kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. Bu yöntemdeki amaç gündelik hayattaki gerginliği azaltmaktır. Yapılan çalışmalarda EMG ile biofeedbak eğitimi, rahatlama yöntemi ve kognitif davranışsal eğitim gibi yöntemlerin gerilim tipi baş ağrılarının tedavisinde iyi sonuçlar ortayaçıkardığı bildirilmiştir.[176]

Sıcak uygulama, soğuk kompres, germe, egzersiz, tetik nokta enjeksiyonu, oksipitalsinir blokajı, masaj gibi fizik tedavi yöntemleride gerilim tipi baş ağrısı olan hasta gruplarında ilaç dışı tedavilerde sayılabilecek fizik tedavi yöntemleri arasındadır.[177]

2.5.7.4. Diğer Tedavi Yöntemleri

Gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda uygulanan tedavi yöntemlerine dirençli hasta gruplarında botulinum toksini tip A(BoNTA) ile alternatif bir tedavi yönteminin uygulanabileceği bildirilmiştir.[14] Yapılan farklı çalışmalarda da BoNTA ile uygulanan tedavilerde birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Göze farklı olarak gelen değerlendirmelerden bir tanesi Karadaş ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmadır. Bu çalışmanın yapılış şekline bakıldığında perikranil kaslardaki hassasiyet ile alakalı gerilim tipi baş ağrısı düşündükleri hastaların perikranial kaslarına BoNTA enjeksiyonu uygulamışlar ve sonucunda uygulamadan sonraki 1 aylık zaman diliminde hastaların baş ağrısı atak ve şiddetinde anlamlı gerilemeler olduğunu bildirmişlerdir. [178]

Melatonin ile alakalı olarak anti-nosiseptif ve ağrı kesici özelliklerinin olması nedeniyle yapılan birkaç çalışmada migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda ağrı şikayetlerinin azalmasında anlamlı sonuçları olduğu bildirilmiştir.[179]

2.6. Yetişkinlerde Diğer Seyrek Görülen Baş Ağrısı Tipleri

Bu baş ağrısı tipleri farkedilmelerindeki güçlükler ve çok nadir görülmelerinden dolayı ekstra hassasiyet istemektedirler. Ayrıca erken dönemde anlaşılmaları hastaların hayat konforu ve ağrı şikayetleri olmadan yaşamlarına devam edebilmeleleri açısından da önemlidir.[17]

2.6.1. Primer Saplanma Baş Ağrısı

Bu baş ağrısı tipi herhangi bir organik patolojiye bağlı olmadan aniden, bişey batar ya da saplanır gibi olan rekürren ve lokalizasyonu değişkenlik gösteren bir baş ağrısı tipidir. Ancak her defasında hep aynı bölgede meydana geliyorsa buna neden olabilecek organik bir patolojinin olup olmadığı yönünden de araştırılması gerekmektedir.

Bu baş ağrısı tipi migreni olan hastaların %40'ında, gerilim tipi baş ağrısı olanların %30'unda görülmektedir. İndometasin şüphesiz birinci tercih edilecek ilaçtır. ancak indometasine istenen cevap alınamaması durumunda ise alternatif olarak antiepileptik veya antideprasan ajanlar tercih edilebilir.[17]

2.6.2. Primer Öksürük Baş Ağrısı

Başladığı zaman 15 dakika ile 30 dakika arasında sürebilen ve çoğu zaman da hastanın öksürmesi ya da yapılan bir valsalva manevrası ile ortaya çıkabilen baş ağrısıdır. hastada ağrının ortaya çıkış şekli iki taraflıdır ve künt bir ağrıdır. Bu baş ağrılarında %40 gibi bir oranda başka bir organik patoloji olabilmektedir. Bu yüzden tanı koyarken diğer organik patolojiler de dışlanmalıdır. Genellikle Arnold Chiari gibi patolojiler altta yatmaktadır. Bu baş ağrılarında öncelikle indometasin tercih edilmelidir.[17]

2.6.3. Primer Egzersiz Baş Ağrısı

Efor gerektiren bir spor yaptıktan sonra ortaya çıkan ve başladığı zaman ise 5 dakikadan 48 saate kadar uzayabilen baş ağrısıdır. En çok sıcak ortamlarda ve deniz seviyesinden oldukça yüksek bölgelerde daha sık karşılaşılmaktadır. Fitnes türü egzersiz yapanlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Burada da indometasinin oldukça etkili tedavi sağladığı bildirilmiştir.[17]

2.6.4. Seksüel Aktiviteyle İlişkili Baş Ağrısı

Cinsel aktivite esnasında ortaya çıkan, çoğu zaman da iki taraflı künt vasıfta bir ağrının, orgazam olurken patlama şeklinde şiddetlenmesi ve zonklayıcı karakterde olması özellikleri arasındadır. Aniden ortaya çıktığı için ilk meydana

gelişte özellikle subaraknoid hemoraji ekarte edilmelidir. Primer olanlarda ağrının süresi farklılık göstermektedir. Genellikle 1 dakika ile 5 saat arasında süre olarak değişkenlik göstermektedir. Bir kişide her cinsel aktivite esnasında meydana gelmez. Çoğu zaman hasta gergin ya da stres yükü fazla olduğu zaman ortaya çıkmaktadır. Cinsel anlamda ilişkiye girmeden önce hastanın alacağı nonsteroid antienflamatuar bir ajan ağrının ortaya çıkmasında önlem olarak değerlendirilebilir. [17]

2.6.5. Hipnik Baş Ağrısı

Bu baş ağrısı modeli 1988 yılında Raskin tarafından tanımlanmış olup çok nadir görülmektedir. Ağrının karakteri çoğunlukla iki taraflıdır ve zonklayıcı vasıftadır. Ağrıya başka bir otonom bulgu yandaşlık göstermemektedir. Süre olarak 15 ile 60 dakika arasında değişkenlik göstermektedir. Nadiren de olsa bir gecede birden fazla sayıda hastada semptom oluşturabilmektedir. Uyku esnasında görülürken REM dönemi dediğimiz göz küresinin hareketlerinin farkedilebilir olduğu dönemde meydana gelmakte ve hastayı uykusundan uyandırabilmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 2,5 kat daha fazla oluşmaktadır. Bugüne kadar görülen ve bildirilen hastalar değerlendirildiğinde ortalama olarak görüldüğü yaş grubu 65 yaş grubu olarak değerlendirilmiştir. Çoğunlukla her gece görülmekte ve saat olarak da 01:00 ile 03:00 saat aralıklarında görülmektedir. Ağrının vasfı aniden başlayıp, başın her tarafına yayılım göstermesi ve zonklayıcı özelliktedir. Ortaya çıktıktan sonra 15 dakikadan 180 dakikaya uzayan bir süre zarfında herhangi bir müdahale veya ilaç alımı olmadan geçen bir ağrıdır. Belirtilen hastaların %25'inde ağrı başın bir yarısındadır. Mide bulantısı, istifra, ses ve gürültüden rahatsız olma gibi semptomlar çok az sıklıkla eşlik etmektedir. Otonom bulgular bu baş ağrısı modelinde görülmemektedir. Olguların tamamına yakınında lityum karbonatın ciddi fayda sağladığı da elirtilmiştir. Günlük kullanım dozu da 300 ile 600 mg arasında değişkenlik göstermektedir.[17]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü

Araştırmamız; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisinde yapılmış prospektif bir çalışmadır. Bu çalışma ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırma hastanesi Acil servisine baş ağrısı şikayeti ile başvuran hastalar gönüllülük esasına göre yapılmıştır. Araştırma deksketoprofen ve ibuprofenin gerilim tipi baş ağrılarında VAS skoru kullanılarak etkinliklerinin karşılaştırılmasını amaçlayan tanımlayıcı araştırma modeline uygun olarak yapılmıştır. Araştırmanın yapılabilmesi için Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alındı. Araştırmaya katılacak hastalara araştırmaya başlamadan önce araştırmanın yapılma amacı, yöntemi ve araştırma için ayırmaları istenen zaman konusunda bilgiler verildi. Araştırmaya katılmanın herhangi bir risk taşımadığı, katılımın tamamen gönüllülük esasına dayandığı, istediği zaman araştırmadan ayrılabileceği hastalara açıklandı. Sözel ve yazılı olarak izinleri alındı. "Özerklik", bireysel bilgilerin başkalarına açıklanmayacağı konusunda açıklama yapılarak "Gizlilik ve Gizliliğin Korunması" ilkesine uyulmasına özen gösterildi. Elde edilen bilgilerin ve cevaplayanın kimliğinin gizli tutulacağı belirtilerek "Kimliksizlik ve Güvenlik" ilkesi ile araştırmaya katılan her bireye eşit davranıldı. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Etik kurul toplantı sayısı:6, karar no:2 tarih: 19.09.2018). Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi"ne uygun olarak yürütüldü.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer

Araştırma, Erzurum ilinde bulunan Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ndeki Acil Tıp Kliniği'nde prospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya katılımı kabul eden katılımcılar acil serviste bulunan özel bir odaya alınarak tedavisi düzenlenmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Baş ağrısı şikayeti acil servislerde sık görülen bir durumdur ve tedavisi için birçok seçenek mevcuttur. Bu tedavi modaliteleri göz önüne alınarak çalışmamız planlanmıştır. Bu amaçla gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda deksketoprofen ve

ibuprofenin etkinliği araştırılmıştır. Araştırmanın evrenini Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi'ndeki Acil Tıp Kliniğine baş ağrısı şikayeti ile başvuran hastalar arasından gerilim tipi baş ağrısı tanısı alan hastalar, örneklemini ise belirtilen evrende araştırmaya katılma ölçütlerini sağlayan hastalar (n=90) oluşturdu. Araştırmamız 01.08.2018-30.09.2018 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırmaya aydınlatılmış onam formunu imzalayan gerilim tipi baş ağrılı hastalar kabul edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olan hastalar,
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olan hastalar,
- İşitme engeli olmayan hastalar,
- Türkçe konuşmayı ve okumayı bilen hastalar,
- Vital değerleri stabil olan hastalar dahil edildi.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmayan hastalar,
- 18 yaşından küçük olan hastalar,
- Çalışılacak herhangi bir ilaca karşı alerjisi olmak hastalar,
- İlaçlarla ilgili herhangi bir kontrendikasyon olan (akut böbrek yetmezliği yakın zamanda geçirilmiş by-pass cerrahisi karaciğer yetmezliği gibi) hastalar,
- Gebe hastalar,
- Son 6 saat içinde herhangi bir analjezik ilaç kullanmış olan hastalar,
- Mental retarde veya kooperasyon sağlanamayan hastalar,
- İşitme engeli olan hastalar,
- Türkçe konuşmayı ve okumayı bilmeyen hastalar,
- Vital bulguları stabil olmayan hastalar,
- Gerilim tipi baş ağrısı dışında ağrı tarifleyen hastalar,
- Altta yatan organik nörolojik bozukluğu olan hastalar dahil edilmedi.

Çalışmanın amaçları, uygulama şekli ve elde edilen sonuçların faydaları hakkında da tüm hastalarımıza bilgi verilmiştir. Daha sonra tüm hastalarla yüz yüze görüşülerek öncelikle çalışma anlatılmış ve aydınlatılmış onam formu, kabul eden tüm hastalara imzalatılarak çalışmaya alınmış, kabul etmeyenler ise çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalara Vizüel Analog Skala(VAS) ölçeği uygulanmıştır.

3.4. Verilerin Toplanması

Çalışmaya yukarda belirtilen dâhil edilme kriterlerine uyan hastalar dahil edildi. Ağrının derecesini skorlamak için 0-10 birimlik Visual Analog Scale (VAS) (Görsel Analog Skala) kullanılarak hastaların ağrı skorları kaydedildi. VAS; ölçülü yatay veya dikey bir çizgiden oluşup sıklıkla iki ucunda "semptom yok veya şiddetli semptom var" şeklinde tanımlar taşır. Hastaya semptomun şiddetine uygun olarak çizgi üzerinde bir noktayı işaretlemesi söylenir. İşaretin yeri semptomun şiddetinin ölçümüne olanak sağlar. İşlem öncesi ve sürecinde çalışma için hazırlanmış olan değerlendirme formlarındaki VAS işaretlemeleri hastanın kendisi tarafından ve bir önceki işaret yerine bakılmaksızın yapıldı. Yine aynı form üzerine uygulanan ilaç numarası ile birlikte hastaların dosya numaraları, yaşları, cinsiyetleri, uygulama tarihi ve saatleri kayıt edildi. İşlem sırasında SpO2 monitörizasyonu, otomatik kan basıncı ölçümü, ritim monitörizasyonu (hız ve ritim)ve vücut ısıları Nihon Kohden® BSM-2301K markalı cihaz ile ölçüldü. Ağrı skorları 0, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda değerlendirilerek kaydedildi. Ek semptomlar veri formuna kaydedildi. Ek semptomlar için gerekli ise tedavi uygulandı. Oluşturulan çalışma formuna tüm bilgiler kaydedildi.

3.4.1. Veri Toplama Araçları

Araştırmanın verileri "0., 5., 15., 30., ve 60. dakikalarda vizüel analog skalasının bulunduğu bilgi formu" ile toplanmıştır.

3.4.1.1. Bilgi Formu

Bu form literatürden yararlanılarak araştırmacı tarafından oluşturuldu. Hastaların tanıtıcı ve hastalığına ait özelliklerini (yaş, cinsiyet, kronik hastalık

varlığı, vital bulgular, başvuru şikayeti, şikayetin başlangıç süresi, ağrı lokalizasyonu, ağrının yayılımı, öncesinde analjezik kullanımı, kullandıysa ne zaman kullandığı, verilen tedavi, 0., 5., 15., 30., ve 60. dakikalardaki ağrı skalası, kurtarıcı ilaç kullanılıp kullanılmadığı ve yan etki olup olmadığı) sorgulayan sorulardan oluşmaktadır.

3.5. Verilerin analizi

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda İndependent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. İkiden fazla bağımlı grup değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda Repeated Measures ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Friedman testi kullanıldı.

3.6. Araştırmanın Uygulanması

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis kliniğine baş ağrısı ile başvuran ve değerlendirildikten sonra gerilim tipi baş ağrısı kriterlerine uyan hastalarda sözel ve görsel olarak 0., 5., 15., 30. Ve 60. Dakikalarda VAS puanlama ölçeğinin olduğu araştırma formu kullanıldı. Randomizasyon uygulanırken, doktor tarafından basit bir bilgisayar programında belirlenmiş ilaçlar eşit gruplar halinde numaralandırılmış ve randomize seçilen ilaç numarası belirlendikten sonra çalışma hemşiresi tarafından listedeki ilaç uygulanmıştır. Yani çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar için önceden bilgisayar program ile belirlenmiş ilaçlar uygulanmıştır. Uygulanan ilacı araştırmacı doktor ve hasta bilmeyecektir. Çalışmamız uygulanacak ilaçları bilmeyen bir hekim tarafından yürütülmüştür. Ancak onam formunda hastaya uygulanabilecek ilaçların listesi ile birlikte çalışmada kullanılan ilaçların ayrıntılı bilgilendirmesi yapılacaktır.

4. BULGULAR

Deksketoprofen ve ibuprofenin gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda VAS ölçeği kullanılarak etkinliğinin araştırılması ve kıyaslanmasını amaçlayan çalışmamızda bulgular aşağıda verildiği gibidir. Çalışmamıza 90 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda hastaların (n=90) 36sı erkek 54'ü kadın idi (Tablo 1).

Hastaların cinsiyet dağılımını gösteren tablo aşağıdaki gibidir (Tablo 1)

Tablo 1. Hastaların cinsiyete göre sınıflandırılması.

	Sıklık	**Yüzde**
Kadın	54	60,0
Erkek	36	40,0
Total	90	100,0

Hastaların cinsiyete göre sınıflandırıldığı tabloda görüldüğü gibi kadın hastaların erkek hastala göre sayıca üstünlüğü vardı. Kadın cinsiyet erkek cinsiyetin 1.5 katı oranında tespit edilmiştir.

Hastaların kronik hastalıkları ile ilgili veriler aşağıdaki tablodaki gibidir (Tablo 2)

Tablo 2. Hastaların kronik hastalık durumları

		DM		**HT**		**KOAH**		**KAH**	
		Sıklık	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**
Valid	**Var**	2	2,2	5	94,4	0	0	3	3,3
	Yok	88	87,8	85	5,6	90	100	87	96,7
	Total	90	100	90	100	90	100	90	100

Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastalarımızın 2'sinde diabet, 5'inde hipertansiyon, 3'ünde de koroner arter hastalığı vardı.

Hastalara çalışmada verilen tedaviler iki eşit sayıdaki gruba deksketoprofen (analjezik 1) ve ibuprofen (analjezik 2) olarak verilmiştir (Tablo 3) .

Tablo 3. Verilen tedaviler

	Sıklık	Yüzde
Deksketoprofen	45	50,0
İbuprofen	45	50,0
Total	90	100,0

Hastalara verilen her iki aktif ajan da eşit sayıda hastalara verilmiştir.

Uygulanan tedavilere göre hastaların yaş, vital bulguları ve ağrı başlangıç süresi aşağıdaki tabloda olduğu gibidir (Tablo 4):

Tablo 4. Tedavi verilen gruplardaki hastaların dağılımı

	Verilen_tedavi											
	Deksketoprofen					İbuprofen						
	Ortalama gradiyent	Standart Sapma	Mediyan	Minimum	Maksimum	Ortalama gradiyent	Standart Sapma	Mediyan	Minimum	Maksimum	t	p
Yaş	39	13	38	19	69	42	14	41	18	69	-,772	,442
Ta_art	126	11	127	105	147	123	13	123	97	150	1,065	,290
Ta_diyas	78	9	78	60	102	77	9	76	61	108	,166	,868
Nabız	83	11	83	65	120	83	12	82	63	105	-,028	,978
Ss	17	2	16	15	20	17	2	17	12	21	-1,477	,143
Ateş	36,5	,2	36,5	36,0	37,0	36,5	,3	36,5	36,0	37,0	-,280	,780
Saturasyon	96	2	96	92	99	96	2	96	91	100	,052	,959
Agrı baş suresi	1291	3287	360	30	21600	528	680	300	60	2880	1,525	,134

(Elde edilen sonuçlarda virgül sonrası rakamlar kullanılmamıştır)

Yukarıda belirtilen hastaların yaş, vital bulgular ve ağrının başlangıç süreleri göz önüne alındığında homojen bir dağılım olduğu görülmektedir.

Hastalara ağrılarının lokalizasyonları aşağıdaki tabloda olduğu gibidir (Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların ağrı lokalizasyonunu gösteren tablo

	Frontal		Temporal		Pariyetal		Oksipital	
	Sıklık	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**
Yok	49	54,4	78	86,7	75	83,3	66	73,3
Var	41	45,6	12	13,3	15	16,7	24	26,7
Total	90	100,0	90	100,0	90	100,0	90	100,0

Gürüldüğü üzere ağrı en az temporal bölgede (%13.3 n=12), en çok frontal bölgede (%45,6 n=41) lokalizasyon göstermektedir.

Çalışmamızdaki hastaların ağrılarının yayılımları aşağıdaki gibidir(Tablo 6)

Tablo 6. Hastaların ağrı yayılım bölgelerini gösteren tablo

	Frontal		Temporal		Pariyetal		Oksipital	
	Sıklık	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**
Yok	85	94,4	81	90,0	75	83,3	84	93,3
Var	5	5,6	9	10,0	15	16,7	6	6,7
Total	90	100,0	90	100,0	90	100,0	90	100,0

Hastalarda en az frontal bölgeye (%5.6 n=5) yayılım gösterirken, en çok pariyetal bölgeye (%16.7 n=15) yayılım göstermektedir.

Hastaların 0.,5.,15., 30. ve 60. dakikalardaki VAS ölçeğine göre puanlamaları ve sayıları ağaıdaki tablolada belirtildi (Tablo 7)

Tablo 7. Hastaların 0., 5., 15., 30. ve 60. dakikalardaki VAS puanlamaları

	VAS 0		VAS 5		VAS 15		VAS 30		VAS 60	
	Sıklık	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**
0 veren	0	0	2	2,2	23	25,6	41	45,6	60	66,7
1 veren	0	0	0	0	5	5,6	16	17,8	15	16,7
2 veren	0	0	3	3,3	11	12,2	9	10,0	9	10,0
3 veren	0	0	12	13,3	17	18,9	10	11,1	1	1,1
4 veren	3	3,3	12	13,3	10	11,1	5	5,6	2	2,2
5 veren	8	8,9	27	30,0	9	10,0	6	6,7	1	1,1
6 veren	21	23,3	11	12,2	9	10,0	2	2,2	2	2,2
7 veren	20	22,2	12	13,3	2	2,2	0	0	0	0
8 veren	19	21,1	3	3,3	2	2,2	1	1,1	0	0
9 veren	5	5,6	3	3,3	2	2,2	0	0	0	0
10 veren	14	15,6	5	5,6	0	0	0	0	0	0
Toplam kişi	90	100,0	90	100,0	90	100,0	90	100,0	90	100,0

Çalışmamızda her iki ilaç için ayırt etmeksizin yapılan VAS puanlama analizine göre en yüksek puanlama başvuru anında verilmişken tablodan dikkat çekildiği üzere VAS puanlaması 60. dakikaya doğru düşme eğilimindedir. Hatta tablodan görüldüğü üzere hastalar en sık 6 geliş VAS değerine sahip iken, dayanılmaz ağrı ile gelen hastalar VAS ölçeğine göre 10 puan alıp 14 hastadan oluşmaktadır. Yine tabloya göre başvuran hastaların geliş VAS değerlerinin 4 ve üzerinde olduğu görülmektedir.

VAS ölçeği kullanılarak puanlanan hastaların ağrılarında, ilaç farketmeksizin gelişinden itibaren 5. 15. 30. ve 60. dakikalarda kaç puan düştüğünü gösteren tablo aşağıdaki gibidir(Tablo 8)

Tablo 8. Hastaların 0. dakikaya kıyasla, 5., 15., 30. ve 60. dakikalardaki VAS puanlamaları farkları

	Fark 0-5		**Fark 0-15**		**Fark 0-30**		**Fark 0-60**	
	Sıklık	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**
0 puan düşen	13	14,4	1	1,1	1	1,1	1	1,1
1 puan düşen	21	23,3	9	10,0	2	2,2	1	1,1
2 puan düşen	29	32,2	8	8,9	4	4,4	1	1,1
3 puan düşen	15	16,7	17	18,9	4	4,4	1	1,1
4 puan düşen	8	8,9	12	13,3	8	8,9	6	6,7
5 puan düşen	2	2,2	19	21,1	16	17,8	10	11,1
6 puan düşen	1	1,1	13	14,4	26	28,9	23	25,6
7 puan düşen	1	1,1	3	3,3	12	13,3	18	20,0
8 puan düşen	0	0	3	3,3	9	10,0	18	20,0
9 puan düşen	0	0	2	2,2	5	5,6	4	4,4
10 puan düşen	0	0	3	3,3	3	3,3	7	7,8
Toplam kişi	90	100,0	90	100,0	90	100,0	90	100,0

VAS ölçeği kullanılarak puanlanan hastaların ağrılarında, ilaç farketmeksizin gelişinden itibaren 5. 15. 30. ve 60. dakikalarda kaç puan düştüğünü gösteren tablodur.

Hastalarda genel olarak kurtarıcı ilaç kullanımını aşağıdaki tabloda olduğu gibidir(Tablo-9)

Tablo 9. Kurtarıcı ilaç ihtiyacı

Kurtarıcı ilaç kullanımı		
	Sıklık	**Yüzde**
Yok	87	96,7
Var	3	3,3
Total	90	100,0

Hastalardan sadece 3'ünde kurtarıcı ilaca gereksinim duyulmuştur (Tablo 9).

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda verilen ajanlara karşı ortaya çıkan yan etki durumları aşağıdaki tabloda verilmiştir(Tablo 10)

Tablo 10. Her iki ilaca da bağlı yan etkiler

	Bulantı		**Kusma**		**Baş Dönmesi**		**Hipotansiyon**	
	Sıklık	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**
Var	0	0	0	0	0	0	0	0
Yok	90	100,0	90	100,0	90	100,0	90	100,0

Tablo 10'dan da anlaşıldığı gibi kullandığımız ajanlarımızın ikisine de herhangi bir yan etki gelişmemiştir.

Verilen tedavilere göre geliş zamanlarındaki ve tedaviden sonraki VAS puanlama ölçeğindeki düşüş aşağıdaki tablodaki gibidir (Tablo 11):

Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen hastalarda geliş anı ve çalışma ilaçları verildikten sonraki VAS puanlamalarının ortalamaları ve başarı durumlarını gösteren tablo

			VAS Ortalaması	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	ki-kare	p
Verilen tedavi	Deksketoprofen	Vas0	7,07	1,76	7,00	4,00	10,00	163,3	<0,001
		Vas5	5,29	2,29	5,00	0,00	10,00		
		Vas15	3,16	2,50	3,00	0,00	9,00		
		Vas30	1,84	2,13	1,00	0,00	8,00		
		Vas60	0,87	1,56	0,00	0,00	6,00		
	İbuprofen	Vas0	7,49	1,49	7,00	5,00	10,00	165,9	<0,001
		Vas5	5,29	1,89	5,00	0,00	10,00		
		Vas15	2,73	2,34	3,00	0,00	9,00		
		Vas30	1,13	1,49	1,00	0,00	5,00		
		Vas60	0,49	0,92	0,00	0,00	4,00		

Tablo 11'de görüldüğü üzere Deksketoprofen verilen hasta grubunun geliş VAS puanı ortalaması 7.07 iken, ibuprofen verilen hasta grubunun geliş VAS puanı ortalaması 7.49 olarak hesaplandı. Her iki tedavi grubu için geliş VAS ortanca değerlerinin benzer (7.00) çıkması çalışmaya dahil edilen hastaların VAS puanlaması açısından da homojen dağıldığını göstermektedir. VAS puan ortalama ve düşüşü göz önüne alındığında her iki ilacın da tedavide başarısı anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Deksketoprofen verilen grup ile ibuprofen verilen gruplardaki hastaların VAS puanlama ölçeğinde geliş anlarındaki VAS puanı ile 5., 15., 30. ve 60. dakikalardaki VAS puanları arasındaki farkı gösteren tablo aşağıdaki gibidir(Tablo 12)

Tablo 12. Analjezik ajanların etkinliklerinin karşılaştırılması

	VERİLEN TEDAVİ											
	Deksketoprofen					İbuprofen						
	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Min.	Maks.	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Min.	Maks.	Z	p
Fark05	1,78	1,36	2,00	0,00	5,00	2,20	1,46	2,00	0,00	7,00	-1,178	,239
Fark015	3,91	2,07	4,00	0,00	9,00	4,76	2,32	5,00	1,00	10,00	-1,625	,104
Fark030	5,22	1,99	6,00	0,00	9,00	6,36	1,96	6,00	1,00	10,00	-2,430	,015
Fark060	6,20	1,97	6,00	0,00	10,00	7,00	1,78	7,00	1,00	10,00	-1,708	,088

Tablo 12 incelendiğinde 0. ve 5. dakika arasında VAS puanlama ölçeğine göre deksketoprofende ortalama 1.78 puanlık bir düşüş olurken, ibuprofen verdikten sonra 2.20 puanlık bir düşüş söz konusudur(p=0.239). 0. ve 15. dakikalar arasındaki VAS puanlama ölçeğine göre düşüşteki fark hesaplandığında ise deksketoprofen ile tedavi edilen gruptaki fark ortalama 3.91 iken ibuprofen ile tedavi edilen gruptaki fark ortalama 4.76 olarak hesaplandı(p=0.104). 0. ve 30. dakikalar arasındaki fark hesaplandığında deksketoprofen verilen grupta ortalama 5.22 olarak, ibuprofen verilen grupta ise ortalama 6.36 puanlık düşüş olduğu görülmektedir(p=0.015). Son olarak 0. ve 60. dakikalar arasındaki VAS ölçeğine göre yapılan puanlamadaki düşüş hesaplandığında deksketoprofen verilen hasta grubunda ortalama 6.20 puan iken, ibuprofen ile tedavi edilen grupta ortalama 7.00 puanlık düşüş görülmektedir(p=0.088). Genel olarak İbuprofen verilen gruptaki VAS değer düşüsü daha fazladır. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ibuprofenin gerilim tipi başağrısında etkinliğinin daha fazla olduğunu göstermektedir.

Yukardaki tablo 12 de verilen değerler analiz edildiğinde fark 0-30 olarak belirttiğimiz bölgede ibuprofen verdiğimiz grupta ibuprofenin analjezik etkinliğinin daha anlamlı çıktığı sonucuna varılmıştır(p=0.015). Buradan anlaşılacağı üzere 30. dakikada ibuprofenin analjezik etkinliği deksketoprofenden daha hızlı ve üstün olduğu görülmektedir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Tartışma

Gerilim tipi baş ağrısı insanlar arasında en çok meydana gelen baş ağrısı tipidir. Dünya genelinde görülme oranı ikinci sıklıktadır. Gerilim tipi baş ağrısı ataklarının kendisine özel spesifik prezantasyonu hafif orta şiddette, iki taraflı, baskılayıcı ve sıkıştırıcı, diğer özelliklerle alakalı olmayan zonklayıcı vasıfta olmayan baş ağrısıdır. Gerilim tipi baş ağrısının klinik yönlerini ve patofizyolojisini iyi anlamak doğru teşhis ve en iyi tedavi modeli için önemlidir. Ancak gerilim tipi baş ağrısının görece özelliksiz bir baş ağrısı olması primer baş ağrısı modelleri arasında en az fark edilebilir olmasına sebep olur. Buna ek olarak çok yüksek sosyoekonomik etkisi olmasına rağmen primer baş ağrısı bozuklukları arasında en az çalışılmış olması da dikkate değer bir durumdur. Hastalar mevcut ağrılarının frekansı ve yoğunluğu arttığı zaman tıbbi desteğe gereksinim duymaktadırlar. Gerilim tipi baş ağrısı şikayeti olan hastalarda medikal tedaviler ve alternatif tıbbi tedavi yöntemleri fayda sağlamaktadır. Gerilim tipi baş ağrılarında tedavi akut ve kronik formuna göre iki yönde şekillenmektedir. Ağrı atağı nedeni ile medikal tedavi ihtiyacı için başvuran hasta gruplarında hastanın ağrı atağını kesmek amacıyla seçilen tedavi akut atak tedavisi olarak kabul edilmekte ve basit analjezikler, nonsteroid anti enflamatuar ajanlar ve/veya kafein, kodein, anksiyolitikler gibi ajanlarla kombine edilerek uygulanan tedavi yöntemlerini kapsamaktadır.[157] Biz de araştırmamızda non steroid antienflamatuar ajanlar olan deksketoprofen ve ibuprofenin gerilim tipi baş ağrılarındaki etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Russel M.B. tarafından yapılan çalışmada seyrek görülen epizodik, sık görülen epizodik ve kronik gerilim tipi baş ağrısının bir yıllık yaygınlığı sırasıyla% 48.2, % 33.8 ve % 2.3 idi. Erkeklerde, gerilim tipi baş ağrısı ve seyrek görülen epizodik gerilim tipi baş ağrısının kadınlara göre anlamlı olarak daha fazla olmadığı, kadınlarda sık ve kronik gerilim tipi baş ağrısının erkeklere göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir. [180] Benzer şekilde Levados PM. ve arkadaşı tarafından yapılan bir diğer çalışmada da toplam prevalans % 26.9 kadınlarda% 35.2

ve erkeklerde% 18.1 olarak belirtilmiştir. Genel olarak ve alt tip olarak, kadınlarda prevalans anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur.[181]

Bizim çalışmamızda toplam hasta sayısının kadın oranı %60 olarak belirlendi. Bizim çalışmamızda gerilim tipi baş ağrısı ile acil servise başvuran 90 hastada kadın/erkek oranı 1.5:1 olarak hesaplandı. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta sayısı 90 idi ve bunların 54'ü kadın, 36'sı erkek idi. Hasta sayımız her ne kadar yukardaki çalışmalarda olduğu kadar geniş olmasada bu çalışmalarla kısmen de olsa uyumluluk göstermektedir.

Gerilim tipi baş ağrılarının yaş bağımlılığıyla alakalı verileri sınırlıdır. Amerika'da populasyon tabanlı yapılan bir çalışmada epizodik gerilim tipi baş ağrısı prevalansı 4. dekadta pik yapmış olarak belirtilmiştir. Çalışmada demografik verileri %75-85 kadın, %90-94 'lük bir oranı beyaz ırk ve ortalama yaş 37(min:18-maks:73) olarak bildirmişlerdir.[182] Biz kendi çalışmamızda da kadın cinsiyet oranının daha yüksek olmasına ek olarak hastaların yaş ortalamasını da bu verilerle benzer sonuçlar elde ettik(min:18-maks:69).

Gerilim tipi baş ağrılarında tanı kriterleri arasında ağrının şiddeti için bahsederken hafif veya orta şiddette ağrı olarak bahsedilmektedir.[73] Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta gruplarının geliş VAS puanlarının ortalama değeri de 7 puan çıkmıştır ve en düşük VAS değerimiz 4 puandan başlamaktadır. Geliş VAS puan ortalamasının 7 puan olarak çıkması da çalışmamızın tanı kriterlerini destekler özellikte olduğu göstermektedir.

İbuprofen (800 mg) şu anda akut gerilim tipi baş ağrılarının tedavisinde için ilk tercihtir. ibuprofenin en düşük gastrointestinal kanama veya perforasyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gastrointestinal komplksasyonlar açısından en büyük risk ketoprofene aittir.[12]

Peters BH. ve arkadaşlarının gerilim tipi baş ağrıları olan 107 kişiden oluşan hasta grubu ile 650 mg aspirin, 1000 mg asetaminofen ve plasebo ilaç kullanarak yaptıkları bir çalışmada yan etkiler açısından üç tedavi modalitesi arasında da anlamlı farklılıklar olmadığını bildirmişlerdir.[159]

Laveneziana D. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışma da gerilim tipi baş ağrısı olan 30 hastada, ibuprofen arjinin, p-siklodekstrin piroksikam veya plasebo ile tek doz tedaviyle randomize etmişler ve hastaların iki tanesinde yan etki olarak mide bulantısı geliştiği bildirilmiştir. Bu yan etkilerin ibuprofen arjinin ve p-siklodekstrin piroksikam alan iki hasta ortaya çıktığını bildirmişlerdir.[183]

Yapılan başka bir çalışma da da ibuprofen 400 mg, asetaminofen 1000 mg ve plasebo kullanılmış ve çıkan sonuçlar arasında her iki aktif ilacın da plaseboya benzer yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir.[184]

Ketoprofen 25 ve 50 mg lık tedavileri ibuprofen 200 mg ve plasebo ile yapılan 151 hastadan oluşan bir diğer çalışma da ise hastaların %9'unda hafif ve orta derecede yan etkiler görüldüğü ve bunların yarısının de deksketoprofen 50 mg lık tedaviye bağlı olduğu belirtilmiştir.[185]

Diamond S ve arkadaşlarının gerilim tipi baş ağrılarında karşılaştırmak için tek başına ibuprofen, tek başına kafein, ibuprofen ile kafein birlikte ve plasebo ilaçla 301 hastayı dahil ederek çok merkezli, randomize, paralel kontrollü ve çift kör yaptıkları çalışmalarında 71 kişi tarafından toplam 111 yan etki bildirilmiştir. Yan etkileri bildiren olguların yüzdesi sırasıyla ibuprofen + kafein, ibuprofen, kafein ve plasebo gruplarında% 34,% 14,% 27 ve% 5 olarak çıkmıştır. Sinirlilik, mide bulantısı ve baş dönmesi, tek başına kafein ve ibuprofen + kafein alan denekler tarafından daha sık bildirilmiştir. Bu olaylar kafein alımı ile ilişkili olduğu kanısına varmışlardır.[182]

Diamond S kas kasılmasına bağlı ortaya çıkan gerilim tipi baş ağrılarında baş ağrıları olan sekiz yüz sekiz hasta, çift kör, randomize, paralel bir çalışmayı tamamlamış; bunların içinde ibuprofen 400 mg, ibuprofen 800 mg, aspirin 650 mg veya dört ardışık baş ağrısı için plasebo vardı. Aspirin (n:26) en fazla yan etki, plasebo (n:11), ibuprofen 400 mg (n:3), ve ibuprofen 800 mg (n:2)'ın yan etkileri daha az idi.[186]

İbuprofen sodyum, standart ibuprofen ve plasebo ile yapılan bir diğer çalışmada ise herhangi bir yan etkinin görülmediği de bildirilmiştir.[187]

Non steroid antienflamatuar ajan kullanımına bağlı olarak; gastrointestinal, dermatolojik, nörolojik ve hematolojik yan etkiler olabileceğide akılda tutulmalıdır. Bu ilaç grubu tedavide uygulanırken kas gevşetici ilaçların da yanına eklenmesiyle hasta konforunu biraz daha arttırdığı bilinmektedir. Non steroid antiinflamatuar ilaçların antiinflamatuar, ağrı kesici ve ateş düşürücü etkinlikleri aspirin ve asetaminofenden daha anlamlıdır .[160]

Literatürde ibuprofen veya deksketoprofenin yan etkileriyle alakalı hafif veya nadir görülen yan etki profilleri mevcut olup çok sık karşılaşılmamaktadır. Ancak bizim çalışmamızda herhangi bir yan etkinin görülmemesi bu durumla benzelik göstermemektedir. Bu durumun olası sebepleri arasında hasta sayımızın yeterince geniş olmayışı, hastaları 60 dakika gözlemlemiş olmamız ve belkide hastaneden ayrıldıktan sonra hafif yan etkilerin görülmesi (bulantı vb.) ama bu durumdan dolayı tekrar hastane başvurusu yapmaması ya da gerçekten tüm hasta gruplarının bu tedavileri iyi tolere etmesi ve analjezik 1 olarak verdiğimiz deksketoprofenin dozunun 50 mg olması gibi sebepler olabilir.

Gerven JM ve arkadaşları bir defa olan epizodik gerilim tipi baş ağrısı atağı geçiren hastaların ev tipi elektronik hasta günlüğü dedikleri bir cihazla hastaların kendi kendilerine tedavilerini gözlemlemişlerdir. Çalışmayı yaparken ketoprofen 25 ve 50 mg lık tedavileri ibuprofen 200 mg ve plasebo ile karşılaştırmışlardır. Hastalar çalışmayı evde, baş ağrısı değerlendirmesi için bir elektronik günlük kullanarak, yorum ve düzeltmelere izin verecek bir formla gerçekleştirmiştir. Baş ağrısı ciddiyetinin görsel analog skalaları (VAS 10 cm), beş maddelik baş ağrısı rölyef derecesi (HRR) skalaları ve ‘kaçış’ analjeziklerinin alınma zamanı düzenli olarak, deneme ilacı alımını takiben 4 saat süreyle skorlanmıştır. 4 saat sonra, baş ağrısı, hastaların% 18'inde plasebo,% 39'u ibuprofen 200 mg,% 62'si ketoprofen 25 mg ve% 55'i ketoprofen 50 mg'da güçlü bir şekilde (en yüksek HRR) iyileşmiştir. Ketoprofen 50 mg'nin etkileri, daha sonra başlayacak gibi görünen 200 mg ibuprofenden daha belirgindi. Ketoprofen 25 mg ve 50 mg çok benzer olarak değerlendirilmiş ve bu da düşük dozun maksimal etkisini göstermiştir. [185]

Daha önceden yapılan orta derecede şiddetli baş ağrısı olan 269 kişi ile yapılan bir çalışmada demografik olarak benzer 3 alt gruba 1000 mg asetaminofen

veya 650 mg aspirin ya da plasebo ilaç verilmiştir. Baş ağrısı olan hastalarda aktif ilaçlara verdikleri yanıtlar arasında herhangi bir farklılık olmadığı gösterilmiş ve plasebo ilaca göre ise anlamlı ölçüde etkinliklerinin daha iyi olduğu bildirilmiştir.[159]

Steiner TJ ve Arkadaşları Uluslar Arası Baş Ağrısı kriterleri ile epizodik gerilim tipi baş ağrısı olan 16-65 yaş arası 638 gönüllü hasta grubu ile tek bir dozda 500 veya 1000 mg aspirin, 500 veya 1000 mg parasetamol veya plasebo ile orta veya ciddi gerilim tipi baş ağrısı olan hastaların bir atağını tedavi ettiler. Aspirin 1000 mg (% 75.7 yanıt oranı; P = 0.0009) ve aspirin 500 mg (% 70.3; P = 0.011) ve parasetamol 1000 mg (% 71.2; P = 0.007), plaseboya göre yüksek plasebo yanıt oranına rağmen (% 54.5) istatistiksel olarak daha etkili bulunmuştur. Ancak parasetamol 500 mg'lık tedavi (% 63.8) P = 0.104) istenilen oranda anlamlı üstünlük sağlayamamıştır.[188]

Donald R. ve arkadaşları 703 hasta ile ketoprofen12.5 mg, ketoprofen 25 mg, asetaminofen 1000 mg ve gerilim tipi baş ağrısının tedavisinde plaseboyu tek dozluk olarak karşılaştırmışlardır. Primer etkinlik değişkeni için 4 saatlik ağrı kesici yoğunluk farkları toplamı, 25 mg ketoprofen plaseboya göre daha üstün olarak bildirilmiştir. Ketoprofen 25 mg ayrıca, dozlamadan sonraki ilk saatte üstün ağrı rahatlığı göstermiş ve anlamlı ağrı azaltma süresi ketoprofen 25 mg grubu için anlamlı olarak daha kısa olarak belirtilmiştir. Ketoprofen 12.5 mg, ağrı kesici yoğunluk farkı ve 3 saatte ağrı rahatlaması, 4 saatte ilaç tedavisinin global değerlendirmesi ve anlamlı ağrı rahatlaması başlangıcı için plaseboya göre daha üstün bulunmuştur. 1000 mg kadar bir dozdaki asetaminofen, çoğu değişkende plasebodan sayısal olarak daha elverişli olduğu ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde plasebodan ayrılamadığı kanıtlanmıştır. Çalışmanın sonucunda, ketoprofen 25 mg, asetaminofen 1000 mg'a kıyasla daha hızlı bir analjezi başlangıcı göstermiş ve hastaların global değerlendirmesi, asetaminofen 1000 mg'dan 25 mg ketoprofen daha yüksek orande analjezik etkinlik göstermiştir.[189]

Çok merkezli olarak tasarlanan bir çalışmada, tek doz oral ketoprofen 25 mg ve asetaminofen 1000 mg'lık analjezik etkinliğinin, gerilim tipi baş ağrısının birinci atağının ayaktan tedavisinde karşılaştırılmıştır. Toplamda 457 hasta 348 atakla tedavi edildi ve bunların 330'u değerlendirmeye alınmıştır. Anlamlı etki veya toplam

rahatlama plaseboda % 36, ketoprofen üzerinde % 70 (p <0.001), asetaminofen üzerinde% 61 olarak kaydedilmiştir(p <0.001). Ketoprofen ve asetaminofen arasındaki fark anlamlı olarak ölçülmemiştir (p = 0.24). Çeşitli ikincil etkinlik ölçümleri, hem aktif tedavilerin plaseboya göre üstünlüğünü teyit etmiş, hem de ketoprofen üzerinde asetaminofene göre biraz daha iyi sonuçlar vermiştir. 2 saat sonra ağrıdan toplam rahatlama, hastaların% 16'sı plasebo,% 28'i ketoprofen ve% 22'si asetaminofen ile kaydedilmiştir. Çeşitli ikincil etkinlik ölçümleri, hem aktif tedavilerin plaseboya göre üstünlüğünü teyit etmiş, hem de ketoprofen üzerinde asetaminofene göre biraz daha iyi sonuçlar vermiştir. [190]

Bernard P ve arkadaşları kas kasılmasına bağlı gelişen baş ağrılarına yönelik 400 mg ibuprofen (n = 153), 1000 mg asetaminofen (n = 151) ve plasebo (n = 151) ile yaptıkları bir çalışmada, katılımcılar 4 saatlik bir periyot süresince düzenli aralıklarla, 100 - mm görsel analog skalada baş ağrısı ağrısının şiddetini ve altı - kategori ölçeğinde baş ağrısı ağrısını değerlendirdiler. Her iki aktif ajan da, tüm zaman noktalarında plasebodan ve ağrının yoğunluğunun azaltılmasında ve genel olarak baş ağrısının giderilmesinde önemli ölçüde farklı olarak çıkmıştır. Benzer şekilde, 400 mg ibuprofen, her iki derecelendirme ölçeğinde 1000 mg asetaminofenden önemli ölçüde farklı olarak çıkmıştır. 400 mg'da ibuprofen alan katılımcılar, 1000 mg asetaminofen veya plasebo alanlara göre baş ağrısının tam olarak rahatlatılmasını sağladılar ve ibuprofen kullanan daha fazla katılımcı, baş ağrısının, plasebo veya asetaminofen kullananlara göre tam bir rahatlama yaşamışlardır. Hem 400 mg ibuprofen ve hem de 1000 mg asetaminofen, kas kasılmasına bağlı gerilim tipi baş ağrısına yönelik etkili analjezik ajanlardır ve 400 mg ibuprofenin, bu durumun tedavisi için 1000 mg'de asetaminofenden önemli ölçüde daha etkili olduğu bildirilmiştir.[191]

Schachtel BP ve arkadaşlarının yaptıkları tek doz, çift kör randomize kontrollü bir çalışmada kas kasılmasına bağlı gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda ibuprofen 400 mg, asetaminofen 1000 mg ve plasebo ilacı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmayı yaparken ibuprofen için 153 hasta, asetaminofen için 151 hasta ve plasebo ilaç için 151 hasta dahil etmişler ve hastaları 4 saatlik zaman noktası olan ve 0'dan 100E kadar değişen şiddette vizüel analog skalalarını kayıt altına almışlardır. Çıkan

sonuçlar hastalara verilen her iki aktif ajanının da tüm zaman noktalarında plaseboya üstün oldukları bildirilmiştir. İbuprofenin 400 mg lık dozda asetaminofenden daha hızlı ve etkili tedavi sağladığını da bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada sonuç olarak hem 400 mg ibuprofen hem de 1000 mg asetaminofen, kas kasılmasına baş ağrısına yönelik etkili analjezik ajanlar olduğunu ve 400 mg ibuprofenin bu durumun tedavisi için 1000 mg'de asetaminofenden önemli ölçüde daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.[191]

Diamond S ve arkadaşlarının gerilim tipi baş ağrılarında karşılaştırmak için tek başına ibuprofen, tek başına kafein, ibuprofen ile kafein birlikte ve plasebo ilaçla 301 hastayı dahil ederek yaptıkları çalışmalarında; hastaların ağrılarının en yüksek olduğu şiddet değerini, zamana karşı rahatlama oranlarını ve en anlamlı rahatlama noktalarını 6 saatlik bir gözlem ve derecelendirmeyle kayıt altına almışlardır. Bu 301 hastanın 97'sine ibuprofen + kafein, 99'una ibuprofen, 57'sine kafein ve 48'ine de plasebo tedaviyi vermişlerdir. [182]

Tedavi edilen baş ağrılarının yaklaşık% 24'ü (% 20 ila% 29), dozlama sırasında hasta tarafından şiddetli olarak derecelendirilmiştir.

İbuprofen + kafein grubu için ağrı azalması ve ağrı rahatlaması, plaseboya göre 6 saatlik periyodun 90 dakikasında plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır($p = 0.05$). İbuprofen + kafein, tek başına ibuprofen, tek başına kafein ve plasebodan ($p = 0.045$), hem 4 hem de 6 saat boyunca genel olarak ağrı azalmasına önemli ölçüde daha fazla etki etmiştir. Tepe ağrısının azaltılması, ibuprofen + kafein kombinasyonunun tek başına ibuprofen, tek başına kafein veya plasebodan daha etkili olduğunu göstermiştir ($p = 0.020$).

Benzer şekilde, 6 saatlik toplanan ağrı azaltma skorları, ibuprofen + kafein için tek başına kafein veya plasebodan ($p = 0.037$) ve daha yüksek, ancak tek başına ibuprofene oranla anlamlı derecede yüksek değil olarak çıkmıştır($p = 0.066$). Merkezler arası yanıt tutarlıydı, ibuprofen + kafein derecelendirmesi 19 merkezin 18'inde tek başına ibuprofene eşit veya ondan daha iyi olarak bildirilmiştir.

İbuprofen grubu ve kafein grubunun her biri ağrı şiddeti farkı ve ağrı rahatlama değişkenleri için plaseboya karşı istatistiksel anlamlılığa yaklaşmıştır(p = 0.151).

Bu çalışmada bildirilen sonuçlar tüm çalışma merkezlerini kapsamakla birlikte, bu üç merkez hariç tamamlayıcı analizler ibuprofen + kafein için ibuprofen + kafein ile tek başına ibuprofen, tek başına kafein ve plaseboya göre anlamlı derecede daha yüksek ağrı azalması sağlarken, plaseboya göre ibuprofen için anlamlı derecede ağrı azalması göstermiştir.(p= 0.050).

İbuprofen + kafein alan deneklerin% 75'i tek başına ibuprofen alan hastaların% 58'ine, tek başına kafein alanların% 58'ine ve plasebo alan hastaların sadece% 48'ine karşılık tam bir rahatlama bildirilmiştir.

İbuprofen + kafein grubundaki olguların% 80'i, ibuprofen grubundaki hastaların% 67'si, kafein grubunda bulunanların% 61'i ve plasebo grubundakilerin% 56'sı baş ağrısında anlamlı iyileşme olduğunu bildirmiştir.

İbuprofen + kafein ile tedavi edilen denekler tarafından bildirilen anlamlı iyileşmeye ilişkin medyan süre, ibuprofen ile tedavi edilen deneklere göre 53 dakika daha hızlıydı, kafein ile tedavi edilen deneklere göre 24 dakika daha hızlıydı ve plasebo ile tedavi edilen deneklere kıyasla yaklaşık 3 saat daha hızlı olduğu bildirilmiştir.[182] (Betül)

Laveneziana D ve arkadaşlarının yaptıkları tek merkezli çift-kör çapraz geçişli denemede, tekrarlayan gerilim tipi baş ağrısı olan 30 hasta, ibuprofen arjinin, p-siklodekstrin piroksikam veya plasebo ile tek doz tedaviye randomize edilmiş ve ağrı şiddeti, hasta tarafından bir Görsel Analog Skala (VAS) üzerinde çalışma ilacının (taban çizgisi) ve 15, 30, 60, 120 ve 240 dakikalarında yutulmasından hemen önce ölçülerek 0 mm (ağrı yok) ile 100 mm (dayanılmaz ağrı) arasında değerlendirme yapılmıştır. [183] Bizim çalışmamızda başvuru anı 0 olmak üzere tedaviden sonra 5., 15., 30. ve 60. dakikalar vizüel analog skalasında değerlendirildi ve ‘’0’’dan ‘’10’’ a kadar bir puanlama sistemi ile ölçüldü ve skaladaki ‘’10’’ değeri dayanılmaz ağrı olarak değerlendirildi.

İbuprofen arjinin ve p-siklodekstrin piroksikam, uygulamadan 1 ila 4 saat arasında plasebodan daha etkili bir ağrı rahatlaması sağlamaya meyilli olduğu bildirilmiştir. Zaman altında kalan alanın hesaplanması ile ölçülen ibuprofen arginin genel analjezik etkisi *vs* ağrı şiddeti eğrisi plaseboya göre önemli ölçüde daha büyük olmuştur (p = 0.01).

Yapılan bir diğer çalışmada toplam 226 kişi ibuprofen sodyum (n = 91), standart ibuprofen (n = 89) ve plasebo (n = 46) olarak randomize edilmişti. Demografik özellikler ve başlangıç özellikleri tedavi grupları arasında karşılaştırılabilirdi. Ortalama SPRID 0–3 skorları, ibuprofen sodyum (9.6) ve standart ibuprofen (9.8) plaseboya (3.5) göre önemli derecede üstün (p=.001), fakat birbirlerinden anlamlı düzeyde farklı değil olarak bildirilmiştir(p =0.812). MPR zamanı, ibuprofen sodyum ve standart ibuprofen için plaseboya göre (sırasıyla, ortalama 40.6, 48.5 ve> 180 dakika) anlamlı olarak daha kısa (p=0.001) olarak bulunmuştur. MPR zamanı, ibuprofen sodyum için standart ibuprofenden daha hızlı olduğu da bildirilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı da bildirilmiştir (p=0.253) Yapılan Kaplan-Meier grafikleri ile ilk algılanan rahatlama zamanına ilişkin sonuçlar daha önceki zaman noktalarında standart ibuprofen üzerine ibuprofen sodyumun tercih edilmesini sağlamış olup herhangi bir yan etki belirtilmemiştir.[187]

Lange R ve arkadaşları gerilim tipi baş ağrısının ketoprofen veya ibuprofen ve naproksen sodyum ile tedavisinin güvenliği ve etkinliği 345 olguda prospektif, randomize, çift kör paralel grup çalışmasında değerlendirmişlerdir. Gerilim tipi baş ağrısı ağrısının yoğunluğu ve ağrısının giderilmesi, tek doz 12.5 mg veya 25 mg ketoprofen, 200 mg ibuprofen ve 275 mg naproksen sodyumun alınmasından sonra 30, 45, 60, 120, 180 ve 240 dakika kategorik ölçeklerde ölçmüşler ve dört saatlik gözlemde hiçbir zaman, dört tedavinin etkinliği, ne ağrı yoğunluğunun farkında ne de ağrı kesici ölçeğinde farklılık göstermemiştir. Bir istatistiksel karşılaştırma testi, birincil etkinlik değişkenini, ağrı yoğunluğu farklılıklarının toplamını analiz ettikten sonra gerçekleştirilmiştir. Bu bakımdan tüm tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Bunun sonuçları, 200 mg ibuprofen ve 275 mg naproksen sodyum ile karşılaştırıldığında, 12.5 veya 25 mg'lık bir dozda

ketoprofenin, gerilim tipi baş ağrısında etkili ve güvenli bir tedavi olduğunu bildirmişlerdir.[192]

Kubitzek ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli, randomize, çift kör, çift kör, klinik çalışmada 620 işiden oluşan çalışmada diklofenak-K 12,5 mg ve 25 mg ile ibuprofenin 400 mg lık dozlarını tedavi etkinliği açısından değerlendirmişlerdir. Diklofenak - K 12,5 mg (n= 160), diklofenak - K 25 mg (n= 156), ibuprofen 400 mg (n= 151) ve plasebo (n= 153) ilaçlarını hastalara verip 3 saatlik gözlemle değerlendirmeye almışlardır. Bahsettiğimiz bu çalışmada tedavide verilen tüm ilaçlar plaseboya göre tedavi etkinliklerinin daha üstün olduğu bildirilmiştir. Ancak plasebo dışındaki üç tedavininde etkinlikte birbirlerine üstün olmadıkları bildirilmiştir.[193]

Narkotik olmayan analjeziklerin tümü gerilim tipi baş ağrısında eşdeğer bir etkiye sahip olsa da, ibuprofen'in genel olarak olumlu yan etki profili, onu makul bir ilk tercih haline getirmektedir. 41 randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) niceliksel ve niteliksel analizleri, her tip NSAİİ'nin, akut gerilim tipi baş ağrısına karşı plasebodan (% 50 ağrı giderici) daha etkili olduğunu güçlü bir şekilde göstermektedir; tek nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) bu ortamda bir diğerinden daha etkilidir. İncelenen 41 makalenin çoğu, NSAİİ'lerin yan etkileri hakkında bildirimde bulunulmuştur. NSAİİ'ler ve plasebo arasındaki yan etki sayısında net bir farklılık bildirilmemiştir. Yapılan bir çalışmanın sonuçları Henry ve arkadaşlarının meta-analizlerinden, diğer NSAİİ'lerle karşılaştırıldığında ibuprofen'in ciddi gastrointestinal komplikasyonların en düşük relatif riskine sahip oldukları sonucuna varmıştır. NSAİ'lerin akut gerilim tipi baş ağrısı atağını hafifletmek için etkinlikte önemli farklılıklar olmaması nedeniyle, bir hasta tarafından iyi tolere edilen bir ilacın en etkili dozunun kullanılması, seçim için makul bir temeldir. Bu nedenle, ibuprofenin genellikle tercih edilmesi savunulabilir. Yapılan bu çalışmaların sonucunda NSAİİ gerilim tipi baş ağrılarında asetaminofenden daha etkili olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, NSAİİ'ler bazı insanlar için alerjik olduğundan antikoagülanlarla birlikte kullanılmamalıdır, asetaminofen bu durumlarda bir alternatif olabilir.[194]

Bizim çalışmamız İntravenöz 800 mg ibuprofen ile 50 mg deksketoprofeni gerilim tipi başağrılarında karşılaştıran ilk çalışmadır.

Bizim çalışmamızın yukarda belirtilen literatürü destekleyen bulguları olmakla beraber desteklemeyen bulguları da vardır. Literatürü destekleyen taraflarına baktığımız zaman deksketoprofen ve ibuprofenin etkinlikleri 30. dakika dışında genel olarak etkinlikleri benzer düzeylerlerdedir ve birbirlerine anlamlı üstünlükleri yoktur. Ayrıca bakıldığı zaman hastaların ağrılarında totalde anlamlı rahatlama ve iyileşme sağlamışlardır. Ancak 30. dakikaya bakıldığı zaman median değerler benzer çıksa bile ibuprofenin etkinliği daha anlamlı çıkmıştır($p=0.015$). Sadece verdiğimiz tedavinin etkinliği gösteren sonuçlarda bizi en çok destekleyen yönü hastalarımızın gelişlerindeki VAS puanlamalarının ortalaması her iki tedavi grubunda da ortanca değerlerinin 7 puan olarak çıkması homojen dağılım olduğunu ve aynı zamanda gene her iki tedavi grubumuzdaki hastaların demografik verilerine ve vital bulguları göz önüne alındığında homojen dağılım göstermeleri bizim direk ilacın etkinliğini değerlendirdiğimizi göstermektedir.

5.2. Sonuç

İbuprofenin hem yan etki profilinin minimum ya da hiç olmaması ve 30. dakikada ortaya çıkan geliş VAS puanlamasına göre olan daha anlamlı rahatlama olması ibuprofen 800 mg lık dozlamanın gerilim tipi baş ağrılarında deksketoprofene göre tedavide tercih edilirken öncelik verilecek bir ilaç olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Tepper SJ, Dahlöf CGH, Dowson A, et al. Prevalence and diagnosis of migraine in patients consulting their physician with a complaint of headache: Data from the landmark study. *Headache*. 2004. doi:10.1111/j.1526-4610.2004.04167.x
2. M W. Acute neurology in a twenty-first century district general hospital. . *J R Coll Physicians Edinb*. 2006;36:196-200.
3. Stone J, Carson A, Duncan R, et al. Who is referred to neurology clinics? - The diagnoses made in 3781 new patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010. doi:10.1016/j.clineuro.2010.05.011
4. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Etiology and distribution of headaches in two Brazilian primary care units. *Headache*. 2000. doi:10.1046/j.1526-4610.2000.00035.x
5. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01121.x
6. Jensen K. Quantification of tenderness by palpitation and use of pressure algometers. *Adv Pain Res Ther*. 1990;17:81-165.
7. Travell JG, Simons DG. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual. Volume 1. Upper Half of Body*.; 1999. doi:10.1016/S0022-3999(01)00200-8
8. Bendtsen L TR. Sensitization of myofascial pain pathways in tensiontype headaches. *The headaches*. 2005;3:635-639.
9. Ashina S, Bendtsen L AM. Pathophysiology of tensiontype headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2005;9(6):415-422.
10. Ashina S, Babenko L, Jensen R, Ashina M, Magerl W, Bendtsen L. Increased muscular and cutaneous pain sensitivity in cephalic region in patients with chronic tension-type headache. *Eur J Neurol*. 2005. doi:10.1111/j.1468-1331.2005.01023.x
11. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M, Magerl W, Jensen R. Generalized hyperalgesia in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia*.

2006. doi:10.1111/j.1468-2982.2006.01150.x

12. Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol*. 2008. doi:10.1016/S1474-4422(07)70325-3
13. Jensen R, Olesen J. Initiating mechanisms of experimentally induced tension-type headache. *Cephalalgia*. 1996. doi:10.1046/j.1468-2982.1996.1603175.x
14. Coskun O. Gerilim tipi baş ağrısı ve tedavisi. *Turkiye Klin Nöroloji*. 1(1):22-6.
15. Zissis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalalgia*. 2007. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01300.x
16. Silver N. Headache (chronic tension-type). *Am Fam Physician*. 2007;76(1):114-6.
17. Saip S. Primer Baş Ağrıları. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*.
18. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol*. 2010. doi:10.1055/s-0030-1249222
19. KM Welch. Drug therapy of migraine. *N Engl J Med*. 1993;329(20):14.
20. Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine. *Ann Neurol*. 2009. doi:10.1002/ana.21691
21. Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944. doi:10.1152/jn.1944.7.6.359
22. Leão AAP. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944. doi:10.1152/jn.1944.7.6.391
23. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001. doi:10.1073/pnas.071582498
24. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci*. 1993. doi:10.1016/j.drudis.2011.09.009
25. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science (80-)*. 2013. doi:10.1126/science.1231897
26. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression

activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004. doi:10.1172/JCI200421227

27. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002. doi:10.1038/nm0202-136
28. Takano T, Nedergaard M. Deciphering migraine. *J Clin Invest*. 2009. doi:10.1172/JCI38051
29. Arbab MAR, Wiklund L, Svendgaard NA. Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience*. 1986. doi:10.1016/0306-4522(86)90293-9
30. Bartsch T. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain*. 2002. doi:10.1093/brain/awf166
31. Hu JW, Dostrovsky JO, Sessle BJ. Functional properties of neurons in cat trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn). I. Responses to oral-facial noxious and nonnoxious stimuli and projections to thalamus and subnucleus oralis. *J Neurophysiol*. 1981. doi:10.1152/jn.1981.45.2.173
32. Wise SP, Jones EG. Cells of origin and terminal distribution of descending projections of the rat somatic sensory cortex. *J Comp Neurol*. 1977. doi:10.1002/cne.901750202
33. Zagami AS, Lambert GA. Craniovascular application of capsaicin activates nociceptive thalamic neurones in the cat. *Neurosci Lett*. 1991. doi:10.1016/0304-3940(91)90681-I
34. Jacquin MF, Chiaia NL, Haring JH, Rhoades RW. Intersubnuclear connections within the rat trigeminal brainstem complex. *Somatosens Mot Res*. 1990. doi:10.3109/08990229009144716
35. Renehan WE, Jacquin MF, Mooney RD, Rhoades RW. Structure-function relationships in rat medullary and cervical dorsal horns. II. Medullary dorsal horn cells. *J Neurophysiol*. 1986. doi:10.1152/jn.1986.55.6.1187
36. Huerta MF, Frankfurter A, Harting JK. Studies of the principal sensory and spinal trigeminal nuclei of the rat: Projections to the superior colliculus, inferior olive, and cerebellum. *J Comp Neurol*. 1983.

doi:10.1002/cne.902200204

37. Bernard JF, Besson JM. The spino(trigemino)pontoamygdaloid pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J Neurophysiol*. 1990. doi:10.1016/0304-3959(90)92470-B
38. Hayashi H, Tabata T. Pulpal and cutaneous inputs to somatosensory neurons in the parabrachial area of the cat. *Brain Res*. 1990. doi:10.1016/0006-8993(90)90240-C
39. Kemplay S, Webster KE. A quantitative study of the projections of the gracile, cuneate and trigeminal nuclei and of the medullary reticular formation to the thalamus in the rat. *Neuroscience*. 1989. doi:10.1016/0306-4522(89)90115-2
40. Peschanski M, Roudier F, Ralston HJ, Besson JM. Ultrastructural analysis of the terminals of various somatosensory pathways in the ventrobasal complex of the raft thalamus: An electron-microscopic study using wheatgerm agglutinin conjugated to horseradish peroxidase as an axonal tracer. *Somatosens Mot Res*. 1985. doi:10.3109/07367228509144578
41. Craig Jr. AD, Burton H. Spinal and medullary lamina I projection to nucleus submedius in medial thalamus: a possible pain center. *J Neurophysiol*. 1981. doi:10.1152/jn.1981.45.3.443
42. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988. doi:10.1002/ana.410230214
43. Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, Gallai V. Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology*. 2001.
44. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain*. 2001. doi:10.1016/S0304-3959(00)00478-4
45. Matharu MS, Cohen AS, McGonigle DJ, Ward N, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. *Headache*. 2004. doi:10.1111/j.1526-4610.2004.04141.x
46. Granziera C, DaSilva AFM, Snyder J, Tuch DS, Hadjikhani N. Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. *PLoS Med*. 2006. doi:10.1371/journal.pmed.0030402
47. Rocca M a, Ceccarelli A, Falini A, et al. Brain gray matter changes in migraine

patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke*. 2006. doi:10.1161/01.STR.0000226589.00599.4d

48. Welch KMA, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: Cause or the burden of illness? *Headache*. 2001. doi:10.1046/j.1526-4610.2001.041007629.x
49. Deen M, Christensen CE, Hougaard A, Hansen HD, Knudsen GM, Ashina M. Serotonergic mechanisms in the migraine brain - A systematic review. *Cephalalgia*. 2017. doi:10.1177/0333102416640501
50. Hamel E. Serotonin and migraine: Biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01476.x
51. Panconesi A. Serotonin and migraine: A reconsideration of the central theory. *J Headache Pain*. 2008. doi:10.1007/s10194-008-0058-2
52. Benarroch EE. CGRP: Sensory neuropeptide with multiple neurologic implications. *Neurology*. 2011. doi:10.1212/WNL.0b013e31822550e2
53. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002. doi:10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x
54. Asghar MS, Hansen AE, Kapijimpanga T, et al. Dilation by CGRP of middle meningeal artery and reversal by sumatriptan in normal volunteers. *Neurology*. 2010. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f9626a
55. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990. doi:10.1002/ana.410280213
56. Tvedskov JF, Lipka K, Ashina M, Iversen HK, Schifrer S, Olesen J. No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine. *Ann Neurol*. 2005. doi:10.1002/ana.20605
57. Levy D, Burstein R, Strassman AM. Calcitonin gene-related peptide does not excite or sensitize meningeal nociceptors: Implications for the pathophysiology of migraine. *Ann Neurol*. 2005. doi:10.1002/ana.20619
58. Lance JW, Anthony M. Some Clinical Aspects of Migraine: A Prospective Survey of 500 Patients. *Arch Neurol*. 1966. doi:10.1001/archneur.1966.00470160022003

59. Merikangas KR, Risch NJ, Merikangas JR, Weissman MM, Kidd KK. Migraine and depression: Association and familial transmission. *J Psychiatr Res*. 1988. doi:10.1016/0022-3956(88)90076-3
60. Honkasalo M -L, Kaprio J, Winter T, Heikkilä K, Sillanpää M, Koskenvuo M. Migraine and Concomitant Symptoms Among 8167 Adult Twin Pairs. *Headache J Head Face Pain*. 1995. doi:10.1111/j.1526-4610.1995.hed3502070.x
61. De Vries B, Anttila V, Freilinger T, et al. Systematic re-evaluation of genes from candidate gene association studies in migraine using a large genome-wide association data set. *Cephalalgia*. 2016. doi:10.1177/0333102414566820
62. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001. doi:10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x
63. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology*. 1994. doi:10.1212/01.wnl.0000058907.41080.54
64. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007. doi:10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21
65. Peng K-P, Chen Y-T, Fuh J-L, Tang C-H, Wang S-J. Increased risk of Bell palsy in patients with migraine: a nationwide cohort study. *Neurology*. 2015. doi:10.1212/WNL.0000000000001124
66. Yang C, Chen Y, Fuh J, Wang S. Migraine and Risk of Ocular Motor Cranial Nerve Palsies: A Nationwide Cohort Study. *Ophthalmology*. 2016. doi:10.1016/j.ophtha.2015.09.003
67. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. Atrial Septal Aneurysm. *Stroke*. 2002. doi:10.1161/hs0302.104543
68. Post MC, Letteboer TGW, Mager JJ, Plokker TH, Kelder JC, Westermann CJJ. A pulmonary right-to-left shunt in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia is associated with an increased prevalence of migraine. *Chest*. 2005. doi:10.1378/chest.128.4.2485

69. Rundek T, MS E, MR DT, et al. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation*. 2008. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.771303
70. Schwedt T, Demaerschalk B, Dodick D. Patent Foramen Ovale and Migraine: A Quantitative Systematic Review. *Cephalalgia*. 2008. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01554.x
71. Pierangeli G, Cevoli S, Zanigni S, et al. The role of cardiac diseases in the comorbidity between migraine and stroke. *Neurol Sci*. 2004. doi:10.1007/s10072-004-0270-z
72. Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, et al. Migraine headache is present in the aura phase : A prospective study. *Neurology*. 2012. doi:10.1212/WNL.0b013e3182749eed
73. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2013. doi:10.1177/0333102413485658
74. Cutrer F, Huerter K. Migraine aura. *Neurologist*. 2007. doi:10.1097/01.nrl.0000252943.82792.38
75. Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain*. 1996. doi:10.1093/brain/119.2.355
76. Fisher CM. Late-life Migraine Accompaniments as a Cause of Unexplained Transient Ischemic Attacks. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol*. 1980. doi:10.1017/S0317167100023635
77. Vongvaivanich K, Lertakyamanee P, Silberstein SD, Dodick DW. Late-life migraine accompaniments: A narrative review. *Cephalalgia*. 2015. doi:10.1177/0333102414560635
78. Kelman L, Tanis D. The relationship between migraine pain and other associated symptoms. *Cephalalgia*. 2006. doi:10.1111/j.1468-2982.2006.01075.x
79. Wang YF, Fuh JL, Chen SP, Wu JC, Wang SJ. Clinical correlates and diagnostic utility of osmophobia in migraine. *Cephalalgia*. 2012. doi:10.1177/0333102412461401
80. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine

postdrome: An electronic diary study. *Neurology*. 2016. doi:10.1212/WNL.0000000000002789

81. Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2006. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.01026.x
82. Martin VT, Behbehani MM. Toward a rational understanding of migraine trigger factors. *Med Clin North Am*. 2001. doi:10.1016/S0025-7125(05)70351-5
83. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x
84. Cevoli S, Giannini G, Favoni V, Pierangeli G, Cortelli P. Migraine and sleep disorders. In: *Neurological Sciences*. ; 2012. doi:10.1007/s10072-012-1030-0
85. Freedom T, Evans RW. Headache and sleep. *Headache*. 2013. doi:10.1111/head.12178
86. Walters AB, Hamer JD, Smitherman TA. Sleep disturbance and affective comorbidity among episodic migraineurs. *Headache*. 2014. doi:10.1111/head.12168
87. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology*. 2006. doi:10.1212/01.wnl.0000225052.35019.f9
88. Bigal ME, Tsang A, Loder E, Serrano D, Reed ML, Lipton RB. Body mass index and episodic headaches: A population-based study. *Arch Intern Med*. 2007. doi:10.1001/archinte.167.18.1964
89. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2000. doi:10.1002/1531-8249(200005)47:5<614::AID-ANA9>3.0.CO;2-N
90. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: A population study. *Neurology*. 2008. doi:10.1212/01.wnl.0000310645.31020.b1
91. Mathew NT, Kailasam J, Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology*. 2004. doi:10.1212/01.WNL.0000137107.27585.F7
92. Grosberg BM, Solomon S, Friedman DI, Lipton RB. Retinal migraine reappraised. *Cephalalgia*. 2006. doi:10.1111/j.1468-2982.2006.01206.x

93. Smetana GW. The diagnostic value of historical features in primary headache syndromes: A comprehensive review. *Arch Intern Med*. 2000. doi:10.1001/archinte.160.18.2729
94. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology*. 2012. doi:10.1212/WNL.0b013e3182535d20
95. Evans RW. Diagnostic Testing for Migraine and Other Primary Headaches. *Neurol Clin*. 2009. doi:10.1016/j.ncl.2008.11.009
96. Kent DL, Haynor DR, Longstreth WT Jr LE. The clinical efficacy of magnetic resonance imaging in neuroimaging. *Ann Intern Med*. 1994;120:856.
97. Pringsheim T, Edmeads J. Effective treatment of migraine: Terminating acute attacks, reducing their frequency. *Postgrad Med*. 2004. doi:10.3810/pgm.2004.04.1475
98. *Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting: Pharmacological Management of a Acute Attacks.*; 2008.
99. Ross-Lee LM, Eadie MJ, Heazlewood V, Bochner F, Tyrer JH. Aspirin pharmacokinetics in migraine. The effect of metoclopramide. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983. doi:10.1007/BF00607087
100. Johnson RT, Griffin JW, McArthur JC. TB. *Therapy in Neurologic Diseases*.
101. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: A review and European consensus. *Brain*. 2000. doi:10.1093/brain/123.1.9
102. Diamond S. A fresh look at migraine therapy: New treatments promise improved management. In: *Postgraduate Medicine*. ; 2001. doi:10.3810/pgm.2001.01.822
103. Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004. doi:10.1002/14651858.CD003226.pub2
104. Bussone G, Usai S, D'Amico D. Topiramate in migraine prophylaxis: Data from a pooled analysis and open-label extension study. *Neurol Sci*. 2006. doi:10.1007/s10072-006-0593-z
105. Rasmussen B. Epidemiology and Socio-Economic Impact of Headache: Table

1. *Cephalalgia*. 1999. doi:10.1177/03331024990l9S2505

106. World Health Organization. *The World Health Report 2001 – Mental Health: New Understanding, New Hope*.; 2001. doi:10.1007/s001270170010
107. Zunt JR. Adams And Vıctor's Prıncıples Of Neurology. *Neurology*. 2010. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dad651
108. Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ, et al. Patterns of health care utilization for migraine in England and in the United States. *Neurology*. 2003. doi:10.1212/WNL.60.3.441
109. Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, Tomlinson GA, McCrory DC, Booth CM. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *J Am Med Assoc*. 2006. doi:10.1001/jama.296.10.1274
110. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia*. 2004. doi:10.1111/j.1468-2982.2004.00892.x
111. Forssman B, Henriksson K -G, Johannsson V, Lindvall L, Lundin H. Propranolol For Mıgraıne Prophylaxıs. *Headache J Head Face Pain*. 1976. doi:10.1111/j.1526-4610.1976.hed1605238.x
112. Sesso RM. SUNCT syndrome or trigeminal neuralgia with lacrimation and conjunctival injection? *Cephalalgia*. 2001. doi:10.1046/j.1468-2982.2001.00158.x
113. May A, Leone M, Áfra J, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol*. 2006. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01566.x
114. Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM. Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology*. 2010. doi:10.1212/WNL.0b013e3181eb58c8
115. Gabai IJ, Spierings ELH. Prophylactic Treatment of Cluster Headache with Verapamil. *Headache J Head Face Pain*. 1989. doi:10.1111/j.1526-4610.1989.hed2903167.x
116. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs*. 2003. doi:10.2165/00003495-200363160-00002
117. Obermann M, Holle D NS. Küme baş ağrısına yönelik farmakoterapi

seçenekleri. *Opin Pharmacother*. 2015;1177:16.

118. Ertaş M. *Migren Tedavisi*. istanbul: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Yayınları; 2002.
119. Göksan B. *Gerilim Baş Ağrısı*. Ağrı: Alemdar ofset; 2000.
120. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000. doi:10.1046/j.1468-2982.2000.00070.x
121. Russell MB, Iselius L, Østergaard S, Olesen J. Inheritance of chronic tension-type headache investigated by complex segregation analysis. *Hum Genet*. 1998. doi:10.1007/s004390050666
122. Bendtsen L. Central and peripheral sensitization in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003. doi:10.1007/s11916-003-0062-9
123. Bezov D, Ashina S, Jensen R, Bendtsen L. Pain perception studies in tension-type headache. *Headache*. 2011. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01768.x
124. Bendtsen L, Fumal A, Schoenen J. *Tension-Type Headache: Mechanisms*.; 2010. doi:10.1016/S0072-9752(10)97029-2
125. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018. doi:10.1177/0333102413485658
126. Zagami AS. Pathophysiology of migraine and tension-type headache. *Curr Opin Neurol*. 1994.
127. Ozkul Y, Ay H. Habituation of sympathetic skin response in migraine and tension type headache. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2007. doi:10.1016/j.autneu.2007.02.006
128. Langemark M, Jensen K, Jensen TS, Olesen J. Pressure pain thresholds and thermal nociceptive thresholds in chronic tension-type headache. *Pain*. 1989. doi:10.1016/0304-3959(89)90239-X
129. Frederick R Taylor M. Tension-type headache in adults: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis. :https://www.uptodate.com/contents/tension-type-hea.
130. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology*. 2005.

doi:10.1212/01.wnl.0000183067.94400.80

131. Fischer M, Wille G, Klien S, et al. Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. *J Headache Pain*. 2012. doi:10.1007/s10194-012-0454-5
132. Fernández-De-Las-Peñas C, Cuadrado ML, Pareja JA. Myofascial trigger points, neck mobility, and forward head posture in episodic tension-type headache. *Headache*. 2007. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00632.x
133. Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. *Cephalalgia*. 2003. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00574.x
134. Ulrich V, Gervil M, Olesen J. The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache. *Neurology*. 2004. doi:10.1212/01.WNL.0000129498.50793.8A
135. Russell MB, Ostergaard S, Bendtsen L, Olesen J. Familial occurrence of chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 1999. doi:10.1046/j.1468-2982.1999.019004207.x
136. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol*. 2005. doi:10.1007/s10654-004-6519-2
137. Jensen R, Stovner LJ, Andlin-Sobocki P, et al. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol*. 2008. doi:10.1016/S1474-4422(08)70062-0
138. Wang SJ, Liu HC, Fuh JL, et al. Prevalence of headaches in a Chinese elderly population in Kinmen: Age and gender effect and cross-cultural comparisons. *Neurology*. 1997. doi:10.1212/WNL.49.1.195
139. Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache: The most common, but also the most neglected, headache disorder. *Curr Opin Neurol*. 2006. doi:10.1097/01.wco.0000227043.00824.a9
140. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*. 1995. doi:10.1046/j.1468-2982.1995.1501045.x
141. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain*. 1993. doi:10.1016/0304-3959(93)90131-8
142. Ashina M, Stallknecht B, Bendtsen L, et al. Tender points are not sites of ongoing inflammation -in vivo evidence in patients with chronic tension-type

headache. *Cephalalgia*. 2003. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00520.x

143. Tornoe B, Andersen LL, Skotte JH, et al. Reduced neck-shoulder muscle strength and aerobic power together with increased pericranial tenderness are associated with tension-type headache in girls: A case-control study. *Cephalalgia*. 2014. doi:10.1177/0333102413515341
144. Spierings ELH, Ranke AH, Honkoop PC. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache*. 2001. doi:10.1046/j.1526-4610.2001.041006554.x
145. Ulrich V, Russell MB, Jensen R, Olesen J. A comparison of tension-type headache in migraineurs and in Non-migraineurs: A population-based study. *Pain*. 1996. doi:10.1016/0304-3959(96)03164-8
146. Karli N, Zarifoglu M, Calisir N, Akgoz S. Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: Do they share similar clinical pathophysiology? *Cephalalgia*. 2005. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.00880.x
147. Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Increased pain sensitivity is not a risk factor but a consequence of frequent headache: A population-based follow-up study. *Pain*. 2008. doi:10.1016/j.pain.2007.10.023
148. Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Frequency of headache is related to sensitization: A population study. *Pain*. 2006. doi:10.1016/j.pain.2006.01.040
149. Organization WH. *Interrelations between Migraine and Tension-Type Headache in the General Population*.; 1992.
150. Dowson AJ. Assessing the impact of migraine. *Curr Med Res Opin*. 2001. doi:10.1185/030079901753403207
151. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988.
152. Lipton RB, Stewart WF, Cady R, et al. Sumatriptan for the range of headaches in migraine sufferers: Results of the spectrum study. *Headache*. 2000. doi:10.1046/j.1526-4610.2000.00143.x

153. Lipton RB, Cady RK, Stewart WF, Wilks K, Hall C. Diagnostic lessons from the spectrum study. *Neurology*. 2002. doi:10.1046/j.1526-4610.2003.03085_1.x
154. Jensen RH. Tension-Type Headache – The Normal and Most Prevalent Headache. *Headache*. 2018. doi:10.1111/head.13067
155. Katsarava Z, Limmroth V, Finke M, Diener HC, Fritsche G. Rates and predictors for relapse in medication overuse headache: a 1-year prospective study. *Neurology*. 2003.
156. Cady RK, Schreiber CP. Sinus headache or migraine?: Considerations in making a differential diagnosis. *Neurology*. 2002. doi:10.1212/WNL.58.9_suppl_6.S10
157. Karadaş Ö. Tension Type Headache: Evaluation of Chronic Type. :http://www.jcam.com.tr/files/KATD-1228.pdf.
158. Sevelıus H, Segre E, Bursıck K. Comparative Analgesic Effects of Naproxen Sodium, Aspirin, and Placebo. *J Clin Pharmacol*. 1980. doi:10.1002/j.1552-4604.1980.tb01722.x
159. Peters BH, Fraim CJ, Masel BE. Comparison of 650 mg aspirin and 1,000 mg acetaminophen with each other, and with placebo in moderately severe headache. *Am J Med*. 1983. doi:10.1016/0002-9343(83)90526-0
160. Silberstein SD, Lipton RB GP. *Headache In Clinical Practice. (2 Ed).*; 2002.
161. Olesen J, Silberstein SD T-HP. Preventive pharmacotherapy of headache disorder. *Oxford Univ Press*. 2004:p.134-7.
162. Cerbo R, Barbanti P, Fabbrini G, Pascali MP, Catarci T. Amitriptyline is effective in chronic but not in episodic tension-type headache: Pathogenetic implications. *Headache*. 1998. doi:10.1046/j.1526-4610.1998.3806453.x
163. Constantinidis J, Dick P, Tissot R. Antidepressants and serotonin neurons of the raphe. *Neuropsychobiology*. 1981. doi:10.1159/000117840
164. Westenberg HGM. Pharmacology of antidepressants: Selectivity or multiplicity? In: *Journal of Clinical Psychiatry*. ; 1999.
165. Noble S BP. Citalopram: a review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of depression. *CNS Drugs*. 1997;8(5):410-31.
166. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A non-selective (amitriptyline), but not a

selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996. doi:10.1136/jnnp.61.3.285

167. Rampello L, Alvano A, Chiechio S, et al. Evaluation of the prophylactic efficacy of amitriptyline and citalopram, alone or in combination, in patients with comorbidity of depression, migraine, and tension-type headache. *Neuropsychobiology*. 2004. doi:10.1159/000080960
168. Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: A retrospective study in a clinical setting. *Headache*. 2000. doi:10.1046/j.1526-4610.2000.00089.x
169. Amr YM, Yousef AAAM. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. *Clin J Pain*. 2010. doi:10.1097/AJP.0b013e3181cb406e
170. Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris-Park E, Keck PE. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics*. 1998. doi:10.1016/s0033-3182(98)71375-1
171. Markowitz JS, Patrick KS. Venlafaxine-tramadol similarities. *Med Hypotheses*. 1998. doi:10.1016/S0306-9877(98)90112-8
172. Thase ME. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. The Venlafaxine XR 209 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(9):393-8.
173. Barkin RL. Attributes and advantages of venlafaxine overlooked. *Formulary*. 1998;33(1):74-75.
174. De Benedittis G, Lorenzetti A PA. The role of stressful life events in the onset of chronic primary headache. *Pain*. 1990;40(1):65-75.
175. Philips C HM. The treatment of tension headache - I Muscular abnormality and biofeedback. *Behav Res Ther*. 1981;19(6):485-488.
176. Bogaards MC, Terkuile MM. Treatment Of Recurrent Tensıon Headache - A Metaanalytıc Revıew. *Clin J Pain*. 1994. doi:10.1097/00002508-199409000-00003
177. Silberstein SD LR. Overview of diagnosis and treatment of migraine.

Neurology. 1994;44(10):6-16.

178. Karadaş O, Ipekdal IH, Ulaş UH, Kütükçü Y OZ. Botulinum neuro-toxin type-A in the treatment of chronic tension type headache associated with pericranial tenderness. 2012;24(1):9-14.
179. Karadaş O OZ. Migrende melatonin profilaksi etkinliğine yönelik açık uçlu klinik çalışma: ön rapor. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2012;49(1):44-47.
180. Russell MB. Tension-type headache in 40-year-olds: A Danish population-based sample of 4000. *J Headache Pain*. 2005. doi:10.1007/s10194-005-0253-3
181. Lavados PM, Tenhamm E. Epidemiology of tension-type headache in Santiago, Chile: A prevalence study. *Cephalalgia*. 1998. doi:10.1046/j.1468-2982.1998.1808552.x
182. Diamond S, Balm TK, Freitag FG. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther*. 2000. doi:10.1067/mcp.2000.109353
183. Laveneziana D, Speranza R, Raulli P, Paredi G. Comparative efficacy of ibuprofen arginine and beta-cyclodextrin piroxicam as treatment for tension-type headache. *Clin Drug Investig*. 1996. doi:10.2165/00044011-199600111-00006
184. Packman B, Packman E, Doyle G, et al. Solubilized ibuprofen: Evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache*. 2000. doi:10.1046/j.1526-4610.2000.00087.x
185. Van Gerven JMA, Schoemaker RC, Jacobs LD, et al. Self-medication of a single headache episode with ketoprofen, ibuprofen or placebo, home-monitored with an electronic patient diary. *Br J Clin Pharmacol*. 1996. doi:10.1111/j.1365-2125.1996.tb00011.x
186. Seymour Diamond M.D. Ibuprofen Versus Aspirin and Placebo in the Treatment of Muscle Contraction Headache. 1983:https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1983.hed230520.
187. Packman E, Leyva R, Kellstein D. Onset of analgesia with ibuprofen sodium in tension-type headache: a randomized trial. *J Pharm Heal Care Sci*. 2015.

doi:10.1186/s40780-015-0012-9

188. Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: Placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia*. 2003. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00470.x
189. Mehlisch DR, Weaver M, Fladung B. Ketoprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of tension headache. *Headache*. 1998. doi:10.1046/j.1526-4610.1998.3808579.x
190. Steiner TJ, Lange R. Ketoprofen (25 mg) in the symptomatic treatment of episodic tension- type headache: Double-blind placebo-controlled comparison with acetaminophen (1000 mg). *Cephalalgia*. 1998. doi:10.1046/j.1468-2982.1998.1801038.x
191. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol*. 1996. doi:10.1002/j.1552-4604.1996.tb04165.x
192. Organization WH. *Comparison Ketoprofen, Ibuprofen and Naproxen Sodium in the Treatment of Tension-Type Headache*.; 1992.
193. Kubitzek F, Ziegler G, Gold MS, Liu JMH, Ionescu E. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Pain*. 2003. doi:10.1016/S1090-3801(02)00094-0
194. Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Merlijin V, Koes BW. Is any one analgesic superior for episodic tension-type headache? *J Fam Pract*. 2006. doi:jfp_1206_5512e [pii]