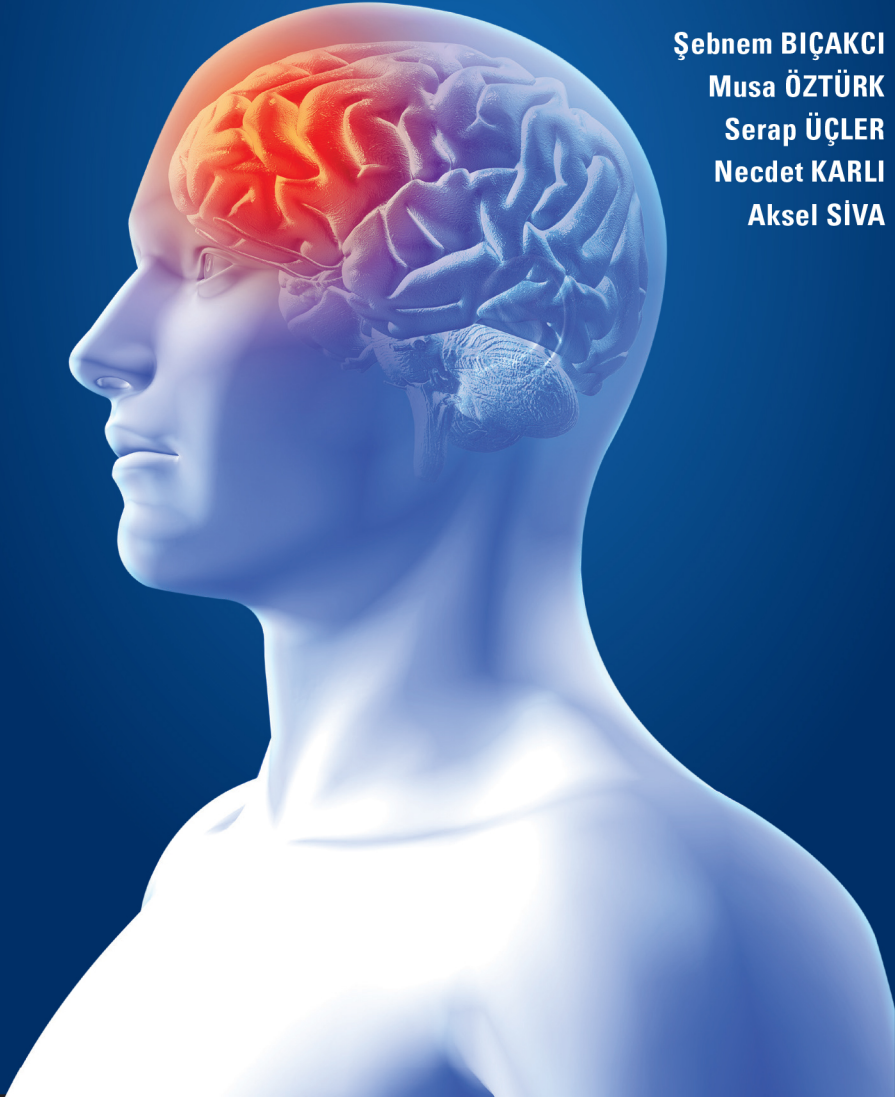




BAŞAĞRISI TANI VE TEDAVİ GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları



Şebnem BİÇAKCI
Musa ÖZTÜRK
Serap ÜÇLER
Necdet KARLI
Aksel SİVA

BAŞAĞRISI TANI VE TEDAVİ GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Türk Nöroloji Derneği Başağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları

Şebnem BIÇAKCI

Musa ÖZTÜRK

Serap ÜÇLER

Necdet KARLI

Aksel SİVA



Türk Nöroloji Derneği'nin Yayınıdır



TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ YAYINI

BAŞAĞRISI TANI VE TEDAVİ GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

ISBN: 978-605-89294-7-0

Basım Tarihi: Galenos Yayınevi, İstanbul, 2018

Kitabı hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirdiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Tüm tedaviler, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kitabın amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir. Yazıların içerik ve özgünlük ile ilgili sorumlulukları yazarlara aittir. Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Nöroloji Derneği ve Başağrısı ve Ağrı Çalışmaları Derneği, Editörler, Yönetim Kurulu ve Yayımcı kitaptaki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez. Tüm hakları saklıdır. Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Nöroloji Derneği'nden ve Başağrısı ve Ağrı Çalışmaları Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

Yayınevi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Molla Gürani Mh. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade, İstanbul

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27

info@galenos.com.tr - www.galenos.com.tr

Baskı

Üniform Basım San. ve Turizm LTD. ŞTİ

Matbaacılar Sanayi Sitesi 1. Cad. No: 114

Bağcılar 34204 İstanbul SERTİFİKA NO: 42419

Tel.: +90 212 429 10 00

ÖNSÖZ

Baş ağrılarında güncel tedavinin bir el kılavuzu düzeyinde gözden geçirilmesini hedefleyerek çıktığımız bu yolda, 6 ay gibi kısa bir sürede, ülkemizde baş ağrısı konusuna gönül ve emek veren tüm meslektaşlarımızın ortak çaba ve gayreti ile hep birlikte özgün bir bilimsel esere imza atmanın mutluluğunu yaşıyoruz.

Bu kitabın hedef kitlesini öncelikle nöroloji ve algoloji asistan ve uzmanları oluşturmakla birlikte, baş ağrısı konusuna ilgi duyan aile hekimlerinin ve farklı branşlardaki meslektaşlarımızın da yararlanabileceği bir kaynak olabilmesi de gözetenmiştir.

Başlıklar belirlenirken ve konu içerisinde tanı kriterleri tartışılırken ICHD-3 referans alınmıştır. Kitap içerisinde bütün primer baş ağrılarına, sık görülen ya da nadir ancak hastanın yaşamını tehdit edebilecek sekonder baş ağrılarına, özellikli durumlara, tartışmalı baş ve yüz ağrılarını içeren konulara yer verilmiştir. Okuyucular yazarların kendi deneyimlerini, sistematik öğrenmeyi sağlamak amacıyla klinik algoritmik yaklaşımları ve anahtar notları metin içerisinde bulabilirler.

Tedavi kılavuzları, bilimsel çalışmaların ve bilimsel platformda sunulan deneyimlerin sonuçlarına göre hazırlanmaktadır. Ancak ülkelerin sağlık politikalarının ve akılcı ilaç kullanımı prensiplerinin tedavide rol oynadığı unutulmamalıdır. Bu kaynağın dayandığı temeller çerçevesinde, hekim tedavi prensiplerini oluştururken, Sağlık Bakanlığı'nın kanun, yönerge ve esasları da göz önünde bulundurmaktadır.

Bütünlüğü sağlamak ve ortak dili kullanma konusunda gösterdikleri titizlik ve gayret için, emeği geçen deneyimli yazar arkadaşlarımıza ve hocalarımıza tekrar teşekkür ediyoruz. Kitabın basılması için tüm desteği veren başta Türk Nöroloji Derneği Başkanı Sayın Şerefur ÖZTÜRK olmak üzere tüm yönetim kurulu

üyelerine; kısa sürede organize olarak bize gece, gündüz, hafta sonu demeden destek veren **Galenos Yayınevi** çalışanlarına teşekkür ederiz.

Türk Nöroloji Derneği, Başağrısı ve Ağrı Çalışmaları Derneği'nce hazırlanan bu eserin, meslektaşlarımızın kütüphanelerinde yer alacak bir kaynak olabilmesi dileği ile...

Şebnem Bıçakcı, Musa Öztürk, Serap Üçler, Necdet Karlı, Aksel Siva

İçindekiler

ÖNSÖZ	3
BÖLÜM 1	
BAŞAĞRILARINDA SON KIRK YIL.....	9
BÖLÜM 2	
BAŞAĞRILI HASTADA TANI VE TETKİKLER.....	23
BÖLÜM 3	
PRİMER BAŞAĞRILARI.....	33
A. MİGREN	33
FİZYOPATOLOJİ TEMELİNDE MİGREN TEDAVİSİ	33
PRİMER BAŞAĞRILARI.....	51
MİGREN-ATAK VE PROFİLAKTİK TEDAVİ.....	51
PRİMER BAŞAĞRILARI.....	67
ÖZELLİKLİ DURUMLARDA MİGREN TEDAVİSİ	67
CİDDİ KOMORBİD HASTALIĞI OLAN MİGREN HASTALARINDA TEDAVİ.....	76
MİGREN TEDAVİSİNDE UFKTA GÖRÜNEN YENİ SEÇENEKLER	79
MİGRENDEN GİRİŞİMSSEL İŞLEMLER	85
MİGREN TEDAVİSİNDE NÖROMODÜLASYON VE TARTIŞMALI TEDAVİLER	98
MİGREN TEDAVİSİNDE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ	103
B. GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI	111
C. TRİGEMİNAL OTONOMİK BAŞAĞRILARI	118
KÜME BAŞAĞRISI	118
PRİMER BAŞAĞRILARI.....	130
PAROKSİZMAL HEMİKRAİNİA.....	130
SUNCT SENDROMU VE SUNA	135
HEMİKRAİNİYA KONTİNUA	141
D. DİĞER BİRİNCİL BAŞAĞRILARI	151
BÖLÜM 4	
SIK GÖRÜLEN SEKONDER BAŞAĞRILARI.....	173
BAŞ VE/VEYA BOYUN TRAVMASI VEYA YARALANMASINA BAĞLANAN BAŞAĞRISI.....	173

NÖROVASKÜLER NEDENLERE BAĞLI BAŞAĞRILARI	178
TEMPORAL ARTERİT (DEV HÜCRELİ ARTERİT)	188
GİRİŞİMSSEL İŞLEM SONRASI BAŞAĞRILARI	197
İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYON	202
İNTRAKRANİYAL HİPOTANSİYON.....	207
HEADACHE, NEUROLOGICAL DEFICIT AND LYMPHOCYTIC PLEOCYTOSİS	215
EPILEPTİK NÖBETLERLE İLİŞKİLİ BAŞAĞRILARI	219
CHİARİ MALFORMASYONU TİP I BAĞLANTILI BAŞAĞRISI	224
İLAÇ AŞIRI KULANIM BAŞAĞRISI.....	228
UYKU APNESİ BAŞAĞRISI	238
DİYALİZ BAŞAĞRISI.....	242
SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN OTOİMMÜN HASTALIKLARINDA BAŞAĞRISI	246
OTOİMMÜN VASKÜLİTİK SENDROMLARA BAĞLI BAŞAĞRISI	253
SERVİKOJENİK BAŞAĞRILARI.....	260
PSİKİYATRİK BOZUKLUKLARA BAĞLI BAŞAĞRISI	266
BÖLÜM 5	
AĞRILI KRANİYAL NÖROPATİLER VE DİĞER YÜZ AĞRILARI	276
KRANİYAL NEVRALJİLER	276
TOLOSA-HUNT SENDROMU (PAINFUL OPHTALMOPLÉGIA).....	285
REKÜRREN AĞRILI OFTALMOPLÉJİK NÖROPATİ	289
SANTRAL NÖROPATİK BAŞ VE YÜZ AĞRISI	292
BÖLÜM 6	
ÇOCUKLUK ÇAĞI BAŞAĞRILARI.....	300
BÖLÜM 7	
BAŞAĞRISI İLE İLGİLİ DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	309
ALTERNATİF GİRİŞİMSSEL YÖNTEMLERİ	309
BAŞAĞRISI TEDAVİSİNDE BİLİŞSEL DAVRANIŞÇI TERAPİ	316
BÖLÜM 8	
BAŞAĞRISINDA AKILCI İLAÇ KULLANIMI	327
İNDEKS	329

YAZARLAR

Prof. Dr. Aksel Siva

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Ali Akyol

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Ali Kemal Erdemoğlu

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Atilla Oğuzhanoğlu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Aynur Özge

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Ayşın Kısabay Ak

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Babür Dora

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Baki Göksan

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Başak Karakurum Göksel

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr.

Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi

Prof. Dr. Betül Baykan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Deniz Selçuki

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Derya Uludüz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Egemen İdiman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (Emekli

Öğretim Üyesi)

Doç. Dr. Elif Kocasoy Orhan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Esme Ekizoğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Fethi İdiman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (Emekli

Öğretim Üyesi)

Prof. Dr. Figen Gökçay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Füsün Mayda Domaç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erenköy Ruh ve

Sinir Hastalıkları Hastanesi

Doç. Dr. Gülnur Tekgöl Uzun

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Hadiye Şirin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Hakan Levent Gül

Gedik Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi

Prof. Dr. Hayrünnisa Bolay

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzm. Dr. İdris Köken

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Levent Ertuğrul İnan

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Eğitim

ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Macit Selekler

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Mehmet Özmenoğlu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Mehmet Zarifoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Doktor Öğretim Görevlisi Murat

Günsel

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzm. Dr. Musa Öztürk

İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Mustafa Ertaş

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi (Emekli Öğretim Üyesi)

Prof. Dr. Münife Neyal

Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Neşe Çelebisoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Doktor Öğretim Görevlisi Nevra Öksüz

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Nevzat Uzun

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Ömer Karadaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Özlem Mercan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Sabahattin Saip

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Sırma Geyik

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Şebnem Bıçakcı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Doktor Öğretim Görevlisi Şefik Evren Erdener

Boston Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Taner Özbenli

Samsun Medikal Park Hastanesi

Prof. Dr. Taşkın Duman

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Turgay Dalkara

Hacettepe Üniversitesi, Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü

Doktor Öğretim Görevlisi Turgay Demir

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Uğur Uygunoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Vesile Öztürk

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzm. Dr. Zeynep Issı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

BAŞAĞRILARINDA SON KIRK YIL

Fethi İdiman*

Başağrıları toplumda en yaygın yakınmalardan biridir. Ömür boyu en az bir kez başağrısı yaşayan kişi oranı erkeklerde %93, kadınlarda %99 olmak üzere genel popülasyonda %90'ın üzerindedir. Çok sık tanımlanan bu yakınmaya yol açan nedenler, temel olarak iki ana başlık altında irdelenir. Bunlar; primer/birincil başağrıları ve sekonder/ikincil başağrılarıdır. Böyle bir ayrımın, başağrılarının özelliklerini belirlemenin ötesinde klinik pratik açısından çok büyük yararı vardır. Çünkü hastanın yakınmaları "primer başağrıları"ndan biri olarak düşünülürse başağrısının bizzat kendisinin bir hastalık olduğu ve yaşamı tehdit etmediği, tanı için genellikle ileri incelemelerin gerekmediği ve çoğunlukla tedavi ve önerilerle kontrol altına alınabilen bir başağrısı olduğu anlaşılır. Oysa "sekonder başağrıları"ndan biri olarak düşünülürse başağrısının bir semptom olduğu, altta yatan bir başka hastalığın söz konusu olduğu, yaşamı tehdit edebileceği, bu nedenle ivedi davranılması gerektiği ve ileri incelemelerle bir an önce tanı konularak tedaviye geçilmesi gerektiği anlaşılır. Sekonder başağrıları değişik etiyolojilere bağlı ortaya çıktığı ve etiyolojik tanıları klinik özelliklerine ve farklı yardımcı inceleme yöntemlerinin sonuçlarına göre yapılabildiği, ayrıca yalnızca nörolojinin değil farklı tıp dallarının konusu olduğu o konudaki gelişmeler bu yazının sınırlarını aşmaktadır. Bu yazıda primer başağrıları ve özellikle prototipleri konusundaki değişimler ve gelişmelerden söz edilecektir. Primer başağrıları tüm başağrısı yakınmalarının yaklaşık %95'inden sorumlu kabul edilir ve primer başağrıların en az %90'ı;

1. Kaç başlık altında toplanabilir; (1a) migren, (1b) gerilim tipi başağrısı, (1c) küme başağrısı (KBA).

Bu başağrısı tipleri Uluslararası Başağrısı Derneği Klasifikasyon Komitesi'nin önerileri doğrultusunda 1988'den bu yana kabul gören ve 2 kez (2004 ve 2013)

* Prof. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (Emekli Öğretim Üyesi)

revizyondan geçen ölçütlerle değerlendirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar en sık rastlanan primer başağrısının gerilim tipi başağrısı olduğunu belirtiyorsa da Türk Başağrısı Çalışma Grubu'nun araştırmasında olduğu gibi bazı çalışmalarda belirtildiği üzere bunların çoğu migren başağrısı ile kombine. Saf olarak en sık rastlanan primer başağrısı migrendir. Tüm dünya nüfusunun yaklaşık %15'i migrenlidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl kadınların %18'i erkeklerin %6'sı migren hastası olmaktadır. Yaşam boyu risk ise kadınlar için %43 erkekler için %18'dir. Avrupa'da yaşam boyu toplumsal risk %12-28'dir. Her yıl kadınların %14-35 erkeklerin %6-15 migrenli olmaktadır. Kronik migren oranı ise toplumda %1,4-2,2 oranındadır. Asya ve Afrika ülkelerinde migren sıklığı da Batı ülkelerinden daha düşük düzeydedir. Bu denli sık rastlanılan ve her yıl yeni kitlelerin etkilendiği hastalığın işgücü kaybı ve tedavi giderleri ile yol açtığı ekonomik yük de azımsanmayacak ölçüdedir. İngiltere-NHS verilerine göre; migren her yıl 25 milyon kayıp gün temelinde 2,25 milyar pound, ayrıca bakı, incelemeler ve tedavi temelinde 150 milyon pound'dan fazla ekonomik yüke yol açmaktadır. ABD'de yapılan retrospektif bir çalışmada migrenli ailelerle, onlarla uyumlu migreni olmayan ailelerin yıllık sağlık giderleri karşılaştırıldığında migrenli ailelerin sağlık gideri migreni olmayanlardan %70 daha yüksek bulunmuştur. Başka çalışmalarda da doğrudan ve dolaylı olarak migrenin yıllık ekonomik yükü ABD'de 23 milyar dolar olarak belirlenmiştir. Diğer primer başağrılarının ekonomik yükü bu rakamların dışındadır. Anlaşılabileceği üzere toplumda çok yaygın olarak rastlanan, kişilerin yaşam kalitesini bozan ve sosyal yaşamını derinden etkileyen, üstelik kişisel olduğu kadar toplumsal açıdan da ciddi ekonomik yük oluşturan primer başağrılar ve özellikle migren başağrılarını birçok yönü ile araştırmalara konu olmuştur. Aslında bu ağrılar çok eski çağlardan bu yana bilinse de tüm "bilgi"lerin üretim sürecinde olduğu gibi önce varsayım, sonra varsayımı kanıtlamaya götüren araştırmalar ve sonuç olarak "basağrısı ile ilgili kanıtlanmış yeni bilgi" oluşmaktadır. Bu bağlamda primer başağrılar ile ilgili olarak yüzyıllar içinde bilgi birikimi oluşmuştur. Ancak gerek yaşamsal tehdidi olan hastalıkların önceliği gerek teknolojik gelişmelerin yetersizliği primer başağrılar konusundaki bilgi birikiminin yavaş ve doyurucu olmadığını ortaya koymaktadır. Ancak son 40-50 yıl içinde bu konunun değişik alanlarında üretilen bilgi, ivmenin ne denli yüksek ve kazanımın ne denli büyük olduğunu göstermektedir. Bu sonucun en basit göstergeleri özellikle primer başağrılar konusunda nöroloji eğitimi ile ilgili kitaplarda ayrılan sayfa sayısı ve indekslerde yapılan araştırmaların sayı ve içeriğidir. Yirminci yüzyılın ilk 50-60 yılındaki kitaplar ve indeksler gözden geçirildiğinde bu yorumun yansıması kolayca görülebilecektir. Son 40 yılda konuya ilgi ve desteğin artması sonucunda primer başağrılar ve özellikle migren konusunda yapılan araştırmalarla önemli değişim ve gelişimler olduğu açıkça anlaşılır. Bunları bazı başlıklar altında toplamak mümkündür.



İngiltere'de başağrılarının ekonomik yükü, her yıl 25 milyon kayıp gün, 2,25 milyar pound, tanı ve inceleme aşamasında 150 milyon pound olarak hesaplanmıştır.



Toplumda çok yaygın görülen başağrılar, hem kişilerin hem de toplumların yaşam kalitesini bozmaktadır.

- Başağrıları Sınıflaması ve Tanı Ölçütleri belirlenmiştir. Bu sınıflama ve ölçütler 3 kez gözden geçirilerek yeniden düzenlenmiştir.
- Primer başağrıları ve özellikle migren patogenezi konusunda ardı sıra teoriler geliştirilmiş ve çok önemli kanıtlar sağlanmıştır.
- Başağrılarının önleyici ve atak tedavileri konusunda ciddi yenilikler olmuştur.

Sınıflama

Kırk yıldan daha öncesinde, özellikle primer başağrıları ile ilgili bir sınıflama ve tanı ölçütlerinin olmayışı; hekimlik pratiğinde tanı koyma güçlüğü yanında aynı hastada farklı tanıları varılmasına yol açmıştır. Bu nedenle hastalar farklı hekimlerce farklı tanı ile tedaviye alınmışlardır. Başağrılarının doğru tanı ve tedavisi için, ayrıca başağrıları ile ilgili bilimsel araştırmalarda olgu gruplarının seçiminde ortak bir dil oluşturmak amacı ile başağrılarının bir sınıflamasının olması ve tanı ölçütlerinin de belirlenmesi gereksinimi doğmuştur. Başağrısı tiplerinin uniform olmadığı ve tanı ölçütlerinin bulunmadığı bir dönemde 1962 yılında "Ad Hoc Committee of the National Institute of Health" başağrılarının sınıflaması konusunda önemli bir adım atmıştır. Ancak farklı yorumlara açık bu sınıflama ve primer başağrılarının biyolojik temeli konusundaki hızlı gelişmeler bu sınıflamayı geçersiz kılmıştır. 1985'te International Headache Society (IHS) biraz önce belirttiğimiz gibi başağrıları konusunda ortak bir dil oluşturma ve araştırmalarda katılımcılar açısından homojeniteyi sağlamak amacı ile bir sınıflama komitesi kurmuştur. 1988'de bu komitenin IHS/International Headache Classification Committee'nin (IHCC) önerdiği ve genel kabul gören ölçütler yayımlanmıştır. Sonuçta, bilinen başağrıları için tanı ölçütleri oluşturma ve yeni başağrısı tanımları yapıldı. Ölçütlerin klinik uygulamalarda ortaya çıkan uygunsuzluğu, yeni teknolojilerle yapılan incelemelerde belirli başağrılarının farklı kategorilerde yer alması gerekliliği ve daha önce hiç tanımlanmamış ya da sınıflamada yer almayan başağrılarının saptanması yayımlanmış sınıflama ve ölçütlerde değişiklikler yapılması gerekliliği doğdu. İlki 2004 ve ikincisi 2013'de olmak üzere IHCC 2 kez bu ölçütlerde revizyona gitti. 2013'te The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) (ICHD-3) ve 2018'de ICHD-3 yayımlandı. Bu bağlamda bilinen bazı primer başağrıların adı, tanımı ve kendi içinde yeri değişti [örneğin; çocukluk çağıının periyodik sendromları, migren sınıflaması, auralı migren alt başlıkları, baziler migren (beyin sapı semptomlu aura vb.), transforme migren/kronik migren, ilaç kötü kullanım başağrısı/ilacı aşırı kullanımı başağrısı (İAKBA) vb.]. Diğer yandan oftalmoplejik migren olarak tanımlanan ağrının aslında bazı hastalarda ince kesit manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi ile doğrulandığı üzere ilgili oküler motor sinirin nöritine bağlı olduğu ve bu nedenle bir kraniyal sinir



Tanı kriterlerinde en büyük amaç ortak dilin oluşturulmasıdır.

hastalığına bağlı başağrısı olduğu kanısı ile kategorisi değiştirildi (örneğin; migren kategorisinden oftalmoplejik migren - ağrılı kraniyal nöropatiler, diğer fasiyal ağrılar ve diğer başağrıları bölümü/Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy). 2004 yılında yayımlanan 2. baskısının Türkçe çevirisi 2005 yılında Prof. Dr. Atilla Oğuzhanoğlu'nun editörlüğünde grubumuz tarafından yayımlanmıştır.

Baş ağrılarının patogeneze ilişkin gelişmeler

Baş ağrılarının tedavisi, diğer hastalıklarda olduğu gibi öncelikle etiyolojiye yönelik olmalıdır. Ancak bazı hastalıkların olduğu gibi özellikle primer baş ağrılarının da etiyolojisi bilinmemektedir. Bu durumda primer baş ağrısının tedavisi patogenezin bilinen elemanlarına yönelik olmaktadır. Gerçekten son 40 yılda, özellikle migrende patogenezin birçok adımına ilişkin öğrenilenler, başta akut atak tedavisinde kullanılan ve mucizevi migren ilaçları olarak nitelenen triptanlar olmak üzere atak ve profilaktik amaçlı birçok yeni farmakolojik ajanın tedaviye girmesini sağlamıştır.



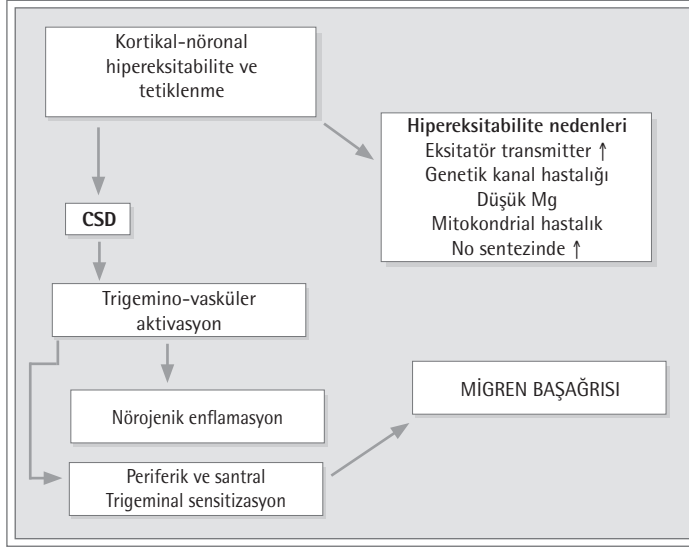
Son 40 yılda migren patogeneze ait pek çok bilgiye ulaşılmıştır, bu bilgiler tedavide yol gösterici olmuştur.

Migren patogenezi ile ilgili gelişmeler

Primer baş ağrılarının prototipi "migren" çok eski çağlardan bu yana bilinse de kesin nedeni, günümüzde de henüz bilinmemektedir. Ancak, etiyoloji tam bilinmese de patogeneze konusunda ciddi çalışmalar yapılmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir. Migren genetik yatkınlığı olan bireylerde multifaktöriyel olarak ortaya çıkan bir hastalık olarak kabul edilir. Familial hemiplejik migren tiplerinde saptanan gen mutasyonları genetik yatkınlık için önemli bir ipucudur. Bu tüm migren tipleri için geçerli değilse de migrenli kişinin ailesinde genellikle birçok migrenli kişi bulunması, genetik temeli düşündürülen bir diğer ipucudur. Ayrıca son yıllardaki genom çalışmaları da bu temeli desteklemektedir. Etiyoloji konusunda çok fazla bilgimiz olmasa da son 50 yılda patogeneze ilişkin bilgilerimiz çok hızlı artmıştır. Bunun sonucunda doğal ki tedavi konusunda da yeni ufuklar açılmış, yeni tedaviler kullanıma girmiş ve daha yeni tedaviler de yakın zamanda girecektir. Migren konusundaki bilgilerin önce gözleme sonra nesnel kanıtlara dayanması ve bilginin giderek artması ile tüm bilim dallarının bilimsel gelişimi konusunda çarpıcı bir benzerlik vardır. Örneğin; ilk çağlarda karaciğerden beyne giden buharla bu baş ağrısının oluştuğunu düşünen Hipokrat ile sonrasında Anadolu'dan yetişen Kapadokya'lı Arateus ve Bergama'lı Galen gözlemlerine dayanarak migreni ve özelliklerini tanımlamışlardır. Daha sonra Thomas Willis (1664) migren patogeneze değinerek migreni intrakraniyal konjesyon, dilatasyon olarak nitelendirmiştir ve migren patogenezindeki vasküler kuramın temelini atmıştır. Yaklaşık 100 yıl sonra Edward Living

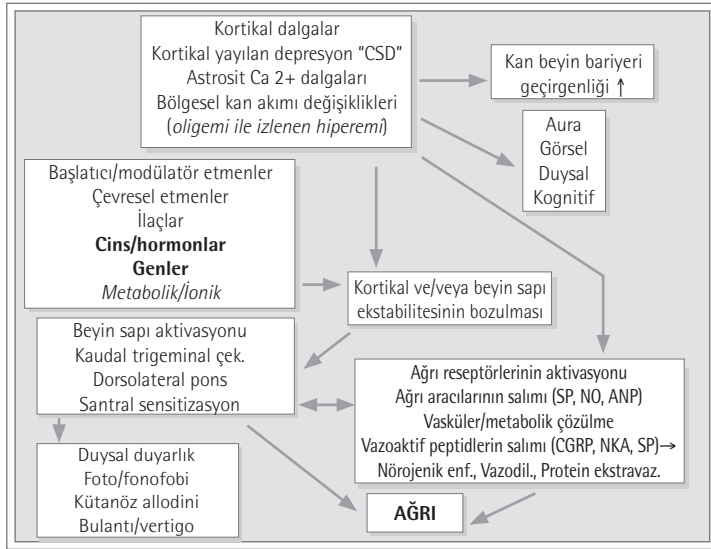
(1873) yine gözlemsel düzeyde parsiyel epilepsiyle özdeşleştirdiği migreni "sinir fırtınaları" olarak tanımlamıştır. 1930'ların sonunda Graham ve Wolff nesnel kanıta dayandırarak migren patogenezinde "vasküler kuram"ı oluşturmuşlardır. 1980'lere dek vasküler kuram geliştirilmiş ancak kanıtlar yeterince kesin destek sağlamamıştır. 1980'lerin başında Olesen ve ark. bölgesel kan akımı çalışmalarında saptadıkları posteriordan anteriora yayılan oligeminin yayılım hızının; 1940'larda Lashley'nin (1941) tanımladığı kendi migren aurasının yayılım hızı ile ve Leao'nun (1944) tavşanların serebral korteksinde saptadıkları kortikal yayılan depresyon (CSD) dalgasının hızı ile özdeş olduklarını belirledikten sonra nöronal hipotez öne sürülmüştür. 1980'lerin sonunda bu hipotez nöroenflamasyon hipotezi "nörovasküler teori" olarak geliştirilmiştir. Migren oluşum mekanizmalarını bir diğer anlatımla migren patogenezi olabildiğince özetleyecek olursak; fonksiyonel MRG ve pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları dahil birçok çalışma migren atağında kortikal-okspital yapılar kadar hatta daha çok beyin sapı yapılarının aktive olduğunu işaret etmektedir. Beyin sapı yapılarının etkilendiğinin bir diğer kanıtı atakta verilen triptanlardan sonra beyin sapı yapılarının aktivasyonunun ortadan kalması ya da aktivasyonun başlamamasıdır. Bazı çalışma sonuçlarına göre oksipital korteks, periakvaduktal gri cevher, mezensefalik retiküler formasyon, pons rafe (orta çizgi) nükleusları ve lokus seruleus migren jeneratörü ya da migren merkezleri olarak belirtilmektedir. Bu, olasılıkla genetik yakınlıkla ilişkili hipereksitabl nöronal yapılar herhangi bir tetikleyici ile kortikal-nöronal yayılan depresyon dalgası oluştururlar. CSD olasılıkla uzun süreli bir nöronal inhibisyona yol açan, 2-6 mm/dakika hızla tüm kortekse yavaşça yayılan hafif yoğunlukta spike aktivite dalgasıdır. CSD dalgasının bölgesel kan akımında bir azalma ile izlendiği MRG ve magnetoensefalografi dahil birçok non-invaziv metod ile gösterilmiştir. Daha önce de belirtildiği üzere migren araştırmacılarının çoğu migren aurasının bir nöronal disfonksiyona bağlı olduğunu ve iskemiye değil CSD sonucunda oluştuğuna inanır. Bu kortikal-nöronal yayılan depresyon dalgasının klinik ifadesi **"aura fazı"**dır. CSD ile trigeminovasküler sistemin aktivasyonu dural kan damarlarından enflamasyonla nosiseptif nöronlarda ağrı uyarıcı vazodilatör nöropeptidlerin [kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), substance-P, VIP], metalloproteinazların salınmasına yol açar ve vazodilatasyon olur (**vazodilatasyon fazı**). Vazodilatör maddelerin periferik ve santral düzeyde trigeminal sistemin sensitizasyonu ile oluşan duysal inputlar da ikinci sıra nöronlarla kuintotalamik trakta ve talamusa projekte olurlar. Talamustaki sinapstan sonra kortekse ulaşan duysal inputlar ağrı olarak işlenir (**başağrısı fazı**). Aynı zamanda bu nöronlarla ponsta superior salivator nükleus arasında refleks bir bağlantı vardır. Bu bağlantı pterigopalatin (sfenopalatin) ganglion boyunca aracılık edilen kranial parasempatik akışı sağlar. Bu akış, olasılıkla

migren ataklarındaki **eşlikçi otonomik belirtilerin** ortaya çıkmasına yol açar (Şekil 1, 2).



Şekil 1. Migren patogenezinin şematik yaklaşımı 1

CSD: Kortikal yayılan depresyon



Şekil 2. Migren patogenezinin şematik yaklaşımı 2

CSD: Kortikal yayılan depresyon, CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptid

Kronik migren patogenezi ile ilgili gelişmeler

Tanımlandığı üzere en az 3 aydır bir ayın 15 gün ya da daha fazlasında baş ağrısının olduğu ve bu ağrılardan 8'inin migren atağı türünde olduğu baş ağrılarına kronik migren adlandırmasını yapıyoruz. Migren ağrılarının günlük süregelen baş ağrısı durumuna geldiği hastalarda, patogenezin biraz farklı olabileceği öne sürülmektedir. Bu görüşlere göre biyokimyasal düzeyde glutamat, glisin gibi transmitterler ve tirozin metabolizmasındaki değişiklikler kronik migren oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Fonksiyonel açıdan da migren atağı sırasında gelişen santral sensitizasyonun atakların sıklığı ile süreklilik kazanması sonucunda allodini ve kronik migren olduğu kabul edilmektedir. Kronik migrenli hastalarda ağrının sıklığı nedeni ile bilinçsiz ilaç kullanılmasına bağlı, bir diğer deyişle spesifik migren ilaçlarının ayda 8'den fazla, ağrı kesicilerin ayda 15 günden fazla alınması sonucu tedaviye dirençli İAK-BA oluşmaktadır. Bu ağrılara klinikte sıkça rastlanmasına, sosyo-ekonomik yükünün yüksek olmasına ve ayrıca üzerinde çalışılmasına karşın İAK-BA'nın mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu İAK-BA oluşumunda birden çok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Opioid analjeziklerle yapılan yeni çalışmalar, kronik opioid kullanımının glial hücreler üzerindeki toll-like reseptörleri aktive ederek (bu klinik olarak ağrı artışı olarak yansıyan proinflamatuvar durumla sonuçlanır) ağrı eksaserebasyonuna yol açabileceğini işaret etmektedir. Hiperaleji bir başka anlatımla yinelenen baş ağrıları ile nosiseptif yolların yinelenen aktivasyonuna bağlı oluşan bir santral sensitizasyon ile glial aktivasyona bağlı ağrı fasilitasyonu arasındaki kümülatif interaksiyon sonucu oluşur. Klinik olarak öyle görünür ki İAK-BA'nın başlamasında ve sürmesinde hem davranışsal hem de biyolojik etmenler rol oynamaktadır.



Kronikleşme sürecinde farklı patogenezin rol oynadığı ileri sürülmektedir.

Trigeminal otonomik belirtili baş ağrılarının temel ortak patogenezi ile ilgili gelişmeler

Bilindiği üzere KBA, Paroksizmal hemikraniya, hemikraniya kontinüa, kısa süreli tek yanlı nöraljiform otonomik belirtili baş ağrısı (SUNA), kısa süreli tek yanlı nöraljiform konjunktival hiperemi ve göz yaşarması ile birlikte baş ağrısı (SUNCT) trigeminal otonomik belirtili baş ağrıları olarak sınıflandırılmaktadır. Bu baş ağrılarının 2 ana klinik karakteri vardır. Birincisi trigeminal dağılımda tek yanlı ağrı, ikincisi aynı yanda otonomik belirtilerdir. Ağrının, trigeminal ve üst servikal sinirler yolu ile ağrı ürünleyen innervasyondan kaynaklandığı ve sinyal akışının trigemino-servikal komplekse oradan da nosiseptif yollarla yüksek merkezlere ulaştığı, diğer yandan kraniyal parasempatik akışın da refleks aktivasyonu oluşturan efferent halka olduğu düşünülür. Bununla birlikte son



Geçtiğimiz 30 yıl trigeminal otonomik sefaljilerde özellikle KBA patogenezinde ayrıntılı bilgilere ulaşmamızı sağlamıştır.

20-30 yılda yapılan çalışmalarla özellikle KBA patogenezi konusunda daha ayrıntılı bilgiler oluşmuştur.

KBA patogezi ile ilgili gelişmeler

KBA patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Atakların periodisitesinin, sirkadiyen ritimleri kontrol eden hipotalamustaki biyolojik saatin (özellikle trigeminal nosiseptif yollar olmak üzere-nosiseptif ve otonomik yolların) santral disinhibisyonu sonucu oluştuğu düşünülür. PET ve voksel tabanlı morfometri KBA için temel defektif (anahtar) alanın posterior hipotalamik gri cevher olduğunu işaret etmektedir. Ayrıca, serotonerjik rafe nükleusları-hipotalamik yolların disfonksiyonuna ek olarak (migrendeki kadar net ve kesin olmasa da) trigeminofasiyal nöronal döngülerde santral sensitizasyona sekonder farklı habitüasyon paternleri ve değişiklikler olduğu gözlemlenmektedir. Üstelik, fonksiyonel hipotalamik disfonksiyon manyetik rezonans spektroskopide N-asetilaspartat nöronal belirticene yansıyan anormal metabolizma ile de doğrulanmıştır.

Substance P nöronları trigeminal sinirin maksiller ve oftalmik divizyonlarında duysal ve motor impulslar taşır. Bunlar sfenopalatin ganglionla interior karotid perivasküler sempatik plexus arasında bağlantı (iletişim) sağlar. Somatostatin substance P'yi inhibe eder ve KBA'nın şiddet ve süresini azaltır.

Diğer yandan vasküler dilatasyon KBA patogenezinde rol oynayabilir, ancak kan akımı çalışmaları bu konuda tutarlılık göstermemektedir. Yalnızca ağrı başlangıcından sonra ekstrakraniyal kan akımı (hipertermi ve temporal arter kan akımı) artar. Vasküler değişiklikler primer nöronal değişikliklere sekonder kabul edilir.

Her ne değin histaminin nedensel bir etmen olduğunu destekleyen kanıtlar sabit (kesin) değilse de KBA çok az histaminle tetiklenebilir. Ancak antihistaminikler KBA'yı etkilemez. Ayrıca bazı hastaların ağrılı alanlarının derisinde mast hücrelerinin sayısal artışı görülmüşse de bu da sabit bir bulgu değildir.

Anlaşılabacağı üzere patogenezin tüm basamak ve bağlantıları tam olarak ortaya konmamış olsa da çok önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Hipotalamik gri cevher, trigemino-servikal kompleks ve karotis çevresi sempatik ağ ilişkileri konusunda oldukça aydınlatıcı bilgiler elde edilmiştir.



Son 40 yılda primer başağrılarında patogeneze yönelik tedaviler ön plana çıkmış ve tedavi penceresinde yeni ufuklar açmıştır.

Primer başağrılarının tedavisi konusunda gelişmeler

Bir hastalığın etiyolojisi bilinmediği zaman doğruya en yakın tedavi daha önce de belirtildiği üzere patogeneze yönelik olmaktadır. Primer başağrıları konusunda

da durum böyledir ve son 40 yılda etiyoloji belirlenmese de patogeneze konusunda atılan önemli adımlar tedavi konusunda önemli değişikliklere neden olmuştur. Bir diğer anlatımla **patogeneze yönelik tedavi** yaklaşımları ön plana çıkmıştır. Daha önce yakınmalara yönelik yapılan semptomatik tedavi patogenetik yaklaşımlarla birlikte yapılır olmuştur. Örneğin; migrenin hem atak hem de profilaktik tedavisinde patogeneze rolü olduğu belirlenen ya da düşünülen santral ve periferik komponentlere yönelik tedaviler semptomatik tedavilerin önüne geçmiştir. Atak tedavisinde, patogeneze özellikle santral olmak üzere hem santral hem de periferik komponentlere etkili triptanlar etkin migren tedavisinde ilk sıra ilaçlar olmuştur. Migren profilaksisinde daha önce kullanılmayan birçok farmakolojik ajan tedaviye girmiş ya da ampirik olarak kullanılan bazı ilaçlar bilinçli bir biçimde kullanılmaya başlamışlardır. Tedavide kullanılan ilaçların farklı mekanizmalara yönelik olması ve sayıca çok artması **tedavide algoritmalar** ve bu konuda konsensuslar oluşturulmasına yol açmıştır. Bu durum daha bilinçli ve etkin tedaviye katkı sağlamaktadır. Tedavinin basamaklı değil daha çok **hasta odaklı organizasyonu** da etkin tedavinin bir diğer komponenti olmuştur. Prototip olarak migreni örnek aldığımızda son 40 yılın tedavi konusunda getirdiklerini Tablo 1'deki gibi özetleyebiliriz.



Patogeneze temelli tedavi uygulamaları, bilinçli yaklaşımların oluşması, tedavi algoritmaları ve tedavi kılavuzlarının oluşturulmasını sağlamaktadır. Ancak sadece standart uygulamalar değil hasta odaklı yaklaşımlar da tedavinin vazgeçilmez bir parçasıdır.

Tablo 1. Migren tedavisinde yenilikler ve gelişmeler

Migren atak tedavisi	Profilaktik tedavi	Girişimsel tedaviler
Spesifik migren ilaçları - Ergo preparatları - Triptanlar-migren tedavisinde ikinci devrim - CGRP antagonistleri (?) - CGRP ve/veya reseptör blokörü MAb'lar vb. Spesifik olmayan migren ilaçları -Basit ve kombine analjeziklere ek olarak yeni NSAİİ'ler	- Beta-blokörler ve Ca kanal blokörler - Pizotifen - ACE inhibitörleri - Montelukast vb. - Yeni kuşak antidepresif bazı ilaçlar (<i>venlafaksin-duloksetin</i>) - Bazı antikonvülsanlar (<i>VA-topiramet vb.</i>) - Bazı monoklonal antikorlar/Mab'lar ? (<i>erenumab, fremanezumab</i> ≥15 ay=4-5/ay) - Onobotulinum toksin A uygulamaları	- Sinir blokajları - Cerrahi girişimler??? - Nöromodülasyon-stimülasyon tedaviler - TMS - TENS - eTNS - VNS

CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptid, MAb: Monoklonal antikorlar, NSAİİ: Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, TMS: Transkraniyal manyetik stimülasyon, TENS: Transkutanöz elektrik stimülasyonu, eTNS: Eksternal trigeminal sinir stimülasyonu, VNS: Vagal sinir stimülasyonu, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

Anlaşılabacağı üzere migren tedavisi konusunda çok önemli değişiklikler söz konusudur. Özellikle atak tedavisinde migren spesifik ilaçlardan seçici serotonin reseptör agonisti olarak triptanlar etkinliği kesinleşmiş mucize ajanlardır. Diğer yandan yenilerde CGRP ve reseptörleri üzerinden geliştirilmekte olan ilaçlar vardır. Bunlardan "gepant" grubu yan etkileri nedeni ile çok yüz güldürücü olmasa da monoklonal antikorlar (Mab) özellikle dirençli ve kronik olgularda özellikle profilaktik amaçlı kullanımda umut vaat etmektedir.

KBA'nın tedavisinde de yine triptanlar son 40 yılda kullanılan atak ilaçlarıdır. Yine KBA'nın epizodlarında ve kronik KBA'nın profilaktik tedavisinde verapamil, melatonin ve lityum tuzları olgu seçimine göre başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Diğer yandan son 40 yılda otonomik belirtili bazı başağrıları (hemikraniya kontinüa, Paroksizmal hemikraniya) indometasinin dramatik bir terapötik etkiye sahip olduğu ortaya konmuşsa da bu grubun prototipi olan KBA'da indometasin etkisiz bulunmuştur. Ayrıca son yıllarda migren tedavisinde gündemde olduğunu belirttiğimiz CGRP üzerinden etkinliği araştırılan ajanlar (epizodik KBA CGRP infüzyonu ile tetiklendiği için) KBA'da da sınanmaya başlanmıştır.

Çok yeni bir yazıda da belirtildiği üzere primer başağrıları ve özellikle migren tedavisi konusunda önümüzdeki on yıllarda hastalığı tamamen yok edici başarıya ulaşılmasa da sayısız semptomun nedeninin çok iyi anlaşılacağı ve kontrolünün sağlanacağı kanısı oluşmuştur. Tüm dünyada bu gelişmeler olurken Türkiye'de de başağrıları konusunda önemli değişim ve gelişmeler oldu.



Son 40 yılda sadece dünyada değil Türkiye'de de başağrısı açısından değişim ve gelişme kaydedilmiştir.

Son kırk yılda Türkiye'de başağrıları konusunda görülen temel değişiklikler ve gelişmeler

Bu konudaki gözlem ve deneyimlerimi daha önce **"Başağrısı Kulübü"**nden **"Başağrısı ve Ağrı Çalışmaları Derneği"**ne başlığı ile dernek "web" sayfası için bir yazı haline getirmiştım. O yazıyı bazı küçük değişikliklerle burada yinelemenin uygun olacağını düşünüyorum. "Başağrıları tarih öncesi çağlardan bu yana insanoğlunun en çok yakındığı dertlerden biridir. Toplumun yaklaşık %80'i herhangi bir yaşta başağrısını yaşar. Başağrıların yaklaşık %90'ı mortalite ve morbiditesi olmayan primer başağrılarıdır. Ancak, özellikle acil başvurularda ölümcül olmayanlardan ayırmak her zaman kolay değildir. Diğer yandan morbiditesi olmasa da primer başağrıları yaşam kalitesini ciddi biçimde bozar. Tüm bu özellikleri göz önünde bulundurduğumuz zaman "Başağrıları"nın niçin nöroloji ve toplum için önemli olduğu anlaşılır. Bireysel sağlık ve halk sağlığı açısından böylesine önemli bir konu ile ilgili olarak, dünyanın birçok ülkesinde özellikle nöroloji kökenli hekimlerin öncülüğünde "Başağrısı" ya da "Ağrı" dernekleri kurulmuştur. Bu derneklerin amacı, temel olarak toplumda ve hekimler arasında başağrıları konusunda farkındalığı artırmak, ortak bir dil oluşturmak, hekimlerin donanımını zenginleştirmek, sekonder başağrılı hastaların erken tanı ve tedavisini sağlamak ve primer başağrılı hastaların uygun profilaktik ve atak tedavileri ile yaşam kalitelerini yükseltmektir. Ayrıca, etiyolojisi ve hatta patogenezi, dolayısı ile tedavisi iyi bilinmeyen, özellikle primer başağrıları konusunda araştırma olanağı ve desteği sağlamaktır. Türkiye'de 1999'a dek bu amaçlara yönelik kurumsal

bir yapı oluşmamıştır. O tarihlerde Ankara Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Cankat Tolunay Uluslararası Başağrısı Dernekleri'nde (IHS ve EHF) bireysel olarak Türkiye'yi temsil etmektedir. Bununla birlikte, enstitü bilinci ile gelişen, örneğin; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (1976-Prof. Dr. Altan Kayan, Prof. Dr. Fethi İdman), İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (1980-Prof. Dr. Hayrünnisa Denктаş, Prof. Dr. Aksel Siva), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (1986-Prof. Dr. Fethi İdman), Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (1989-Prof. Dr. Mehmet Özmenoğlu), Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (1993-Prof. Dr. Yakup Sarıca), Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (1983-Prof. Dr. Ceyla İrkeç), Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (1993-Prof. Dr. Mehmet Zarifoğlu), Ankara Hastanesi (1993-Prof. Dr. Levent İnan), Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi (1994-Uzm. Dr. Musa Öztürk) gibi bazı kliniklerde başağrıları ile ilgili özel eğitim ve hizmet birimleri bulunmaktadır. Bunlar ulusal ve uluslararası bir organizasyon niteliğinde olmasa da ülkemizde başağrıları ile ilgili ilk özel çalışma birimleri olması açısından çok önemlidir. Başağrıları ile ilgili bu birimler ilk kez 1995 yılında "Türkiye Başağrısı Epidemiyolojisi" çalışması için Türkiye'nin değişik illerinde konu ile ilgilenen diğer meslektaşları ile bir araya gelmişlerdir. Daha sonra kurumsallaşacak olan bu topluluğun çekirdeğini oluşturan isimler Prof. Dr. Hayrünnisa Denктаş, Prof. Dr. Fethi İdman, Prof. Dr. Aksel Siva, Prof. Dr. Ceyla İrkeç, Prof. Dr. Mehmet Zarifoğlu, Prof. Dr. Mehmet Özmenoğlu, Prof. Dr. Baki Göksan'dır. Bu çalışmayı gerçekleştirme toplantıları sırasında grup giderek genişlemiş ve birçok yeni arkadaşımız gruba katılmıştır. Bu çalışmanın bilimsel katkısı yanında çok önemli bir işlevi gruba kurumsallaşma hevesi ve ivmesi vermesidir. Çünkü bu çalışmanın sonuçları Türkiye'de primer başağrıların prevalansının birçok ülkeden daha yüksek olduğunu, bunun yanında yanlış tanı ve tedavi oranının da oldukça yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle epidemiyoloji çalışma grubu, toplumun ve hekimlerin başağrıları konusunda farkındalığının artırılması ve bilgi donanımının geliştirilmesi amacı ile organize bir oluşuma dönüşme kararı almıştır. Bu amaca yönelik olarak karşılıksız sponsorluğu kabul eden bir farmasötik ticari firmanın desteği ile ilk toplantı Bolu/Abant'ta yapılmış ve 25-30 üye ile "Türkiye Başağrısı Kulübü" kurulmuştur. Başağrısı Kulübü Türkiye'nin dört bir yanında yılda en az 5-6 ilde, 3-4 kişilik gruplar halinde primer ve sekonder başağrılarını anlatmış ve yöre hekimleri ile tartışmalı interaktif eğitim gerçekleştirmiştir. Bu toplantıların coşkusu ve topluma ve bölge hekimlerine yararlı olmanın hazzı tüm grubu gerçekten çok mutlu etmiştir. Grubun kendi içindeki sıcak dostluğu mümkün olsa da bütün toplantılarda birlikte olsak isteğini yaşıtmıştır. Bu çalışmalar yürütülürken ve kulüp üyeleri ortak bilimsel çalışmalar yaparken, kulübün daha kurumsal bir özellik kazanması için Türk Nöroloji Derneği (TND) çatısı altında oluşturulması planlanan "Bilimsel Çalışma Grupları"nın ilki olarak 2001'de "TND Başağrısı

Çalışma Grubu"na dönüşmüştür. Başağrısı Çalışma Grubu'nun üyeleri ayrıca bireysel olarak ve değişik merkezlerde gruplar halinde başağrılarının değişik alt başlıkları çerçevesinde çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmalar ulusal ve uluslararası birçok bilimsel toplantıda sunulmuş ve ayrıca ulusal ve uluslararası hakemli dergilerde yayımlanmıştır. Üyeler ayrıca konu ile ilgili uluslararası saygınlığı olan çalışma merkezlerinde de görev almışlar ve merkezdeki bilimsel çalışmalara katılmışlardır. Başağrısı Çalışma Grubu, daha sonra lisans ve lisans üstü nöroloji eğitimi içinde eksik kalan "Basağrılar" konusunda, nöroloji topluluğunun kendisi için de bir eğitim programı düşünülmüştür. Bunun bir okul niteliğinde, hem de alışılmıştan farklı olarak yaz okulu değil de kış okulu olması konusunda karar alınmıştır. Bu amaca yönelik ilk "Basağrısı Kış Okulu" Fethiye'de 19-22 Şubat 2003'te gerçekleştirilmiştir. Okul programı içinde bilimsel program (dersler) yanında sosyal etkinlikler ihmal edilmemiş programda bir yarım gün gezi ya da diğer aktivitelere ayrılmıştır. Bu tarz bir program hem öğrencileri kendi aralarında hem de eğitici kadro ile kaynaştırarak daha sıcak bir ortamda eğitimi sağlamıştır. Gerçekten çok beğenilen bu program günümüze dek hemen her yıl bazı değişikliklerle yenilenerek sürdürülmektedir. Grubun başarılı çalışmaları domino etkisi ile nörolojinin diğer alt disiplinlerine de yansımış ve örnek olarak TND içinde birçok bilimsel çalışma grubunun doğmasına yol açmıştır. Yıllar sonra Uluslararası Başağrısı Dernekleri platformlarında yer almak TND aracılığı ile daha zor bürokrasi gerektirdiği için Başağrısı Çalışma Grubu'nu oluşturan üyeler yıllar içinde gelişen ve sayıca artan aynı kadro ile 2010 Haziran ayında "Basağrısı ve Ağrı Çalışmaları Derneği"ni kurmuştur. Günümüzde dernek başkanı ve grup moderatörünün aynı olması temennisi ile bu 2 ayrı gibi görünen aynı oluşum çalışmalarını başarılı biçimde sürdürmektedir. Bundan sonra da birlik ve bütünlük içinde nice çalışmalara ve başarılarla imza atacaktır inancındayım".

Kaynaklar

1. Rasmussen BK, Jensen R, Schrook M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population: a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-57.
2. Mateen FJ, Dua T, Steiner T, Saxena S; Headache disorders in developing countries: research over the past decade. *Cephalgia* 2008;28:1107-1114.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 1988;8(Suppl 7):1-96.
4. Zarifoglu M, Siva A, Hayran O, et al. An epidemiological study of headache in Turkey: A nationwide survey. *Neurology* 1998;50:A225.
5. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Etiology and distribution of headaches in two Brazilian primary care units. *Headache* 2000;40:241-7.
6. Tepper SJ, Dahlöf CG, 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;44:856-64.

7. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J; Epidemiology of headache in Europe. *European Journal of Neurology* 2006;13:333-345.
8. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barre J, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lante'ri-Minet M, Rastenyte D, Ruiz de la Torre E, Tassorelli C and Andre C. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight Project. *European Journal of Neurology* 2012;19:703-e43.
9. Steiner TJ. Lifting The Burden: The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide. *J Headache Pain* 2005;6:373-377.
10. Stang PE, Crown WH, Bizier R, Chatterton ML, White R. The family impact and costs of migraine. *AM J Managed Care* 2004;10:313-320.
11. Hawkins K, Wang S, Rupnow MF. Indirect cost burden of migraine in the United States. *J Occup Environ Med* 2007;49:368-374.
12. Hawkins K, Wang S, Rupnow MF. Direct cost burden among insured US employees with migraine. *Headache* 2007;48:553-563.
13. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
14. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
15. Ravishankar K. The "IHS" classification (1988-2004)-contributions, limitations and suggestions. *J Assoc Physicians India* 2010;(58 Suppl):7-9.
16. Ligthart L, de Vries B, Smith AV, Ikram MA, Amin N, Hottenga JJ et al. Meta-analysis of genome-wide association for migraine in six population-based European cohorts. *Eur J Hum Genet* 2011;19:901-7.
17. Welch KM. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology*. 2003;28. 61(8 Suppl 4):S2-8.
18. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990;28:791-79.
19. Tfelt-Hansen PC. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. *Cephalalgia* 2010;30:780-92.
20. Cutrer FM, Charles A. The neurogenic basis of migraine. *Headache* 2008;48:1411-4.
21. Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *PNAS* 2001;98:4687-4692.
22. Barbas NR, Schuyler EA. Heredity, genes, and headache. *Semin Neurol* 2006;26:507-14.
23. Richter F, Lehmenkühler A. Cortical spreading depression (CSD): a neurophysiological correlate of migraine aura. *Schmerz* 2008;22:544-6.
24. Spierings ELH; The aura headache connection in migraine. A Historical analysis. *Arch Neurol* 2004;61:794-799.
25. Premeela B, Subhashini S, Anusha V, Tony DE, RaoSch NR. A Malady: A Short Review. *Acad J Pharm* 2014;3:285-289.
26. Lipton RB. Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology. *Headache* 2011; 51 (Suppl 2):77-83.
27. Peres MFP, Zukerman E, Senne Soares CA, Alonso EO, Santos BFC, Faulhaber MHW. Cerebrospinal fluid glutamate levels in chronic migraine. *Cephalalgia* 2004;24:735-739.
28. D'Andrea G, D'Amico D, Bussone G, Bolner A, Aguggia M, Saracco MG et al. The role of tyrosine metabolism in the pathogenesis of chronic migraine. *Cephalalgia* 2013;33:932-7.

29. Johnson JL, Hutchinson MR, Williams DB and Rolan P. Medication-overuse headache and opioid-induced hyperalgesia: A review of mechanisms, a neuroimmune hypothesis and a novel approach to treatment. *Cephalalgia* 2012;33:52-64.
30. Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias: fancy term or constructive change to the IHS classification? *JNNP* 2005;76:301-305.
31. Holle D, Obermann M, Katsarava Z. The electrophysiology of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2009. 13:155-9.
32. Mendizabal JE, Umana E, Zweifler RM. Cluster headache: Horton's cephalalgia revisited. *South Med J* 1998 9:606-17.
33. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol* 2002;1:251-7.
34. Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, et al. Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology.* 2006;66:1624-6.
35. Michelle Blanda. Cluster Headache: Background, Pathophysiology, Etiology. Updated: 26, 2017. Chief Editor: Tara kadS Ramachandran, <https://emedicine.medscape.com/article/1142459-overview>.
36. Prakash S, Patel P. Hemicrania continua: clinical review, diagnosis and management. *Journal of Pain Research* 2017;10:1493-1509.
37. Ashina H, Newman L, Ashina S. Calcitonin gene-related peptide antagonism and cluster headache: an emerging new treatment. *Neurological Sciences* 2017;38:2089-2093.
38. Gelfand AA, Goadsby PJ. Cluster Headache and Calcitonin Gene-Related Peptide-More on Quantum Therapeutics in HeadacheMedicine. *JAMA Neurology* Published online (jamaneurology.com) 9, 2018 E1-E2.
39. Purdy RA. 25+ Years of Migraine Neurology Reviews. 2018;26:13.

Figen Gökçay*

Baş ağrısı hekimlik pratiğinde çok sık karşılaşılan bir yakınmadır. Baş ağrısı yakınması ile hekime başvuran hastadan veya hasta yakınından alınacak anamnez tanının temelini oluşturur. Bu nedenle hastaya yeterli zaman ayırıp iyi bir anamnez almak, primer veya sekonder baş ağrılarının ayırımında önem taşır ve hekimin gereksiz tetkiklerden kaçınmasını sağlar. Primer baş ağrıları tüm baş ağrılarının %90'ını oluşturmaktadır. Primer baş ağrılarının belirlenmiş tanı kriterleri tanı koymada hekime yol gösterir. Uluslararası baş ağrısı topluluğunun son klasifikasyonu olan "The International Classification of Headache Disorders 3rd edition" tüm baş ağrıları tanı kriterleri tekrar gözden geçirilmiş, hekimler arasında baş ağrısı tanılarındaki standardizasyon amaçlanmıştır. Tanıya doğru yaklaşım ile uygun tetkiklerin istenmesi ve yorumlanması, doğru tedavi olanağı sağlamakta, ayrıca primer baş ağrılarında baş ağrısı ile ilişkili iş görmezlikleri de azaltılmaktadır.



Anamnez baş ağrısı tanısının temelini oluşturmaktadır. Hastadan alınan iyi bir öykü ile primer ve sekonder baş ağrılarının ayırımını sağlamaktadır. Bu olguların %90'ı primer baş ağrısıdır.

Baş ağrılarının sınıflandırılması

Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu'nun ICHD-3 sınıflandırması ana başlıkları ile şu şekildedir:

A. Primer baş ağrıları

1. Migren
2. Gerilim tipi baş ağrısı
3. Trigeminal otonomik baş ağrıları
4. Diğer primer baş ağrısı sendromları

B. Sekonder baş ağrıları

5. Baş ve/veya boyun travmasına bağlı baş ağrısı
6. Kraniyal veya servikal damarsal bozukluklara bağlı baş ağrısı

* Prof. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

7. Damarsal olmayan intrakraniyal bozukluklara bağlı başağrısı
8. Madde kullanımı veya kesilmesine bağlı başağrısı
9. Enfeksiyona bağlı başağrısı
10. Homeostaz bozukluğuna bağlı başağrısı
11. Kraniyum, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, ağız ya da diğer yüz veya kraniyal yapıların bozukluklarına bağlı başağrısı ya da yüz ağrısı
12. Psikiyatrik bozukluklara bağlı başağrısı

C. Ağrılı kraniyal nöropatiler, diğer yüz ağrıları ve diğer başağrıları

13. Ağrılı kraniyal nöropatiler ve diğer yüz ağrıları
14. Diğer başağrısı bozuklukları (sınıflandırılmayan)

Primer başağrıları santral sinir sistemi ve diğer sistemik hastalıklarla ilişkili olmayan başağrılarıdır.

Sekonder başağrıları ise sistemik veya santral sinir sistemi patolojilerine sekonder olarak ortaya çıkan başağrıları tanımlar. Hızlı tanı çoğu zaman yaşamsal önem taşır. Yakın zamansal ilişkili bir nedenin tedavisi veya kendiliğinden düzelmesi ile başağrısının ortadan kalkması gerekir. İlerleyici patolojilerde başağrısı tedaviye dirençlidir.

Sekonder başağrısı düşündüren öykü özellikleri:

- Yeni başlayan akut ve çok şiddetli başağrısı
- 10 yaşından önce, 50 yaşından sonra başlaması
- Özellikle çocuklarda oksipital yerleşim göstermesi
- Son 6 ay içinde başlayan ve devamlılık gösteren, tedaviye direnç öyküsü
- Hastada mevcut malignite tanısı
- Hastada mevcut sistemik hastalık tanısı
- Hastanın yaşamındaki "en şiddetli başağrısı" tanımı
- Gebelik ve doğum sonrası ortaya çıkması
- Fiziksel aktivite, ııkınma gibi veya öksürme gibi işlevler sırasında ortaya çıkan başağrısı
- Postural özelliği (ayakta veya yatarken ortaya çıkması)
- Dirençli kusmaların eşlikçiliği

Fizik ve nörolojik baki

Primer başağrılarında normaldir. Başağrısı kontrolünde (uygun doz ve sürede başağrısı ataklarının %50'den fazla azalması beklenir) başağrısızlık varsa ilaç aşırı kullanımı veya yanlış tanı akla gelmeli ve hasta tekrar sorgulanmalı ve izlenmelidir.



Bazı özelliklerin varlığı sekonder başağrıların tanısında yönlendiricidir "Yaşamımdaki en şiddetli başağrısı gibi".

Sekonder başağrısını düşündürten bulgular:

- Bilinç bozukluğu, senkop
- Epileptik nöbet
- Fokal nörolojik bulgu
- Papilödem, subhyaloid hemoraji
- Ateş, ense sertliği
- Halsizlik
- Kilo kaybı
- Pupil tutulumunun eşlik ettiği 3. kranial sinir (KS) tutulumu
- Horner sendromu
- 5. ve 7. KS tutuluşları baş boyun malignitelerinin perinöral yayımları açısından gözden kaçmamalıdır.



Ayrıntılı nörolojik muayene yapılmalı ve ipuçları iyi değerlendirilmelidir.

Sekonder başağrılarının dışlandığı ve primer başağrısı olarak düşünülen bir hastada ağrı özelliklerine göre düşünülebilecek tanılar:

Sürekli başağrıları

- Kronik migren
- Kronik gerilim tipi başağrısı
- Yeni ortaya çıkmış kalıcı günlük başağrısı
- Hemikrania kontinüa



En az 3 aydan bu yana başağrıları varsa bir kişinin süreklilik kazanmış anlamına gelmektedir.

Paroksizmal başağrıları**- Ağrı atakları saatler-günler süren**

1. Migren 4-72 saat (çocuklarda 2-72 saat)
2. Epizodik gerilim başağrısı 30 dk-7 gün

- Ağrı atakları dakikalar-saatler süren

1. Küme başağrısı 15 dk-3 saat
2. Hipnik başağrısı 15 dk-4 saat
3. Gök gürültüsü başağrısı 1 dk'dan kısa sürede maksimum şiddete ulaşır ve 5 dk veya daha fazla sürer

- Ağrı atakları saniyeler-dakikalar süren

1. Paroksizmal hemikraniya 2-30 dk
2. Konjunktival kanlanma ve yaşarmalı kısa süreli tek taraflı nevraljiye benzer başağrısı (SUNCT) 1-600 sn
3. Kranial nevraljiler (trigeminal nevralji) sn-2 dk.
4. Primer öksürük başağrısı 1 sn-60 dk
5. Primer saplanıcı başağrısı 3 sn-120 sn

- Otonomik belirtilerin eşlik ettiği başağrıları

Baş ağrısı ile birlikte göz yaşarması, gözde kızarma, yüzde terleme renk değişikliği, göz kapaklarında şişme, miyozis, pitozis, burun tıkanıklığı ve akıntısı gibi otonom belirtilerden biri veya birkaçı varsa aşağıdaki tanılar düşünülmelidir.

1. Küme baş ağrısı 15-180 dk (erkeklerde daha sık)
2. Paroksizmal hemikraniya 2-30 dk (kadınlarda daha sık)
3. Hemikrania kontinüa (sürekli)
4. SUNCT
5. Kısa süreli otonomik belirtili tek taraflı nevrالjiye benzer baş ağrısı (SUNA)

İleri yaşlarda başlayan başağrıları

Primer olabilir de, sekonder olma olasılığının yüksek olması açısından dikkatle ele alınmalıdır. Öncelikle yer kaplayıcı olay (YKO: tümör, kanama gibi) ve temporal arterit dışlanmalıdır. İlaçlara bağlı başağrıları da dikkate alınmalıdır.

Primer başağrıları:

1. Hemikrania kontinua (ortalama 40 yaş)
2. Hipnik baş ağrısı (50 yaş ↑)
3. SUNCT (ortalama 50 yaş)
4. Primer öksürük baş ağrısı (genellikle 40 yaş ↑)
5. Trigeminal nevrالji (genellikle 50 yaş ↑)
6. Migren, ender de olsa (%2 oranda) 65 yaşından sonra ortaya çıkabilir
7. Gerilim baş ağrısı, hastaların %10'unda 50 yaşından sonra görülebilir

Primer başağrıları ve klinik özellikleri

1. Migren
 - 1.1. Aurasız migren
 - 1.2. Auralı migren
 - 1.3. Kronik migren
 - 1.4. Migren komplikasyonları
 - 1.5. Olası migren
 - 1.6. Migrenle ilişkili epizodik sendromlar

Ataklarla seyreden migren başağrıları atak süresi 4-72 saattir. Migren için hemikraniya tipik olsa da ağrı bilateral de olabilir. Ağrılar genellikle zonklayıcı özellikte olup hastalar tarafından orta veya şiddetli olarak tanımlanır. Atak sırasında fiziksel aktivite baş ağrısını artırır. Baş ağrısına bulantı, kusma ve foto-fonofobi eşlik eder. Tanımlanan özelliklerdeki baş ağrısı atakları yaşam süresince 1-2 kez olduğunda semptomatik, migren benzeri sekonder başağrıları dışlamak gerekir. Bu nedenle bu özelliklerde en az 5 kez baş ağrısı deneyimi



İleri yaş başağrıları, ikincil başağrıları olarak ele alınmalı, ayrıntılı inceleme planlanmalıdır.

tanımlanmalıdır. Migren başağrılarının lokalizasyonu genellikle frontotemporal ve periorbitaldır. Bu nedenle özellikle çocuklarda oksipital yerleşimli başağrılarında sekonder başağrısı dışlanmalıdır. Kadınlarda aurasız migren çoğu kez mensturasyonla da ilişkilidir. Menstrasyon tetikleyici bir faktördür. Migren başağrılarının %80-85'i aurasız migren iken %15-20'si auralı migrendir. Aura, başağrısı başlamadan önce başlayan ve dakikalar süren (5-20 dakika) ve 60 dakika içinde kaybolan geçici fokal nörolojik semptomlardır. Aura semptomları; görsel, duysal, motor, lisan ve beyin sapı bozukluklarını içerir. Migren atağından, ağrı öncesi (prodrom) veya sonrası (postdrom) dönemde bazı davranış ve ruhsal durum değişiklikleri olabilir. Kronik migren, Uluslararası Başağrısı Derneği sınıflamasında son 3 aydır en az 8 günü migren olmak üzere ayda 15 günden fazla başağrısını, migren statusu ise 72 saatten uzun süren ağrıyı tanımlar.

2. Gerilim tipi başağrısı

En sık görülen primer başağrılarıdır. Epizodik (seyrek epizodik, sık epizodik) ve kronik subtipleri vardır. Ağrı genellikle yaygın iki taraflı oksipital veya frontal bölgede belirli, bazen çember gibi başı sarar özelliktedir. Künt, sıkıştırıcı tarzdadır, hafif veya orta şiddette olabilir.

Fiziksel ve günlük aktiviteyi engellemez. Bulantı ve kusma gibi ağrıya eşlik eden bulgular genellikle yoktur. Fotofobi veya fonofobi gibi semptomlardan biri eşlik edebilir.

3. Küme başağrısı ve diğer trigeminootonomik başağrıları

- 3.1. Küme başağrısı
- 3.2. Paroksizmal hemikraniya
- 3.3. Konjonktival kanlanma ve yaşarmalı kısa süreli tek taraflı nöraljiform başağrısı
- 3.4. Hemikrania kontünua
- 3.5. Olası trigeminal otonomik sefaljiler

Küme başağrısı

Günde 1-8 kez tekrarlayan, sıklıkla gece uykudan uyandıran çok şiddetli, batıcı, oyuncu özellikte bir ağrıdır. Her zaman aynı göz çevresine lokalize olan orbital, supraorbital ve/veya temporal ağrı ortalama 1 saat (15-180 dk) sürer. İpsilateral otonomik bulgular (ipsilateral konjonktival kanlanma ve/veya göz yaşarması, nazal konjesyon ve/veya burun akıntısı, göz kapağı ödemi, alın ve yüzde terleme, miyozis ve/veya pitozis) eşlik eder. Küme başağrısının epizodik (%85) ve ağrısız dönemlerin olmadığı kronik form (%15) olmak üzere iki tipi vardır. Epizodik

küme başağrısında ağırlı dönemleri aylar veya yıllar süren ağrsız dönemler izler.

Paroksizmal hemikraniya

Ataklar şiddetli, tek taraflı orbital, supraorbital, temporal yerleşimli 2-30 dakika sürelidir. Ağrının özellikleri ve eşlikçileri küme başağrısı ile benzer özelliktedir. Kadınlarda daha sıktır. İndometasine yanıt çok iyidir. Atak sıklığı günde 1-2/pek çok kere olabilir. Epizodik formu dışında ağrsız dönemlerin olmadığı kronik formu da vardır.

SUNCT

Ağrı atakları, hastalığın aktif olduğu dönemlerde günde en az bir kez olan tek taraflı orta veya şiddetli, saniyeler ve dakikalarca süren özellik gösterir. Genellikle gözyaşı ve ipsilateral gözde kızarma ile birlikte.

Hemikrania kontünya

İsrarlı, tek taraflı başağrılarına ipsilateral konjonktival yaşarma, kızarma, nazal konjesyon, lakrimasyon, rinore, yüzde terleme, miozis, ptoz eşlik eder. Başağrısı en az 3 aydır var olmalıdır. İndometasine yanıtıdır.

4. Diğer primer başağrıları

- 4.1. Primer öksürük başağrısı
- 4.2. Primer egzersiz başağrısı
- 4.3. Primer seksüel aktivite ile ilişkili başağrısı
- 4.4. Primer gök gürültüsü başağrısı
- 4.5. Soğuk uyararı başağrısı
- 4.6. Dışarıdan uygulanan basınca bağlı başağrısı
- 4.7. Primer saplanıcı başağrısı
- 4.8. Nummuler başağrısı
- 4.9. Hipnik başağrısı
- 4.10. Yeni günlük ısrarlı başağrısı

Bu bölümde yer alan primer başağrılarının semptomatik nedeni de olabileceği için gerekli görüntüleme ve diğer uygun tetkikler ile değerlendirilmelidir.

Primer öksürük başağrısı

Öksürme ve valsalva manevrası (ıkınma vb.) ile ortaya çıkan başağrılarıdır. Öncelikle intrakraniyal patoloji dışlanmalıdır. Ani başlar, 1 saniye-2 saat sürelidir. Ağrının lokalizasyonu genellikle bilateral ve posterior bölgededir. Temel olarak 40 yaş üzerinde görülür. İndometasine yanıtı başağrılarıdır.

Primer egzersiz başağrısı

Herhangi bir fiziksel aktivite sırasında veya sonrasında ortaya çıkan başağrılarıdır. Özellikle sıcak ortam ve yüksek yerlerde belirgin olur. Başağrısı zonklayıcı özelliktedir. Çoğu zaman 5 dakikadan kısa sürer. Kırk sekiz saatten fazla sürmez. İlk kez ortaya çıktığında diseksiyon, subaraknoid kanama (SAK) ve reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS) dışlanmalıdır.

Primer cinsel eylemle ilişkili başağrısı

Cinsel ilişki ile ortaya çıkan şiddeti giderek artan ve orgazm sırasında ani şiddetli patlayıcı özellikte başağrısıdır. Ağrı başta dolgunluk şeklindedir. Genellikle 1 dakika ile 24 saat arası şiddetli olarak, 72 saate kadar da ılımlı şiddette sürer. Genellikle bilateral diffüz veya oksipital yerleşimlidir. Otonomik, vejetatif semptomlar eşlik etmez. Bilinç bozukluğu yoktur. İlk kez olduğunda SAK ve arteriyel diseksiyon ve RCVS dışlanmalıdır.

Primer gökgürültüsü başağrısı

Ani başlangıçlı, 1 dakikada maksimum şiddete ulaşan 5 dakika veya daha fazla süren aşırı şiddetli başağrısıdır. Rüptüre anevrizmayı taklit eder. Olası sekonder nedeni dışlamak oldukça zordur. Sıklıkla intraserebral hemoraji, serebral venöz tromboz, rüptüre olmamış vasküler malformasyon (çoğu kez anevrizmalar), arteriyel diseksiyonlar, RCVS ve hipofizer kanamalar gibi ciddi serebrovasküler patolojilerle ilişkili olması nedeniyle bu patolojilerin dışlanması zorunludur. Ayrıca menenjit, 3. ventrikül kolloid kisti, intrakraniyal hipotansiyon, akut sinüzit (barotravma ile ilişkili) de akla gelmelidir.

Soğuk uyararı başağrısı

Başa dışarıdan uygulanan, ağızdan gıdalarla alınan veya inhale edilen soğuk uyarının neden olduğu, uyarının ortadan kalkması ile (dışarıdan soğuk temasında 30 dakika, inhalasyonla veya sindirimle olan soğuk uyarısında 10 dakikada) kaybolan jeneralize başağrısıdır.

Dışarıdan uygulanan basınca bağlı başağrısı

Kompresyon ve traksiyonun oluşturduğu fizyolojik uyarılarla ortaya çıkan primer başağrısıdır. Uyarılarla 1 saat içinde oluşurken, uyarı ortadan kalktıktan sonra 1 saat içinde kaybolur.

Primer saplanıcı başağrısı

Spontan olarak oluşan birkaç saniye süreli gün içinde tek veya birden fazla

olan lokalize saplanıcı başağrılarıdır. Otonomik semptomlar eşlik etmez. Sıklıkla trigeminal sinirin ilk dalı dağılımında (orbita, temporal ve pariyetal) bölgelerde görülür. Lokalizasyonu değişir. Aynı yere lokalize olma eğiliminde olanlarda etkilenen kraniyal sinir dağılımının alanında yapısal değişiklikler dışlanmalıdır. Sıklıkla migren ve küme başağrısı olan kişilerde bildirilmektedir.

Nummuler başağrısı

Kafa derisinde genellikle parietal bölgede olmak üzere farklı lokalizasyonlarda tanımlanan yuvarlak veya elips şeklinde bir alanda hissedilen genellikle hafif veya orta şiddette başağrısıdır. Başağrılı alanda hipoestezi, dizestezi, parestezi de tanımlanır. Yapısal, dermatolojik lezyonlar öykü, fizik muayene ve uygun tetkiklerle dışlanmalıdır.

Hipnik başağrısı

Sadece uykuda ortaya çıkan ve hastayı uyandıran genellikle 15 dakika-3 saat süren yaygın veya tek taraflı, hafif veya orta şiddetli, künt başağrısı ataklarıdır. Otonomik semptomlar ve huzursuzluk eşlik etmez. Genellikle 50 yaşından sonra görülür. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hipotalamusta gri madde volüm azalması gösterilmiştir. Lityum, kafein, melatonin ve indometasin etkin tedaviler olarak bildirilmektedir. Serebral organik patolojiler dışlanmalıdır.

Yeni günlük ısrarlı başağrısı

Başlangıç tarihi net olarak ifade edilebilen ve her gün olan ısrarlı başağrısıdır. Ağrının karakteristik özellikleri yoktur. Migren veya gerilim tipi başağrısı özellikleri gösterebilir. Üç aydan fazla sürebilir. Birkaç ay içinde kendiliğinden tedavisiz düzelen şekli, agresif tıbbi tedaviye rağmen dirençli olan şekli olmak üzere iki şekli vardır

İlaç aşırı kullanım başağrısı

Baş ağrısı nedeniyle 3 ay veya daha uzun süreden beri düzenli şekilde akut veya semptomatik ağrı kesici (basit analjezik, non-steroid antiinflamatuvar, ergo preparatları, triptanlar) kullanımı kronik günlük baş ağrısına neden olur. Hastaların bu konuda mutlak uyarılmaları ve baş ağrılarının profilaktik tedavi ile kontrol altına alınarak ağrı kesici kullanma sıklığının azaltılması gerekir.

Trigeminal nevroz

Trigeminal sinirin bir veya birden fazla dalının (özellikle 2. ve 3. dal alanında) invazyon alanında saniyeler ile 2 dakika arasında süren çok şiddetli, elektrik çarpar gibi tanımlanan tek taraflı Paroksizmal yüz ağrısıdır. Spontan olabildiği gibi tetik noktaların konuşma, çiğneme, diş fırçalama gibi işlevlerle uyarılması

ile de ağrılar ortaya çıkabilir. Nörolojik defisit saptanmaz. Etkilenen sinir dalı dağılım alanında hipoestezi, hipoaljezi daima aksonal hasarı gösterir. Bu bulgular varlığında trigeminal nöropatiden bahsedilir ve semptomatik olguları dışlamak için ileri tetkikler planlanmalıdır. Karbamazepin tedavide altın standarttır.

Ayırıcı tanı

Başağrısı ile gelen hastada;

Akut, şiddetli, kısa sürede yerleşmiş, kişinin yaşamındaki **"en şiddetli ağrı"** olarak tanımlanan, ayrıca fiziksel aktivite ile ilişki tanımlanan başağrılarında;

- SAK
- AVM
- RCVS
- Kitle içine kanama

Baş-boyun travması ile ilişkili başağrılarında;

- İntrakranial, epidural, subdural hematomlar
- Boyun damarlarında diseksiyon

Sıklık ve şiddeti giderek artan başağrısında;

- İntrakranial basınç artışı
- İntrakranial tümör
- Kronik subdural hematoma
- İlaç aşırı kullanımı başağrısı

Öksürme-ıkınma gibi durumlarla ilişkili başağrısı;

- Kafa içi basınç artışı
- Kraniyo-vertebral birleşme anomalileri

Yatar pozisyonda artan başağrısı;

- Kafa içi basınç artışı (tümör, psödotümör serebri)

Ayağa kalkınca artan başağrısı;

- Kafa içi basınç düşüklüğü [post lomber ponksiyon (LP), spontan]

Elli yaş sonrası temporal bölgede ağrı ile birlikte temporal arter hassasiyeti, sistemik belirtilerin varlığı ve sedimentasyon yüksekliği;

- Temporal arterit

İmmün sistemi etkileyen hastalığı olan kişilerde ortaya çıkan yeni başağrılarında, menenjit, intrakraniyal enfeksiyonlar, paraziter enfeksiyonlar, beyin absesi, kafa içi yer kaplayıcı kitle



Primer başağrılarında EEG, görüntülemenin tanısai değeri yoktur. Ön tanıya göre ileri görüntüleme yöntemleri ve tanıya spesifik inceleme yöntemleri planlanmalıdır.

Periorbital, fasiyal ağrılarda, özellikle de **diyabetik hastada mukormikoz** gibi fırsatçı enfeksiyonları akla getirmelidir.

Tetkikler

Primer başağrılarında biyokimya, görüntüleme tetkiklerinin ve elektroensefalografi (EEG) incelemesinin tanısai değeri yoktur.

Nörogörüntüleme ve diğer tetkikler, sekonder başağrılarını düşündüren durumların (başağrısı özellikleri, anormal fizik ve nörolojik muayene) varlığında istenmelidir.

SAK → Bilgisayarlı tomografi (BT), LP, serebral anjiyografi (DSA)

İskemik beyin damar hastalıkları → BT, MRG, MR venografi

İntraparankimal kanama → BT, MRG

Subdural/epidural kanama → BT, MRG

Servikal arter diseksiyonu → MRG, manyetik rezonans anjiyografi, BT anjiyografi, doppler ultrason, DSA

Temporal arterit → Sedimentasyon, C-reaktif protein, doppler US, temporal arter biyopsisi

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları → MRG, EEG, LP, kan ve beyin omurilik sıvısı mikrobiyolojik tetkikleri

Sinüzit → Waters grafisi, derin sinüsler için → BT

A. MİGREN

FİZYOPATOLOJİ TEMELİNDE MİGREN TEDAVİSİ

Şefik Evren Erdener*, Turgay Dalkara**

Günümüzde migrenin tedavisi için elimizde çok sayıda farmakolojik ajan bulunmaktadır. Bununla birlikte, kullanımdaki ilaçların etki mekanizmaları tam aydınlatılabilmiş değildir. Bu mekanizmaların daha iyi anlaşılması, migrene yol açan patofizyolojik süreci de aydınlatacak ve bu şekilde daha etkin, hedefe yönelik tedavilerin üretilmesi mümkün olabilecektir. Bu bölümde, halen klinik kullanımda olan ve yakın zamanda kullanıma girmesi beklenen akut ve profilaktik tedavi yaklaşımları olası patofizyolojik mekanizmalar ışığında tartışılacaktır.

Farmakolojik temeller ve tedavi hedef noktaları

Migren patogenezi ağrıya duyarlı yapılar olan meninksler ve kan damarlarının yanı sıra beyin parankimindeki kortikal ve subkortikal birçok yapıyı ilgilendirir. Bu süreçler hakkındaki bilgilerimiz, büyük ölçüde son 30 yılda yapılmış olan deneysel çalışmalarla birlikte hastalar üzerinde yapılan nörogörüntüleme incelemelerine dayanmaktadır. Migren atağındaki en belirgin semptom olan şiddetli ve ısrarcı başağrısı göz önüne alındığında, patogenezin temelinde başın ağrı duyusunu algılayan trigeminal ve üst servikal sinirlerin ve bunlar tarafından inerve olan meninksler ve kan damarlarının [tümü kısaca trigeminoservikovasküler sistem (TSVS) olarak adlandırılır] aktivasyonunun yattığı düşünülebilir. Ancak bu temel mekanizma devreye girmeden önce ve sonrasında sürece katılan başka yollar da söz konusudur. Farklı mekanizmalar migren atağının değişik evrelerinde baskın olmakla birlikte, evreler arasında geçiş çok keskin olmayabilir ve bir mekanizma birden fazla evrede rol oynayabilir.

Migren prodromu, atağın başlangıcından birkaç gün öncesine kadar ortaya çıkabilen konsantrasyon güçlüğü, duygudurum değişiklikleri, duyuşal uyarılara aşırı hassasiyet, sık esneme, sık idrara çıkma gibi belirtilerle karakterizedir. Belirtilere dikkat edilirse bunların kortikal/subkortikal fonksiyonlar ve

* Doktor Öğretim Görevlisi Boston Üniversitesi Tıp Fakültesi

** Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü

hipotalamik/otonomik sinir sistemi ile ilgili olduğu anlaşılabacaktır. Gerçekten de fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, prodromal dönemde, atağın kendisinden günler önce başlayabilen, özellikle talamokortikal devrelerde ve hipotalamusta önemli aktivite değişikliklerine işaret etmiştir. Ancak bu anormalliklerin tam olarak hangi mekanizma ile ortaya çıktığı henüz kesin bilinmemektedir.

Migrenli bireylerin yaklaşık üçte birinde, baş ağrısının başlangıcından 15-60 dakika önce, geçici nörolojik disfonksiyonlarla karakterize aura fazı görülür. Migren aurası kortikal yayılan depolarizasyon (KYD) adı verilen nörofizyolojik süreçten kaynaklanmaktadır. KYD, tüm nöron ve glia hücrelerini etkileyen, gri cevherde dakikada 2-6 mm hızla ilerleyen bir depolarizasyon ve buna eşlik eden nöronal aktivitede (elektroensefalografi gibi) depresyon dalgasıdır. KYD insan beyninde genellikle bir veya birkaç girusu içerecek şekilde yayılabilir ve tuttuğu kortikal bölgeye göre görsel, sensorimotor veya lisan ile ilgili belirtilere neden olur.

Aurayı takiben veya aurasız olarak ortaya çıkan migren baş ağrısı sırasında, trigeminal ve üst servikal sinirlerde önce aktivasyon ve sonra duyarılılaşma meydana gelir ve bu da migren baş ağrısına karakteristik zonklayıcı özelliğini verir. TSVS'nin aktivasyonu sırasında sinir uçlarından kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP), pitüiter adenilat siklaz aktive edici polipeptit (PACAP), P-maddesi, vazoaaktif intestinal polipeptit gibi vazodilatör ve damar geçirgenliğini artırıcı mediyatörler salınır ve bunun sonucunda dural ve pial damarlarda dilatasyon, plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonu ve dural mast hücrelerinin degranülasyonu ile karakterize steril nörojenik inflamasyon tablosu ortaya çıkar. Bu sırada duyarlılığı artan perivasküler sinir uçları (periferik sensitizasyon), baş hareketi veya nabız vuruları gibi mekanik uyarılarla da ateşlemeye başlar. Bunu hastalar "kafamın içinde kalbim atıyor", "öne eğilince beynim gözlerimden dışarı akıyor" gibi sözlerle ifade ederler.

Trigeminal nosiseptif nöronlar psödounipolar tipte olup hücre gövdeleri trigeminal ganglionda yer alır. Burada yavaş, künt ve yanıcı tipte ağrıya duyarlı C-tipi liflerin ve mekanik, termal uyarılara ve özellikle hızlı, keskin, batıcı ağrıya duyarlı Ad tipi liflerin nöron gövdeleri birbirlerine yakın yerleşmiştir. Aktive olan nosiseptörlerden trigeminal ganglionda salınan CGRP, CGRP salmayan ama reseptörünü eksprese eden Ad tipi nöronları aktive eder ve onların PACAP ve sitokinler gibi inflamatuvar molekülleri salmasına yol açar. Bu bir çeşit sinyal amplifikasyonuna neden olur ve aktivasyonun şiddetini farklı tipte daha çok hücreye yayarak arttırır; bu şekilde baş ağrısının şiddeti arttığı gibi karakteri de değişir. Ayrıca salınan CGRP, yine trigeminal gangliondaki uydu glia hücrelerini nitrik oksit salmak üzere uyarır. Salınan nitrik oksit, CGRP salan nöronlara geri

dönerek CGRP salınımını daha da artırıcı bir pozitif geri besleme döngüsü oluşturur. Meninksler gibi, trigeminal ganglion da kan-beyin bariyerinin bulunmadığı ve farmakolojik ajanların hedefine açık bir bölgedir.

Trigeminal ve servikal nosiseptif aferentler beyin sapında (medulla oblongata düzeyinden üst servikal medulla spinalis segmentlerine uzanır) trigeminal nükleus kaudalste (TNC) sinaps yapmaktadır. Aktive olan ve duyarılılaşmış trigeminal nosiseptörlerin santral terminallerinden de CGRP salınımı olur. Salınan CGRP, hem C-liflerine hem de Ad liflerine ait presinaptik terminallerdeki reseptörlerine bağlanarak sinaptik boşluğa glutamat salınımını artırıcı yönde etki gösterir; bu şekilde hem birincil nöronlardaki aktivasyonu paralel olarak genişletir hem de ikincil nöronlarda eksitatuvar nörotransmisyonu teşvik eder. Bir süre sonra ikincil nöronlar çok daha düşük sinaptik input ile ateşleyebilir hale gelir, hatta birincil nöron uyarısından bağımsız olarak da ateşlemeye başlayabilir; bu şekilde santral sensitizasyon ortaya çıkar. TNC'nin sensitizasyonu, baş bölgesinde allodini, yani normalde ağrılı olmaması gereken dokunma duyusunun ağrı oluşturmaya ile sonuçlanır. Ayrıca, TNC ve superior salivator nükleus arasındaki bağlantı nedeniyle, dural kan damarlarının etrafındaki parasempatik liflerden asetilkolin ve nitrik oksit salgılır ve bu refleks devrede dural vazodilatasyona ve nörojenik inflamasyona katkıda bulunur. TNC'deki ikincil nöronların aktivasyonu sonrasında ventral posteromedial talamik nükleus, somatosensör korteks, insula, limbik yapılar ve hipotalamusta aktivasyon görülür. Bunlar migrenöz baş ağrısının algılanmasının yanı sıra, emosyonel (örneğin; duygudurum değişiklikleri), hipotalamik (örneğin; hastalık hissi) ve otonomik belirtilerin de ortaya çıkmasına neden olur. Talamustaki sinaptik bağlantılarda da sonraki aşamalarda sensitizasyon meydana gelir ve tüm vücut (ekstrasefalik) allodinisine neden olur. Ayrıca yine talamustaki hem trigeminal hem de retinal uyarı alan nöronların sensitizasyonu da fotofobinin temelini oluşturur. Meninksler ve trigeminal gangliondan farklı olarak, TNC, diensefalik yapılar ve serebral korteks, kan-beyin engeli nedeniyle genel olarak bu bariyeri geçemeyen birçok farmakolojik ajanın erişimine kapalıdır.

TSVS'nin aktivasyonunu tam olarak neyin başlattığı kesin olarak bilinmemekle beraber bu sürecin genellikle intrinsik olarak beyin parankiminden köken aldığı düşünülmektedir. Diğer taraftan "baş ağrısı ağacı" olarak da bilinen *Umbellularia californica* bitkisi, yapraklarının içerdiği uçucu umbelulon maddesi sayesinde muhtemelen meningeal nosiseptif aferentleri doğrudan aktive ederek migren atağını başlatabilir. Umbelulon nosiseptörlerdeki TRPA1 kanallarını açarak CGRP salınımını tetikler. İntrinsik parankimal kökene dair kabul gören görüşlerden biri, KYD'nin, yani migren aurasının altında yatan sürecin, baş ağrısına yol açabileceğidir. Hayvan çalışmaları KYD'nin trigeminovasküler sistem

aktivasyonunda doğrudan rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Ailevi hemiplejik migren ve CADASIL gibi KYD'ye yakınlığı artıran mutasyonların varlığında, şiddetli migren ataklarının görülmesi de bu görüşle uyumludur. KYD'ye benzer şekilde, yetersiz glikojen döngüsü nedeniyle ortaya çıkan sinaptik metabolik stresin de nöronal inflamatuvar süreçleri başlatabileceği gösterilmiştir. Bu gözlemler, dural nörojenik inflamasyonu tetikleyebilecek serebral parankimal süreçlerin aurasız migrenli hastalarda da görülebileceğini desteklemesi ve migrenlilerin açlık ve uykusuzluk gibi sebeplerle tetiklenen ataklarını açıklayabilmesi açısından önemli olabilir.

Migren tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar etkilerini beyin ve beyin sapı parankiminde, meninkslerde veya trigeminal gangliyon düzeyinde gösterebilirler (Şekil 1). Özellikle trigeminal nosiseptör nöronlarının periferik (dural ve pial kan damarlarını çevreleyen) ve santral terminalleri (TNC nöronları ile sinaps yapan) önemli hedef noktalarıdır. İlaçların kan-beyin engelini geçme özellikleri, etki yeri için önemli bir belirleyicidir; trigeminal/servikal gangliyon hücreleri ile bunların meningeal sonlanmaları dışında diğer etki yerleri kan-beyin engeli arkasında kalmaktadır.

Tedavi ajanlarının ve etki mekanizmalarının farklı olması nedeniyle, migren tedavisini akut atak tedavisi ve profilaktik tedavi olarak iki bölümde incelemek uygun olacaktır.

Akut atak tedavisi

Akut tedavinin hedefi, başlamış olan atağın süresinin ve şiddetinin azaltılması, ideal olarak da sonlandırılmasıdır. Tedavinin amacı yalnız başağrısının değil, eşlik eden diğer belirtilerin de sonlanmasıdır. Uluslararası Başağrısı Birliği'nin akut tedavi klinik çalışmaları için önerisi, 2 saat sonunda başağrısının sonlanması ve 24-48 saat süresince başağrısı ve eşlik eden diğer belirtilerin tekrarlamamasıdır. Akut atak için kullanılan farmakolojik yaklaşımları migren mekanizmalarına spesifik olup olmadığına göre ayırabiliriz.

Genel tedavi yaklaşımı

Akut farmakolojik tedaviler, atağın başlangıcında verildiğinde başarı şansı daha yüksektir. Özellikle allodini/santral sensitizasyon ortaya çıktıktan sonra tedavi yanıtı önemli ölçüde azalabilmektedir. Bu nedenle mümkün olduğu kadar erken olarak, atağın karakterine göre en etkili ajanların kullanılması gereklidir. Burada hastanın daha önceki kullandığı tedavilerin etkinliğinin bilinmesi de seçimde önemli olacaktır. Genel bir prensip olarak, hafif-orta şiddetli ataklarda non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) grubu gibi non-spesifik ve kolay erişilebilir ilaçlar, bunun etkili olmaması durumunda da triptanlar gibi patofizyolojiye daha spesifik ilaçlar tercih edilebilir. Şiddetli bir atak için ise NSAİİ

kullanılmadan doğrudan triptanlar tercih edilebilir. Bu tabakalandırılmış tedavi yaklaşımı kanıta dayalı analizlerde en etkili yaklaşım olarak ortaya çıkmaktadır.

Unutulmaması gereken bir diğer belirti de baş ağrısının kendisinden daha rahatsız edici olabilen bulantı ve kusmadır. Bulantı tedavisi iki yönden önemlidir. Birincisi, bulantı için kullanılabilecek ajanların kendileri de migren atağının sonlanmasına bağımsız olarak yardımcı olabilir. İkincisi, bulantı ve kusmanın giderilmesi, atak tedavisinde kullanılan ilaçların farmakokinetiğini düzelterek tedavi etkinliğini artıracaktır. NSAİİ veya triptan grubu ilaçların yanına metoklopramid (10 mg) veya domperidon (10 mg) bulantıya yönelik semptomatik tedavide etkili genellikle etkilidir. Domperidon kan-beyin bariyerinden geçmediği için ekstrapiramidal yan etkilere neden olmaz, ancak etkinliği metoklopramide göre daha düşüktür. Metoklopramid aynı zamanda prokinetik etkisi ile triptan ve NSAİİ'lerin gastrointestinal emilimini artırarak tedavi etkinliğini yükseltir.

Genel bir yaklaşım olarak bulantı/kusma varlığında ağızda eriyen triptan formülasyonlarının tercih edilme eğilimi vardır, ancak bunların etki başlangıç süreleri normal tabletlerle aynıdır ve ağız mukozasından emilmezler. Dolayısıyla ilacın çözündükten sonra tükrük ile yutulma zorunluluğu bulunmaktadır. Bu nedenle ciddi bulantı ve kusma varlığında ağızda eriyen formlar yerine subkutan veya intranazal formların kullanılması tedavide daha etkili olacaktır. Örneğin; subkutan sumatriptan (6 mg) veya intranazal zolmitriptan (5 mg) bu amaçla tercih edilebilir. Benzer şekilde, başlangıcından sonra çok kısa süre içinde şiddetlenen ataklarda da kanda etkin konsantrasyonun daha hızlı sağlanabilmesi açısından subkutan veya intranazal preparatlar uygun seçim olabilir. Kullanılan ilaçların eliminasyon yarı ömürleri, özellikle tekrarlayan (24 saat içinde atak belirtilerinin geri dönmesi) sık görüldüğü olgularda mutlaka göz önünde tutulmalı, bu tür durumlarda uzun etkili ajanlar tercih edilmelidir.

Tek ilacın etkinliğinin yeterli olmadığı durumunda bir NSAİİ gibi bir non-spesifik ajan ile triptan gibi bir spesifik molekül kombine edilebilir. Sumatriptan/naproksen kombinasyonu klinik çalışmalarda ilaçların ayrı ayrı kullanılmasından daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bir başka sık tercih edilen kombinasyon ajanı kafeindir. Kan-beyin bariyerini geçen bir adenosin reseptör antagonisti olan kafein, kendi başına belirgin analjezik etki taşımaz. Ancak beraber kullanıldığı analjeziklerin etkinliğini artırır. Gastrik pH'yı düşürerek asetilsalisilik asit, asetaminofen ve ibuprofenin emilimini artırır. Yine gastrik motiliteyi artırıcı etkisinden dolayı olumlu farmakokinetik etkisi vardır. Kafeinli preparatların sık kullanımında, tekrarlayan kullanımla bağımlılık benzeri bir tablo ortaya çıkabileceği ve kafein alınamaması durumunda baş ağrılarının geri tepebileceği (rebound) akılda tutulmalıdır.

Aşağıdaki bölümde spesifik ve non-spesifik ajanların etki mekanizmaları daha ayrıntılı tartışılacaktır.

Spesifik olmayan ajanlar

NSAİİ

Etkileri siklooksijenaz-1 (COX) ve COX-2 enzimlerinin nonselektif inhibisyonu sayesinde ortaya çıkar. Bu şekilde araşidonik asitin prostaglandinlere dönüşümünü baskılar. Prostaglandinler doğrudan meningeal nosiseptör aktivasyonundan sorumlu olabilmektedir. Örneğin; deney hayvanlarında dura mater üzerine uygulanan PGE2 meningeal sinir uçlarında aktivasyon ve sensitizasyona neden olabilmekte ve KYD sonrasında da beyin parankiminden gelen uyarılar sonucu glia limitanstan prostaglandinlerin salınımı artmaktadır. Gerçekten de migren hastalarında intravenöz PGE2 infüzyonu tipik atakları tetikleyebilmektedir.

NSAİİ'lerin analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuvar etkileri vardır. Bu moleküllerin çoğu zayıf organik asit oldukları için düşük pH'lı, inflamasyonun olduğu bölgelerde birikme eğilimindedir.

NSAİİ grubu ilaçlar deneysel modellerde durada nörojenik inflamasyonu, meningeal nosiseptör sensitizasyonunu ve kan-beyin bariyerini de geçebiliyorlarsa santral trigeminal sensitizasyonu baskılamaktadır. Hatta triptanlardan farklı olarak halihazırda oluşmuş sensitizasyonu da geri çevirebildikleri gösterilmiştir. Migren tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan NSAİİ grubu ilaçlar, **asetilsalisilik asit, ibuprofen, naproksen, ketorolak ve diklofenaktır**. NSAİİ'ler farmakokinetik özellikleri ile birbirlerinden ayrılır. İbuprofen ve diklofenak oral alım sonrası daha hızlı emilir ve 2 saat içinde atak kontrolü sağlayabilirler. Ancak yarı ömürleri 2 saat gibi kısa bir süredir, bu nedenle başağrısı ilerleyen saatlerde tekrarlayabilir ve dozun yenilenmesi gerekebilir. Naproksenin yarı ömrü daha uzundur (14 saat), ancak etkisi daha yavaş başlar. Asetilsalisilik asitinde, 900-1000 mg dozunda kullanılması koşulu ile, basit ve etkili bir ajan olabileceği (yarı ömrü 6 saattir) unutulmamalıdır.

Asetaminofen

Anti-inflamatuvar etkisinin olmamasından ötürü NSAİİ'lerden ayrılmamakla birlikte COX inhibitör etkisi sayesinde migren tedavisinde etkilidir. Kolayca erişilebildiği ve ucuz olduğu için birçok hastanın ilk tercihidir. Gastrointestinal yan etkisi, NSAİİ'lere göre çok azdır. Gerilim tipi başağrılarında oldukça etkili olmasına karşın, migren için tek başına etkinliği genellikle hafif ataklar ile sınırlıdır. Daha çok kombinasyon tedavisi olarak tercih edilmektedir. Özellikle 10 mg metoklopramid ile kombine edildiğinde sumatriptana denk bir etki ortaya

çıkabildiği öne sürülmüştür. Migren atağı için 1000 mg dozu tercih edilmelidir. Kısa yarı ömrü (2-3 saat) nedeniyle doz tekrarı gerekebilir.

Dopamin reseptör antagonistleri

Migrendeki bulantı-kusma belirtisinin semptomatik tedavisinin yanı sıra, primer migren atağına yönelik de etki gösterdiği anlaşılmıştır. Bu nedenle yardımcı tedavi olarak kullanıldıkları gibi, acil servislerde intravenöz metoklopramid akut atak tedavisinde tercih edilmektedir. Dopamin reseptör antagonistlerinin migrene spesifik etkisinin mekanizması henüz anlaşılamamıştır. Ancak periaqueductal gri cevher, hipotalamus ve bazal gangliyalarda önemli ölçüde eksprese edilen D2 reseptörlerine karşı antagonizmanın bu etki için gerekli olduğu bilinmektedir. Migren atağının özellikle prodrom döneminde görülen baş dönmesi, bulantı ve aşırı esneme gibi belirtilerin dopaminerjik reseptörlerin duyarlılığının artması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Klasik olarak antiemetik olarak kullanılan metoklopramid, domperidon gibi antagonistler migren atağına eşlik eden bulantı ve kusmanın giderilmesini, ayrıca gastrointestinal sistemde prokinetik etki ile oral yolla alınan ajanların daha iyi emilimini sağlar. Metoklopramid kan-beyin bariyerini geçebildiği için santral etki de gösterir ve sık kullanımı sonucunda, distoni ve parkinsonizm gibi ekstrapiramidal yan etkiler, ayrıca artmış prolaktin salınımı sonucu galaktore ve infertilite ortaya çıkabilir. Domperidonun ise etkisi sadece periferik etkilidir.

Narkotik analjezikler

Bağımlılık risklerinin yanı sıra, ağrı kontrolü sonrası atağın sıklıkla tekrarlaması ve opioid-ilişkili hiperaljezi riskleri nedeniyle rutin pratikte çok zorlu durumlar dışında tercih edilmemelidir.

Spesifik tedaviler

Ergot alkaloidleri ve triptanlar: Serotonerjik 5-HT_{1B/1D} reseptörlerine agonistik etki gösteren, migrene spesifik ilaçlardır. 5-HT_{1B} reseptörleri intrakraniyal ve ekstrakraniyal arterlerin duvarında düz kaslarda bulunur. 5-HT_{1D} reseptörleri ise trigeminal nosiseptif nöronların periferik ve santral terminallerinde bulunur. Ayrıca TNC'deki ikincil nöronların dendritleri de bu reseptörleri eksprese eder. Bu reseptörler G-proteinlerine bağımlı olarak çalışır ve adenilat siklazı inhibe ederek hücre içi cAMP düzeyini düşürür. 5-HT_{1B} reseptörleri üzerine agonistik etki sonucunda serebral ve meningeal arterlerde vazokonstriksiyon yanıtı görülür. Aynı zamanda nöronlar üzerindeki doğrudan etki ile trigeminal aferentlerin periferik ve santral terminallerinden CGRP başta olmak üzere vazoaktif peptitlerin salınımı engellenir. Trigeminal ganglionda da etki göstererek CGRP salınımını ve etkisini baskılayarak buradaki sinyal amplifikasyonunu ve

pozitif geri besleme döngüsünü kırar. Bu şekilde dural nörojenik inflamasyona ve periferik ve santral nosiseptör sensitizasyonuna yol açan süreç kırılmış olur. Ayrıca mast hücrelerinde de 5-HT_{1B/1D} reseptörlerinin eksprese edilmesi sonucunda ergot ve triptan molekülleri mast hücrelerinin degranülasyonunu ve histamin açığa çıkışını da doğrudan baskılayabilir. Mevcut deliller ana etki yolunun vazokonstriksiyon değil dural nörojenik inflamasyonu baskılamak olduğunu düşündürmektedir. Sumatriptan gibi kan-beyin engelini geçmeyen triptanların geçen triptanlar kadar etkili olması da temel etki yerinin periferik olduğu görüşünü desteklemektedir. Son zamanlarda kan-beyin engelini geçemeyen anti-CGRP monoklonal antikoları ile elde edilen başarı da dural nörojenik inflamasyonun baskılanmasının migren tedavisindeki öneminin altını çizmektedir.

Ergot alkaloidleri ve triptanların genel olarak etkileri benzer olsa da reseptör seçiciliği yönünden birbirinden ayrılır. Ergot alkaloidleri migrene spesifik tedavi amacıyla tarihsel olarak ilk kullanılmış ajanlardır. Triptanlar 5-HT_{1B/1D} reseptörlerine selektif iken, ergot alkaloidleri diğer serotonerjik, dopaminerjik ve adrenerjik reseptörlere de bağlanırlar. Bu nedenlerle ergot türevleri önemli yan etki potansiyelini de beraberinde getirmektedir. Örneğin; vasküler serotonerjik reseptörlere yoğun afiniteleri de olduğundan sistemik vazokonstriksiyon ve dolayısıyla kardiyovasküler riskler ortaya çıkmaktadır. Uterus üzerindeki kontraktıl etki nedeniyle gebelerde kontrendikedirler. Ayrıca 5-HT_{2B} reseptörlerine afiniteleri nedeniyle kalp kapakları gibi dokularda fibrozi tetikler. **Ergotamin** ve **dihidroergotamin**, bu nedenle, migren tedavisinde oldukça etkin olmalarına karşın, yerlerini büyük ölçüde triptanlara bırakmışlardır. Triptanlar, 5-HT_{1B/1D} reseptörlerine selektif oldukları için yan etki profilleri daha kolay tolere edilebilir niteliktedir. Aynı zamanda ergot alkaloidlerinden de daha etkindirler.

Triptanlar meningeal nosiseptörlerin hem periferik hem santral terminallerinde etki gösterebilir ve CGRP gibi vazoaktif peptitlerin salınımını, buna bağlı olarak da meningeal vazodilatasyon ve nörojenik inflamasyonu baskırlar. Triptan grubu ilaçlardan 1992'de ilk kullanıma sunulmuş sumatriptandır. Sumatriptan kan-beyin engelini geçemez, bu nedenle etkisi periferik sinir terminallerine sınırlıdır. Buna bağlı olarak da halihazırda ortaya çıkmış santral sensitizasyonu, yani kutanöz alodiniyi geriye çevirmede etkin değildir. Ayrıca alodini geliştikten sonra başağrısı kontrolündeki etkisi de düşmektedir. Günümüzde sumatriptana ek olarak birçok farklı triptan molekülü kullanıma sunulmuştur ve bu moleküller farmakokinetik ve farmakodinamik açılardan birbirinden oldukça farklıdır. Klinik kullanımda bu ayrımlar mutlaka göz önüne alınmalıdır. Bir triptan molekülüne yanıt vermeyen bir hasta, bir başka molekülden fayda görebilir. Örneğin; naratriptanın, serotonerjik reseptörlere afinitesi sumatriptandan 2-3 kat daha

fazladır, bu da etkinliğini artırmaktadır. Naratriptanın daha yüksek olan lipofilitesi de, yeterli doz ve şekilde uygulandığında santral sensitizasyonun gelişiminden sonra da atak kontrolüne etki edebilmesini açıklamaktadır. Triptanların genel olarak etkileri oral alımlarından sonra 2 saat içinde başlar ki bu atak tedavisi için kabul edilebilir bir süredir. Subkutan formlarda plazma konsantrasyonu dakikalar içinde etkin düzeye ulaşır ve özellikle bulantı-kusmanın eşlik ettiği şiddetli ataklarda acil tedavi için faydalıdır. Ne var ki çoğu triptan molekülünün plazma yarı ömrü 2-6 saattir ve migren atağının tipik süresi düşünüldüğünde bu hızlı eliminasyonun atak tekrarı ihtimalini de beraberinde getirir. Öte yandan frovatriptan, 26 saatlik eliminasyon yarı ömrü ile uzun etkili bir seçeneği kullanımımıza sunar.

Triptanların yan etkileri ergot alkaloidlerine göre daha az olsa da halen kardiyovasküler risk taşıdıkları unutulmamalıdır. Serotonerjik etkiyi potansiyele edilebilecek diğer ergot alkaloidleri ve monoamin oksidaz A (MAO-A) inhibitörleri ile kesinlikle kombine edilmemeli, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri gibi antidepresan ilaçlarla kombine edilirken de dikkatli olunmalıdır. Aşırı serotonerjik etki sonucunda serotonin sendromu, koroner vazospazm veya serebral vazokonstriksiyon sendromu gibi tehlikeli durumlar seyrek de olsa ortaya çıkabilir.

Yeni nesil yaklaşımlar

Lasmiditan

5-HT_{1F} reseptörlerinin selektif agonistidir. Bu reseptörler 5-HT_{1D}'lere benzer bir dağılım gösterir ve etkileri benzerdir. Ancak triptanlardan farklı olarak, kan damarları üzerindeki 5-HT_{1B} reseptörlerine etki etmediği için lasmiditan koroner ve serebral vazokonstriksiyona neden olmaz. Lasmiditan, oldukça lipofilik bir molekül olup etkisini santral bölgelerde de gösterdiği düşünülmektedir. Lasmiditan'ın ilk faz-2 ve faz-3 çalışmaları plaseboya karşı etkinliğini göstermiştir. Uzun dönemli faz-3 çalışmalar halen devam etmekte olup, potansiyel klinik kullanımını belirleyecektir.

CGRP reseptör antagonistleri

CGRP migren patogenezinde özellikle nörojenik inflamasyonda rol oynadığı ve intravenöz olarak verildiğinde migrenlilerde atak tetikleyebildiği için uzun süredir CGRP üzerinden etki gösteren birçok molekül deneysel ve klinik çalışmalarda test edilmiştir. Daha önce klinik testleri yapılan ve atak kontrolünde oldukça etkili bulunan CGRP reseptör antagonisti **olcegepant**, intravenöz kullanıma zorunluluğu nedeniyle, **telcegepant** ise karaciğer toksisitesi nedeniyle, etkili bulunmalarına rağmen klinik pratiğe geçememiştir. CGRP reseptör

antagonizmasının tedavi için etkili bir mekanizma olduğu anlaşılsa da ancak sözü edilen bu riskler nedeniyle CGRP antagonistlerinin geliştirilmesi konusunda çalışmalar oldukça kısıtlanmıştır. Günümüzde faz-3 çalışması devam eden tek molekül **Ubrogепanttır**. CGRP yolağının hedeflenmesi öte yandan profilaksi için artık klinik pratiğe giren, olumlu sonuçlar vermiştir (bkz. Profilaktik tedavi).

İlaç aşırı kullanım başağrısı

NSAİİ, ergot türevleri ve triptanların uzun bir dönem boyunca, sık olarak veya yüksek dozlarda kullanımının kendisi kronik bir başağrısı sendromuna neden olur. Bu durumun patofizyolojik temelleri halen tam olarak anlaşılamamıştır. Genel olarak, prelinik ve klinik çalışmalar kortikal uyarılabilirlikte bir artışa ve ağrı kontrol mekanizmalarında bir bozulmaya işaret etmektedir. Deney hayvanlarında, triptanların kronik uygulanması sonucunda, trigeminal ganglionda CGRP-pozitif dural aferent nöronların sayısının ve bu nöronlardaki nitrik oksit sentaz enziminin ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Kronik asetaminofen ve dihidroergotamin uygulamasının ayrıca kortekste KYD'lere yatkınlığı arttırdığı da saptanmıştır. Son olarak, kronik asetaminofen ve triptan uygulaması, serebral kortekste 5-HT_{2A} reseptörlerinin sayısında artışa ve endojen serotonerjik sistemin aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır. Bu durum trigeminovasküler sistemin aktivasyonuna ve doğrudan KYD oluşumuna yatkınlıkla sonuçlanmaktadır.

Triptan grubu ilaçların ortalama ayda 10 seferden, NSAİİ'lerin ise 15 seferden fazla kullanımı ilaç aşırı kullanım başağrısı için risk oluşturmaktadır. İlaç aşırı kullanım başağrısının tedavisinde en önemli aşama uygunsuz kullanılan ilaçların derhal kesilmesi ve etkin profilaktik tedavinin başlanmasıdır.

Profilaktik tedavi

Profilaktik tedavinin hedefi atak sıklığında en az yarı yarıya iyileşme sağlanmasıdır. Genel olarak, profilaktik tedavilerin etkisi, başlandıktan 6-8 hafta sonra ortaya çıkar ve etkinin kalıcı olması için en az 3-12 ay ara verilmeden devam edilmesi gerekir. Profilaktik tedavi sırasında ortaya çıkabilecek migren atakları uygun akut yaklaşımlarla tedavi edilmelidir. Profilaktik tedavi ile ilgili temel sorun, hangi hastada hangi tedavinin faydalı olabileceğine dair bilinen bir klinik işaret veya biyobelirteç bulunmamasıdır. Bu nedenle tedaviler deneme-yanılma şeklinde gerçekleştirilir. İlaç seçimlerinde özellikle eşlik eden diğer medikal sorunlar ve ilaçların yan etki profilleri belirleyici olmaktadır.

Yaşam stili değişimleri

Bu konuda yüksek kanıt düzeyi olan çalışmaların eksikliği hissedilse de, günlük klinik pratikteki gözlemler, yaşam tarzı değişikliklerinin en az farmakolojik

tedavi kadar önemli olduğunu düşündürmektedir. Bu durumu açıklayabilecek bazı fizyopatolojik temeller de yakın zamanda ortaya konmaya başlanmıştır. Örneğin; farelerde uyku deprivasyonunun, astrositlerde glikojen kullanımını baskılamakta ve ortaya çıkan sinaptik metabolik stres, KYD eşliğini düşürmekte ve nöronlardan inflamasyon ile ilişkili moleküllerin salınımını tetikleyebilmektedir. Stresin de farelerde benzer bir etkiyle KYD eşliğini düşürdüğü öne sürülmüştür. Bu nedenle, sık ve şiddetli migren ataklarından şikayet eden hastalarda, farmakolojik tedavi yaklaşımlarının yanı sıra, düzenli aralıklarla beslenme ile yeterli uyku düzeni ve stresten kaçınma da mutlaka önerilmelidir. Bu yaşam tarzı değişiklikleri beyindeki glikojen ve sinaptik enerji dengesinin optimize edilmesi gibi karmaşık mekanizmalarla etkili olabilir.

Antiepileptikler, antidepresanlar, beta-blokörler ve kalsiyum kanal antagonistleri

Topiramate ve valproik asit, migrende önleyici tedavi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almış antiepileptiklerdir. Bu ilaçların migren profilaksisi üzerine etkisi epilepsideki kullanımları sırasında, tesadüfi olarak anlaşılmıştır ve migrendeki etki mekanizmaları halen tam olarak bilinmemektedir. Antiepileptikler nöronal eksitabilite üzerinde inhibitör etki gösterir ve tekrarlayıcı nöronal ateşlemelerin önüne geçer. Topiramatin birden fazla etki mekanizması bulunmaktadır: Sodyum kanal blokajı, GABA reseptör etkisinin artırılması, AMPA reseptör antagonizması, yüksek voltaj ile aktive olan L-tipi kalsiyum kanallarının inhibisyonu, karbonik anhidraz enziminin inhibisyonu gibi. Valproik asit GABA transaminaz enzimini inhibe ederek beyinde yaygın olarak GABA konsantrasyonunu artırabilir. Bunun dışında voltaja bağlı sodyum kanal ve T-tipi kalsiyum kanal blokajı da yapar. Ancak kısa süreli kullanımında da ortaya çıkan ve antiepileptik mekanizmayı açıklayan bu özellikler, uzun süreli kullanımda ortaya çıkan migren atak profilaksisini tam olarak açıklamaz.

Hem topiramate hem de valproik asit, farelere, hastalardaki migren profilaksisine benzer şekilde birkaç hafta boyunca kronik olarak uygulandığında KYD tetiklenme eşiği yükselmekte ve propagasyon hızı düşmektedir. Amitriptilin ve propranolol ile de gözlenen bu etki akut uygulamada ortaya çıkmamaktadır. Yine bu moleküllerin trigeminovasküler sistemdeki sinyal transmisyonunu ve sensitizasyon mekanizmalarını baskılayabileceğine dair bulgular da mevcuttur. KYD ve trigeminovasküler sistem üzerindeki bu etkilerin, uzun vadede oluşan gen ekspresyonu değişiklikleri ve sinaptik reorganizasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Antiepileptiklerde olduğu gibi, bazı antidepresanların da migren profilaksisi etkileri tesadüfi olarak anlaşılmıştır. Klinikte sıklıkla kullanılan seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin profilaktik etkisine yönelik ise yeterli kanıt mevcut değildir. Etkinliği kanıtlanmış bir ajan olan amitriptilin, bir trisiklik antidepresandır ve noradrenalin ile serotoninin sinaptik geri alımını inhibe eder. Bunun dışında adenosin reseptörlerine agonizma ve GABA_Aerjik yanıtın güçlendirilmesi gibi farmakolojik etkileri de bulunur. İlginç olarak, amitriptilinin profilaktik etkisi, antidepresan etkisine göre çok daha düşük dozlarda ortaya çıkabilmektedir. Profilaktik etkinin, kronik kullanımda KYD oluşumunun baskılanması ve ağrı kontrol yollarının modülasyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Propranolol, kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen bir beta-adrenerjik reseptör blokörüdür ve kronik uygulamada KYD eşiğini yükseltir. Ayrıca propranolol, rizatriptanın plazma düzeyinde %70'e varan bir artışa neden olur, bu etkinin MAO-A enzimi aktivitesinde değişiklik nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle profilaktik tedavide propranololün tercih edildiği hastalarda eletriptan veya frovatriptan gibi MAO-A üzerinden metabolize olmayan triptan molekülleri seçilebilir. Selektif B₁-reseptör blokörü olan metoprololün de propranolole denk bir etkinliği olduğu anlaşılmıştır, dolayısıyla propranolole bir alternatif olarak kullanılabilir.

Flunarizin nonselektif bir kalsiyum kanal antagonistidir, ancak dopamin ve histamin reseptör antagonizması da gösterir. Migren profilaksisindeki etki mekanizması halen tam olarak bilinmemekle beraber, nörojenik inflamasyon üzerinde inhibitör etkisine yönelik bulgular mevcuttur. Bir diğer kalsiyum kanal antagonisti olan verapamil, toplumda sık görülen migren tiplerinden ziyade, PQ tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanalının disfonksiyonel olduğu ailevi hemiplejik migren hastalarında nörolojik semptom ataklarının önlenmesine yardımcı olmaktadır.

Botulinum nörotoksini-A (BoNT-A)

BoNT-A, SNAP-25 adlı sinaptik proteini etkisizleştirir ve kolinerjik terminallerden nörotransmitter salınımını baskılar. Bu şekilde klinikte spastisite ve distoni durumlarında kas kontraksiyonunu engellemek için kullanılır. Migrendeki etki mekanizmasının ise kaslar üzerine olan etkisinden çok daha farklı olduğu anlaşılmıştır. BoNT-A, lokal enjeksiyonunu takiben, deriyi inerve eden trigeminal sinir uçlarının içine girer ve aksonal transport mekanizmaları ile retrograd olarak taşınır. Bu şekilde önce trigeminal gangliona, sonrasında transsitozla trigeminoservikal komplekse ulaşır. BoNT-A'nın bir nörondan çevredeki nöronlara ve glia hücrelerine de yayılabildiği gösterilmiştir. BoNT-A'nın, ulaştığı yerde CGRP ve P-maddesi gibi nöropeptitlerin salınımını baskılamasının

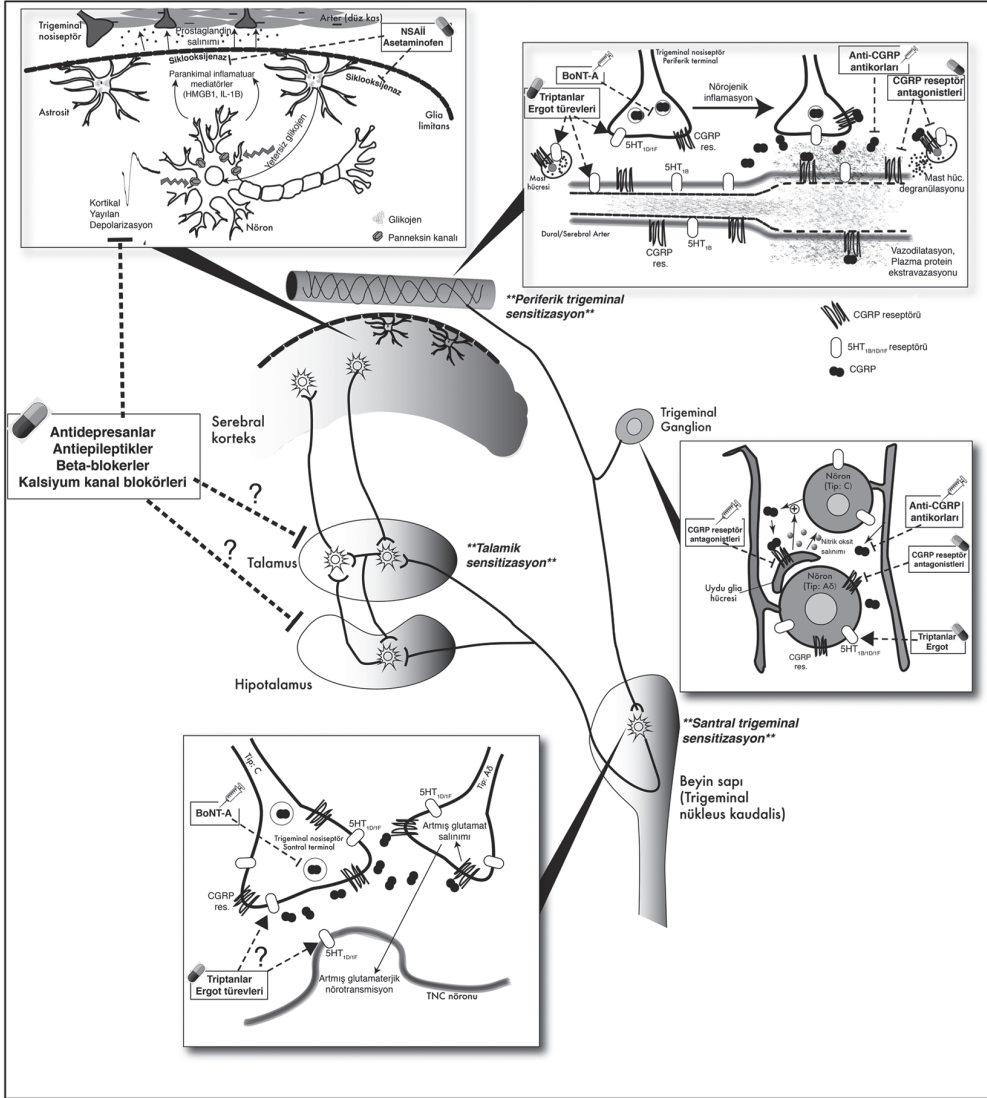
profilaktik etkiyi oluşturabileceği öne sürülmüştür. Önemli ölçüde kabul gören bir başka görüşe göre, BoNT-A mekanik uyarılara duyarlı iyon kanallarının nöron membranına yerleştirilmesini engelleyerek trigeminal nosiseptörlerdeki mekanik duyarılılaşmanın önüne geçmektedir. BoNT-A kronik migren profilaktik tedavisi için FDA onayı almıştır. Ancak epizodik tedavide etkinliğini gösteren yeterli kanıt yoktur.

Anti-CGRP monoklonal antikoları

Küçük molekül ağırlıklı CGRP reseptör antagonistlerinin, yan etki profilleri veya uygun olmayan farmakokinetik özellikleri nedeniyle akut tedavide istenen yeri henüz bulamadıklarına önceki bölümde değinilmişti. CGRP molekülüne veya reseptörüne bağlanarak nötralize eden anti-CGRP monoklonal antikoları ise, migren profilaksisinde öne çıkan için yeni nesil bir seçenek sunmaktadır. CGRP peptidinin kendisine karşı olan monoklonal antikolar (**galcanezumab, eptinezumab, framanezumab**) pozitif sonuçlar vermiş olmakla beraber, bu moleküllerin faz-3 çalışmaları halen devam etmektedir. Öte yandan, CGRP reseptörüne karşı bir monoklonal antikor olan **erenumab (AMG 334)**, kanıtlanmış etkisi ile kronik ve epizodik migren profilaksisi için FDA onayı almıştır. Erenumab CGRP reseptörüne oldukça selektif olarak, yüksek afinite ile bağlanır ve CGRP'nin etkisini tama yakın baskılar. Aylık subkutanöz enjeksiyonlar şeklinde uygulanmaktadır. Monoklonal antikolar, küçük molekül CGRP reseptör antagonistlerinden farklı olarak karaciğer üzerinden metabolize olmazlar. Kan-beyin bariyerini geçemeyecek büyüklükte oldukları için, tüm etkilerinin periferik nosiseptörler bölgesinde nörojenik inflamasyonun baskılanmasıyla olduğu kabul edilir.

Sonuç

Klasik analjeziklere ilaveten migren baş ağrısına özgün triptan ve CGRP antagonistlerinin geliştirilmesi migren patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuş dolayısıyla yeni tedavi yaklaşımlarının önünü açmıştır. Önümüzdeki dönemde laboratuvar-dan-hasta başına çalışmalarla elde edilen bu başarıya yenilerinin eklenmesini ve önemli bir sağlık sorunu olan migrenin insan hayat kalitesi üzerindeki olumsuz etkisinin ciddi oranda azaltılmasını ümit edebiliriz.



Şekil 1. Migren patogeneğinde akut ve kronik tedavilerin hedef noktaları

Kaynaklar

1. De Tommaso M, Ambrosini A, Brighina F, et al. Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nat Rev Neurol* 2014;10:144-155.
2. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: Continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016;139:1987-1993.
3. Dalkara T, Zervas NT, Moskowitz MA. From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurol Sci* 2006;27 Suppl 2:S86-90.
4. Sanchez del R, Reuter U, Moskowitz MA. Central and peripheral mechanisms of migraine. *FunctNeurol* 2000;15 Suppl 3:157-162.
5. Edelmayer RM, Le LN, Yan J, et al. Activation of TRPA1 on dural afferents: A potential mechanism of headache pain. *Pain* 2012;153:1949-1958.
6. Levy D, Burstein R, Strassman AM. Mast cell involvement in the pathophysiology of migraine headache: A hypothesis. *Headache* 2006;46 Suppl 1:S13-18.
7. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, Tajti J, Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience* 2010;169:683-696.
8. Alvarez FJ, Morris HR, Priestley J V. Sub-populations of smaller diameter trigeminal primary afferent neurons defined by expression of calcitonin gene-related peptide and the cell surface oligosaccharide recognized by monoclonal antibody LA4. *J Neurocytol* 1991;20:716-731.
9. Li J, Vause C V, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide stimulation of nitric oxide synthesis and release from trigeminal ganglion glial cells. *Brain Res.* 2008;1196:22-32.
10. Vause C V., Durham PL. Calcitonin gene-related peptide differentially regulates gene and protein expression in trigeminal glia cells: Findings from array analysis. *Neurosci Lett* 2010;473:163-167.
11. Messlinger K. The big CGRP flood - sources, sinks and signalling sites in the trigeminovascular system. *J Headache Pain* 2018;19:22.
12. Eftekhari S, Salvatore CA, Johansson S, Chen TB, Zeng Z, Edvinsson L. Localization of CGRP, CGRP receptor, PACAP and glutamate in trigeminal ganglion. Relation to the blood-brain barrier. *Brain Res* 2015;1600:93-109.
13. Ong JJY, de Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics* 2017;1-17.
14. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain* 2017;158:543-559.
15. Durham PL, Vause C V. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists in the treatment of migraine. *CNS Drugs* 2010;24:539-548.
16. Chem C. CGRP: A New Target for Migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;60:307-322.
17. Nosedà R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* 2013;154 Suppl 1:S44-53.
18. Bernstein C, Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: Perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol* 2012;8:89-99.
19. Nassini R, Materazzi S, Vriens J, et al. The 'headache tree' via umbellulone and TRPA1 activates the trigeminovascular system. *Brain* 2012;135:376-390.
20. Zhang X, Levy D, Nosedà R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of Meningeal Nociceptors by Cortical Spreading Depression: Implications for Migraine with Aura. *J Neurosci* 2010;30:8807-8814.

21. Zhang X, Levy D, Kainz V, Noseda R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol* 2011;69:855-865.
22. Schain AJ, Melo-Carrillo A, Borsook D, Grutzendler J, Strassman AM, Burstein R. Activation of pial and dural macrophages and dendritic cells by cortical spreading depression. *Ann Neurol* 2018;83:508-521.
23. 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;8:136-142.
24. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science* 2013;339:1092-1095.
25. Eikermann-Haerter K, Hyun Lee J, Yuzawa I, et al. Migraine mutations increase stroke vulnerability by facilitating ischemic depolarizations. *Circulation* 2012;125:335-345.
26. Kilic K, Karatas H, Dönmez-Demir B, et al. Inadequate brain glycogen or sleep increases spreading depression susceptibility. *Ann Neurol* 2018;83:61-73.
27. Dalkara T, Kiliç K. How does fasting trigger migraine? A hypothesis. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17:368.
28. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 2012;32:6-38.
29. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJ, Sawyer JP; Disability in Strategies of Care Study group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA* 2000;284:2599-2605.
30. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:1443-1454.
31. Lipton RB, Diener HC, Robbins MS, Garas SY, Patel K. Caffeine in the management of patients with headache. *J Headache Pain* 2017;18:107.
32. Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical Stimulation of the Intracranial Dura Induces Enhanced Responses to Facial Stimulation in Brain Stem Trigeminal Neurons. *J Neurophysiol* 1998;79:964-982.
33. Antonova M, Wienecke T, Olesen J, Ashina M. Prostaglandin E2 induces immediate migraine-like attack in migraine patients without aura. *Cephalalgia* 2012;32:822-833.
34. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD008039.
35. Taggart E, Doran S, Kokotillo A, Campbell S, Villa-Roel C, Rowe BH. Ketorolac in the Treatment of Acute Migraine: A Systematic Review. *Headache J Head Face Pain* 2013;53:277-287.
36. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: The american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015;55:3-20.
37. Jakubowski M, Levy D, Goor-Aryeh I, Collins B, Bajwa Z, Burstein R. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors. *Headache* 2005;45:850-861.
38. Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD008783
39. Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD009455.
40. Saguil A, Herness J. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Am Fam Physician* 2014;89:176-177.

41. Friedman BW, Garber L, Yoon A, et al. Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. *Neurology* 2014;82:976-983.
42. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD008040.
43. McGeeney BE. Dopamine antagonists and migraine. *Drug Development Research* 2007;341-345.
44. Longmore J, Shaw D, Smith D, et al. Differential Distribution of 5HT 1D -and 5HT 1B -Immunoreactivity within the Human Trigemino-Cerebrovascular System: Implications for the Discovery of New Antimigraine Drugs. *Cephalalgia* 1997;17:833-842.
45. Ahn AH, Basbaum AI. Where do triptans act in the treatment of migraine? *Pain* 2005;115:1-4.
46. Saxena PR, Ferrari MD. 5-HT₁-like receptor agonists and the pathophysiology of migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1989;10:200-204.
47. de Corato A, Capuano A, Currò D, Tringali G, Navarra P, Dello Russo C. Trigeminal satellite cells modulate neuronal responses to triptans: relevance for migraine therapy. *Neuron Glia Biol* 2011;7:109-116.
48. Classey JD, Bartsch T, Goadsby PJ. Distribution of 5-HT 1B , 5-HT 1D and 5-HT 1F receptor expression in rat trigeminal and dorsal root ganglia neurons: Relevance to the selective anti-migraine effect of triptans. *Brain Res* 2010;1361:76-85.
49. Hou M, Kanje M, Longmore J, Tajti J, Uddman R, Edvinsson L. 5-HT(1B) and 5-HT(1D) receptors in the human trigeminal ganglion: co-localization with calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide synthase. *Brain Res* 2001;909:112-120.
50. Kushnir-Sukhov NM, Gilfillan AM, Coleman JW, Brown JM, Bruening S, Toth M, et al. 5-hydroxytryptamine induces mast cell adhesion and migration. *J Immunol (Baltimore, Md 1950)* 2006;177:6422-6432.
51. Pellesi L, Guerzoni S, Pini LA. Spotlight on Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: The Clinical Evidence to Date. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017;6:534-547.
52. Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 1: Triptans, dihydroergotamine, and magnesium. *Headache* 2012;52:114-128.
53. Connor HE, Feniuk W, Beattie DT, et al. Naratriptan: Biological profile in animal models relevant to migraine. *Cephalalgia* 1997;17:145-152.
54. Dulli DA. Naratriptan: An alternative for migraine. *Ann Pharmacother* 1999;33:704-711.
55. Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD. Mechanisms of action of the 5-HT 1B/1D receptor agonists. *Arch Neurol* 2002;59:1084-1088.
56. Tfelt-Hansen P. Maximum effect of triptans in migraine? A comment. *Cephalalgia* 2008;28:767-768.
57. Raffaelli B, Israel H, Neeb L, Reuter U. The safety and efficacy of the 5-HT 1F receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:1409-1415.
58. Edvinsson L. CGRP as the target of new migraine. *Nat Rev Neurol* 2018.
59. Voss T, Lipton RB, Dodick DW, et al. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016;36:887-898.
60. Yapici H, Dönmez-Demir B, Eren-Koçak E. Stress modulates cortical excitability via α -2 adrenergic and glucocorticoid receptors : As assessed by spreading depression. *Exp Neurol* 2018;307:45-51.

61. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 2006;59:652-661.
62. Shields KG, Goadsby PJ. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: A role in migraine? *Brain* 2005;128:86-97.
63. Boyer N, Signoret-Genest J, Artola A, Dallel R, Monconduit L. Propranolol treatment prevents chronic central sensitization induced by repeated dural stimulation. *Pain* 2017;158:2025-2034.
64. Wu W, Ye Q, Wang W, Yan LY, Wang Q, Xiao H, et al. Amitriptyline modulates calcium currents and intracellular calcium concentration in mouse trigeminal ganglion neurons. *Neurosci Lett* 2012;506:307-311.
65. Liang J, Liu X, Pan M, et al. Blockade of Nav1.8 currents in nociceptive trigeminal neurons contributes to anti-trigeminovascular nociceptive effect of Amitriptyline. *NeuroMolecular Med* 2014;16:308-321.
66. Goldberg MR, Sciberras D, De Smet M, et al. Influence of beta-adrenoceptor antagonists on the pharmacokinetics of rizatriptan, a 5-HT_{1B/1D} agonist: differential effects of propranolol, nadolol and metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:69-76.
67. Lionetto L, Borro M, Curto M, et al. Choosing the safest acute therapy during chronic migraine prophylactic treatment: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:399-406.
68. Ayajiki K, Okamura T, Toda N. Flunarizine, an anti-migraine agent, impairs nitroxidergic nerve function in cerebral arteries. *Eur J Pharmacol* 1997;329:49-53.
69. Hashimoto M, Yamamoto Y, Takagi H. Effects of KB-2796 on plasma extravasation following antidromic trigeminal stimulation in the rat. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997;97:79-94.
70. Do TP, Hvedstrup J, Schytz HW. Botulinum toxin: A review of the mode of action in migraine. *Acta Neurol Scand* 2018;137:442-451.
71. Ramachandran R, Yaksh TL. Therapeutic use of botulinum toxin in migraine: Mechanisms of action. *Br J Pharmacol* 2014;171:4177-4192.
72. Burstein R, Zhang X, Levy D, Aoki KR, Brin MF. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: Therapeutic implications for migraine and other pains. *Cephalalgia* 2014;34:853-869.
73. Israel H, Neeb L, Reuter U. CGRP Monoclonal Antibodies for the Preventative Treatment of Migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22:38.
74. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2123-2132.

A. MİGREN

MİGREN-ATAK VE PROFİLAKTİK TEDAVİ

Musa Öztürk*

Migren başağrısı ataklar halinde ortaya çıkan, 4-72 saat süren, başın bir yarısında lokalize, kişinin iş yapmasını engelleyen, fiziksel aktivite ile artan, zonklayıcı, orta şiddette veya şiddetli ağrıdır. Ağrı enseden veya göz çevresinden başlayarak yayılır, bazen çift taraflı olabilir. Ağrıya bulantı ve/veya kusma, ışık, ses ve kokudan rahatsızlık eşlik edebilir. Migren atağında, ağrı öncesi (prodrom) veya sonrası (postdrom) dönemde bazı davranış ve ruhsal durum değişiklikleri olabilir. Bu değişiklikler 2 gün ile birkaç saat önce ortaya çıkar. Aşağıda bunlardan bazıları verilmiştir. Esneme, uyku isteği, halsizlik, konsantrasyon güçlüğü, açlık, tatlı yeme isteği, iştahsızlık, sık idrara çıkma, kabızlık, karında şişlik hissi, ensede sertlik.

Migren başağrılarının yaklaşık %80-85'i aurasız ve %15-20'si ise auralı migrendir. Aurasız ve auralı migren dışında, sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları, retinal migren ve kronik migren (15 gün/ay üzerinde ağrılı gün) gibi daha seyrek görülen migren tipleri de vardır.

Aura semptomları; görsel, duysal, motor, lisan ve beyin sapı bozukluklarını içeren geçici fokal nörolojik semptomlardır. Aura, ağrı döneminden önce ortaya çıkar, dakikalar içinde yavaş olarak gelişir (5-20 dakika) ve 60 dakikadan kısa süre içinde kaybolur.

Kronik migren, Uluslararası Başağrısı Derneği sınıflamasında son 3 aydır en az 8 günü migren tipi olmak üzere ayda 15 günden fazla başağrısı olanları tanımlamaktadır.

Son "The International Classification of Headache Disorders 3rd edition" sınıflamasında migren aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

1. Migren

1.1 Aurasız migren

1.2 Auralı migren

* Uzm. Dr. İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

- 1.2.1 Tipik auralı migren
 - 1.2.1.1 Tipik başağrılı aura
 - 1.2.1.2 Tipik başağrısız aura
- 1.2.2 Beyin sapı auralı migren
- 1.2.3 Hemiplejik migren
 - 1.2.3.1 Familial hemiplejik migren (FHM)
 - 1.2.3.1.1 Familial hemiplejik migren tip 1 (FHM1)
 - 1.2.3.1.2 Familial hemiplejik migren tip 2 (FHM2)
 - 1.2.3.1.3 Familial hemiplejik migren tip 3 (FHM3)
 - 1.2.3.1.4 Familial hemiplejik migren tip, diğer lokuslar
 - 1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren
- 1.2.4 Retinal migren
- 1.3 Kronik migren
- 1.4 Migren komplikasyonları
 - 1.4.1 Migren statusu
 - 1.4.2 Enfarktsız uzamış aura
 - 1.4.3 Migrenöz enfarkt
 - 1.4.4 Migren aurasının başlattığı nöbet
- 1.5 Olası migren
 - 1.5.1 Olası aurasız migren
 - 1.5.2 Olası auralı migren
- 1.6 Migrenle ilişkili epizodik sendromlar
 - 1.6.1 Tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluk
 - 1.6.1.1 Siklik kusma sendromu
 - 1.6.1.2 Abdominal migren
 - 1.6.2 Benign Paroksizmal vertigo
 - 1.6.3 Benign Paroksizmal tortikolis

Aurasız migren tanı kriterleri

- A. Geçmişte, B ve D kriterlerini dolduran en az 5 atak geçirmiş olmak
- B. Başağrısı ataklarının 4-72 saat sürmesi (tedavisiz ya da başarısız tedavi girişimi)
- C. Başağrısının aşağıdaki özelliklerden en azından 2 ve fazlasını içermesi

1. Tek taraflı yerleşim
 2. Zonklayıcı karakter
 3. Orta veya şiddetli ağrı
 4. Rutin fizik aktivitelerle ağrının şiddetlenmesi ve aktivitelerden kaçınma
- D. Ağrıya aşağıdaki semptomlardan 1 ya da fazlasının eşlik etmesi
1. Bulantı ve/veya kusma
 2. Fotofobi ve fonofobi
- E. Altta yatan başka bir durum hastalığının olmaması

Auralı migren tanı kriterleri

- A. B ve C kriterlerini içeren en az iki atak
- B. Tam düzelen aşağıdaki aura semptomlarından bir veya daha fazlası
1. Görsel
 2. Duyusal
 3. Konuşma ve/veya lisan
 4. Motor
 5. Beyin sapı
 6. Retinal
- C. Aşağıdaki altı özellikten en az üçü
1. En az bir aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede ortaya çıkması
 2. İki veya daha fazla aura semptomu birbiri ardısıra görülebilir
 3. Her bir aura semptomu 5-60 dakikada biter
 4. En az bir aura semptomu unilateraldir
 5. En az bir aura semptomu pozitif bulgu içerir
 6. Aura 60 dakika içinde başlayan baş ağrısı ile birlikte olabilir
- D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

Tipik auralı migren tanı kriterlerinde aura semptomlarından görsel, duyuşal ve konuşma ile ilgili olanlar ve migren baş ağrısı esas alınmıştır. Beyin sapı retinal ve motor auralarla giden migren baş ağrısı ayrı başlıklarda sınıflandırılmıştır.

Migren baş ağrısı tedavisi

Migren tedavisi, ilaç ve ilaç dışı tedavi olmak üzere ikiye ayrılır.

Migren tedavi (Algoritma 1)

1. İlaç dışı tedavi

- A. **Bilgilendirme:** Hastanın hastalığının klinik gidişi, belirtileri ve tedavisi hakkında bilgilendirilmesi.

B. Yaşam şeklinin düzenlenmesi

- Düzenli uyku ve beslenme
- Egzersiz
- Relaksasyon teknikleri uygulama

C. Tetikleyicilerin farkında olma ve kaçınma: Tetikleyiciler kişiden kişiye değişmektedir. Bu yüzden hastaların kendi ağrı tetikleyicisi belirlemesi ve bunlardan kaçınması gereklidir.

Aşağıda atağı tetikleyici faktörler verilmektedir:

Stres	Gıdalar
Açlık	Yağlı yiyecekler
Yüksek ses	Çiğ soğan-sarımsak
Uykusuzluk	Çay, kahve, kola
Yorgunluk	Alkol
Parlak ışık	Çikolata
Adet dönemleri	Soğuk yiyecekler
Keskin kokular	Mayalı yiyecekler
Fazla uyumak	Kırmızı şarap
Hava değişikliği	Fındık, fıstık
Başa ani darbe	Eski peynir, süt
Sigara	Salam, sosis
Yüksek rakım	Portakal, limon
Bazı ilaçlar (nitrit ve nitrat içeren ilaçlar)	Vanilya

- Diyet (alkol, nitritler, aspartam, peynir)
- Çevresel faktörler (parlak ışık, hava değişiklikleri, yükseklik, koku, lodos)
- Bazı ilaçlar alınması
- Hormonal faktörler (menstruasyon, ovülasyon, oral kontraseptif) en sık görülen tetikleyicilerdir.

D. Diğerleri: Biyofeedback, kognitif-davranışsal tedaviler

2. İlaç tedavisi

İlaç tedavisi, akut atak ve profilaktik tedavi olarak iki alt gruba ayrılır.

A. Akut atak tedavisi (Algoritma 2)**Atak tedavisinde kullanılan ilaçlar**

1. Basit ve kombine analjezikler, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
2. Migrene özgü ilaçlar (triptanlar, ergot türevleri)
3. Anti-emetikler
4. Opioidler
5. Nöroleptikler
6. Diğerleri



Migren başağrısı tedavisi evde yapılabilir. İdeal atak tedavisinde hasta 2-3 saat içinde tüm fonksiyonlarını yapabilecek hale gelmelidir.

1. Basit ve kombine analjezikler ve NSAİİ

- Hafif-orta şiddette migren ataklarında etkindirler. Şiddetli ataklarda etkinlikleri sınırlıdır.
- Basamaklı tedavide ilk olarak basit analjezikler, daha sonra NSAİİ ve kombine preparatlar tercih edilirler.
- Sıklıkla tek başlarına ya da kafein veya anti-emetik bir ilaçla kombine şekilde verilirler.
- Son yıllarda özellikle naproksen ve triptanların birlikte kullanımında etkinliklerinin daha fazla olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.
- Etkinliklerinin kısıtlı oluşu, kolay ulaşılabilirlikleri, tolerans gelişmesi ve verdikleri öforik hal nedeniyle özellikle kombine preparatların sık kullanımlarında ilaç aşırı kullanımına dikkat edilmelidir. Kombine preparatların ayda 10 günden, diğer NSAİİ'lerin 15 günden fazla üç aydan daha fazla süreyle alınması öyküsünde ilaç aşırı kullanım başağrısının sorgulanmasını gerekir (Tablo 1, 2).

Tablo1. Basit ve kombine analjezikler ve non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların önerilen doz, yan etkileri

İlaç ismi	Doz/mg	Yarılma süresi	Yan etkileri
Asetil salisilik asit	650-1000	Kısa	Bulantı, dispepsi, ülser/kanama diyare, hipertansif hastalarda kan basıncında artma, interstisyel nefrit, nefrotik sendrom, akut renal yetmezlik veya akut tübüler nekroz, hemostazda yavaşlama, kanama süresinde uzama ve daha nadir olarak aplastik anemi, trombositopeni, agranülositoz ve kan diskrazileri, fotosensitivite
İbuprofen	400-1200	Kısa	
Naproksen	750-1000	Uzun	
Deksketoprofen	50	Uzun	
Flurbiprofen	100-200	Kısa	
Diklofenek	50-100	Kısa	
Metamizol	500-1000	Kısa	
Ketoprofen	30/IV 60/IM	Kısa	
Etodolak	400-800	Kısa	
Asetaminofen	1000	Kısa	

Uzun etki: 8-12 saat, Kısa etki: 6 saatten az, IM: İntramusküler, IV: İntravenöz

Tablo 2. Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların etkileşimleri

NSAİİ'lerin etkisini arttırdıkları	NSAİİ'lerin etkisini azalttıkları	NSAİİ'leri etkileyenler
Oral antikoagülanlar Oral hipoglisemikler Fenitoin düzeyi Digoksin düzeyi Aminoglikozidlerin düzeyi	Lityumun atılımı Antasitler emilimleri Probenesit atılımı	Barbitüratlar bu ilaçların metabolik klirensini artırır Kafein emilim hızlarını artırır Kolestiramin emilimlerini yavaşlatır.

NSAİİ: Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar

2. Migrene özgü ilaçlar (triptanlar, ergotamin ve türevleri)

a. Triptan (selektif 5HT_{1B/1D} agonistleri) (Tablo 3)

Spesifik selektif 5HT_{1B/1D} agonistleridir. Orta ve ağır şiddetteki migren ataklarında kullanılırlar. Triptanların, klinik etkinliklerindeki farklılıklar farmakokinetik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Belirli bir triptan formundan yanıt alınmazsa diğerleri denenebilir. Ağrının ve hastanın özelliklerine göre triptan ve uygulama yolu seçilir. Triptanlar; hipertansiyonu (HT) olanlarda, koroner arter hastalığı riski yüksek olanlarda kullanılmamalıdır.

Tablo 3. Triptanların doz, yan etkileri ve kontrendikasyonları

Oral triptanlar	Doz/ mg	Günlük maksimum doz	Yarılanma ömrü (saat)	Dikkatli kullanım	Yan etkileri	Kontrendikasyonları
Sumatriptan	50	100	3	MAO inhibitörü son iki haftada kullanılmamış olmalı	Ateş basması, halsizlik, sersemlik hissi, baş dönmesi, bulantı, parestezi, ağız kuruluğu disfaji	SVH, periferik damar hastalığı, Prinzmetal anjina, kontrolsüz HT, gebelik, baziler ve hemiplejik migren*, son 24 saatte ergo kullanımı
Naratriptan	2,5	5	6	-		
Zolmitriptan	2,5	5-10	3	MAO inhibitörü son iki haftada kullanılmamış olmalı		
Eletriptan	40	80	4	Potent CYP3A4 inhibitörleriyle kullanımdan kaçınılmalı		
Frovatriptan	2,5	7,5	26	-		
Rizatriptan	10	30	2 ila 3	MAO inhibitörü son iki haftada kullanılmamış olmalı		
Nazal triptanlar						
Sumatriptan	20	40	-	-	Ek tat duyusu bozukluğu	Ek olarak nezle, gribal enfeksiyon, sinüzitis*
Zolmitritan	2,5	5	-	-		
Subkutan triptan						
Sumatriptan	6	12	-	-	Ek enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar	-

*O dönemlerde verilmeseler daha iyi olur, MAO: Monoamin oksidaz, HT: Hipertansiyon, SVH: Serebrovasküler hastalıklar

b. Ergotamin ve türevleri [ergotamin tartarat ve dihidroergotamin (DHE)]

Ergotamin ve türevleri selektif olmayan 5-HT, alfa adrenerjik ve dopaminerjik aktivite gösterir. Yan etkileri bağlandıkları reseptörlere göre değişir. Triptanlara göre yan etkileri ve bağımlılık yapıcı etkileri fazladır. İlaç aşırı kullanım başağrısı sık görülür. Orta ve ağır şiddetteki migren ataklarında etkinlikleri hafif veya orta derecededir. Oral kullanımı olan ergotamin tartaratın yalnız kafein veya kafein ve asetaminofen ile birlikte olan formları mevcuttur. DHE'nin ise intravenöz (IV), intramusküler (IM) ve nazal formları olup şu anda hiçbir formu ülkemizde bulunmamaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. Ergotamin tartaratın özellikleri

İlaç	Doz/mg	Maksimum doz/atak	Yan etki	Kontrendikasyonları
Ergotamin tartarat + kafein + parasetamol	0,5-2	6 mg/atak 10 mg/hafta	Akut: Bulantı ve kusma krampları, tremor, angina pectoris, GI şikayetler, parestezi Kronik: Ekstremitelerde ağrı, periferik ve serebral vazokonstriksiyon, HT, taşikardi, renal bozukluk, ilaç aşırı kullanım başağrısı	Gebelik, kontrolsüz HT, mitral stenoz, AV shunt, iskemik SVH Periferik damar hastalığı, karaciğer veya böbrek hastalığı, sepsis Dikkatli kullanım: Beta-blokerlerle

HT: Hipertansiyon, AV: Arteriovenöz, SVH: Serebrovasküler hastalıklar

3. Anti-emetik ilaçlar

Bulantı ve kusmanın eşlik ettiği ağrı atağında kullanılır. Ayrıca mide ve barsak hareketlerinde yavaşlamayı önleyip ve ilaç emilimini artırarak ağrı kesicilerin etkisini yükseltirler (Tablo 5).

Tablo 5. Anti-emetik ilaçlar

İlaç	Doz/mg	Maksimum doz/atak	Yan etki	Kontrendikasyonları
Metoklopromid	10-20	20	Sedasyon, huzursuzluk, akatizi, akut distonik reaksiyonlar	Gebelik, epilepsi, çocuklar
Trimetobenzamid	100-200	800	Sedasyon, huzursuzluk, akatizi, akut distonik reaksiyonlar	Gebelik, epilepsi, çocuklar

4. Nöroleptikler

Klorpromazin, proklorperazin ve haloperidol gibi nöroleptikler; antiserotonerjik, antidopaminerjik ve alfa adrenerjik antagonist etkileri nedeniyle akut migren

tedavisinde etkilidirler. Hem bulantı hem de ağrı üzerine etkinlikleri nedeniyle tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler (Tablo 6).

Tablo 6. Nöroleptiklerin doz, yan etki ve kontrendikasyonları

İlaç	Doz/mg	Maksimum doz/atak	Yan etki	Kontrendikasyonları
Klorpromazin	12,5-25	50	Hipotansiyon, taşikardi, aritmi, baş dönmesi, görme bozukluğu, istem dışı hareket bozuklukları	Hipotansiyon, epilepsi
Proklorbenazin	5	10	Sedasyon, huzursuzluk, akatizi, akut distonik reaksiyonlar	Gebelik, epilepsi, çocuklar
Haloperidol	5	10	Sedasyon, huzursuzluk, akatizi	Gebelik, çocuk hasta

5. Opioidler

Rutin migren tedavisinde yeri yoktur. Tedavideki etkinliği konusunda yeterli çalışmalar bulunmamaktadır. En önemli endikasyonları, iskemik kalp hastalığı olan ve triptanların veya ergotamin türevlerinin kullanımının kontrendike olduğu migrenlilerde atak tedavisidir. Migren statusu veya ilaçlara yanıt vermeyen ağrı ataklarında da kullanılabilirler. Bağımlılık oluşturma potansiyeli yüksektir (Tablo 7, Algoritma 3).

Tablo 7. Opioidlerin doz, yan etki ve kontrendikasyonları

İlaç	Doz/mg	Maksimum doz/atak	Yan etki	Kontrendikasyonları
Meperidin	50-150 IM veya IV	300	Hipotansiyon, bulantı, kusma, baş dönmesi, sedasyon, konstipasyon, konfüzyon ve kognitif bozukluk, solunum depresyonu, bağımlılık	Gebelik, kafa travması, solunum, karaciğer ve böbrek yetmezliği, MAO inhibitör kullanımı
Morfin	5-15	30		
Tramadol	Oral (50-100 mg), injektabl (100 mg) ve rektal (5 mg)			
Butorfanol	Nazal 1	2		

IM: İntramusküler, IV: İntravenöz, MAO: Monoamin oksidaz

Migren statusu

Yetmiş iki saatten daha fazla süren ataklar migren statusu olarak kabul edilirler. Bu dönemde ağrısız dönemler olabilir ancak bunlar 3 saatten daha azdır. Sıvı

ve elektrolit replasmanı (gerekli ise), ağrının kontrolü için IV farmakoterapi ve gerekli ise atak tedavisi yanında migren profilaksisinin başlanması tedavinin temel ilkeleridir.

Farmakoterapi

1. Proklorperazin 5-10 mg veya metoklopramid 10 mg
2. IV DHE 0,5-1 mg, 1/2 saat sonra başağrısı devam ediyorsa IV DHE 0,5 mg ilave edilir

Türkiye'de DHE bulunmadığından sumatriptan parenteral kullanılabilir. Nazal spreyler sumatriptanın parenteral kullanılamadığı durumlarda kullanılabilir.

3. Ek olarak deksametazon 10-25 mg IV, diazepam 5-10 mg IV verilebilir
4. Alternatif olarak, ketorolak 30 mg IV-60 mg IM, opioidler, klorpromazin 0,1 mg/kg IV ya da IM uygulanabilir (Algoritma 4).

Migren profilaktik tedavisi

Profilaktik tedavi ilk kez 1960 yılında metiserjit kullanımıyla başlanmıştır. Ayda belli sayıda ağrı atağı olan hastalara profilaktik tedavi uygulanır. Bazı çalışmalarda profilaktik tedavi alan migrenlilerde ağrı atak tedavisine daha iyi yanıt alındığına dair kanıtlar mevcuttur. Ayrıca uygun tedavi altında hastalarda ilaç aşırı kullanım riski azalacaktır. Migren profilaksisi için şu anda kullanılan ilaçlar genellikle bir başka hastalık tedavisinde gözlenen ve sonrasında çalışma yapılarak migren tedavisi kullanımına giren ilaçlardır. Son yıllarda sırf migrene tedavisine özgü ilaçlar Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayı almış olup yavaş yavaş reçetelenmeye başlanmaktadır. Bu ilaçlar yeni tedaviler başlığı altında anlatılmaktadır (Algoritma 5, 6).

Profilaktik tedavide genel prensipler

Seçilecek olan ilaçta ilk ve en önemli kriter ilacın etkinliğidir. Etkinlik için genellikle kabul edilen ölçüt atakların sıklığında en az %50 azalma olmasıdır. Bunu; eşlik eden hastalıklar ve olası yan etkiler izler. Olası yan etki durumlarında ilacın dozu değiştirilir veya aynı gruptan ya da başka gruptan bir başka ilaca geçilebilir. İlaç düzenli olarak, yeterli dozda kullanılmalı, düşük dozdan başlanıp yan etki oluşmadan etkin doza çıkılmalıdır. Yeterli süre, etkinlik için en az 2 ay ve tedavi için en az 6 ay olarak kabul edilmektedir. Yaş, cinsiyet, gebelik, aşırı ilaç kullanımı ve eşlik eden diğer hastalıkların varlığına dikkat edilmelidir (Algoritma 7).

1. Beta-blokerler: Migrenin önleyici tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Propranolol, timolol, nadolol, atenolol ve metoprolol etkindir. Anjina veya HT'de tercih edilir. Diyabet, hipertiroidi, tirotoksikoz ve periferikvasküler hastalıklarda dikkatli kullanılmalı, sporcularda tercih edilmemelidir. Doz, etkinlik, yan etki ve kontrendikasyonları Tablo 8'de verilmiştir.



İlaç düşük dozdan başlanıp yan etki oluşmadan etkin doza çıkılmalıdır. Yeterli süre; etkinlik için en az 2 ay ve tedavi için en az 6 ay olarak kabul edilmektedir.

2. Kalsiyum kanal blokerleri: Flunarizin, verapamil ve diltiazem kullanılmaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri, ailesel hemiplejik migren, baziler tip migren, HT, Raynaud fenomeni, anjina ve astımda kullanılabilirler. Tablo 8'de kullanım dozu, yan etkileri ve kontrendikasyonları verilmiştir.

3. Anti-epileptik ilaçlar (AEİ): AEİ özellikle epilepsisi, anksiyete, bipolar hastalığı

Tablo 8. Migrende kullanılan profilaktik ilaçların yan etki ve kontrendikasyonları

Tedavide kullanılan ilaç	Günlük doz mg/gün	Kanıt seviyesi	Yan etkiler	Kontrendikasyon
1. Beta adrenerjik blokerler				
Propranolol	80-240	A	Uykuya meyil, yorgunluk, sedasyon, uyku ve bellek bozuklukları, depresyon, bradikardi, egzersiz intoleransı, hipotansiyon, impotans	Astım, kalp yetmezliği 2.-3. derece AV blok, sinüs bradikardisi, depresyon, diyabet
Atenolol	50-100	B		
Metoprolol	50-150	A		
Timolol	10-20	A		
Nadolol	20-160	B		
2. Kalsiyum kanal antagonistleri				
Flunarizin	10		Uyku hali, kilo alımı, halsizlik, parkinsonizm	Hipotansiyon, depresyon, anksiyete
Verapamil	180-480	U		
Diltiazem	80-240	Yeterli kanıt yok		
3. Anti-epileptik ilaçlar				
Topiramet	25-150	A	Farklı yan etkileri aşağıda tabloda ayrıca verilmiştir	Anti-epileptikler tablosuna bakınız
Pregabalin	50-200	Yeterli kanıt yok		
Sodyum valproat	250-1500	A		
Gabapentin	300-1800	Yeterli kanıt yok		
Zonisamid	100-200	Yeterli kanıt yok		
4. Serotonin agonistleri				
Metiserjid	50-150	Yeterli kanıt yok	Kilo alımı, periferik ödem, uzun kullanımda retroperitoneal, perikardiyal ve pulmoner fibrozis	HT, gebelik Triptanlar ile kombine edilmemelidir
Metilergonovin	0,2	Yeterli kanıt yok		

Tablo 8 devamı

5. Antiserotonin				
Sipraheptadin	0,25-1,5 mg/kg	C	İştah artışı, kilo alma, hafif sarhoşluk hissi	
Nörotoksinler				
Onabotulinum toksin A	Kendi bölümünde bilgisi verilmiştir.			
Antidepresan ilaçlar				
Amitriptilin	25-150	B	Ağız kuruluğu, kabızlık, çarpıntı, sedasyon, görme bulanıklığı, kilo alımı, ortostatik hipotansiyon, aşırı duyarlılık, MAO inhibitörleri ile kullanımda aritmiler, HT, mani, idrar retansiyonu kalp bloğu	Aşırı duyarlılık, epilepside dikkatli, glokom, prostat hipertrofisi, kardiyak ileti bozuklukları, feokromasitoma
Venlafaksin	37,5-150	B		
Floksetin	20-40	U		
Sitoprolam	20-40	Yeterli kanıt yok		
Nortriptilin	25-75	Yeterli kanıt yok		
Duloksetin	30-60	Yeterli kanıt yok		
Doksepin	25-100	Yeterli kanıt yok		
Sertralin	50-100	Yeterli kanıt yok		
Protriptilin	5-10	Yeterli kanıt yok		
Diğer ilaçlar-alfa agonistler				
Klonidin	0,075-0,15	C		
Guanfasin	1	C		
Tizanidin	24	Yeterli kanıt yok		
Diğer ilaçlar-anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri				
Lisinopril	10	C	Anjiyonörotik ödem, hiperpotasemi, bilateral renal arter darlığı, gebelik	
Kandesartan	16	C		

AV: Arteriovenöz, MAO: Monoamin oksidaz

ve nöropatik ağrısı olanlarda ilk planda seçilecek ilaçlardır. Günümüzde en sık valproik asit ve topiramat kullanılmaktadır. Lamotrijin özellikle uzamış aurası olan hastalarda tercih edilebilir. Depresyon, Raynaud fenomeni, astım ve diyabet gibi beta-blokerlerin kullanılamadığı durumlarda AEİ rahatlıkla kullanılabilirler. Kullanılan doz, yan etkileri ve kontrendikasyonları ile Tablo 9'da verilmiştir.

4. Serotonin agonistleri: Metiserjid etkin bir migren profilaksi ilacıdır, ancak yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır, ülkemizde bulunmamaktadır. Yan etkileri kilo alımı, periferik ödem, uzun süreli kullanımda retroperitoneal, perikardiyal ve pulmoner fibrozistir. Kontrendikasyonları HT ve gebeliktir. Triptanlar ile kombine edilmemelidir.

Tablo 9. Anti-epileptik ilaçlar

İlaç	Yan etki	Kontrendikasyon
Valproik asit	Sedasyon, alopesi, kilo alma, tremor, bulantı, kusma, hepatotoksosite	Karaciğer hastalığı kanama diatezi, gebelik
Topiramat	Somnolans, halsizlik, kilo kaybı, paresteziler, kognitif işlevlerde bozulma, metabolik asidoz, böbrek taşı	Azalmış renal veya hepatik fonksiyon
Gabapentin	Vertigo, fenalık hissi, uykuya meyil, halsizlik, tremor, sinirlilik	Böbrek ve karaciğer hastalığı
Lamotrijin	Döküntü, Stevens-Johnson sendromu	Karaciğer yetmezliği
Pregabalin	Vertigo, fenalık hissi, uykuya meyil, halsizlik, tremor, sinirlilik	Böbrek ve karaciğer hastalığı

Yazarın görüşü: Bu algoritma, bilimsel kaynaklar esas alınarak hazırlanmıştır. Sağlık Bakanlığı endikasyonu, özellikle profilaktik ilaçlarda sınırlıdır. Klinisyenin deneyimi ve zararlar bertaraf edildiğinde önem taşımaktadır

5. Antiserotonin: Siproheptadin çocuklarda migren profilaksisinde kullanılmaktadır. İştah artışı, kilo alma, hafif sarhoşluk hissi gibi yan etkileri vardır.

6. Nörotoksinler, (onabotulinum toksin A): Kronik migrende onabotulinum toksin A'nın etkinliği hastaların %70'inde başağrılı gün sayısında %50'den fazla azalma olarak gösterilmiştir. Ayrıca kronik migrenin yanı sıra dirençli ilaç aşırı kullanım başağrısında da etkin olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Kullanım kriterleri; kronik migren tanısı, altı ay süre ile diğer profilaktik ilaçlara yanıtızsızlık ve ilaç aşırı kullanımına bağlı başağrısı olmaması olarak belirlenmiştir. Uygulama ile ilgili ayrıntılı anlatım takip eden başlıklarda mevcuttur.

7. Antidepresanlar: Amitriptilin migrenin profilaktik tedavisinde en çok kullanılan ve etkinliği en iyi gösterilen trisiklik antidepresandır. Depresyon, uyku bozuklukları, anksiyete ve diğer ağrı bozukluklarının eşlik ettiği durumlarda tercih edilebilirler. Serotonin geri alım inhibitörlerinin ve diğer antidepresanların etkinliğine dair kanıtlar güçlü değildir. Amitriptilin dışındaki antidepresanlar eşlik eden diğer psikiyatrik hastalık durumlarında tercih edilebilirler. Tablo 8'de migrende anti-depresanların kullanımı ile ilgili bilgiler verilmiştir.

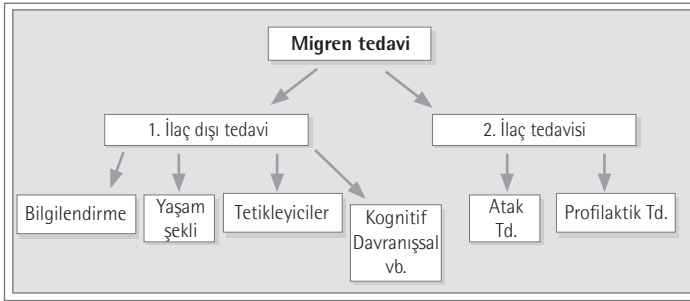
8. Diğer ilaçlar: Migren tedavisinde etkinlikleri kesin gösterilmemiş olmakla birlikte, klinikte pratikte kullanılabilen ve halen araştırılmakta olan ilaçlardır.

Bunlar; intranazal ve IV lidokain, isomeptenmukuat, riboflavin, magnezyum, Co-Q enzimi, herbal ilaçlar (petasides hybridus ve tanacetum parthneium), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, Cox-2 inhibitörleri Tablo 8’de sık kullanılanlar gösterilmiştir.

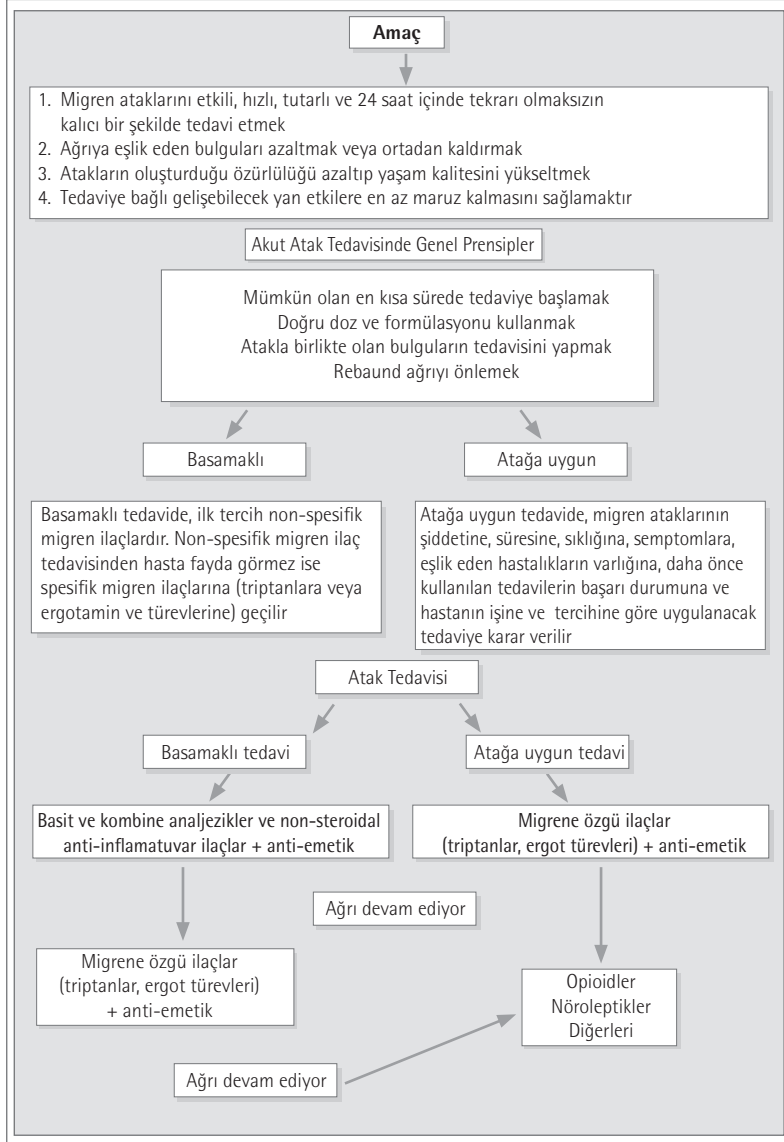
Yazarın Notu

Migrenin özellikle profilaktik tedavisinde kullanılan ilaçlar bilimsel veriler baz alınarak anlatılmıştır. Sağlık Bakanlığı endikasyonları özellikle profilaktik ilaçlarda sınırlıdır. Burada seçim klinisyenin insiyatifindedir.

Algoritma 1. Migren tedavi

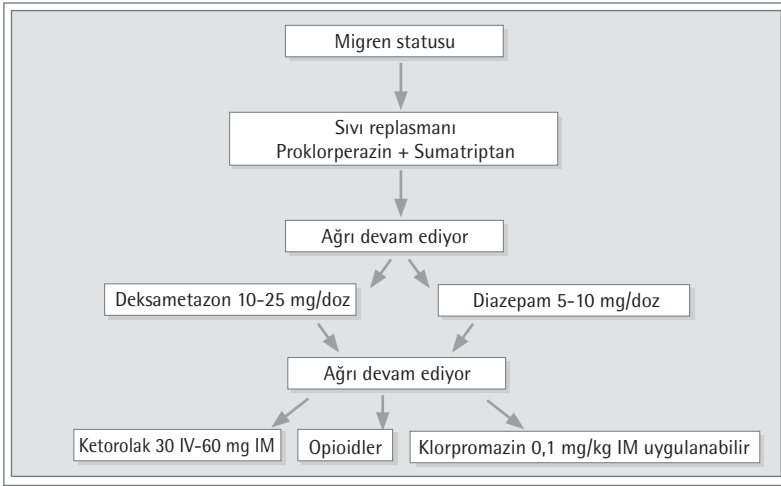
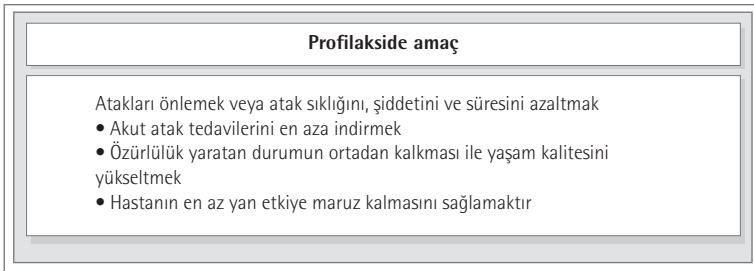


Algoritma 2. Akut atak tedavisi



Algoritma 3. Akut tedavi yeterli olmazsa yapılabilecekler

İlacın dozu veya formülasyonunu değiştir
 Erken ve başağrısı şiddeti orta düzeyde iken tedaviye yer
 Yanına destekleyici tedavi ekle
 DHE'nin nazal veya injektabl kullanımını öne
 Profilaktik tedavi ekle
 Kafein ve diğer akut medikasyonları takip et

Algoritma 4. Migren statusu**Algoritma 5. Profilakside amaç**

Algoritma 6. Profilaktik tedavi gerektiren durumlar

Profilaktik tedavi gerektiren durumlar
• Ayda ≥ 2 atak, ayda 4 ya da daha çok ağrılı gün • Seyrek, ama uzun süreli ve/veya özürölülüğe yol açan ataklar, (2-3 gün süren ve kayıp oluşturan, daha seyrek fakat ciddi kayıp oluşturan ataklar • Atak tedavisine rağmen günlük aktiviteleri engelleyen ataklar • Atak ilaçlarına kontrendikasyon, ciddi yan etki ya da atak ilaçlarının aşırı kullanımında • Giderek sıklaşan ataklar ve ilaç aşırı kullanım başağrısı gelişme riskinde • Hastanın profilaksi isteği • Özel durumlar: Baziler migren, komplike migren

Algoritma 7. Profilaktik tedavide kullanılan ilaçların sınıflandırılması

Profilaktik tedavide kullanılan ilaçların sınıflandırılması
1. Beta-blokerler 2. Anti-depresanlar 3. Anti-epileptik ilaçlar 4. Kalsiyum kanal blokerleri 5. Serotonin antagonistleri 6. Nörotoksinler (örnek: onabotulinum toksin A) 7. Diğer ilaçlar

Kaynaklar

1. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78:1337-1345.
2. Rizzoli PB. Acute and Preventive Treatment of Migraine. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012;18:764-782.
3. Loder E. Triptan therapy in migraine. *N Engl J Med* 2010;363:63-70.
4. Marmura MJ. Use of dopamine antagonists in treatment of migraine. *Curr Treat Options Neurol* 2012;14:27-35.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
6. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee members: Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 2012;32:6-38.
7. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi; Başağrısı Özel Sayısı. 2018;11.

A. MİGREN

ÖZELLİKLİ DURUMLARDA MİGREN TEDAVİSİ

Sırma Geyik*

1. Çocukluk çağı migreni

Çocuklarda migren prevalansı kızlar için %10, erkeklerde ise %5 civarındadır. Çocuklardaki migren başağrısı, erişkinlerdeki tipik migren ağrısına benzemeyebilir. On iki yaşından küçük çocuklar başağrısını tanımlamakta sıkıntı çekebildikleri gibi tanı kriterlerinde yer alan fotofobi, fonofobi gibi tipik semptomlar görülmeyebilir, bu nedenle %10 civarında tanı kriterlerine uymayan migren tarzı başağrısı ve %45 civarında da olası migren denilebilecek başağrılarını çocuklarda görebiliriz. Tanıyı zorlaştıran bir diğer sebep ise çocuklarda migren varyantları şeklinde atakların görülebilmesidir. Okul başarısını, oyun hayatını, yaşam kalitesini etkileyebilen migren ataklarına, sekonder sebepleri ekarte ettikten sonra tedavi uygulamalıyız.

Tedavi, ilaç ve ilaç **dışı tedavi olmak üzere ikiye ayrılır**. Özellikle çocuklarda öncelikle ilaç dışı tedavilerin tercih edilmesini öneriyoruz.

İlaç dışı tedavi

1. Hasta ve hasta yakınlarının hastalık hakkında bilgilendirilmesi
2. Yaşam şeklinin düzenlenmesi:
 - Düzenli uyku ve beslenme
 - Egzersiz
 - Relaksasyon teknikleri
3. Tetikleyicilerin farkında olma ve kaçınma
4. Atak esnasında sessiz karanlık bir odada dinlenme ve uyku (gerekirse anti-histaminik)
5. Davranışsal terapi
 - Gevşeme egzersizleri
 - Rahatlatma, biofeedback



Çocukluk çağı migren başağrıları yetişkinler gibi tipik özellikler taşımaktadır.



Çocuklarda öncelikle ilaç dışı yöntemler denenmelidir.

* Doç. Dr. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

İlaç tedavisi

İlaç tedavisi, akut atak ve profilaktik tedavi olarak iki alt gruba ayrılır.

1. Akut atak tedavisi (Tablo 1)

Profilaksi tedavisi

Günlük yaşam aktivitelerini engelleyen, anksiyete yaratan ayda 3-4 günden fazla başağrısı varsa çocuklarda migren profilaksi tedavisi uygulanabilir (Tablo 2). Profilaksi ilaç seçiminde komorbid durumlara dikkat edilmeli, etkin tedavi değerlendirmesi ilaç ile ilgili ciddi bir yan etki yok ise 2 aydan önce değerlendirilmemeli ve 6 aydan önce kesilmemelidir (Tablo 2).

Tablo 1. Çocuklarda migren atak tedavisinde kullanılabilecek ilaçlar

Ajan	Doz	Yaş sınırı
Asetaminofen	Başlangıç: 15 mg/kg 4 saatte bir yinleme: 10-15 mg/kg Toplam: 65 mg/kg (3000 mg/gün)	Yok
İbuprofen	6 ay-12 y: 10 mg/kg (4-6 saatte bir) >12 y: 200-400 mg (6 saatte bir)	6 ay
Naproxen	5-10 mg/kg	2 yaş
Asetaminofen-asetil salisilat-kafein	>12 y: 6 saatte bir 2 tablet (maksimum 6 tb/gün)	12 yaş
Metoklopramid HCl	0,2 mg/kg (maksimum 10 mg)	2 yaş
Proklorperazine	0,15 mg/kg (maksimum 10 mg)	Migren için 8 yaş Diğer endikasyonlarda 2 yaş
Chlorpromazine, IM (largactil)	1 mg/kg (şiddetli atakta)	Migren için 8 yaş Diğer endikasyonlarda 2 yaş
Almotriptan	12,5 mg	12 yaş
Rizatriptan	40 kg < 5 mg 40 kg > 10 mg	6 yaş
Sumatriptan	Oral: <12 y: 50 mg, >12 y: 100 mg İntranazal 20-39 kg: 10 mg 40 kg > 20 mg Subkütan: 0,06 mg/kg	Oral: 8 yaş İntranazal: 5 yaş Subkütan: 6 yaş
Zolmitriptan	12 yaş < 2,5 mg 12 yaş > 5 mg	6 yaş
Dihidroergotamin	IV: 9 yaş < veya 25 kg <: 0,5 mg/kg 9 yaş > veya 25 kg > 1 mg/kg İntranazal: 12 yaş < 0,5 mg	6 yaş



Akut atak tedavisinde yaş dikkate alınmalıdır.



Çocuklarda profilaksi yetişkinlerdekine benzer özellik gösterir. İlaç seçiminde yan etki profili öncelikle dikkate alınmalıdır.

Tablo 2. Çocuklarda migren profilaksi tedavisinde kullanılabilecek ilaçlar

Ajan	Doz	Yaş sınırı	Ek öneriler
Amitriptilin	Başlangıç dozu: 5 mg Hedef doz: 1 mg/kg/gün (akşam)	3 yaş	Uyku yapabileceği için akşam verilmesi öneriliyor
Siproheptadin	Başlangıç dozu: 2 mg Hedef doz: 0,25 mg/gün-1,5 mg/kg/gün (günlük 2-3 doz şeklinde)	2 yaş	10 yaş üzerinde doz aşımı nedeni ile yan etkilere dikkat edilmeli
Propranolol	Başlangıç dozu: 20 mg/gün Hedef doz: <12 y: 120 mg/gün >12 y: 240 mg/gün (günlük 2-3 doz şeklinde)	Migrende 3 yaş	Astımlı hastalarda tercih edilmemeli Anksiyete eşliğinde iyi bir tercih
Flunarizin	Başlangıç dozu: 5 mg Hedef doz: 5-10 mg/gün	5 yaş	Vertigo eşlik ediyorsa ve migren öncüllerinde etkili
Topiramet	Başlangıç dozu: 15 mg Hedef doz: 1 mg/kg/gün-2 mg/kg/gün	Migren için 8 yaş	Kognitif ve kilo kaybı yan etkilerine dikkat, böbrek taşı yapabilir
Valproat	Başlangıç dozu: 10 mg/kg/gün Hedef doz: 20-40 mg/kg/gün (günlük 2-3 doz şeklinde)	2 yaş	Hepatotoksisite, kilo alımı, polikistik over, kıllanma artışı, tremor yan etkileri
Levetirecatam	10 mg/kg/gün (günlük 2 doz şeklinde)		Dizziness, sersemlik ve iritabilite yapabilir
Lamotrijin	Başlangıç dozu: 0,5 mg/kg/gün Hedef doz: 3 mg/kg/gün	2 yaş	Özellikle auralı migrende
Koenzim Q10	100 mg/gün	3 yaş	
Magnezyum	9 mg/kg/gün (günde 3 eşit doza bölünerek maksimum 500 mg/gün)	3 yaş	Kabızlık sorunu eşlik edenlerde iyi bir seçenek
Riboflavin	200-400 mg/gün	8 yaş	İdrar sarı ya da turuncu olabilir

1. Ergenlerde migren tedavisi

Ergenlerde menarş dönemi sonrasında seks hormonlarının etkisiyle kızlarda migren sıklığı artmaktadır. On iki yaş öncesi kızlarda %10 sıklığında görülürken, 12-14 yaş arasında bu oran %18'lere çıkmaktadır. Migren ataklarının menstrual döngü ile ilişkisini saptamak için en az iki aylık bir başağrısı günlüğü hasta tarafından tutulmalı ve buna göre karar verilip tedavi uygulanmalıdır. Akut atak sırasında ve profilakside yetişkinlerde kullanılan tüm ilaçlar kullanılabilir.



Migren başağrıları özellikle ergenlik döneminde kızlarda artmaktadır.

2. Menstruel migren

Menstruel dönem aurasız migren için önemli bir tetikleyici iken auralı migren ataklarında tetikleyici etkisi yoktur. Aurasız migren insidansının en sık olduğu 5 gün adet öncesi 2 gün ve adet döneminin ilk 3 gününü oluşturmaktadır. Menstruel migren (MM) tanı kriterlerinde iki alt başlık olarak ele alınmıştır;

- 1) Pür menstruel aurasız migren
- 2) Menstruasyonla ilişkili aurasız migren.

Bu kriterlere göre pür MM, menstruasyondan 2 gün önce ve 3 gün sonra olmak üzere en az 3 menstruel siklusun 2'sinde var olan aurasız migren atakları olarak tanımlanmıştır. Menstruasyonla ilişkili migren ise perimenstruel dönem yanında siklusun diğer zamanlarında da aurasız migren atakları ile karakterizedir. MM atakları diğer dönemlerde görülen ataklara göre daha şiddetli ve tedaviye daha dirençlidirler. Başağrısı Derneği olarak önerimiz, en az üç aylık süre boyunca tutulan başağrısı günlüğü ile MM veya menstruasyonla ilişkili migren tanıları konulduktan sonra tedavi planı yapılmasıdır. MM tedavisindeki strateji seçimi, akut tedavisinin etkinliğine, menstruel döneminin düzenine, oral kontraseptif kullanımının gerekliliğine ve premenapozal dönemdeki vazomotor semptomlara bağlıdır.

Non-farmakolojik yaklaşımlar

Menstruel migrende, diğer migren atakları gibi, uyku düzensizlikleri, oral kontraseptifler, anksiyete, hava şartları, alkol, bazı besinler ve kokular, parlak ışıklar gibi dış etkenlerle tetiklenir, bu nedenle öncelikli olarak tetikleyici faktörlerden kaçınılmalıdır. Davranışsal terapiler ve relaksasyon tekniklerinin de migren ataklarını azaltıcı etkisi vardır.

Akut atak tedavisi

Migren atak tedavisinde onay alan tüm ilaçlar MM atak tedavisinde kullanılabilir (Tablo 3). Bu ilaçlar atak başlangıcının ilk 1 saatinde verilmelidir. Akut tedavinin amacı atakları kısa sürede sonlandırıp, hayat kalitesini arttırmaktır. Rebound başağrısı ve analjezik kötü kullanımına dikkat edilmelidir.

Kısa süreli önleyici tedavi

Kısa süreli önleyici tedavide ilaçlar atakları en sık görüldüğü menstruasyondan 2 gün önce başlanıp sonraki 3 günde kullanılmalıdır. Migren atak tedavisinde kullanılan analjezikler ve migren spesifik ilaçlar (ergotamin, dihidroergotamin ve triptanlar), antiemetikler kullanılabilir. Eğer MM'ye östrojen geri çekilmesinin neden olduğunu düşünüyorsak östrojen seviyesini stabilize etmek amacıyla transdermal kontraseptif patchler ve perkuanöz jel kullanılabilir. Kısa süreli önleyici tedavide kullanımı önerilen ilaçlar Tablo 4'de özetlenmiştir. Kısa süreli siklik profilaksi ancak menstruasyonu düzenli olan kadınlarda kullanılabilir, düzensiz olduğu durumlarda ise kadınlara günlük bazal ısı ölçümü öğretilir ve ilaca başlama buna göre ayarlanır (Tablo 4).



MM atakları diğer dönemlerde görülen ataklara göre daha şiddetlidir. Fonksiyonel kayba neden olmaktadır. Hasta günlüğü tedavinin planlanmasında önem taşımaktadır.



Atak tedavisinde analjezik aşırı kullanımına ve rebound başağrılarına dikkat edilmelidir.

Tablo 3. Menstruel migren atak tedavisi

Ajan	Kullanım şekli	Doz	Maksimum günlük doz
Asetaminofen 250 mg, aspirin 250 mg, kafein 65 mg	Oral	2 tb	8 tb
Mefenamik asit	Oral	250-500 mg	1500 mg
Naproxen sodyum	Oral	500 mg	1000 mg
Ergotamin tartarat 1 mg + 100 mg kafein	Oral	1 tb	Haftada 10 mg aşmayacak
Eletriptan	Oral	20-40 mg	80 mg
Frovatriptan	Oral	2,5 mg	7,5 mg
Naratriptan	Oral	1-2,5 mg	7,5 mg
Rizatriptan*	Oral	5-10 mg	30 mg
Sumatriptan	Oral Subkütan İntranazal	25-100 mg 6 mg 5-20 mg	200 mg 12 mg 40 mg
Zolmitriptan	Oral	2,5 mg	10 mg
Almotriptan	Oral	6,5-12,5 mg	25 mg

*Propranolol kullanan hastalarda başlangıç dozu 5 mg maksimum doz 15 mg

Tablo 4. Kısa süreli profilakside kullanımı önerilen ilaçlar ve dozları

Ajan	Doz	Süre
NSAİİ - Naproxen 500-550 mg - Mefenemik asit 500 mg	1x1,1x2 1x1,1x2	Tahmini menstruasyondan 7 gün önce başlanır ve menstruasyon boyunca devam edilir
Triptans - Frovatriptan	2,5-5 mg	Menstruasyon -2. gününde 5 mg/gün, -1 ve + 4. günler arasında 2,5 mg/gün (toplam 6 gün)
- Naratriptan	2,5 mg	2x1/2 tb menstruasyonun -3. gününde başlanır toplam 6 gün kullanılır
- Zolmitriptan	2,5 mg	2x1 veya 3x1/gün menstruasyonun -2 ve +3 günleri arasında (toplam 7 gün)
- Eletriptan	40 mg	1x1/gün menstruasyonun -2 ve +3 günler arasında
Ergo derivelere - 1 mg ergotamin tartarat + 100 mg kafein - 0,75 mg ergotamin tartarat + 80 mg kafein	Haftada 10 mg'ı aşmayacak şekilde	Menstruasyonun -2 ve +3 günler arasında
Östradiol	100 µg estradiol içerenlerden 1x1	Menstruasyondan önceki 2-3 günde başlanıp yaklaşık 1 hafta devam edilir

NSAİİ: Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar

Uzun süreli önleyici tedavi



Fonksiyonel kayba neden olan, uzun süreli ataklarda, atak tedavisi uygulamaya engel durum varsa profilaksi planlanmalıdır.



Hormon tedavisi dikkatli uygulanmalıdır.

Migren atakları akut tedaviye rağmen, üç günden daha uzun süren, kısıtlılığa yol açan ayda ikiden fazla atak varlığı, akut tedavi uygulanmasına kontrendikasyon oluşturan durum öyküsü, çok sık tekrarlayan ve akut tedavi ajanlarına bağlı rebound başağrı riski durumunda, uzun süreli önleyici tedavi gerekebilir. Klasik migren tedavisindeki ilaçlar (beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, antikonvülzanlar, trisiklik antidepresanlar, magnezyum) ve hormonal tedaviler (20 µg etinil estradiol içeren kombine oral kontraseptifler veya 100 µg estradiol içeren transdermal östrojen yamaları) bu amaçla kullanılabilir.

Sürekli hormonal tedavilerin amacı yumurtalık aktivitesini baskılamak ve istikrarlı bir hormon ortamı sağlamaktır. Özellikle auralı migreni olan, yaşı ileri veya diğer risk faktörleri olan hastalarda iskemik inme açısından dikkat edilmelidir.

Sadece progesteron içeren metodlar ile ilgili az veri bulunmaktadır. Bu amaçla, lokal endometrial etkisi olan intrauterin levonorgestrelli sistem kullanılabilir. Dirençli MM tedavisinde gonadotropin-releasing hormon analoglarının östrojen tedavisine eklenebileceği bildirilmiştir.

1. Perimenapozal dönemde migren

Perimenapozal dönem adet dönemlerinin düzensizliğine bağlı birçok komplikasyonla beraber migren ataklarının sıklaşma riski olduğu bir dönemdir. Bu dönemde gözlenebilen vazomotor semptomlar hormon replasman tedavisi ile önlenir. Oral östrojen preparatları migren ataklarını tetikleyebilir bu nedenle bu semptomlar için non-oral tedaviler önerilir. İntrauterin levonorgestrel bir tedavi seçeneği olabilir. Östrojen kullanımı kontendike kadınlarda vazomotor semptomları engellemek amacıyla paroksetin 7,5 mg (gece) veya gabapentin kullanılabilir.



Gebelerde migren başağrılarında tedaviye cevapsızlık ikincil nedenleri araştırmayı gerektirir.

2. Hamilelik ve laktasyonda migren

Hamileliğin ilk döneminde östrojen seviyesi hızla artar ve hamilelik süresince yüksek kalır. Özellikle 2. ve 3. trimesterde birçok migrenli kadının başağrısı östrojen seviyesinin stabilleşmesi, endorfin salınımının artması, kaslardaki relaksasyon ve glukoz toleransının düzelmesi sebebiyle azalır, %4-8 kadında migren başağrıları kötüleşebilir (bu hastalarda preeklampsi, eklampsi, sinüs ven trombozu tanılarını ekarte etmek gerekir), %10 oranında ise ilk migren atağı hamilelik esnasında ortaya çıkar.

Doğurganlık çağındaki kadınlarda önleyici tedavilerin birçoğunun gebelikte kullanımı güvenli olmadığı için gebelik planı var ise önceden azaltarak kesmek gerekmektedir. Tedaviye hastanın durumuna ve atak özelliklerine göre kullanılabilir güvenli ilaçlarla devam etmek gerekir. Gebelikte kullanılabilir ilaçlar ve risk grupları Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Gebelikte kullanılan migren ilaçları

Kategori A	Kategori B	Kategori C	Kategori D	Kategori X
Yok	Parasetamol Asetaminofen Kafein Siproheptadin Kodein Hidrodon Metoklopramid Meperidin Ondansetron	Triptanlar Prometazin Narkotikler NSAİİ'ler (1. ve 2. trimesterde) Butalbital Prochlorperazine Aspirin (1. trimester) Metokarbamol Propranolol Nadolol Metoprolol SSRI ve SNRI (paroksetin dışındakiler) Tizanidine Baclofen Amitriptilin Onabotulinum toksin A	Magnezyum Benzodiazepinler NSAİİ'ler (3. trimesterde) Aspirin (2. ve 3. trimesterde) Valproik asit Topiramet Nortiptilin İmipramin Lityum Paroksetin	Dihidroergotamin

NSAİİ: Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri, SNRI: Trisiklik olmayan antidepresanlar



Gebelik planı hastalarla mutlaka konuşulmalı, almakta olduğu tedavi ona göre kesilme yönünde planlanmalıdır. Kullanılan ilaçların risk grupları dikkate alınmalıdır.



Öncelikle hastanın yaşam kalitesi artırılmalıdır. Eğer triptan kullanımı varsa sütü boşaltıp 24 saat sonra emzirmeye dönülebilir.

Hamilelik sonlandıktan sonra ilk bir hafta östrojen seviyesinin ani düşmesi sebebiyle migren atakları rebound olarak sıklaşarak geri döner. Uyku düzensizlikleri, lohusalığa bağlı depresyon, gündüz uykululuk hali, yaşam kalitesindeki bozulmada, migren ataklarının sıklaşmasında rol oynayabilir. Bu nedenle öncelikli olarak hastanın yaşam kalitesini artırmaya yönelik tedavi seçenekleri tercih edilmelidir. Atak tedavide parasetamoller ve non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) tercih edilebilir. Metaklopramid kullanımında santral sinir sistemi yan etkilerine, asetil salisilik asit kullanımında ise trombosit disfonksiyonuna dikkat etmek gerekir. Triptanlar 8 saat sonra süttten atılabilir bu nedenle verilmesi durumunda sütü boşaltmak gerekir, emzirmeye 24 saat ara verilmesi önerilmektedir. Koruyucu tedavide ise beta blokerler (metoprolol/ propranolol), magnezyum elimizdeki en uygun seçeneklerdir.



Yaşla birlikte primer başağrıları azalmakta, ayırıcı tanıda sekonder başağrıları dışlanmalıdır. Aura ile geçici iskemik atak ayırımı yapılmalıdır. Çok nadir migren başağrıları 50 yaşından sonra çıkabilir.

3. Yaşlılarda migren

Baş ağrısının prevalansı yaşla birlikte değişmektedir. Erişkin yaşta primer başağrıları %90'lık kısmı oluştururken yaşlılarda bu oran sekonder başağrıları lehine artmaktadır. Yaşlılarda primer başağrıları %52-82 olarak bildirilmektedir. Yaşlı hastalarda sekonder başağrıların ayırımını dikkatlice yapmalıdır. Amerikan Migren Grubu'nun yaptığı bir çalışmada, migren baş ağrısı sıklığı kadınlarda 50 yaşında %25 iken, 70 yaşında %10, erkeklerde ise 50 yaşında %8, 70 yaşında %5 olarak saptanmıştır. Migren bazı hastalarda ilk kez 50 yaşın üzerinde ortaya çıkabilir. Yaşlı hastalarda görülebilen migren eşlikçileri (geçici görme kaybı, motor ve duysal semptomlar, beyin sapı bulguları) geçici iskemik ataklarla karışabilir, bunun ayırımını dikkatlice yapmak gerekir. Bu semptomları olan hastalarda ya da iskemik riski olan hastalarda tedavide ergotamin ve triptanlardan kaçınmak gerekir. Bu yaş grubunda komorbidite olasılığı yüksek olduğu için atak tedavisinde ve koruyucu tedavide bu durumu göz önünde bulundurmak gerekir. Parasetamol, NSAİİ, kombine analjezikler, antiemetik ajanlar, IV magnezyum sülfat (2 gr, 10 dakikada verilecek şekilde) atak tedavisinde kullanılabilir. Koruyucu tedavide beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, anti-epileptikler, antidepresanlar kullanılabilir.



Migren statusu atakların 72 saatten uzun sürmesidir. Ciddi fonksiyonel kısıtlamaya neden olduğu için olguların acilen tedavi edilmesi gerekir.

4. Status migrenozus

Yetmiş iki saatten daha fazla süren ataklar status migren olarak kabul edilmektedir. Hastanın başağrılarını yalnızca kullanmakta olduğu migren atak ilaçları ile kesmek mümkün olmayabilir. Baş ağrısı ile birlikte oral alım yetersizliği, mide bulantısı ve kusma şikayetleri varsa sıvı ve elektrolit replasmanı (gerekli ise), ilaç detoksifikasyonu, ağrının kontrolü için IV ilaç tedavisi ve birlikte gerekli ise migren koruyucu tedavisi başlanması tedavinin temel ilkesidir.

Migren statusunda tercih edilebilecek ilaçlar ve dikkat edilmesi gereken hususlar Algoritma 1'de verilmiştir.

Algoritma 1. Migren statusunda tercih edilebilecek ilaçlar ve dikkat edilmesi gereken hususlar

1. Kontrendikasyon yok ise metilprednisolon (0,5-1 mg/kg) veya deksametazon (4-8 mg) verilebilir. Avasküler nekroz yan etkisine dikkat etmek gerekir
2. Hastanın durumuna göre mide bulantısı, anksiyete gibi eşlikçi şikayetleri varsa klorpromazin 12,5-25 mg/gün, metoklopramid 10-30 mg/gün veya domperidon 10-30 mg/gün verilebilir. Ekstrapiramidal yan etkilere dikkat etmek gerekir
3. IV magnezyum sülfat (500-1000 mg). Hipotansiyon yan etkisi olabilir
4. Subkütan sumatriptan 6 mg enjeksiyon, 20 mg intranasal formu, kardiyovasküler, serebrovasküler risklere dikkat ederek/auralı hastalarda tercih etmiyoruz, ketorolak 30-60 mg IV, opioidler uygulanabilecek diğer tedaviler olabilir
5. IV valproat tedavisinde migren statusunda kullanılabilir (IV 400-1200 mg). Topiramat tedavisi kullananlarda hiperamonyakemi ve ensefalopati riski mevcuttur. Karaciğer fonksiyon yüksekliği olanlarda kullanılmamalıdır

Kaynaklar

1. Wöber-Bingöl C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. Curr Pain Headache Rep 2013;17:341.
2. Hershey AD. Pediatric Headache. Continuum (Minneap Minn). 2015;21(4 Headache):1132-1145. doi: 10.1212/CON.0000000000000197.
3. MacGregor EA. Migraine Management During Menstruation and Menopause. Continuum (Minneap Minn) 2015;21(4 Headache):990-1003. doi: 10.1212/CON.0000000000000196.
4. Calhoun AH. Migraine Treatment in Pregnancy and Lactation. Curr Pain Headache Rep 2017;21:46. doi: 10.1007/s11916-017-0646-4.
5. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi; Başağrısı Özel Sayısı 2018;11-Sayı 1.

A. MİGREN

CİDDİ KOMORBİD HASTALIĞI OLAN MİGREN HASTALARINDA TEDAVİ

Şebnem Bıçakcı*



Komorbidite birden fazla hastalığın aynı hastada görülmesi durumudur. Migren sık görülen kronik bir hastalıktır ve birçok hastalıkla birlikte görülmektedir.



Migren hastalarında komorbiditenin belirlenmesi akılcı ilaç kullanımını sağlamaktadır.

Komorbidite, bir hastada primer hastalığa eklenen birden fazla hastalık ya da ayrı iki hastalığın birlikte görülmesi durumudur. Migren yaygın görülen kronik nörolojik hastalıklardan biridir. Psikiyatrik nörolojik ve sistemik hastalıklarla birlikte görülmesi migren komorbiditesi olarak tanımlanır. Tablo 1'de migren ve sık görülen komorbid durumları yer almaktadır.

Komorbiditenin varlığının belirlenmesi hastanın tedavisinin yönetiminde oldukça önem taşımaktadır.

- Var olan durumun migreni kötüleştirilmesi,** depresyonun varlığında sık migren ataklarının yaşanması, patent foramen ovale varlığında kontrolsüz auralı atakların yaşanması
- Migrenin diğer durumun kliniğinin anlaşılmasına engel olması,** lupus alevlenmesinin migren atağı olarak algılanması
- Atak tedavisinin komorbid durum açısından kötüleşmeye neden olması,** ergo kullanımının reyno ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk yaratması ya da tremoru olan bir migrenlide sodyum valproat ile belirginleştirmesinin sosyal ve fonksiyonel kayba yol açması
- Koruyucu tedavinin komorbid durum açısından kötüleşmeye yol açması,** trisiklik anti depresanların kardiyovasküler yan etkiye yol açması, flunarizin kullanımının depresyonu kolaylaştırması
- İlaçların hem migren hem de komorbidite üzerinde olumsuz etkiye yol açması,** obeziteye neden olan koruyucu ilaçların hem migren hem de ikinci durum açısından örneğin kardiyovasküler hastalıklar açısından negatif etkisi
- Komorbid durum ile migrenin tek bir ilaçla kontrol altına alınmasının sağlanması,** depresyon, kardiyovasküler hastalık, tremor ya da epilepsinin tedavisi sırasında migren ataklarının kontrolü.

Migrende komorbid hastalıklarının başarılı bir şekilde tedavisi migren ile ortaya çıkan kronik fonksiyonel kayıpların ciddi boyutta azalmasını sağlamaktadır.

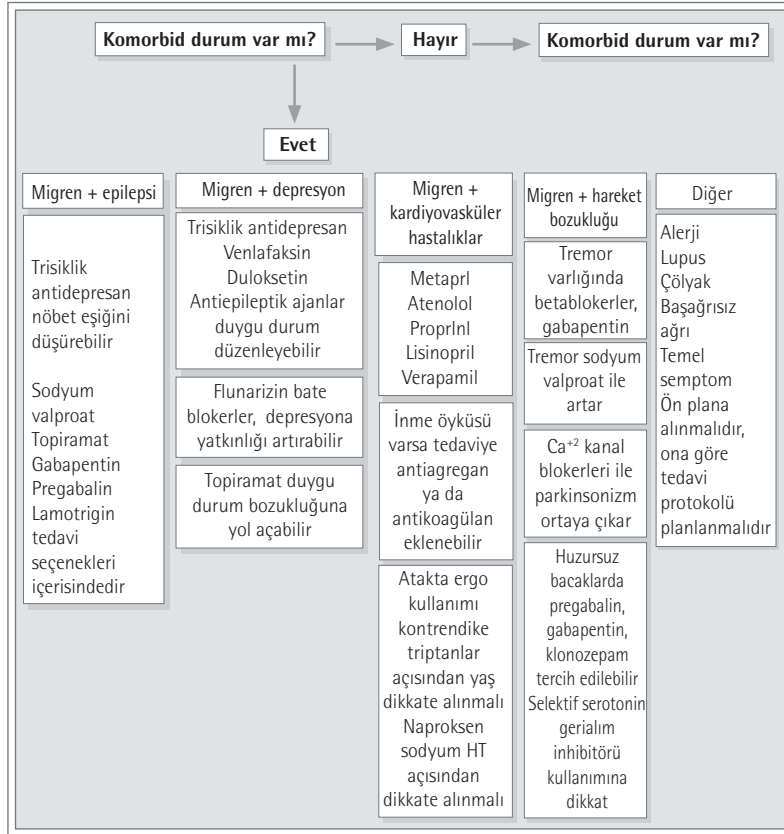
* Prof. Dr. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tablo 1. Migren ve komorbid durumlar ve görülme oranları

Hastalık ana başlık	Alt gruplar	Migren birlikteliği
Psikiyatrik	Depresyon	2-4 kat
	Anksiyete	3-5 kat
	Panik bozukluğu	3-4 kat
	Bipolar bozukluk	3-4 kat
Nörolojik	Epilepsi	%8-23
	Tourette	4 kat (?)
	Tremor	%36
Vasküler	Reyno	-
	İskemik serebrovasküler hastalık	-
	Subklinik inme	-
	Beyaz cevher lezyonları	-
Kardiyak	Atrial septal anevrizma	-
	Patent foramen ovale	-
	Mitral valv prolapsusu	-
Diğer	Alerjik astım	-
	Sistemik lupus	-
	Başağrısı dışı ağrı	-
	Uyku bozuklukları	-

Kaynaklar

- 1) Bicakci S. Comorbidity of migraine. Archives of Neuropsychiatry 2013;50: 14-20.
- 2) Feinstein A. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. J Chronic Dis 1970; 23: 455-468.
- 3) Wang SJ, Chen PK, Fuh JL. Comorbidities of migraine. Front Neurol 2010; 23:1-16.
- 4) Beghi E, Bussone G, D' Amico D, Cortelli P, Cevoli S, Manzoni GC et al. Headache anxiety and depressive disorder: The HADAS study. J Headache Pain 2010;11: 141-150.
- 5) Muneer A, Farooq A, Farooq JH, Qurashi MS, Kiani IA, Farooq JS. Frequency of Primary Headache Syndromes in Patients with a Major Depressive Disorder. Cureus. 2018 ;10:1-7.



A. MİĞREN

MİĞREN TEDAVİSİNDE UFUKTA GÖRÜLEN YENİ SEÇENEKLER

Hayrünnisa Bolay*

Atak tedavisi

1. Küçük molekül kalsitonin gen ilişkili peptid reseptör antagonistleri (Gepantlar)

Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) periferik ve merkezi sinir sisteminde yaygın bulunan ve pek çok fizyolojik işlev gören bir peptittir. CGRP arka kök ganglionu ve trigeminal gangliondaki duyuşal nöronlarda bulunmaktadır, miyelinsiz C lifleri ve Ad lifleri ile ilişkilidir. CGRP'nin vazodilatör aktivitesi perivasküler inervasyonu ve dıştaki adventisia tabakasından düz kas tabakasına dek dağılımı ile ilişkilidir. CGRP'nin perivasküler nöronlarda bulunması tüm damar yataklarında ortak bulgudur, arteriyel damarlarda yoğun saptanmıştır ve plasma CGRP düzeyinin temel kaynağını oluşturmaktadır. Nöron dışında tiroid, endotel, adiposit, aktive B lenfosit, mast hücresi, makrofaj ve keratosit gibi hücrelerde de saptanmıştır. Ağrı ve migrendeki kritik rolüne ek olarak, CGRP gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, böbrekler, tiroid, bağışıklık sistemi ve deride yaygın fizyolojik işlevlere aracı olmaktadır.

CGRP reseptörleri G protein kenetli metabotropik reseptörlerdir, hücre dışında reseptör aktivite modifiye eden protein (RAMP1) ile kalsitonin benzeri reseptör (CLR) alt üniteleri ile hücre içinde reseptör component proteinin (RCP) birleşiminden oluşur. RCP CLR'nin G proteinleriyle etkileşimini ve hücre içi sinyalizasyon siklik adenosin monofosfat (cAMP) artışı ve protein kinaz A aracılı sayısız sinyalizasyonu sağlar. Eğer RAMP1 alt ünitesi kalsitonin reseptörü alt ünitesi ile birleşirse amilin reseptörleri (AMY1) ortaya çıkar ki bunlar da CGRP'yi bağlar ve sinyal iletimine aracılık eder.

CGRP ve reseptörlerinin trigeminal ganglion, trigeminal sinir sonlanmaları ve dural arterler çevresindeki dağılımı migren başağrısında ana hedefi oluşturmaktadır.



Migren tedavisinde yapılan çalışmalar, hem atak hem de profilaksi için yeni tedavi seçenekleri yaratmıştır.

*Prof. Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi



Gepantlar triptanlara göre vasküler hemodinamiyi etkilemediği için daha güvenle kullanılmaktadır. Bunların içerisinde Telcegepant'ın karaciğer toksisitesi nedeniyle üretimi durdurulmuştur.

Küçük molekül CGRP reseptör antagonistleri (gepantlar) CGRP ve AMY1 reseptörlerini etkilemektedir. Bu grup triptanların vasküler hemodinami üzerine olan etkilerini göstermediği için koroner arter ve periferik arter hastalıklarında güvenle kullanılmaktadır. İlk geliştirilen gepant grubu moleküller olcegepant ve telcegepant etkili bulunmuş, telcegepant klinik çalışmalarda karaciğer üzerine toksik etki gösterdiği için üretimi durdurulmuştur. Ancak aynı grupta yeni moleküller geliştirilmektedir.

Rimegepant (BMS-92771): Faz III çalışmasında 75 mg, 150 mg ve 300 mg dozu, akut migren atağında 100 mg sumatriptana eşdeğer etkinlik göstermektedir.

Ubrogepant: Faz II çalışmalarda güvenilir bulundu, ACHIEVE II de 25 ve 50, 100 mg dozu akut atak tedavisinde ağrı ve eşlikçi belirtiler üzerinde anlamlı etkinlik gösterdi.

2. Serotonin 1F reseptör agonisti (Lasmiditan)



Lasmiditan'ın ilk klinik çalışmalarda ağrı üzerine etkinliği gösterilmiştir.

Triptanlardan farklı olarak, vazokonstriktör etki göstermeyen, Lasmiditan'ın ilk klinik çalışmalarda etkili olduğu kanıtlandı. Ardından başlatılan 3 faz III çalışmaları (SAMURAI, SPARTAN) olumlu sonuçlandı ve oral verilen 100 mg ve 200 mg Lasmitidan akut migren atağında ağrıyı sonlandırma ve azaltmada anlamlı olarak etkin bulundu.

Koruyucu tedavi

1. Monoklonal antikorlar ile CGRP veya CGRP reseptörlerinin antagonizması (zumab, umab)



Monoklonal antikorlar, oral kullanılamamakta ve yarı ömrü haftaları bulan büyük moleküler yapıdadırlar.

Zumab-(humanized) %90 insan molekülü içeren monoklonal antikorlar, umab-(human) tamamı insan molekülü içeren monoklonal antikorlar için kullanılmaktadır. Her iki grup da kan beyin bariyerini geçmeyen, karaciğer veya böbreklerden atılmayan, peptid doğası sebebiyle ağızdan kullanılamayan ve yarılanma ömrü haftalar olan büyük moleküllerdir.

Erenumab (AIMOVIG™): Tamamen insan monoklonal antikorudur (umab) ve bilinen CGRP reseptörünü hedef alan tek ilaçtır. Erenumab gepantlardan farklı olarak amilin reseptörlerini (AMY1) etkilemez. Faz III klinik çalışmalarda (STRIVE, ARISE, LIBERTY) 70 mg ve 140 mg dozlarının (aylık deri altı enjeksiyonları) episodik migrende etkin bulundu. Migrende aylık başağrılı gün sayısını azaltmakta ve %50'den fazla cevap verme oranında plaseboya göre anlamlı düzeyde etkinlik gösterdi. LIBERTY çalışmasına daha önce kullanmış olduğu 4 migren koruyucu ilaca yanıt vermemiş hastaların alınmış olması ve hastaların başağrılarının %50 azalmış olması ilacın etkinliği açısından önem taşımaktadır.

Mayıs 2018'de FDA tarafından migren hastalarında koruyucu amaçlı kullanmak üzere AIMOVIGTM (70 mg-bazı hastalarda 140 mg-ayda bir deri altı enjeksiyon) ABD'de ruhsat aldı. AIMOVIG ruhsatı üç büyük klinik çalışmaya dayanmaktadır. Altı aylık tedavi öncesinde 8,3 olan ağrılı migren günü plasebo alan grupta 1,8 gün azalırken, 70 mg AIMOVIG alan grupta 3,2 gün, 140 mg alan grupta 3,7 gün azalma gösterdi. Ayrıca hastaların akut atak tedavisi için kullandıkları tedavide azalma ve fiziksel işlevlerinde artış gözlemlendi. Önemli bir nokta ise hastaların %15-20'sinde gözlenen 100 başağrısında azalma bulgusu, AIMOVIG ve grubun diğer moleküllerinde de gözlenen bu süre tepki veren kişiler nedeniyle ilaç heyecan verici olarak nitelenmektedir.

En belirgin yan etki enjeksiyon bölgesinde ağrı, irritasyon gibi reaksiyonlar, nazofarenjit ve kabızlık olarak görülmektedir.

Vücutta deri, bağışıklık sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem böbreklerde yaygın bulunan CGRP'nin reseptörleri aracılığıyla sinyalizasyonun inhibe edilmesinin, damar tıkanıklıkları, yara iyileşmesi gibi durumlarda ve uzun vadeli yan etkileri bilinmemektedir. Her 4 ilacın da etkinliğinin plaseboya göre orta derecede gözlenmesi ve oldukça pahalı olması maliyet-etkinlik oranını düşürmektedir. Bu gerekçelerle, kullanımında temkinli olunması ve önceki koruyucu ilaçlara yanıt vermeyen dirençli migren hastalarına önerilmesi uygun görünmektedir.

Galcanezumab: Zumab grubu, %90 insan antikoru. Faz III çalışmalarda (EVOLVE1, EVOLVE2, REGAIN) 120 mg ve 240 mg (ayda bir deri altı enjeksiyonları) epizodik migren ve kronik migrende etkin.

Fremanezumab: Zumab grubu, %90 insan antikoru. Faz III çalışmalarda 225 ve 675 mg dozları (ayda bir deri altı enjeksiyonları) epizodik migren ve kronik migrende etkin.

Eptinezumab: Zumab grubu, %90 insan antikoru. Faz III çalışmalarda (PROMISE1, PROMISE2) 100 mg ve 300 mg (3 ayda bir intravenöz enjeksiyonları) epizodik migren ve kronik migrende etkin bulundu.

2. Küçük molekül CGRP reseptör antagonistleri (Gepantlar)

Atogepant: Bilinen CGRP reseptörleri yanında amilin 1 reseptörlerini de bloke eden ilaç grubu, hepatotoksisite sebebiyle üretimi durdurulan ilaçların yerine grubun yeni üyelerinin etkinliği test edilmektedir.

Atogepant Faz IIb/III çalışması migrende koruyucu tedavi açısından bu yıl sonuçlanan çalışmada etkin bulundu.



Gepantlar, CGRP reseptörleri yanı sıra amilin 1 reseptörlerini de bloke etmektedir.

3. N-methyl-D-aspartate reseptör inhibitörü (Memantin)

Glutamatın ve N-methyl-D-aspartate reseptörlerinin migrendeki kritik rolü dikkate alındığında antagonizmasının etkileri 2 ayrı klinik çalışmada kanıtlanmıştır. Tedaviye dirençli kronik migren hastalarında ve epizodik aurasız migren hastalarında randomize, çift kör klinik araştırmalarda, memantin (10 mg/gün) dozunun anlamlı koruyucu etkinliği gözlenmiştir. Mevcut tedaviye ek olarak 5 mg/gün dozunda da etkinlik olduğunu bildirilmiştir.



Memantin 5-10 mg/gün dirençli migrende etkin bulunmuştur.

4. Pitüiter adenilat siklaz aktivatör peptid antagonisti

Pitüiter adenilat siklaz aktivatör peptid (PACAP) vazointestinal polipeptid-glukagon büyüme hormonu ailesine ait bir trigeminal ganglionda, trigeminal beyin sapı çekirdeğinde ve sfenopalatin ganglionda yaygın bulunan ve kan beyin bariyerini geçen bir peptittir. PACAP-38 %90 ifade olan formudur ve PAC-1 reseptörünün nosiseptif sinyalizasyonda rol aldığını düşündüren bulgular saptanmıştır. PACAP-38 infüzyonu hastalarda %73 oranında migren atağını tetiklemektedir ve trigeminal duyarlılaşmada rolü gösterilmiştir. PACAP-38 sinyalizasyonunu ve PAC-1 reseptörünü hedef alan faz II klinik çalışmalar halen devam etmektedir.



PACAP antagonistleri ile çalışmalar sürdürülmektedir.

5. İlk sonuçları olumsuz gelen ancak halen gündemde tutulan farmakolojik ajanlar

- Oreksinin reseptör antagonisti (filoreksant),
- Özgün olmayan fosfodiesteraz inhibitörü (ibudilast),
- Nazal oksitosin,

İlk klinik çalışma sonuçları olumsuz sonuçlanmakla birlikte bu konuda yeni çalışma tasarımları planlanmaktadır.

Kaynaklar

- Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2014;4:1099-1142.
- Edvinsson L. The CGRP Pathway in Migraine as a Viable Target for Therapies. *Headache* 2018;58 Suppl 1:33-47.
- Filiz A, Tepe N, Eftekhari S, et al. CGRP receptor antagonist MK-8825 attenuates cortical spreading depression induced pain behavior. *Cephalalgia* 2017;33:3102417735845. doi: 10.1177/0333102417735845.
- Holland PR, Goadsby PJ. Targeted CGRP Small Molecule Antagonists for Acute Migraine Therapy. *Neurotherapeutics* 2018;15:304-312. doi: 10.1007/s13311-018-0617-4.
- Rubio-Beltrán E, Labastida-Ramírez A, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Is selective 5-HT1F receptor agonism an entity apart from that of the triptans in antimigraine therapy? *Pharmacol Ther* 2018;186:88-97. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.005. Epub 2018 Jan 17.

6. Yuan H, Lauritsen CG, Kaiser EA, Silberstein SD. CGRP Monoclonal Antibodies for Migraine: Rationale and Progress. *BioDrugs* 2017;31:487-501. doi: 10.1007/s40259-017-0250-5.
7. Maasumi K, Michael RL, Rapoport AM. CGRP and Migraine: The Role of Blocking Calcitonin Gene-Related Peptide Ligand and Receptor in the Management of Migraine. *Drugs* 2018;78:913-928. doi: 10.1007/s40265-018-0923-5.
8. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2017;30:2123-2132
9. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;30:2113-2122.
10. Noruzzadeh R, Modabbernia A, Aghamolllai V. Memantine for Prophylactic Treatment of Migraine Without Aura: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Headache* 2016;56:95-103.
11. Assarzagdegan F, Sistanizad M. Tolerability and Efficacy of Memantine as Add on Therapy in Patients with Migraine. *Iran J Pharm Res* 2017;16:791-797.
12. Edvinsson L, Tajti J, Szalárdy L, Vecsei L. PACAP and its role in primary headaches. *J Headache Pain* 2018;19:21. doi: 10.1186/s10194-018-0852-4.

A. MİGREN

MİGRENDE GİRİŞİMSSEL İŞLEMLER

Levent Ertuğrul İnan*, Uğur Uygunoğlu**

Migrende özellikle kronik migrende tedavi zorlukları ile çok karşılaşılmaktadır. Tedavi seçenekleri arasında girişimsel tekniklerde sık kullanılmaya başlanmıştır. Girişimsel yöntemler akut ve koruyucu amaçla kullanılabilir. Kullanılan girişimsel yöntemler; büyük ve küçük oksipital sinir, supraorbital, supratrochlear sinir, auriculotemporal sinir blokları, sphenopalatin ganglion blokları şeklinde özetlenebilir. Son yıllarda büyük oksipital sinirin (GON) lokal anestetikler ile blokajının etkinliği konusunda yayınların artması nedeniyle ağırlıklı olarak o konuda durulacaktır. Büyük oksipital sinir blokajının başağrısında kullanımı 1940'lara kadar dayanmaktadır. Bu yöntemi ilk olarak Haden kullanmıştır. GON blokajının etkinliğinde trigeminovasküler sistemin rol oynadığı düşünülmektedir. Rat çalışmaları kaudal trigeminal nucleus ve üst servikal segmentler arası fonksiyonel bağlantı olduğunu göstermiştir. GON'ye lokal anestetik enjeksiyonu bu sinirin innervasyon alanından afferent stimulus gelişini bloke ederek C2 dorsal boynuz konverjens nöronlarında sensitizasyonu önlemekte ve modülasyon yapmaktadır.

Son yıllarda GON blokajının etkinliğini gösteren çok çalışma olmasına rağmen yöntem ile ilgili standardizasyon henüz yoktur. Amerikan Başağrısı Derneği Periferik Sinir Blokları ve Diğer Girişimsel İşlemler Özel İlgi Grubu GON blokajları ile ilgili uygulama önerileri yayınlamıştır. Oksipital sinir blokları ile ilgili gözden geçirme makaleleri yayınlanmıştır fakat migrene spesifik değildir. Migrende GON blokajı ile ilgili 2 metaanaliz yayınlanmıştır yazarlar GON blokajının etkili olduğunu söylemektedir. Çalışmalarda teknik, ilaç ve dozları farklılıklar göstermektedir. Son yıllarda migren profilaksisinde GON blokajının etkinliğine yönelik randomize plasebo kontrollü çalışmalar yayınlanmıştır. Birisi hariç diğerlerinde etkin olduğu gösterilmiştir. Migren akut atak tedavisinde etkinliğine yönelik olgu bildirimleri bulunmaktadır. Kontrollü çalışmalar olmadığı için ağırlıklı olarak migren profilaksisindeki yeri üzerinde durulacaktır.



Migren tedavisinde gerekli durumlarda girişimsel yaklaşımlar kullanılmaktadır.



GON blokajı en sık kullanılmaktadır. Standardizasyon hala net değildir. İki meta analiz etkili olduğunu bildirmektedir.

* Prof. Dr. Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

** Doç. Dr. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

İngilizce literatüre veri tabanı PudMed'de migren de GON blokajı ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar tarandığında 1995-2017 yılları arasında 14 literatür bulunmaktadır.

Caputi ve ark. supraorbital ve GON bloklarını 10 kez tekrarladığı hastalarında 0,5-1 mL bupivakaine %0,5 kullanmış ve hastalarının %85'inde başağrısı süresi, frekansında ve şiddetinde 6 ay süre ile azalma tespit etmiştir.

Takmaz ve ark. 1,5 mL %0,5 bupivakaine ile migren profilaksisinde haftada bir 3 kez GON blokajı yapmışlardır. İlk ay da analjezik tüketimi ve total ağrı indeksinde azalma elde etmişler ve bu iyilik 6 ay boyunca devam etmiştir.

Ashkenazi ve ark. 2'lik lidokain ve 0,5'lik bupivakain karışımını 40 mg triamsinolone ile ya da onsuz GON ve paraspinal ve trapeziustaki tetik noktalara uygulamışlardır. Dört hafta sonraki değerlendirmede; ortalama başağrısı süresi, ortalama analjezik tüketimi ve ortalama başağrısız gün sayısı triamsinolone eklenmesiyle değişiklik göstermemiştir. Triamsinolone eklenmesinin yararı olmadığını belirtmişlerdir.

Triamsinolone ile plasebonun karşılaştırıldığı 1 mL %2'lik lidokainin kullanıldığı bir başka çalışmada ağrı şiddeti, frekansı ve analjezik tüketimi düşüşü görülmüş fakat triamsinolone eklenmesinin etkinliği tekrar gösterilememiştir. Bu çalışmada her iki grupta da propranolol kullanılması zayıf yanıydı.

Dilli ve ark. %1'lik 0,25 mL lidokaine (plasebo) ile %0,5'lik bupivakaine ve 20 mg metilprednisolone karşılaştırmalarını yapmışlardır. Orta ve şiddetli migrenli günlerde %50'den fazla azalma oranlara baktıklarında fark bulamamışlardır. Migren süresi, akut analjezik tüketimi ve ortalama migren frekansında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. GON blokajlarının etkinliğinin gösterilemediği tek çalışma budur. Plasebo grubunda lidokain kullanılması ve tek blokaj yapılması bu çalışmanın zayıf yanları olarak ortaya çıkmaktadır.

İnan ve ark. %0,5'lik 1,5 mL bupivakaine ile 1 mL saline karışımı (etken) ile 2,5 mL saline (plasebo) karşılaştırmışlar. Çift kör, randomize, çok merkezli çalışmada GON blokajı birinci ayda, haftalık 4 kere uygulanmıştır. Daha sonra körlük ortadan kaldırılmış ayda bir blokaj yapılmıştır. Ortalama ağrı süresi, ortalama ağrılı gün sayısı ve görsel analog ölçeğinde (VAS) azalma anlamlı olarak etken grubunda bulunmuştur.

Bir başka kontrollü randomize çalışmada aurasız migrenli hastalarda 1,5 mL %0,5'lik bupivakaine ile saline karşılaştırılmıştır. Ultrason rehberliğinde GON blokajı yapılmış ikinci haftadan sonra 4. haftaya kadar bupivakaine yapılan gruptaki VAS azalması daha anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada GON blokajı ağrılı tarafa uygulanmıştır.

Cuadro ve ark. GON blokajını bilateral olarak uyguladıkları plasebo kontrollü çalışmada orta ve şiddetli migren ağrılı gün sayısında azalma bulmuşlardır.

Ökmen ve arkadaşları yaptığı kohort çalışmada GON blokajı 60 migrenli hastada araştırılmıştır. Bupivakaine ile GON blokajı haftalık bir ay boyunca yapılmıştır. MIDAS, VAS ve atak sayısında azalma çalışmanın sonlanım noktaları olarak alınmış ve GON blokajı etkin bulunmuştur.

Bilateral GON blokajı etkinliğinin unilateral GON blokajı etkinliği ile karşılaştırıldığı Ünal Artık ve ark.'nın çalışmasında GON blokajının etkin olduğu ancak migren frekansı, şiddeti ve başağrısı süresi bakımından iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak bilateral blokajın unilateral blokaja üstün olmadığı tespit edilmiştir.

Gül ve arkadaşları 2,5 mL %0,5 bupivakaine ile saline karşılaştırması yapmışlar ve bupivakaine grubu migrenli gün sayısı ve VAS açısından 2. ve 3. ayda plasebodan üstün bulunmuştur.

İnan ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada sadece GON blokajı ile GON blokajı artı medikal migren profilaksi ilacı alan grubu karşılaştırmışlar, iki grup arasında başağrısı süresi ve atak frekansı açısından gruplar arası fark bulamamışlardır. Sonuç olarak GON blokajı yapılanlarda medikal profilaksi eklemenin yararı olmadığını belirtmişlerdir (3).

Pinero ve ark. migrenli hastalara GON blokajı uygulamış ve 4 sinir (2 büyük oksipital sinir, 2 supraorbital sinir) üzerinde basınç sensitivitesine bakmışlardır. Lokal anestetik ile blokaj ağrılı alana uygulanmıştır. Altmış hastanın %38,3'ü en az 15 gün tam ağrısızlık, %40'ı kısmi cevap göstermiş ve 13 hasta %21,7'si cevap vermemiştir.

Büyük oksipital sinir blokajı tekniği

Farklı GON blokajı teknikleri tanımlanmıştır. En çok uygulanan ve önerilen teknik protuberentia oksipitalis eksterna ile mastoid çıkıntı arasında çizilen hayali çizginin 1/3 medyalinde hassas noktaya, oksipital arter palpasyonunun medyaline yapılmasıdır. Diğer önerilen yöntem protuberentia oksipitalis eksternanın 2 cm laterali ve inferioruna yapılmasıdır. Cuadro ve ark. ise protuberentia oksipitalis eksternanın 3 cm aşağısı ve 1,5 cm laterale yapılmamasını önermektedir.

Sinir blokajında ultrasonografi (USG) kullanılabilir. Palamar ve ark. GON blokajını taşınabilir USG ile oksipital arterin medyaline yapmışlardır. Ultrasonografi kullanılmadığında oksipital arterin palpasyonu alındıktan sonra onun medyaline yapılabilir. İnsülin iğnesi ile (23G) girilip perioste temas edince 1 mm



Bilateral ve unilateral uygulama arasında fark saptanmamıştır.



GON ve GON+ medikal yaklaşım arasında fark saptanmamıştır.



En sık protuberentia oksipitalis eksterna ile mastoid çıkıntı arasında çizilen hayali çizginin 1/3 medyalinde hassas noktaya, oksipital arter palpasyonunun medyaline uygulama yapılmaktadır. USG ile yapılan uygulamalar daha güvenlidir.

geri çekilerek negatif aspirasyon ile kan gelmediği görülünce volüm tek kadrana ya da dört kadrana bölünerek verilebilir ve bastırılarak difüzyonla dağıtılması sağlanmalıdır. Dört kadranlı yapılmasının yan etkisi daha fazla olabilmektedir.

İlaç ve dozajları

Çalışmalarda 0,5-10 mL arasında lokal anestetik volümleri kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda lokal anestetiğe steroid eklenilmiştir. Lokal anestetiklerin etkisi sinir liflerinde geri dönüşümlü sodyum kanalları blokajına bağlıdır. Bunlar demyelinize C lifleri ve miyelinli A delta lifleri üzerine etki ederler. Lidokaine ve bupivakaine GON blokajında en çok kullanılan ajanlardır. Etkileri lokal anestetik etkilerinden daha uzun sürdüğü için modülasyon yaptıkları da ileri sürülmektedir.

Kortikosteroidler proinflamatuvar maddelerin sentezini önledikleri, zarları stabilize ettikleri, nosiseptif C liflerini inhibe ettikleri için ve substantia geletinozoda nosiseptif inputları modüle ettikleri için GON blokajlarında kullanılmıştır. Ashkenazi ve arkadaşları ve Kashipazha ve arkadaşları kortikosteroid eklenmesinin ek avantajını gösterememişlerdir.

Lokal anestetik olarak araştırmacıların çoğunluğu 1,5-2 mL %0,5 bupivakaine kullanmış ve etkinliği gösterilmiştir. Bupivakaine %0,25'nin 2 mL uygulamasının migren profilaksisinde etkin olduğu İnan ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Pinero ve arkadaşları %0,5'lik bupivakaine ile %2'lik mepivakaine karışımını kullanmıştır.

Dilli ve arkadaşları %0,5 lidokaine 0,25 mL ile %0,5 bupivakaine 2,5 mL ve metilprednisolone karşılaştırması yapmış iki grup arasında fark bulamamıştır.

Bilateral veya unilateral blokaj

Palamar ve ark. GON blokajının sadece enjekte edilen alanda etkili olduğunu bulmuştur. Ünal Artık ve arkadaşları bilateral uygulama ile unilateral uygulama arasında VAS ve baş ağrılı gün sayısı açısından fark olmadığını bulmuşlardır. Bu nedenle tek taraflı blokaj önerilebilir. Yan etki olasılığında azaltılabilir.

Etkinliği önceden gösteren belirtiçler

Afridi ve ark. GON blokajı yaptığı 31 migrenli hastasından 20'sinde triptan ya da analjezik aşırı kullanımı tespit etmiş ve blokajlara yanıt verdiklerini bulmuşlar. Ancak ilaç aşırı kullanımı ile blokaja yanıt arasında ilişki ileri sürememişlerdir.

Dilli ve arkadaşları triptan ve opioid kullanımının GON blokajına cevabı değiştirmediklerini bulmuştur. Büyük oksipital sinir trasesinde duyarlılık ile GON blokaj cevabı arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar vardır. Kashipazha ve ark. GON



GON Blokajında kortikosteroid kullanımı tartışmalıdır.

duyarlılığının ağrı frekansı, analjezik kullanımı ve ağrı şiddetini etkilemediğini bulmuştur.

Cuadrado ve ark. GON duyarlılığı olanların %50 daha az cevap verdiğini ileri sürmüştür.

Medikal profilaktif ajan alan ve almayan GON blokajı yapılan hastalarda araştırma yapan İnan ve arkadaşları gruplar arasında fark bulamamış ve GON blokajı alanlara medikal profilaksinin eklenmesine gerek olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Pinero ve ark. büyük oksipital sinir ve supraoksipital sinir çıkış noktalarında basıya duyarlılık gösteren hastaların blokaja yanıt veren ve yanıt vermeyenlerini yaş, hastalık süresi, geçen ayda ağrı sıklığı, geçen ayda aldığı ilaçlar, cinsiyet ve kullandığı medikal profilaksi açısından karşılaştırmış ve GON blokaja cevap yatkınlığı gösteren öncül belirteç bulamamıştır.

Tek veya tekrarlayıcı blokaj

Takmaz ve ark. tekrarlayıcı GON blokajı etkinliğini araştırmıştır. Haftalık GON blokajını 3 kez uygulamışlar yanıtı göre artırmışlar maksimum 5 kere yapmışlar. Sonuçta migren frekansı 6 aylık sürede anlamlı azalmıştır. İnan ve arkadaşları, Ünal Artık ve arkadaşları haftada bir kez 4 kere sonra ayda bir GON blokajı yapılmış. Başağrısı frekans, süresi ve şiddetinde azalma tespit etmişlerdir.

Ökmen ve arkadaşları da bir ay boyunca haftalık GON blokajları yapmışlar etkinliğin 6 ay boyunca devam ettiğini bulmuşlardır. Gül ve arkadaşları da bir ay boyunca haftada bir blokaj yapmışlar 3 ay izlemişlerdir. İyiliğin 2. ve 3. ayda da devam ettiğini bulmuşlardır.

Pinero ve ark. hastanın cevabına göre tekrarlayıcı GON blokajları yapmışlardır. Başlangıçta cevap vermeyen 13 hastadan 3 tanesi daha sonraki tekrarlarında yanıt vermiştir. Dilli ve ark.'nın çalışmasında sadece bir blokaj yapılmış ve sonuçta etki gösterilememiştir. Bu çalışmalar göstermektedir ki tekrarlayıcı bloklar tek bloktan daha etkilidir. Blokların ne kadar süre haftalık ya da aylık yapılacağına ilerdeki çalışmalar ışık tutacaktır.

GON blokajının yan etkileri ve komplikasyonları

Komplikasyon ve yan etkiler olarak enjeksiyon yeri enfeksiyonu, hematoma, vertigo, bulantı, nadiren kardiyak aritmi, epilepsi nöbeti, solunum baskılanması lokal anestetikçe hipersensitivite reaksiyonu sayılabilir. Steroid ilişkili yan etki olarak Cushing sendromu, enjeksiyon yerinde fokal alopesi ve kutanöz atrofi söylenebilir. İlave olarak GON blokajı kraniyal defekti olanlarda, enjeksiyon yeri enfeksiyonu olanlarda ve lokal anestetiklere alerjisi olanlarda yapılmamalıdır.



Tekrarlayıcı blokajların migren frekans, süre ve şiddetini azalttığı saptanmıştır.

Dilli ve ark. plasebo ve GON blokajı grubunu karşılaştırdığında yan etki açısından gruplar arasında fark bulamamıştır.

Bu bulgular GON blokajının güvenli olduğunu göstermektedir, işlem öncesi yazılı onam alınması, ilk yardım olanaklarının hazır bulundurulması, enjeksiyon öncesi negatif aspirasyon yapılarak damarda olunmadığı tespit edilmeli, dört kadrana yayma yerine tek kadrana yapılması tercih edilmeli ve blokaj sonrası hasta 30 dakika gönderilmemeli gözlenmeli ve blokaj sahasında hipoestezi ve parestezinin oluşup oluşmadığı blokajın etkinliği açısından araştırılmalıdır.

Sonuç

Migrende özellikle kronik migrende lokal anestetikler ile GON blokajı yararlı tedavi seçeneklerden birisi olabilir. Protuberentia oksipitalis eksterna ile mastoid arasında çizilen hayali hattın 1/3 medyalinde oksipital arterin palpasyonundan sonra onun medyaline 23G insülin enjektörü ile 1,5 mL %0,5 bupivakaine ve 1 mL saline karışımı perioste kadar iğne itildikten sonra 1 mm geri çekilerek negatif aspirasyon ile damar da olmadığı tespit edildikten sonra tek kadranda yapılabilir. Yapıldıktan sonra oluşan deri altı volüm bası ile difüzyona uğrayacaktır. Hamilelerde lidokain tercih edilmelidir. Krotikosteroidlerin eklenmesinin yararı gösterilememiştir. Tek taraflı blokaj yeterlidir. İki taraflı blokajın ek katkısı gösterilememiştir. Başlangıçta haftalık 4 kez sonra aylık yapılması etkinliği artırmaktadır. Etkinliği önceden gösteren belirteç bulunamamıştır. Enjeksiyon sonrası blokajın etkinliği araştırılmalı hipoestezi ya da parestezi bulunmaz ise tekrarlanmalıdır. Sinirde anatomik varyasyon olabilir. Bu durumlarda USG eşliğinde yapılması önerilir. Güvenli bir yöntem olsa da yazılı onam alınması ve acil resüsitasyon olanağı her zaman hazır olmalıdır. Hastaya ve hastalığın seyrine göre blokajları uyarlamak gerekebilir.

Migrende büyük oksipital sinir dışında blokaj uygulanan diğer periferik sinirler

1. Küçük oksipital sinir

- Servikal sinirin dalı
- Sternokleidomastoid posterior boyunca ilerler
- Aurikuler sinir arkasındaki bölgede sonlanır
- Enjeksiyon volümü: 1-2 mL

2. Aurikulotemporal sinir

- Parotis bezinin üstünde ve temporomadibuler bileşkenin arkasında
- Temporomandibuler bileşke sensöryel inervasyonu

3. Supraorbital sinir

- Supraorbital aralıkta seyreder
 - Enjeksiyon volümü: 0,2-1 mL
4. Supratrochlear sinir
- Frontal sinirin terminal dalı
 - Supraorbital sinirin medyalinde
 - Enjeksiyon volümü: 0,2-1 mL
5. İnfraorbital sinir
6. Mental sinir
7. Sphenoplatin ganglion

Büyük oksipital sinir blokajı dışında diğer periferik sinir blokajlarının migrende etkinliğini gösteren çalışma yoktur. Olgu bildirimleri şeklinde olan çalışmalar **Tablo 1'**de özetlenmiştir.

Tablo 1. Periferik sinir blokajı uygulanan başağrısı tipleri

Başağrısı

Primer başağrısı	Sinir blokajı
Migren	GON, STN, SON
Küme başağrısı	GON
Kronik günlük başağrısı	GON
Hemikrania continua	GON, SON
Yeni günlük süregelen başağrısı	GON
Sekonder başağrısı	
Servikojenik başağrısı	GON, LON, SON
Post-travmatik başağrısı	GON
Post-dural ponksiyon başağrısı	GON, LON
Kraniyal nevraljiler	
Supraorbital nevralsi	SON
Aurikulotemporal nevralsi	ATN

ATN: Auriculotemporal nerve, GON: Great occipital nerve, LON: Lesser occipital nerve, SON: Supraorbital nerve, STN: Supratrochlear nerve

Ne zaman uygulanabilir?

- Palpasyonla ağrılı sinir,
- Büyük oksipital sinir blokajına yanıtız olgular,
- İlaç yan etkileri,
- Komorbid hastalıklar,
- Hızlı etkinin hedeflendiği olgular.

Botulinum toksin enjeksiyonu

- Olası etki mekanizması: Periferik trigeminal duysal sinir terminallerinden substans P, glutamat A, CGRP inhibisyonu
- Endikasyon: Kronik migren
- Uygulama yeri ve dozu: Frontal, temporal, oksipital ve servikal bölgeler, 31 nokta, her noktaya 5 ünite (toplam 155 ünite), 3 ay aralıklarla
- Etkisini değerlendirmek için en az 2 kez uygulanmalıdır
- Bir yılın sonunda ağrı sıklığı ve şiddetinde azalma gözlenen hastalarda uygulama süreleri uzatılabilir
- Yan etki: Boyun ağrısı, kas güçsüzlüğü, göz kapağında düşüklük

Migrende nörostimülasyon

Her ne kadar migren tedavisinde farmakolojik tedaviler ilk seçenek olsa da yan etkiler, ilaç etkileşimleri, komorbid durumlar ve dirençli olgular nedeniyle bazı hastalarda medikal tedaviye yeterli düzeyde yanıt alınamaz. Özellikle son yıllarda gelişen teknolojiyle birlikte migren tedavisinde nörostimülasyon giderek önem kazanmaktadır.

1. Non-invazif nörostimülasyon

- a. Supraorbital transkutanöz stimülasyon (STS)
- b. Transkraniyal magnetik stimülasyon
- c. Non-invazif vagal sinir stimülasyonu
- d. Transkraniyal doğru akım uyarımı

2. İnvazif nörostimülasyon

- a. Oksipital sinir stimülasyonu (ONS)
- b. İmplant VNS

Kronik migrende nörostimülasyon tedavileri ile ilgili çalışmalar **Tablo 3**'te özetlenmiştir.

Tablo 2. Periferik sinir blokajı uygulanırken dikkat edilmesi gereken durumlar

Hasta grubu	Yan etkiler	Yapılması gerekenler
Lokal anestezi alerjisi olanlar	Alerjik reaksiyon	Sadece steroid kullan
Yaşlı	Hipotansiyon	Düşük doz anestetik
	Hipertansiyon	Sınırlı sayıda sinir blokajı
Gebelik	Teratojenite	Steroidsiz uygulama
Bilinen vazovagal atak	Vazovagal reaksiyon	Supin pozisyonda uygula
Bilinen senkop atak	Presenkop veya senkop	Bupivakain tercih edilebilir, işlem sonrası mutlaka istirahat
Açık kemik defekti	Anestetik maddenin intrakraniyal difüzyonu	Kontrendike
Kraniyotomi		
Antikoagülan tedavi	Hematom	Komşu arterlere dikkat edilmeli (oksipital, temporal), 5-10 dakika kompresyon
Antiagregan tedavi		
Kozmetik	Alopezi, kutanöz atrofi	Steroid dozu azaltılmalı

Supraorbital transkutanöz stimülasyon



- Periferik ve santral etki (ONS ile aynı)
- Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da kronik migrende onaylı ilk STS cihazı: Cephaly®
- Üç ay süre ile günde 20 dakika uygulama sonucu ağrılı gün sayısında istatistiksel olarak azalma gözlenmiştir
- Yan etkiler: Cihaz bölgesinde elektrik akımını takiben parestezi, uyku düzeninde değişiklikler, deri reaksiyonları

Transkraniyal manyetik stimülasyon



- Nöral dokuda depolarizasyona yol açarak etki ettiği düşünülür
- Oksipital bölgeye tekrarlayıcı veya tek pulse olarak uygulanabilir
- Kronik migrende etkinliği ile ilgili henüz yeterli veri bulunmamaktadır
- FDA tarafından auralı migrenin akut tedavisinde onaylanmıştır
- Yan etki profili plasebo ile benzerdir

Tablo 3. Kronik migrende nörostimülasyon çalışmaları

Nörostimülasyon tekniği	Yazar, yıl	Katılımcı sayısı	Sonuçlar
ONS	Saper ve ark. 2011	110	Üç aylık dönemde başağrılı gün sayısında anlamlı değişiklik yok
	Silberstein ve ark. 2012	132	Ortalama görsel analog skalada anlamlı değişiklik yok, başağrılı gün sayısında anlamlı derecede azalma
	Lipton ve ark. 2009	125	Migrenli gün sayısında azalma yok, ilaç aşım kullanımı olan alt grupta ilaç kullanımında azalma var
	Dodick ve ark. 2015	154	Baş ağrılı gün sayısında azalma, MIDAS skorunda anlamlı derecede düşme, hayat kalitesinde düzelme
STS	Schoenen ve ark. 2013	67	Ortalama migrenli gün sayısında anlamlı derecede azalma
nVNS	Silberstein ve ark. 2012	59	Baş ağrılı gün sayısında anlamlı değişiklik yok
tDCS	DaSilva ve ark. 2012	13	Ortalama görsel analog skalada baş ağrısı şiddetinde azalma ve migren epizodları arasındaki sürenin uzaması

Non-invazif vagal sinir stimülasyonu

- Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte nükleus trigeminalis caudalis'den glutamat salınımını inhibe ettiği düşünülmektedir
- FDA tarafından epizodik küme tedavisinde onaylanmıştır
- Yan etki profili plasebo ile benzerdir

Transkraniyal doğru akım uyarımı

- Kortikal nöronlarda istirahat membran potansiyelini düzenleyerek etki eder
- İki farklı modalitesi vardır
 - Katodal: Kortikal eksitabiliteyi azaltır
 - Anodal: Kortikal eksitabiliteyi artırır
- Henüz migrende etkinliği gösterilmemiştir

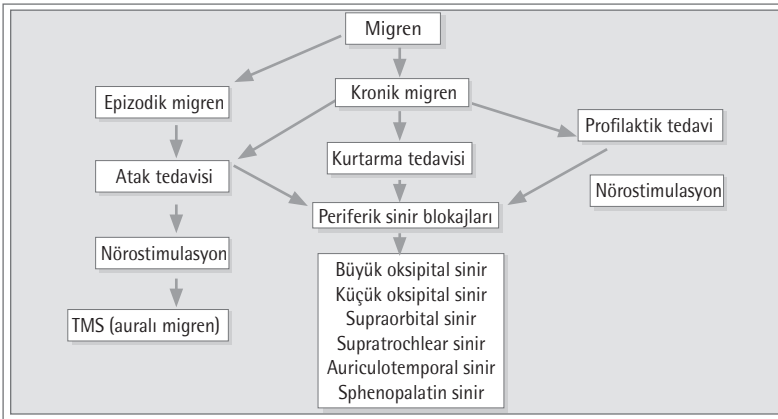
Oksipital sinir stimülasyonu

- Periferik ve santral etki
 - Periferik: C ve AD liflerinde nosiseptif aktivitenin inhibisyonu
 - Santral: Ağrılı ile ilişkili beyin bölgelerinde aktivasyonun azalması
- Dört randomize kontrollü çalışma
 - Çalışmalar arasında yanıtlar açısından belirgin farklılıklar
 - Bir çalışmada ilaç aşırı kullanımında azalma
- Yan etkiler: Cihazın yer değiştirmesi, infeksiyonlar, implantasyonda başarısızlık

Sphenopalatin ganglion stimülasyonu

- SPG, postganglionik sempatik lifler, pre ve postganglionik parasempatik lifler arasında sinapslar ve baş ve boyun bölgesinin somatosensöryel liflerini içerir. Ağrı üzerindeki etkisini bu yolları etkileyerek gösterdiği düşünülür.
- Trigeminal otonomik sefaljilerde etkinliği gösterilmiştir.
- Epizodik ve kronik migrende etkinliği ile ilgili henüz yeterli veri bulunmamaktadır (Algoritma 1).

Algoritma 1. Migrende girişimsel tedavi algoritması



VNS: Vagal nerve stimulation, TMS: Transcranial nerve stimulation, ONS: Occipital nerve stimulation, STS: Supraorbital nerve stimulation, SPG: Sphenopalatine ganglion, tDCT: Transcranial direct current stimulation

Kaynaklar

1. Hadden S. Neuralgic headache and facial pain. *Arch Neurol Psychiatr* 1940;43:405-408.
2. Caputi CA and Firetto V. Therapeutic blockade of greater occipital and supraorbital nerves in migraine patients. *Headache* 1997;37:174-179.
3. Takmaz SA, Inan N, Uçler S, Yazar MA, Inan L, Başar H. Greater occipital nerve block in migraine headache: preliminary results of 10 patients. *Agri* 2008;20:47-50.
4. Ashkenazi A, Matro R, Shaw JW, Abbas MA, Silberstein SD. Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: a randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:415-417. Epub 2007 Aug 6.
5. Kashipazha D, Nakhostin-Mortazavi A, Mohammadianinejad SE, Bahadoram M, Zandifar S, Tarahomi S. Preventive effect of greater occipital nerve block on severity and frequency of migraine headache. *Glob J Health Sci* 2014;6:209-213. doi: 10.5539/gjhs.v6n6p209.
6. Dilli E, Halker R, Vargas, et al. Occipital nerve block for the short-term preventive treatment of migraine: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2015;35:959-968. doi: 10.1177/0333102414561872. Epub 2014 Dec 12.
7. Inan LE, Inan N, Karadaş Ö, et al. Greater occipital nerve blockade for the treatment of chronic migraine: a randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand* 2015;132:270-277.
8. Palamar D, Uluduz D, Saip S, Erden G, Unalan H, Akarim U. Ultrasound-guided greater occipital nerve block: an efficient technique in chronic refractory migraine without aura? *Pain Physician* 2015;18:153-162.
9. Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, Navarro P, et al. Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine: A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2017;37:864-872. doi: 10.1177/0333102416655159. Epub 2016 Jun 12.
10. Okmen K, Dagistan Y, Dagistan E, Kaplan N, Cancan E. Efficacy of the greater occipital nerve block in recurrent migraine type headaches. *Neurol Neurochir Pol* 2016;50:151-154. doi: 10.1016/j.pjnns.2016.01.015. Epub 2016 Feb 6.
11. Ünal-Artık HA, Inan LE, Ataç-Uçar C, Yoldaş TK. Do bilateral and unilateral greater occipital nerve block effectiveness differ in chronic migraine patients? *Neurol Sci* 2017;38:949-954. doi: 10.1007/s10072-017-2861-5. Epub 2017 Feb 28.
12. Gul HL, Ozon AO, Karadas O, Koc G, Inan LE. The efficacy of greater occipital nerve blockade in chronic migraine: A placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand* 2017;136:138-144. doi: 10.1111/ane.12716. Epub 2016 Dec 2.
13. Inan N, Inan LE, Coşkun Ö, Tunç T, İlhan M. Effectiveness of Greater Occipital Nerve Blocks in Migraine Prophylaxis. *Noro Psikiyatı Ars* 2016;53:45-48. doi: 10.5152/npa.2015.10003. Epub 2016 M
14. Ruiz Piñero M, Mulero Carrillo P, Pedraza Hueso MI, de la Cruz Rodríguez C, López Mesonero L, Guerrero Peral AL. Pericranial nerve blockade as a preventive treatment for migraine: Experience in 60 patients. *Neurologia* 2016;31:445-451. doi: 10.1016/j.nrl.2014.10.001. Epub 2014 Dec 24.
15. Afridi SK, Shields KG, Bhola R, Goadsby PJ. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes – Prolonged effects from a single injection. *Pain* 2006;122:126-129. Epub 2006 Mar 9.
16. Blumfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, et al. Expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches—a narrative review. *Headache* 2013;53:437-446. doi: 10.1111/head.12053. Epub 2013 Feb 13.

17. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793-803. doi: 10.1177/0333102410364676. Epub 2010 Mar 17.
18. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793-803. doi: 10.1177/0333102410364676. Epub 2010 Mar 17.
19. Cho SJ, Song TJ, Chu MK. Treatment Update of Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21:26.
20. Magis D, Sava S, d'Elia TS, Baschi R, Schoenen J. Safety and patients' satisfaction of transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) with the Cefaly® device in headache treatment: a survey of 2,313 headache sufferers in the general population. *J Headache Pain*. 2013;14:95. doi: 10.1186/1129-2377-14-95.
21. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, doubleblind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:373-380. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70054-5. Epub 2010 Mar 4.
22. United States Food and Drug Administration. FDA allows marketing of first device to relieve migraine headache pain. 2013. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm378608.htm>. Accessed 7 Dec 2016.
23. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, et al. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: the EVENT study. *Neurology* 2016;87:529-538.
24. DaSilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, et al. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache* 2012;52:1283-1295.
25. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 2011;31:271-285.

A. MİGREN

MİGREN TEDAVİSİNDE NÖROMODÜLASYON VE TARTIŞMALI TEDAVİLER

Özlem Mercan*, Derya Uludüz*



Dirençli başağrılarında girişimsel yöntemler içerisinde son yıllarda nörostimülasyon yöntemi öne çıkmıştır. Bu olgular periferik ya da santral nörostimülasyon yöntemlerinden fayda görebilirler.



Non-invaziv ve invaziv stimülasyon teknikleri uygulanmaktadır. Mevcut tedavi yöntemlerini kullanmak istemeyen ya da kullanamayan dirençli başağrısı hastalarında alternatif tedavi yöntemleri olarak akla gelmelidir.



Non-invaziv nörostimülasyon cihazları atak ve profilaktik tedavide denenmeye devam etmektedir. Supraorbital sinir stimülasyon cihazının etkinliği kanıtlanmamıştır.

Migren başağrılarının tedavisinde ana hedef atakları önlemek, hastanın özürüllük yaratan durumunu ortadan kaldırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Başağrısı hastalarının tedavisinde multidisipliner yaklaşım esastır. Hastaların birçoğu medikal tedaviler, yaşam şekli değişikliği ve davranışçı tedavi yöntemlerinden yarar görmekte iken, bu tedavi modalitelerinden fayda görmeyen hastalar dirençli grubu oluşturmaktadır. Dirençli başağrıları olan hastalar olasılıkla en yoğun dizabileyi yaşayan, günlük yaşam aktiviteleri en çok etkilenen grubu oluşturmaktadır. Medikal tedavilere cevap alınamayan dirençli başağrılarında son yıllarda girişimsel yöntemler arasında nörostimülasyon yöntemleri de ön plana çıkmaktadır.

Tedaviye dirençli kronik başağrıları olan olgular periferik veya santral nörostimülasyon uygulamalarından fayda görebilirler. Elektriksel stimülasyon uzun yıllardır çeşitli ağırlı sendromlarda araştırılan bir tedavi yöntemidir. Başağrılarında kullanılan halen piyasada bulunan non-invaziv cihazlar supraorbital ve vagus sinirlerini (elektriksel stimülasyon) ve korteksi hedef almaktadır. Mevcut invaziv stimülasyon teknikleri ise oksipital sinirleri ve sfenopalatin ganglion (SPG-periferik hedefler) ve ventral tegmental alanı hedef almaktadır. Nörostimülasyon tedavi seçenekleri mevcut tedavileri kullanmak istemeyen, çeşitli sebeplerle kullanamayan (komorbidite, ilaç kullanımı, gebelik vb.) veya dirençli hastalarda alternatif bir seçenek olarak akılda tutulabilir.

Non-invaziv nörostimülasyon cihazları

Bu cihaz transkutanöz supraorbital sinir stimülasyonu için üretilmiştir. Başa bant şeklinde bağlanan ve belirli frekanslarda elektriksel stimülasyon sağlayan cihaz, başağrıların tedavisinde denenmektedir. Cihazın migren atak ve profilaktik kullanım ile ilgili pilot çalışmaları mevcuttur, ancak etkinliği halen kanıtlanmış düzeyde değildir. Vagus sinir stimülasyonu ve gammakore cihazı manuel kullanım ile vagus sinir stimülasyonu yapmaktadır ve küme başağrısı tedavisi

* Uzm. Dr., Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

için üretilmiştir. Çok yakın bir zamanda yapılmış 243 olgunun dahil edildiği PRESTO çalışmasında migren olgularında anlamlı tedavi yanıtları elde edilmesi üzerine 2018 yılında migren olgularında atak ve profilaktik kullanım için FDA tarafından onay almıştır. Transkraniyal manyetik stimülasyon ve 'springTMS' cihazı serebral kortekse kısa süreli tek manyetik uyarılar göndermektedir. Bunun kortekste elektriksel alanları etkileyerek, nörotransmitter salınımını etkileyebileceği öne sürülmektedir. Migren akut atak ve profilaksisinde etkili olabileceği bildirilmektedir ancak henüz yaygın kullanımda değildir.



Vagus sinir stimülasyon cihazı migren atak ve profilaksisinde FDA onayı almıştır.

İnvaziv oksipital sinir stimülasyonu

Oksipital sinirler trigeminovasküler komplekste trigeminal ve servikal afferentler ile ilişkisi nedeni ile ağrı tedavisinde hedef olarak seçilmektedir. Oksipital sinir stimülasyonu elektrodların subkütan olarak oksipital bölgeye yerleştirildiği yöntemdir. Cihaza bağlı olarak oksipital bölgede paresteziler bulunabilir ancak stimülasyon parametreleri düzenlenerek bu yan etki ortadan kaldırılabilir. Oksipital sinir stimülasyonu (OSS) yaygın kullanımda değildir, sadece bu alanda özelleşmiş, başağrısı kliniklerinde, seçilmiş olgularda uygulanabilmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda dirençli kronik migren ve kronik küme başağrısı hastalarında yaklaşık %50 üzerinde olumlu yanıt bildirilmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda kronik migrende OSS uygulanan hastaların uzun dönemde de tedaviye anlamlı ölçüde yanıt verdiklerini bildirilmiştir.



İnvaziv oksipital sinir stimülasyonu özelleşmiş başağrısı kliniklerinde seçilmiş olgularda uygulanmaktadır. Dirençli küme ve migren başağrılı olgularda %50 olumlu etki saptanmıştır.

SPG stimülasyonu ve SPG mikrostimulatörü

SPG pterigopalatin fossada bulunan sempatik ve parasempatik nöronlar içeren ekstrakraniyal bir oluşumdur. Kronik küme başağrısı patofizyolojisinde önemli rolü olduğu bilinen trigeminovasküler sistemin, superior salivator nükleus, ve posterior hipotalamus ile bağlantıları bulunmaktadır. Stimülatör cihazı; minimal invaziv ağız içi cerrahi ile pterigopalatin fossaya yerleştirilen minyatür nörostimulatördür ve bir bataryası bulunmaktadır. Hasta cihazı kumanda ile kontrol etmektedir. Ancak invaziv işlem olması nedeniyle henüz rutin kullanımda değildir.



Pterigopalatin fossaya yerleştirilen minyatür nörostimulatör ve bataryadan oluşan cihaz rutin kullanılmamaktadır.

Derin beyin stimülasyonu (ventral tegmentum/posterior hipotalamik bölge-DBS)

Fonksiyonel nöro görüntüleme çalışmaları ile küme başağrısı atakları esnasında posterior hipotalamik bölge aktivasyonu belirlenmiştir. Bu bölgenin stimülasyonu ağrı matriksinde kan akışını hızlandırmaktadır. Stereotaktik görüntüleme rehberliğinde, bir elektrot ipsilateral ventral tegmental alana yerleştirilmekte, cihaz programlanarak tüm zamanlarda aktif kalmaktadır. Şu



DBS kronik kümede uygulanmış %66 yanıt alınmıştır.

ana kadar uygulamanın yapıldığı 60'dan fazla kronik küme başağrısı hastasında ortalama yanıt oranı %66 olarak hesaplanmıştır. Primer başağrılarına DBS sadece bilinen diğer tüm tedavi modalitelerine yanıtsız, beyin anatomisi normal hastalar için kullanılması önerilmektedir. İmplantasyon deneyimli bir merkezde psikologları da içeren multidisipliner bir ekiple değerlendirme sonrası yapılmalıdır.

Migrende cerrahi yaklaşım



Dirençli kronik migren olgularında öne sürülmekte ancak kanıta dayalı tıp açısından güvenilirliği netlik kazanmamıştır.

Son yıllarda özellikle kronik dirençli migren olgularında kullanıldığı öne sürülen ve migrenin cerrahi tedavisi olarak bildirilen trigeminal sinir dallarına yönelik kraniyal mikrovasküler endoskopik dekompresyon yönteminin bugüne kadar kanıta dayalı tıp açısından geçerliliği ve güvenilirliği netlik kazanmamıştır. Cerrahi girişimler supraorbital ve supratroklear sinir, zigomatikotemporal sinir, auriculotemporal sinir, büyük oksipital sinir ve nazoseptal tetik noktaya yöneliktir. Supraorbital ve supratroklear sinire yönelik girişimler frontal bölgede bu sinirleri dekomprese etme veya bölgedeki kasları tam veya kısmi olarak rezeke etmeye dayanır. Supraorbital arterin çıkarılması veya periost rezeksiyonu da bu bölgedeki uygulamalardandır. Zigomatikotemporal sinire yönelik girişimler segmental çıkarılması ya da dekomprese edilmesi şeklindedir. Oksipital sinir bazen tek başına rezeke edilmekte, bazen semispinalis capitis kası ve oblik capitis inferior kası parsiyel rezeke edilmekte, bazen de oksipital arter ligasyonu ile birlikte yapılmaktadır. Tüm bu cerrahi yöntemler potansiyel geri dönüşümsüz komplikasyonlara yol açabilir. Cerrahi sonrası ağrıların dirençli hale gelmesi ve cerrahi uygulanan sinirde daha sonra gelişen nöropatik ağrı sık başvuru sebeplerindendir. Ağrılar direnç kazandığında, migren sebebiyle yaşam kalitesi etkilenmiş olan hasta için daha zor bir sürece girilmiş olur.

Ulusal ve uluslararası düzeyde bu yöntem kronik migren olgularının tedavisinde kabul edilerek uygulanan yöntemler arasında yer almamaktadır. Cerrahi uygulama tekniklerinin hiçbirinin tedavi kılavuzlarında yeri yoktur.

Akupunktur



Atak tedavisinde etkili olabilir. Ancak profilakside etkili olduğunu gösteren veri bulunmamaktadır. Etkin tedavilere alternatif değildir.

Akupunktur, ağrı üzerine ampirik etkileri olan eski bir uygulamadır. Geleneksel Çin akupunkturunun tarihi milattan önceye dayanmaktadır. Vücuttaki belirli noktalara iğne batırılarak gerçekleştirilir. Analjezik etkisi kapı kontrol teorisi ve endorfin sekresyon teorisi ile açıklanmaktadır. Akupunktur noktasının uyarılması sonucu analjezinin meydana gelmesi, dorsal periakvaduktal gri bölgede ve beyin sapı retiküler formasyonunda nöral aktivitenin inhibe olmasına bağlanmış ve analjezinin, hipofizin çıkarılması ve üçüncü ventrikül içine beta endorfin uygulanmasıyla etkisini kaybettiği gözlenmiştir. Migrende bu ve benzeri yollarla atak esnasında ağrıyı azaltması mümkün olabilir, ancak etkinliği kesin olarak kanıtlanmış tedavilere alternatif olarak değerlendirilmemelidir.

Akupunktur tedavi yöntemi migren olgularında atak tedavisi sırasında analjezik etki gösterebilir ve kullanılabilir, ancak profilaktik tedavide faydalı olduğu yönünde çalışmalar çoğunlukla istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Kuru iğne (İntramusküler stimülasyon)

Kuru iğne tekniği akupunktura benzetilse de farklı bir yöntemdir. Benzetilmesinin sebebi ise intramusküler stimülasyon (IMS) esnasında akupunktur iğnelerinin kullanılıyor olmasıdır. Akupunktur için vücutta belirli noktalar olup buralara uygulama yapılırken IMS'de muayene sonucu saptanan tetik noktalara iğne batırılır. Kuru iğnenin etkinliği birçok kas-iskelet sistemi hastalıklarında kanıtlanmış olsa da migrende faydalı olduğu gösterilmemiştir. Migren olgularında tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir.



Migrende tedavi seçeneği değildir.

Tetik nokta enjeksiyonu (Trigger point injections): Tetik noktalar nöromusküler bileşkede asetilkolinin aşırı salınmasına yol açan motor son plakların anormal depolarizasyonunun bir sonucu olarak oluşur. Uzun süre kontrakte kaslar kasta kısalmaya, hipoksi ve metabolit birikimine yol açar. Aktif tetik noktalarda substance P, CGRP ve bradikinin gibi aljezik proinflatuvar moleküller saptanmıştır. Trapezius, splenius capitis, levator scapula, temporal, ve sternokleidomastoid kaslar tetik noktaların en sık görüldüğü kaslardır. Bu kaslardaki tetik noktalar nedeniyle baş, boyun ve yüzde ağrıya prezente miyofasiyal ağrı sendromu ortaya çıkabilir. Trigger point injections için lokal anestezikler, kortikosteroid veya botulinium toksin kullanılabilir. İşlem için kontrendikasyonlar; lokal veya sistemik bir enfeksiyon, enjeksiyon bölgesinin çevresinde açık bir yara veya alerjik reaksiyonların öyküsü olarak listelenebilir.



Migrende tetik nokta saptanmış ise tetik noktalara enjeksiyon önerilmektedir.

Primer başağrıları ve miyofasiyal ağrı birlikteliği sık görülmekte ve bu tetik noktalara uygulanan enjeksiyonlar ağrıyı belirgin azaltmaktadır. Migren hastalarında da çeşitli çalışmalarda tetik nokta varlığı ve bu noktalara uygulanan enjeksiyonların ağrı sıklığı ve şiddetinde azalma sağladığını göstermiştir. Bu yüzden migren hastası muayene edildiğinde başağrılarına ek olarak saptanan tetik noktalara enjeksiyon yapılması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol* 2012;11:708-719. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70139-4.
2. Riederer F, Penning S, Schoenen J. Transcutaneous Supraorbital nerve stimulation (t-SNS) with the Cefaly® device for migraine prevention: a review of the available data. *Pain Ther* 2015. [Epub ahead of print]
3. Tassorelli C, Grazi L, De Tommaso M, et al. Randomized Controlled Study of Non-invasive Vagus Nerve Stimulation (nVNS) for the Acute Treatment of Migraine: The PRESTO Trial (S43.005) *Neurology* 2018;10:90.

4. Caipa, A., M. Alomar, and S. Bashir, TMS as tool to investigate the effect of pharmacological medications on cortical plasticity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:844-852. doi: 10.26355/eurrev_201802_14321.
5. Dodick DW, Silberstein SD, Reed KL, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2015;35:344-358. doi: 10.1177/0333102414543331. Epub 2014 Jul 30.
6. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ; ONSTIM Investigators. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 2011;31:271-285. doi: 10.1177/0333102410381142. Epub 2010 Sep 22.
7. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 2001;345:1428-1429.
8. Dirnberger F, Becker K. Surgical treatment of migraine headaches by corrugator muscle resection. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:652-659.
9. Takeshige C, Nakamura A, Asamoto S, Arai T. Positive feedback action of pituitary beta endorphin on acupuncture analgesia afferent pathway. *Brain Res Bull* 1992;27:37-44.
10. Zhao L, Liu J, Zhang F, et al. Effects of long-term acupuncture treatment on resting-state brain activity in migraine patients: a randomized controlled trial on active acupoints and inactive acupoints. *PLoS One*. 2014;9:e99538. doi: 10.1371/journal.pone.0099538. eCollection 2014.
11. Jafri MS. Mechanisms of myofascial pain. *Int Sch Res Notices* 2014;2014. pii: 523924.
12. Shah JP, Danoff JV, Desai MJ, et al. "Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:16-23. doi: 10.1016/j.apmr.2007.10.018.

A. MİGREN

MİGREN TEDAVİSİNDE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Başak Karakurum Göksel*

Migrende farmakolojik tedavi yöntemlerini uygularken ilaç etkileşimlerine dikkat etmek gerekmektedir. Bunun sonucunda ilaçların etkisizliği, yan etkileri ve beraber kullanımlarındaki sakıncalar azalır.

İlaç etkileşimlerinin ana mekanizması sitokrom p450 (CYP) sistemi üzerinden olmaktadır. CYP izoenzimlerinin büyük kısmı karaciğerde metabolize olur. İlaç metabolizmasından CYP1, CYP2 ve CYP3 (CYP450 alt grupları) enzimleri sorumludur. Migren tedavisinde kullanılan ilaçların büyük kısmı CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4 enzimleri ile metabolize olur.

CYP izoenzim indikatörü ilaçlar CYP aktivitesini arttırırken, CYP izoenzim inhibitörü ilaçlar CYP aktivitesini azaltır. İnhibitör ve substrat olan ilaçlar beraber kullanılırsa CYP substratı olan ilaç temizlenemez, yan etkisi ve toksisitesi artar.

Bu yazıda migrenin atak ve koruyucu tedavisinde kullanılan ilaçlarının etkileşimleri üzerinde durulacaktır.

Sık kullanılan atak tedavileri

- A. Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar
- B. Triptanlar
- C. Ergo deriveleri
- D. Antiemetikler

A. Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ)

1. Siklooksijenaz inhibitörü olan bu ilaçlar prostaglandinle uyarılan vazodilatasyonu önleyerek böbreklere gelen kan akımını azaltır ve nefrotoksiktir. Diğer nefrotoksik ilaçlarla kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Özellikle kronik NSAİİ kullananlarda ve yaşlılarda diüretikler kullanılacağı zaman volüm kaybı artacağından dikkatli olunmalıdır (Tablo 1).



Migrende ilaç etkileşimi tedaviye cevapta önemli ve göz ardı edilemez bir parametredir. Ana mekanizma sitokrom p450 sistemi üzerinden gerçekleşmektedir.

* Prof. Dr. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi

2. NSAİİ prostaglandin ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek kanama riskini arttırmaktadır. Antikoagülanlarla kullanımlarında uluslararası normalleştirme oranı monitorizasyonu yapılmalıdır (Tablo 1).

3. NSAİİ renal renin sekresyonunu azaltır, anjiyotensin-II ile indükte olan aldosteron sekresyonunda düşmeye yol açarak potasyum atılımını azaltır. Bunun sonucunda hiperkalemi riski artar. **Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ)** ve/veya **anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)** ile kullanımlarında (özellikle yaşlı hastalarda ve kronik kullanımlarda) potasyum düzeyi takibi yapılmalıdır (Tablo 1).

4. Serotonin geri alım inhibitörleri platelet agregasyonunu ve kanama zamanını uzatır. NSAİİ ile kronik kullanımlarında kanama riski açısından dikkatli olmalıdır (Tablo 1).

Tablo 1. NSAİİ ilaç etkileşimleri

Birlikte kullanılan ilaçlar	Etki
<i>Diüretikler</i> <i>ACEİ</i>	Nefrotoksik
<i>Antikoagülanlar</i> <i>SSRI</i>	Kanama riski artar

SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörü ilaçlar, ACEİ: *Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri*

NSAİİ'lerin bazı alt tiplerinin diğer ilaçlarla etkileşimleri aşağıdaki gibidir (Tablo 2):

Tablo 2. NSAİİ'lerin bazı alt tiplerinin diğer ilaçlarla etkileşimleri

NSAİİ	Birlikte kullanılan ilaç	Sonuç
<i>Diklofenak</i> <i>Naproxen</i> <i>İbuprofen</i>	<i>Fluoksetin</i> <i>Paroksetin</i> <i>Ginkgo biloba</i> <i>Yaban mersini/kızılçık suyu</i>	NSAİİ YAN ETKİLERİ ARTAR
<i>İndometazin</i>	<i>Topiramet</i>	NEFROTOKSİK İNDOMETAZİNİN YAN ETKİLERİ ARTAR
<i>İndometazin</i>	<i>Omeprazol</i> <i>Esomeprazol</i> <i>Lansoprazol</i>	İNDOMETAZİNİN YAN ETKİSİ ARTAR

NSAİİ: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar

CYP2C9 substratı olan NSAİİ (*Diklofenak*, *Naproxen*, *İbuprofen*), CYP2C9 inhibitörleriyle (*Fluoksetin*, *Paroksetin*, *Ginkgo biloba*, *Yaban mersini/kızılçık suyu*) uzun süre beraber kullanılırsa NSAİİ'lerin yan etkisi artar.

İndometazin CYP2C19 substratı, topiramet kuvvetli CYP2C19 inhibitörüdür. Beraber kullanımlarında indometazinin gastrointestinal kanama ve renal toksisite riski artar. Ayrıca indometazinin nefrotoksik etkisi, topiramatin metabolik asidoz ve *nefrolitiazis* yan etkisiyle birleşince artabilir. Bu nedenle uzun süre beraber kullanımlarından kaçınılmalıdır.

İndometazin CYP2C19/CYP2C9 substratı olup kuvvetli CYP2C19 inhibitörü olan omeprazol, esomeprazol, lansoprazol ile beraber kullanıldığında indometazinin gastrointestinal kanama riski ve renal *toksitesi* artar. Bu etkileşimden dolayı indometazinin yanında ihtiyaç halinde zayıf CYP2C19 inhibitörleri (pantoprazol ve rabeprazol) önerilmektedir.

B. Triptanlar

Bu grup ilaçların etkileşimi iki ayrı başlıkta incelenecektir;

1. Tüm triptanların etkileştiği ilaçlar:

- a. *Monoamino oksidaz inhibitörleri (MAOI)*: Triptanlar MAO-A ile metabolize olur, MAOI (*Fenelzin transilpromin*) ile beraber kullanılınca triptanların kanda düzeyi, dolayısıyla toksik etkisi artar. MAOI alanlarda tercih edilecek triptanlar; eletriptan (CYP3A4 ile metabolize olur) veya almotriptan (pek çok metabolik degradasyonu var) olabilir.
- b. *Ergo deriveleri*: Triptanlar ve ergo derivelerinin her ikisi de vazokonstriktör olduğu için beraber kullanılmamalıdır. Mutlaka kullanılması gerekiyorsa ikisi arasında 24 saatten az süre olmamalıdır.
- c. *(SSRI): Food and Drug Administration* triptanlar ve SSRI beraber kullanımında serotonerjik sendrom oluşumu açısından uyarılmaktadır. Ancak pratikte bu tabloyla çok karşılaşmamaktadır. Bunun nedeni triptanların 5HT1B/1D reseptörü üzerinden, SSRI grubunun ise 5HT1A/5HT2 reseptörleri üzerinden etki göstermeleridir. Ancak triptanlar CYP2D6 inhibitörleri (fluoksetin ve paroksetin) ile kullanılıyorsa triptan doz ayarlanması gerekebilir.

2. Triptanların bazı alt tiplerinin diğer ilaçlarla etkileşimleri aşağıdaki gibidir:

- a. *Rizatriptan*: Propranololle beraber kullanıldığında serum konsantrasyonu artar. Beraber kullanımlarının gerektiği durumlarda farklı triptan seçilmeli veya rizatriptan daha düşük dozlarda verilmelidir.
- b. *Eletriptan*: CYP3A4 substratıdır. CYP3A4 inhibitörleriyle (klaritromisin, azol ajanlar, anti-retroviral ajanlar, verapamil, greyfurt suyu) beraber kullanımlarından kaçınılmalıdır. Ayrıca eletriptanın proteine bağlanma oranı yüksektir ve çoklu medikasyonda eletriptandan kaçınılmalıdır.
- c. *Frovatriptan*: CYP1A2 substratı olup, CYP1A2 inhibitörleri (Verapamil, Fluvaksamin Kinolonlar) ile kullanıldığı zaman yan etkisi artar, bu nedenle beraber kullanımından kaçınılmalıdır.



Migren ve depresyon birlikteliğinde kullanılan MAOI, SSRI ve ergo deriveleri ile etkileşmektedir. SSRI birlikte kullanımında serotonerjik sendrom açısından dikkat edilmelidir.



CYP3A4 inhibitörleri (verapamil, greyfurt suyu vb.) ile beraber kullanımından kaçınılmalıdır.



Ergo derivelerinin çoklu reseptör üzerine etkileri nedeniyle ilaç etkileşimi çok yoğundur. Dikkatli kullanılmalıdır.

C. Ergo deriveleri

- Ergo deriveleri, 5HT1B/5HT1D, 5HT1A, 5HT1F VE 5HT2 reseptörlerine etkileri yanında adrenerjik ve dopaminerjik etkisi de olduğu için ilaç etkileşimi fazladır. Bu nedenle triptanlara göre daha çok ilaç etkileşimine girer.
- Ergo deriveleri, α -1 agonistler (midodrine), β -blokörler, klaritromisin ve ketakenazol, serotonin agonistleri ve SSRI-SNRI beraber kullanılmamalıdır.



Antiemetikler QT uzamasına neden olmaktadır.

D. Antiemetikler

- Migren atağında en sık kullanılan antiemetikler: Benzamidler (metoklopramid), fenotiazinler (*proklorperazin*, *klorpromazin*, *prometazin*) ve *butrifenonlar* olup bu nöroleptik grubu ilaçlar QT uzaması yapabildiğinden diğer QT uzatan ilaçlarla kullanılmamalıdır. Bu grup ilaçlar trisiklik antidepresanlar (TSAD), SSRI, serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (*SNRI*), trazadon, mirtazapin gibi ilaçlarla beraber kullanılırsa ciddi kardiyak aritmiye neden olabilir.

Tablo 3. Triptanlarla ilaç etkileşimleri

Triptanlarla birlikte kullanılan ilaçlar	Etki
MAOI	<i>Triptan yan etkisi artar</i>
Ergo Deriveleri	<i>Vazokonstriksiyon artar</i>
SSRI	<i>Serotonin sendromu riski artar</i>

NSAİİ: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, MAOI: Monoamino oksidaz inhibitörleri, SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörü ilaçlar

Migrende koruyucu tedavi

1- Antidepresanlar

- 1a. Trisiklik antidepresanlar (TSAD)
- 1b. Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)
- 1c. Serotonin-Noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)

2- Antiepileptikler

- 2a. Topiramet
- 2b. Valproik asit

3. Antihipertansifler

- 3a. Beta blokörler
- 3b. Verapamil
- 3c. ACEİ/ARB

A. Antidepresanlar

1a. Trisiklik antidepresanlar

Bu grup ilaçlardan *amitriptilin*, *klomipramin*, *imipramin* başağrısı tedavisinde kullanılmaktadır. TSAD'ler CYP2D6 ile metabolize edilirler. Pek çok ilaç bu yolla metabolize olduğu için ilaç etkileşimi fazladır.

1. TSAD ilaçlar serotonin ve norepinefrini inhibe eder. SSRI/SNRI/MAOI ile beraber kullanılırsa serotenerjik sendrom riski artar.
2. TSAD ilaçlar norepinefrin geri alımını inhibe ettiği için adrenerjik ajanlarla (klonidin) beraber kullanımından da kaçınılmalıdır.
3. TSAD ilaçlar CYP2D6 substratı, bupropion ise CYP2D6 inhibitörüdür. Beraber kullanımları TSAD toksisitesine yol açabileceğinden sınırlandırılmalıdır.
4. TSAD ve opioidlerin beraber kullanımında opioidlerin santal sinir sistemine depresif etkisi potansiyalize olur ve opioidlerin nöbeti potansiyalize edici etkisi artar.
5. TSAD ve barbitüratlar beraber kullanımlarında sedatizan etkiler artar. Barbitüratlar TSAD ilaçların metabolizmasını arttırır ve teropatik etkisinin azalmasına yol açabilir.
6. TSAD ve santral etkili kas gevşeticiler beraber kullanımlarında sedasyon artar.
7. TSAD'lerin antikolinergik yan etkileri olduğundan antikolinergik etkili ilaçlarla kullanımından kaçınılmalıdır.
8. Lityum TSAD'lerin toksisitesini artırır serotonerjik sendrom riskini arttırır, bu nedenle beraber kullanımından kaçınılmalıdır.
9. TSAD ve St John's wort (sarı kantron) aynı CYP yolunu kullanır. Beraber kullanımlarından kaçınılmalıdır.

Tablo 4. Bazı triptanların diğer ilaçlarla etkileşimi

Triptanlar	Birlikte kullanılan ilaçlar	Sonuç
Rizatriptan	Propranolol	Rizatriptan yan etkisi artar
Eletriptan	Klaritromisin Azol ajanlar Verapamil	Eletriptanın yan etkisi artar
Frovatriptan	Verapamil Fluvoksamin Kinolon	Frovatriptanın yan etkisi artar

1b. Serotonin geri alım inhibitörleri

Fluoksetin ve Paroksetin kuvvetli CYP inhibitörü olduğu için en yüksek ilaç etkileşimine sahiplerdir. Sitalopram ve essitalopram daha az potent CYP inhibitörü olduklarından çoklu ilaç kullanımlarında tercih edilebilir. Ancak bu

ilaçların 40 mg> de QT uzaması yaptığını unutmamak gerekir. Sertralinin doz bağımlı CYP inhibitör etkisi vardır. Doz 200 mg/gün üstünde olunca QT üzerine etkisi sitalopram/esitalopram ile benzerdir.

1. SSRI (fluoksetin, paroksetin, >200 mg sertralin) CYP2D6 inhibitörü olup, kodeinli ilaçlarla beraber kullanıldıklarında kodeinin aktif metaboliti morfine dönüşümünü engeller.
2. SSRI (fluoksetin, paroksetin, sertralin) CYP3A4 inhibitörü, karbamazepin CYP3A4 substratıdır. Beraber kullanımlarında karbamazepin toksitesi artar. SSRI ve karbamazepin gerekliliği durumda okskarbazepin gibi CYP2C19 üzerine daha az potent olan ilaç kullanılabilir. Bunun yanında essitalopram/sitalopram gibi daha az CYP3A4 inhibitör etkili ilaçlar kullanılabilir.

1c. Serotonin-Noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)

SNRI, CYP yolunda daha az potent inhibitör etkilidir. Bu nedenle ilaç etkileşimleri daha azdır. Noradrenalin reuptake inhibisyonuna bağlı etkileşimler olabilir.

1. SNRI ve adrenerjik ajanlar (klonidin, epinefrin, amfetamin, kokain vs.) beraber kullanıldıklarında adrenerjik yan etkiler artar.
2. Alkol SNRI'ların potansiyel toksisitesini artırır. Bu grup ilaçlar kullananlarda alkol sınırlandırılmalıdır.
3. Duloksetin CYP1A2 substratı, verapamil CYP1A2 inhibitörüdür. Beraber kullanımlarında duloksetinin kanda konsantrasyonu ve yan etkisi artar. Bu kombinasyonda tedavi modifikasyonu gerekebilir.

SSRI/SNRI ve serotonerjik sendrom

Serotonerjik sendrom potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durum olup, postsinaptik 5HT1A ve 5HT2A reseptörlerinin artmış stimülasyonu ile oluşmaktadır.

SSRI/SNRI'ların şu ilaçlarla kombinasyonlarda serotonerjik sendrom riski artar:

- ✓ MAOI
- ✓ Opioidler, Tramadol
- ✓ TSAD
- ✓ Lityum
- ✓ Amfetamin, kokain
- ✓ St. John's wort: Sarı kantron

B. Antiepileptikler

2a. Topiramate

1. Topiramate ve karbonik anhidraz inhibitörleri beraber kullanımında metabolik asidoz riski artar. Yorgunluk, kognitif bozulma, aritmi, böbrek taşı riski açısından dikkatli olunmalıdır.
2. Topiramate 200 mg'ın üstündeki dozlarda oral kontraseptiflerle östrojen ve progesteronun serum konsantrasyonunu azaltacak şekilde etkileşime girer.
3. Topiramate ve metformin birlikte kullanımında metabolik asidoz riski artar. Topiramate metforminin yan etkilerini artırır.
4. Topiramate ve karbamazepin beraber kullanımında topiramatin serum konsantrasyonu azalır, topiramata doz eklemesi gerekebilir.
5. Topiramate aripiprazolün konsantrasyonunu azaltır, kombinasyon tedavisi kullananlarda doz ayarlaması gereklidir.
6. Alkol topiramatin serum konsantrasyonunu artırır ve SSS depresyon etkisini artırır.



Topiramate metabolik asidoz riskini artırır. Metforminle beraber bu risk potansiyalize olur. Ayrıca kognitif bozulma ve renal taş oluşumuna yol açmaktadır.

2b. Valproik asit (VPA)

Valproik asitin diğer migren ilaçlarıyla etkileşimi azdır.

VPA lamotrijinin yan etkilerini artırır. Beraber kullanımlarda lamotrijinin dozunu %50 oranında azaltmak gerekmektedir. VPA karbamazepinle beraber kullanıldığında karbamazepinin aktif metabolitlerinin dolayısıyla toksisitesinin artmasına yol açar. Karbamazepin ise VPA'nın serum konsantrasyonunu düşürür.



Valproik asitin diğer ilaçlarla etkileşimi azdır.

C. Antihipertansifler

3a. Beta blokörler

Periferdeki beta adrenerejik reseptörler üzerinde etkilidir. Santral sinir sistemine etkili ilaçlarla daha az etkileşime girer. Beta blokörler ergo türevlerinin vazokonstriktör etkisini artırır.

3b. Verapamil

Verapamil karbamazepinin konsantrasyonunu artırır. Karbamazepin verapamilin kan düzeyini düşürür. Bu nedenle beraber kullanımından kaçınılmalıdır.

Oksikodon CYP3A4 substratı, verapamil ise CYP3A4 inhibitörüdür. Beraber kullanımlarında oksikodonun toksik etkisi artar.



Beta blokerler, ergo türevlerinin vazokonstriktör etkisini artırırlar. ACEİ ve NSAİİ ile birlikte nefrotoksik etkinin artmasına neden olurlar.

3c. ACEİ/ARB

Majör ilaç etkileşimi NSAIİ'lerle olmaktadır. Kronik beraber kullanımlarında nefrotoksik etki açısından dikkatli olunmalıdır.

Ayrıca diüretiklerle kullanıldığında dehidratasyona yol açabilir.

Flunarizin: Yan etkilerinden dolayı migren tedavisinde kullanımı oldukça sınırlı olmakla beraber, kullanıldığında alkol ve trankilizantlardan kaçınmak gerekir. SSRI, SNRI, metoprolol, valproik asit, gabapentin, zonisamid lityum, olanzapin, lamotrijin, levatirasetam ile beraber kullanıldığında flunarizinin yan etkisi artar. Flunarizinin teropatik etkisi pregabaline kullanılırken azalır.

Kaynaklar

1. Ansari H, Ziad S. Drug- drug Interactions in Headache Medicine. Headache 2016;56:1241-1248. doi: 10.1111/head.12864. Epub 2016 Jun 28.
2. Ogu CC, Maxa JL. Drug interactions due to cytochrome P450. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2000;13:421-423.
3. Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome. JAMA Neurol 2018;75:566-572.

B. GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI

Mehmet Zarifoğlu*, Taner Özbenli**

Tanım ve Klinik

Gerilim Tipi Başağrısı (GTBA) bütün primer başağrıları içinde en sık rastlanılan başağrısıdır. Yaşam boyu prevalansı %44-86 arasında değişir. Hekime başvuru sıralamasında migrenden sonra gelir. Bunun nedeni, bu hastaların daha az tıbbi yardım arama gereksinimi duymalarıdır. Herhangi bir sekonder başağrısı gerilim başağrısının tanı kriterlerini karşılayabilir.

GTBA semptomları belirsizdir. Başağrısı genellikle bilateral yerleşim gösterir. Başağrısının karakteri çoğunlukla zonklayıcı olmayan tipte sıkıştırıcı, basıcı özellik taşır. Hastaların pek çoğunda başağrısı orta şiddeti geçmez, günlük fiziksel aktivitelerle şiddetlendiği pek görülmez, bulantı ve/veya kusmanın eşlik etmesi beklenmez. Başağrısı sırasında sesten rahatsız olma bulunabilir.

Ayda 15 günden az ortaya çıkan GTBA epizodik, ayda 15 veya daha fazla sayıda günde ortaya çıkan gerilim başağrısı kronik olarak kabul edilir. Epizodik GTBA tanısı alan bazı hastalarda aurasız migren, kronik GTBA tanısı alan bazı hastalarda da kronik migren tanısı geçerli olabilir. Alt kategorilerin belirlenmesinde önemli olan perikranyal kas duyarlılığını belirlemek için elle palpasyon tekniği kullanılır.

Fizyopatoloji

Patofizyolojik mekanizmalar açık değildir. Miyofasyal tetik noktalar ve santral nosiseptif bozukluk zemininde gelişen periferik ve santral sensitizasyon temel mekanizmalar olabilir. Duyarlılığı artmış perikranyal miyofasyal dokulardan gelen nosiseptif uyarı üst servikal sinirler ve kaudal trigeminal nükleusta sensitizasyona yol açar. Santral sinir sisteminin ağrı modülasyonunun bozulması GTBA ile sonuçlanır.



GTBA en sık görülen başağrısı olmasına karşın hekime başvuru sıralamasında migrenden sonra gelir.



Ayda 15 veya daha fazla sayıda günde ortaya çıkan GTBA kronik olarak kabul edilir.

* Prof. Dr. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

** Prof. Dr. Samsun Medikal Park Hastanesi

Sınıflama

GTBA en son yayımlanan ICHD-3 sınıflamasında aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

2.1 Seyrek epizodik GTBA

2.1.1 Perikranyal duyarlılığın eşlik ettiği seyrek epizodik GTBA

2.1.2 Perikranyal duyarlılığın eşlik etmediği seyrek epizodik GTBA

2.2 Sık epizodik GTBA

2.2.1 Perikranyal duyarlılığın eşlik ettiği sık epizodik GTBA

2.2.2 Perikranyal duyarlılığın eşlik etmediği sık epizodik GTBA

2.3 Kronik GTBA

2.3.1 Perikranyal duyarlılığın eşlik ettiği kronik GTBA

2.3.2 Perikranyal duyarlılığın eşlik etmediği kronik GTBA

2.3 Olası GTBA

2.4.1 Olası seyrek GTBA

2.3.2 Olası sık GTBA

2.3.3 Olası kronik GTBA

Tanı kriterleri

Seyrek epizodik GTBA tanı kriterleri

- A. Ayda bir günden seyrek (yılda 12 günden az) ortaya çıkan ve B-D kriterlerine uyan en az 10 atak
- B. Otuz dakikadan 7 güne kadar süren başağrısı
- C. Başağrısının aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahip olması:
 - 1. Bilateral yerleşim
 - 2. Sıkıştırıcı/basıcı (zonklayıcı olmayan nitelik)
 - 3. Hafif veya orta şiddet
 - 4. Yürüme ya da merdiven çıkma gibi günlük fiziksel aktivitelerle şiddetlenmemesi
- D. Aşağıdakilerden her ikisinin bulunması:
 - 1. Bulantı ya da kusmanın olmaması (iştahsızlık olabilir)
 - 2. Fotofobi ya da fonofobiden sadece birinin olması
- E. Başağrısının başka bir bozukluğa bağlanamaması

Sık epizodik GTBA tanı kriterleri

A. En az üç aydan beri, ayda bir gün veya daha sık, ancak 15 günden az ortaya çıkan (yılda 12 gün veya daha fazla ve yılda 180 günden az) ve B-D kriterlerini karşılayan en az 10 atak

B. Otuz dakikadan 7 güne kadar süren başağrısı

C. Başağrısının aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahip olması:

1. Bilateral yerleşim
2. Sıkıştırıcı/basıcı (zonklayıcı olmayan nitelik)
3. Hafif veya orta şiddet
4. Yürüme ya da merdiven çıkma gibi günlük fiziksel aktivitelerle şiddetlenmemesi

D. Aşağıdakilerden her ikisinin bulunması:

1. Bulantı ya da kusmanın olmaması (iştahsızlık olabilir)
2. Fotofobi ya da fonofobiden sadece birinin olması

E. Başağrısının başka bir bozukluğa bağlanamaması

Kronik GTBA tanı kriterleri

A. En az üç aydan beri, ayda ortalama 15 gün veya daha sık ortaya çıkan (yılda 180 gün veya daha fazla) ve B-D kriterlerine uyan başağrısı

B. Başağrısının saatler sürmesi veya sürekli olması

C. Başağrısının aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahip olması:

1. Bilateral yerleşim
2. Sıkıştırıcı/basıcı (zonklayıcı olmayan nitelik)
3. Hafif veya orta şiddet
4. Yürüme ya da merdiven çıkma gibi günlük fiziksel aktivitelerle şiddetlenmemesi

D. Aşağıdakilerden her ikisinin bulunması:

1. Fotofobi, fonofobi veya hafif bulantıdan sadece birinin olması
2. Orta düzeyde veya şiddetli bulantının ve kusmanın olmaması

E. Başağrısının başka bir bozukluğa bağlanamaması

Olası GTBA tanı kriterleri

A. Seyrek epizodik, sık epizodik ve kronik GTBA A-D tanı kriterlerinin biri dışında tümüne uyan ataklar

B. Atakların 1.1 aurasız migren tanı kriterlerine uymaması

C. Başağrısının başka bir bozukluğa bağlanamaması

Ayırıcı tanı

Herhangi bir sekonder başağrısının GTBA tanı kriterlerini tam olarak karşılayabilmesinin nedeni; kusmanın, zonklayıcı başağrısının ve fotofobinin yokluğu gibi negatif belirtilere dayanarak konulmasıdır. Yakın zamanda başlayan bir başağrısı, GTBA tanı kriterlerini eksiksiz karşılarsa da beyin görüntülemesi yapılmalı ve hasta yakından izlenmelidir.

Ayırıcı tanıda özellikle beyin omurilik sıvısı basınç değişikliği, arteryovenöz malformasyon, anevrizma, karotis arter diseksiyonu, Lyme hastalığı, Arnold Chiari malformasyonu ve ilaç aşırı kullanımı başağrısının öykü özellikleri ve nörolojik bulguları açısından değerlendirilmelidir.

Tedavi

Seyrek epizodik GTBA

Bireyi fazla etkilemez, çok fazla tıbbi profesyonel yardım gerektirmez. Atak tedavisi kullanılabilir.

Sık epizodik GTBA

Disabiliteye, bireysel ve sosyo-ekonomik kayıplara neden olur. Akut ve profilaktik tedavide ilaçlara gereksinim olabilir.

Kronik GTBA

Yaşam kalitesini daha büyük oranda azaltan ve yüksek disabiliteye neden olan alt tipidir, profilaksi gerekir.

Akut atak tedavisi

Basit analjezikler ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar epizodik GTBA tedavisinde tavsiye edilir. Kafein, kodein ve fenobarbital içeren kombine analjezikler ikincil seçimdir. Triptanlar, kas gevşeticiler ve opioidler kullanılmamalıdır. İlaç aşırı kullanım başağrısı gelişmesini önlemek için analjeziklerin aşırı doz ve sıklıkta kullanımından kaçınmak esastır. Akut tedaviler haftada iki günden fazla kullanılmamalıdır. Akut atakta önerilen ilaçlar ve dozları Tablo 1'de sunulmuştur.

İlaç dışı ve girişimsel tedaviler

GTBA heterojen bir sendromdur. Patogenez çok sayıda faktöre bağlıdır. Alt kategorilere göre ve hastadan hastaya değişebilir. Bu nedenle GTBA hastalarında farklı tedavi stratejileri gerekebilir. İlaç dışı tedavilerde bilimsel veriler yetersiz olmakla birlikte tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (Tablo 2).



Herhangi bir sekonder başağrısı gerilim başağrısını taklit edebilir.



GTBA akut tedavisinde triptanlar, kas gevşeticiler ve opioidler kullanılmamalıdır.

Baş ağrısı hastalarında yüksek oranda ortaya çıkması mümkün olan plasebo yanıt nedeniyle değişik tedavi yaklaşımlarının etkinliği hakkında karar vermek güçtür. Elektromiyografi "biofeedback" uygulaması ve bilişsel davranışçı terapinin GTBA'da etkili olduğuna ilişkin kanıtlar vardır. Progresif kas gevşemesi, kas germe, rahatlama sağlayacak imgeler düşünmek gibi relaksasyon teknikleri yeterli kanıtlara sahip olmasalar da pek çok hekim ve hasta tarafından kullanılmaktadır. Stresle başa çıkma stratejileri, kraniyoservikal fleksör kas egzersizleri ve tetik kullanılması da mümkündür. Masaj, sıcak/soğuk uygulama, akupunktur ve transkutanöz sinir uyarımının gerilim baş ağrılarını azalttığına ilişkin kanıt yoktur.

Fizik tedavi ve akupunktur sık epizodik baş ağrısında tedavi opsiyonlarıdır. Bu etki bilimsel veriler ile yeteri kadar desteklenmemiştir. Topikal uygulamalar ("tiger balm"; nane yağı) yararlı olabilir. Botulinum toksik uygulamasının kanıtlanmış bir etkisi yoktur.



Biofeedback uygulaması ve bilişsel tedavinin etkili olduğuna dair geçerli kanıtlar vardır.



Masaj, sıcak/soğuk uygulama, akupunktur ve transkutanöz sinir uyarımının GTBA azalttığına ilişkin kanıt bulunmamaktadır.

Tablo 1. Akut atak tedavisinde önerilen ilaçlar ve dozları

Basit analjezikler

ASA 500-1000 mg
Parasetamol 500-1000 mg
Metamizol 500-1000 mg

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar

İbuprofen 200-800 mg
Naproksen sodyum 275-550 mg
Ketoprofen 12,5-50 mg
Diklofenak 12,5-100 mg
COX-2 inhibitörleri 200-400 mg

Kombinasyonlar

ASA + kafein
Parasetamol + kafein
ASA + parasetamol + kafein
ASA + kafein + fenobarbital

Kas gevşeticiler

Etkili değildir, etkin bir doz yoktur

ASA: Asetilsalisilik asit, COX-2: Siklooksijenaz-2

Profilaktik tedaviye geçiş

Eğer GTBA;

- Haftada iki günden daha sık ortaya çıkıyorsa
- Baş ağrısı süresi 4 saatten uzunsa
- Günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılığa yol açıyorsa
- Atak tedavisi ilaçlarının aşırı kullanımı varsa

- Atakta kullanılan ilaçlara duyarlılık veya kontrendikasyon mevcutsa Profilaktik tedaviye geçilmesi gerekir

Trisiklik antidepresan amitriptilin kronik GTBA tedavisinde ilk seçenek ilaçtır. Mirtazapin ve venlafaksin ikinci seçenek; klomipramin, maprotilin üçüncü seçenek ilaçlardır. Sadece amitriptilin A grubu, diğerleri ise B grubu önerilen ilaçlardır. Profilaktik ilaçların etkinliği sıklıkla sınırlıdır ve yan etkilerle tedavi aksatılabilir (Tablo 3).

Antidepresanlar belirtilen doz aralıklarında en az üç, ortalama altı ay süreyle kullanılmalıdır.

Tablo 2. İlaç dışı yöntemler

Psikolojik ve davranışsal teknikler
Relaksasyon egzersizleri
EMG biofeedback
Stresle mücadele yöntemleri
Diğer nonfarmakolojik tedaviler
Fizik tedavi (egzersiz, masaj, TENS, sıcak veya soğuk uygulama)
Akupunktur
Oromandibuler tedaviler
EMG: Elektromiyografi, TENS: Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu

Tablo 3. Profilaktik ilaç tedavisi

Antidepresan ilaçlar
Trisiklik antidepresanlar
Amitriptilin 10-75 mg
SNRİ'ler
Venlafaksin 75-150 mg
Duloksetin 30-60 mg
SSRİ'ler, tetrasiklikler ve diğerleri
Mirtazapin 30 mg
Klomipramin 25-150 mg
Maprotilin 25-75 mg
Mianserin 30-60 mg
SSRİ: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri, SNRİ: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri

Kaynaklar

1. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, Fofi L. Treatment of tension-type headache: from old myths to modern concepts. Neurol Sci 2014;35 (Suppl 1):S17-S21.
2. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J; EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache –Report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010;17:1318-1325. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x.
3. Bendtsen L, Jensen R. Treating tension-type headache – an expert opinion. Expert Opin Pharmacother 2011;12:1099-1109. doi: 10.1517/14656566.2011.548806. Epub 2011 Jan 20.
4. Cathcart S, Petkov J, Winefield AH, Lushington K, Rolan P. Central mechanisms of stress-induced headache. Cephalalgia 2010;30:285-95.

5. Fernandez-de-Las-Penas C, Schoenen J. Chronic tension-type headache: what is new? *Curr Opin Neurol* 2009;22:254-61.
6. Freitag F. Managing and Treating Tension-type Headache, *Med Clin N Am* 2013;97:281-292.
7. Goldberg SW, Silberstein S, Grosberg BM. Considerations in the Treatment of Tension-Type Headache in the Elderly. *Drugs Aging* 2014;31:797-804.
8. Kaniecki RG. Tension-Type Headache. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012;18:823-834.
9. Olesen J, Welch KMA. Tension-Type Headache: Introduction *The Headaches* 3rd edition. Eds. Olesen, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. p: 619, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2006.
10. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.

C. TRİGEMİNAL OTONOMİK BAŞAĞRILARI

KÜME BAŞAĞRISI

Zeynep Issı*, Vesile Öztürk*



Genellikle günde 1-2 atak olmakla birlikte, bazı hastalarda günde 8'e kadar çıkabilir ve 15-180 dakika, nadiren daha uzun sürer.

Tanım ve Klinik

Küme tipi başağrısı (KBA) Paroksizmal, ısrarlı bir şekilde unilateral ve retroorbital bölgede tipik olarak oldukça şiddetli bir başağrısı olarak tanımlanır. Maksimum şiddete kısa sürede (dakikalar içinde) ulaşır. Lakrimasyon, konjoktival hiperemi, rinore ve Horner sendromu gibi kraniyal otonomik semptomların ipsilateral ve ağrıyla simultane olması zorunludur (huzursuzluk ve ajitasyon da bunların yerini alabilir). Genellikle günde 1-2 atak olmakla birlikte, bazı hastalarda gece baskın olmakla beraber sayısı günde 8'e kadar çıkabilir ve 15-180 dakika, nadiren daha uzun sürer.

Küme periyodunun özelliğine göre KBA, epizodik ve kronik olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunu (%80-90) epizodik KBA (EKBA) olguları oluşturur. Bu hastalarda bir hafta-bir yıl sürebilen ağrılı dönemler, bir ay ya da daha uzun süren remisyon periyodlarıyla birbirinden ayrılmıştır. Küme dönemleri genellikle birkaç hafta, birkaç ay sürer. Arada remisyon olmaksızın ya da bir aydan daha kısa remisyonlarla birlikte en az bir yıl süren ağrılı olan hastalar kronik KBA (KKBA) olgularını oluşturur. Tüm KBA hastalarının yalnızca %10-20'si KKBA olgularıdır.

Fizyopatoloji

Küme başağrısının fizyopatolojisi tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Genetik yatkınlık, kavernöz sinüs patolojileri ve hipotalamus fizyopatolojik incelemelerin odak noktalarını oluşturmaktadır. Otozomal dominant kalıtım ve duyarlı genlerle birlikte genetik yatkınlığı düşündürse de bugün için kanıtlanmış bir genetik defekt söz konusu değildir. Küme başağrısında patogeneze ilişkin hipotezin ağrının trigeminal sinirin birinci dalı bölgesine dağılımını, eşlik eden ipsilateral kraniyal otonomik özellikleri ve sirkadien, sirkannual özelliklerle birlikte atakların kümelenmesi şeklindeki periyodisiteyi açıklaması gerekir.

*Uzm. Dr., Prof. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Patofizyolojide 3 majör element, trigeminootonomik refleks, hipotalamik katılım, uyku ve sistemik otonomik değişiklikler üzerinedir. Yeni nörogörüntüleme çalışmalarında; ağrı matrisinde özellikle inen ağrı modüle edici ağda yapısal ve fonksiyonel değişiklikler, küme periyotları arasında ve periyot sırasında frontal ağrı modülasyonunda dinamik değişiklikler, hipotalamus ve ön beyin hatta serebellar bölgeler arasında fonksiyonel ve anatomik bağlantıların değişikliği, hipotalamusun, olası akut atakları tersine çevirme özelliği ile birlikte, akut ataklara muhtemelen dinamik olarak katılması üzerine gözlemler edinilmiştir.

Sınıflama

Uluslararası başağrısı sınıflamasında (ICHD-3-2018) trigeminal otonomik sefalaljiler

3. Trigeminal otonomik sefalaljiler

3.1 Küme başağrısı

3.1.1 Epizodik

3.1.2 Kronik

3.2 Paroksizmal hemikraniya (PH)

3.2.1 Epizodik

3.2.2 Kronik

3.3 Kısa süreli unilateral nöraljiform başağrıları

3.3.1 Konjunktival kızarıklık ve göz yaşarmasının eşlik ettiği unilateral nevraljiform kısa süreli ağrılar (SUNCT)

3.3.1.1 Epizodik

3.3.1.2 Kronik

3.3.2 Kraniyal otonomik semptomların eşlik ettiği unilateral nevraljiform kısa süreli ağrılar (SUNA)

3.3.2.1 Epizodik

3.3.2.2 Kronik

3.4 Hemikrania continua (HK)

3.4.1 HK, remisyonlu subtip

3.4.2 HK, remisjonsuz subtip

3.5 Olası trigeminal otonomik sefalaljiler

Uluslararası başağrısı sınıflamasında (ICHD-3-2018) küme başağrısı tanı ölçütleri

3. Küme başağrısı

A. B-D kriterlerini karşılayan en az 5 atak

B. Şiddetli-çok şiddetli unilateral orbital, supraorbital ve/veya temporal 15-180 dakika süren ağrı (tedavi edilmediğinde) (aktif dönemde geçen zamanın yarısından azında atak süreleri daha uzun ya da kısa olabilir)

C. Aşağıdakilerden biri ya da ikisi başağrısına eşlik eder:

Aşağıdaki başağrısına ipsilateral semptom ya da belirtilerden en az biri:

- Konjunktival hiperemi ve/veya lakrimasyon
- Nazal konjesyon ve/veya rinore
- Göz kapağı ödemi
- Alın ve yüz yarısında terleme
- Myozis ve/veya ptozis
- Huzursuzluk veya ajitasyon

D. Aktif dönemde, zamanın yarısından çoğunda atak sıklığı: Gün aşırı 1 atak-8 atak/gün

E. Başka bir ICHD-3 tanı kriterleri ile açıklanabilecek hastalığa bağlı değildir.

Ayırıcı tanı

1. Sekonder başağrıları

- Kavernöz sinüs patolojileri
- Anevrizma, arteriyovenöz malformasyon gibi vasküler patolojiler
- Tümörler
- Enfeksiyon
- Travma

2. Diğer otonomik sefaljiler

- SUNCT/SUNA
- PH
- HK

3. Trigeminal nevraljiler

4. Hipnik başağrısı

5. Migren

Küme başağrısı oldukça tipik klinik özellikleri olan ve ayırıcı tanıda genellikle zorluk yaşanmayan bir primer başağrısıdır. Gece gelen ağrılar ve ağrı sürelerinin benzerliği nedeniyle KBA hipnik başağrısından, ağrı lokalizasyonunun benzer olması trigeminal nevraljiden ayırımını gerektirir. Otonom bulguların varlığı bu başağrılarından ayırmada önemlidir. Primer başağrılarından ayırımında esas sorun yaşanan grup ise kraniyal otonomik belirtilerle seyreden PH, SUNCT ve HK gibi daha nadir görülen diğer trigeminal otonomik sefalaljilerdir. Başağrısı



Otonom bulguların varlığı diğer başağrılarından ayırmada önemlidir.

sınıflamasında aynı grupta yer alan PH ve SUNCT'de ağrı lokalizasyonu ve eşlik eden otonomik belirtiler benzerdir. Ayrımda ağrı süresi ve sıklığı çok önemlidir. PH'de dakikalar, SUNCT'de sadece saniyeler süren çok kısa süreli ağrılar mevcuttur. KBA'da günde birkaç atak, en fazla 8 ağrı olurken, PH ve SUNCT'de aynı gün içinde çok daha fazla sayıda atak gözlenir. PH'de ve HK'de indometazine yanıt önemlidir. HK'de sürekli hemikranyal bir ağrı varlığı mevcuttur. Arada ağrı şiddetlenebilir ve özellikle bu şiddetlenme dönemlerinde kraniyal otonom bulgular da ağrıya eşlik eder.



Küme başağrılarının etiyolojisinde %3-5 sekonder nedenler yer almaktadır. Her KBA hastasında nöroradyolojik inceleme yapılması önerilir.

Küme başağrılarında diğer primer başağrılarına göre ikincil nedenler daha sık görülmektedir (%3-5). En küçük bir şüphede ileri nöroradyolojik inceleme yapılmalıdır. Hiçbir anormal özellik olmasa ve tedaviye cevabı iyi olsa bile, her KBA hastasında nöroradyolojik inceleme yapılması önerilir. Manyetik rezonans görüntüleme, manyetik rezonans anjiyografi ve bazen de konvansiyonel anjiyografi kullanılan temel incelemelerdir.

Küme başağrısı tedavisi

Küme başağrısında tedavi ile ilgili randomize, plasebo kontrollü çalışma sayısı çok azdır. Küme başağrısında tedavi tetikleyici etmenlerden uzaklaşılması, akut atak tedavisi, kısa ve uzun süreli profilaktik tedavi ve cerrahi tedavi olarak sıralanabilir. Tek başına olarak ilaç dışı tedavileri kullanmak neredeyse hastaların çoğunda etkisiz kalır. Profilakside en az beklenen küme periyodu süresince ilaçlara devam edilmeli, son küme atağından 3 hafta sonrasında azaltılarak kesilmelidir. KKBA hastalarının tedavisi daha zordur, daha uzun süre profilaksi gerekir.



Profilaksi amacıyla kullanılan ilaçlar, en az beklenen küme periyodu süresince devam edilmeli, son küme atağından 3 hafta sonrasında azaltılarak kesilmelidir.

1. İlaç dışı tedaviler

Küme başağrısı hastalarının özellikle küme periyotlarında atağı tetiklediği bilinen alkol ve sigara tüketimini azaltmaları, kesmeleri; sigara içilen kapalı, havasız yerlerden uzaklaşmaları; temiz havalı ve serin yerleri tercih etmeleri ve gündüz uykularından kaçmaları alabilecekleri basit ama önemli önlemlerdir.

Alkol, nitrogliserin, egzersiz, çevre sıcaklığının yüksekliği akut küme ataklarının bilinen presipitanlarıdır. KBA'lı hastaların çoğunda alkol alımından sonraki bir saat içerisinde akut atak tetiklenir (migrenlilerde birkaç saat içerisinde tetiklenir). Alkol bir küme dönemi içerisindeki atakları tetikler, remisyonunda tetiklemez.

Alerjiler, gıda hassasiyeti, hormonal değişiklikler ve stresin anlamlı düzeyde atak presipite edici etkisi yoktur.

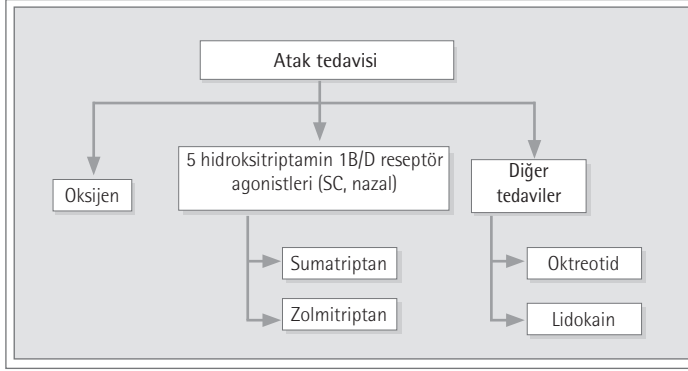
2. İlaç tedavisi

2.1. Atak tedavisi

Hızla maksimum şiddete ulaşan çok şiddetli başağrısı atakları ile karakterize olduğundan atakta hızlı etki eden ilaçlar, parenteral ve nazal formlar tercih edilmelidir.

Hızla maksimum şiddete ulaşan çok şiddetli başağrısı atakları ile karakterize olduğundan atakta hızlı etki eden ilaçlar, parenteral ve nazal formlar tercih edilmelidir.

Şekil 1. Atak tedavisi



a. Oksijen tedavisi

Geri solumaya izin vermeyen yüz maskesi ile 15-20 dakika süreyle dakikada 7-12 lt, %100 O₂ hastaların 2/3'ünde etkilidir. Hiperbarik oksijen etkisizdir.

Geri solumaya izin vermeyen yüz maskesi ile 15-20 dakika süreyle dakikada 7-12 lt, %100 O₂ solutulmasının hastaların yaklaşık üçte ikisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Etki 5-10 dakika içinde başlamakta ve atakların %70'inde etki olmaktadır. Yan etkisi ve kontrendikasyon yoktur, günde çok kez verilebilir. Pratik olmaması ve rebound etki oluşturabilmesi (1-2 saat sonra ağrı geri dönebilir) olumsuz yanlarıdır.

Hiperbarik oksijen etkisizdir.

b. 5 hidroksitriptamin 1B/D agonistleri

Hızlı etki eden SC enjektabl form ilk seçenektir. Nazal uygulanabilen preparatlar daha az etkili olmakla birlikte kullanılabilir.

Sumatriptan

- 6 mg ve 4 mg dozlarda subkutan uygulamada plasebodan üstün bulunmuştur
- Hastaların üçte ikisinde 15. dakikada yanıt alınır. Daha yüksek dozların daha etkili olmadığı, yan etkilerin fazla olduğu gösterilmiştir. Günde toplam 12 mg kullanılabilir
- Sumatriptan nazal sprey 20 mg olarak 30. dakikada etkili bulunmuştur (SC formdan daha geç ve daha az etkin)

- İskemik kalp hastalığı ve kontrolsüz hipertansiyonda kontrendikedir
- Beklenen ataktan önce alınırsa etkisizdir, profilaktik tedavide etkili bulunmamıştır
- Göğüs ağrısı, huzursuzluk ve distal parestezi en rahatsız edici yan etkilerindendir
- Üç-dört hafta ve daha uzun kullanıldığında atak sıklığının artabileceği gösterilmiştir
- Daha az etkili olmakla birlikte nazal formu da kullanılabilir

Zolmitriptan

- 5 mg nazal ve 10 mg gibi yüksek doz oral formları etkilidir

c. Diğer tedaviler

Oktreotid

- Somatostatin analogu olan oktreotidin akut atağı önleyebileceği gösterilmiştir
- 100 mcg subkutan uygulama
- Düşük maliyet-fayda oranı

Lidokain

- Dokuz hastada NO ile indüklenen küme baş ağrısı ataklarında %10'luk lidokainin etkin olduğu bildirilmiştir (anterior rinoskopi ile pterygopalatin fossaya denk gelen bölgeye 5 dakika süre ile pamuklu çubuk uygulanmış)
- Bu kanıttan yola çıkılarak; nazal damla olarak %4-6'lık lidokain solüsyonundan bilateral olarak aynı bölgeye uygulamalar önerilmeye başlanmış
- Yöntemin uygulanması zor ve etki başlangıcı yavaştır

2.2. Profilaksi tedavisi

Profilaksi tedavilerinde kanıta dayalı ve uzman görüşü arasındaki uyumsuzluklar nedeniyle Avrupa ve Amerika rehber önerilerinde farklılıklar mevcuttur.

2.2.1. Kısa süreli (geçiş) profilaksi

Kısa süreli (geçiş) profilaksi, idame tedavisinin etkisi ortaya çıkana kadar atakların hızla süpresyonu ve kısa süren (2 hafta gibi) EKBA'da tek başına profilaksi amacıyla kullanılan tedavilerdir.

a. Kortikosteroidler

- Kısa süreli profilakside etkinliği en iyi bilinen ve en sık kullanılan ilaçlardır
- Prednizolon, metil prednizolon, deksametazon parenteral ya da oral

şekilde, farklı dozlarda, genellikle giderek azalan dozlarda bir iki hafta süreyle kullanılır

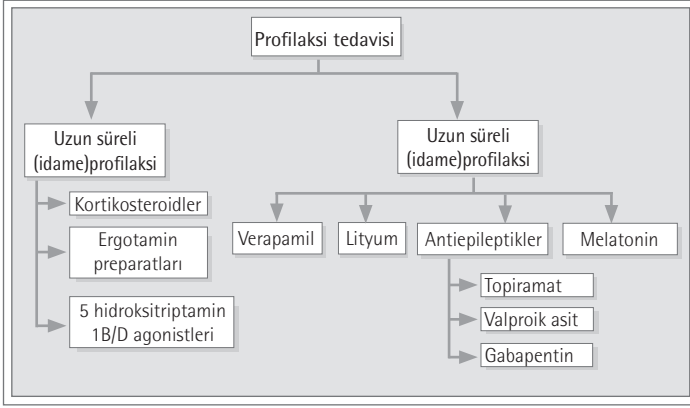
- Farklı şekillerde uygulamaların etkileri birbirine benzerdir. Etki 2-3 gün içinde başlar
- Hastanın genel klinik özelliklerine, önceki tedaviye yanıtına göre uygulama şekline karar verilir
- Genellikle; 1 mg/kg (maksimal 60 mg) ile başlanılıp 5 gün sonra, her 3 günde bir 10 mg düşülür
- Prednizolonun 21 gün içerisinde dozu kademeli olarak azaltılmalı ve 1 yıl içerisinde 2 defadan fazla uygulama ihtiyacı doğuyorsa kemik problemleri açısından artmış riskle beraber olduğu bilinmelidir
- KKBA'da tercih edilmemeli, mümkün olduğunca kısa süre kullanılmalıdır
- Doz azaltılırken başağrısının tekrar başlayabileceği unutulmamalı, özellikle küme periyodu uzun hastalarda daha uzun kullanılacak profilaktik ilaç başlanmış olmalıdır

b. Ergotamin preparatları

- Ergotamin tartarat özellikle atak saatleri belli olan hastalarda, ataktan 30-60 dakika önce, gece atağı olanlarda yatmadan 1 saat kadar önce alındığında etkili bulunmuştur
- Ergotamine supp. formu kısa dönem profilakside düşünülebilir (2 mg akşamüstü kullanıldığında gece boyu atakları önleme)
- 5 hidroksitriptamin 1B/D agonistlerinin kullanıma girmesiyle birlikte ergo preparatlarının kullanımı, uzun etkili triptanlara ve geçiş tedavisinde kullanılan diğer yöntemlere yanıt vermeyen KBA olgularına sınırlanmıştır

c. 5 hidroksitriptamin 1B/D agonistleri

- Profilaktik tedavide olgu sunumları şeklinde etkili olduğu bildirilmiş olan triptanlarla ilgili veriler henüz yeterli değildir. Ancak özellikle atak saatleri belli olan hastalarda frovatriptan, naratriptan gibi uzun etkili triptanların kullanımı faydalı olabilir

Şekil 2. Profilaksi tedavisi**2.2.2. Uzun süreli (idame) profilaksi**

Hem epizodik hem KKBA'da profilaktik tedavide birinci tercih verapamildir. Tedaviye dirençli, özellikle de KKBA hastalarında lityum etkilidir. Fakat randomize plasebo kontrollü çalışma yapmak daha önce de belirtildiği gibi güçtür ve 2016 Amerikan Başağrısı Derneği'nin (AHS) önerilerinde lityum ve verapamil "level C" kanıt düzeyinde geçmektedir. Topiramat, valproik asit, gabapentin gibi ilaçlar da açık çalışmalarda etkili bulunmuştur. Steroidler ve oksipital bölge enjeksiyonları da etkili bulunmuştur; fakat kullanım süresine dikkat edilmelidir. Kalsitonin gen ilişkili peptide karşı monoklonal antikorlar da hem EKBA hem de KKBA'da profilaktik ilaç olarak araştırma altındadır. Oksipital sinir stimülasyonu, vagus sinir stimülasyonu, sphenopalatin ganglion stimülasyonu ve daha invaziv olan hipotalamik stimülasyon gibi nörostimülasyon uygulamaları, dirençli KKBA'da yer bulmaktadırlar.

Yine 2016 AHS'ye göre profilaksi tedavisinde varfarin, frovatriptan, kandesartan, simetidin/klorfeniramin, suboksipital steroid enjeksiyonu ve derin beyin stimülasyonu çalışmalarından yeni bilgiler eklenmiştir. Kandesartan, simetidin ve frovatriptan çalışması anlamlı sonuçlanmamış, varfarin çalışmasında refraktör KKBA hastaları alınmış ve "level C" kanıt düzeyinde pozitif öneride bulunulan tek yeni medikasyon olarak gündeme gelmiştir. Ancak majör kanama yan etkisi nedeniyle daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Tek bir ilaca yanıt vermeyen hastalarda kombinasyon tedavileri denenebilir. Verapamil, lityum ya da antiepileptik ilaçlarla kombine edilebilir.

a. Verapamil

- Hem epizodik, hem kronik küme başağrısında ilk seçenektir
- Günde 3 kez 80 mg ile başlanır, yanıt alınamazsa, 1-2 haftada bir 80 mg artırılarak, günde 240-960 mg'a kadar çıkılabilir



Verapamil epizodik ve KKBA'da profilaktik tedavide birinci tercihtir. Tedaviye dirençli, özellikle de KKBA'da lityum etkilidir.

- İki-üç hafta içerisinde tam etkinliği beklenir
- Üç hafta içerisinde tam etkinliği beklenir. Bu sırada bazı klinisyenler kortikosteroid ek tedavisi verir
- Başlıca yan etkiler hipotansiyon, bradikardi, atrioventriküler blok, konstipasyon, sersemlik hissi, yorgunluk, bulantıdır
- Kardiyak yan etkilerin monitörizasyonuna dikkat çekilmiş, yan etkilerin doza bağımlı olmayabileceği, sabit dozda kullanmaya devam eden hastalarda da ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle her doz artımında ve kronik kullanımda belli aralarla elektrokardiyografi kontrolü önerilmektedir

b. Lityum

- 300-1200 mg/gün (0,4-0,8 mEq/L) dozunda kullanılır
- Kronik küme başağrısında daha etkili bulunmuştur
- Karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyonları monitörize edilmelidir
- Hipertiroidizm, tremor ve renal disfonksiyon en önemli yan etkileridir
- Polimorfonükleer lökosit lökositozu olabilir ve enfeksiyonla karışabilir
- Renal ve tiroid fonksiyon testleri tedavi öncesi ve tedavi süresince yapılmalıdır
- Günlük 300 mg 2x1 olarak başlangıç ve küme başağrısı suprese olana, yan etkiler belirene ya da serum lityum düzeyi terapötik seviye üst sınırına yaklaşıp kadar artırma yaklaşımı vardır
- Serum konsantrasyonu son dozun üzerinden 12 saat sonra yapılmalıdır
- Beraberinde nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, diüretik ve karbamazepin kullanmak kontrendikedir
- Dar terapötik penceresinden dolayı lityum, özellikle KKBA'da diğer ilaçlar etkisiz ya da kontrendike olduğunda önerilir

c. Antiepileptikler

- Topiramat, sodyum valproat, gabapentin bu amaçla kullanılan başlıca ilaçlardır
- Topiramat, açık çalışmalarda faydalı bulunmuştur (en az 100 mg/gün dozunda, 25 mg/gün başlangıç dozu ile)
- Valproatın faydasız fakat ciddi kilo kaybında 3. seçenek olarak verilebileceği belirtilmiştir

d. Melatonin

- 10 mg melatonin KBA profilaksisinde etkili bulunmuş fakat refraktör KBA'da etkisi bulunmamıştır
- Genellikle ek tedavide kullanılır

3. Nöromodülasyon ve diğer cerrahi tedaviler

Periferik sinir blokajları [büyük oksipital sinir (GON) blokajı] ve cerrahi tedaviler, nöromodülasyon yöntemleri (sphenopalatin ganglion ya da GON stimülasyonu gibi) olarak 3 alt başlıkta tanımlanabilir.

3.1. GON blokajı

- Epizodik ve KKBA'da GON enjeksiyonu atakları azaltır
- Açık etiketli deneyime göre; bu etki hastaların 2/3'ünde 6-8 hafta süresince görülür
- GON blokajı cerrahi düşünülen hastalarda öncelikle denenmelidir
- Suboksipital kortikosteroid enjeksiyonunun kısa süreli profilakside, 2016 AHS'de idame profilaktik ajanlara eklendiğinde remisyonu hızlandırdığı belirtilmiştir
- Suboksipital sinir enjeksiyonu, kullanılacak ajan, enjeksiyon yeri, aralığı çalışmalarda oldukça değişkendir



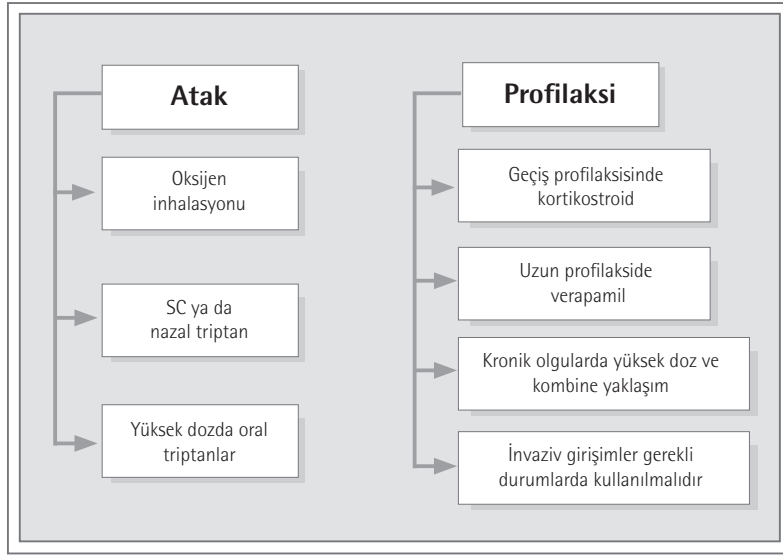
Suisid başağrısı olarak da tanımlanan KBA'da hem akut hem de profilaktik yaklaşımda hızlı etki eden tedavi yöntemlerine gereksinim vardır. Ataklarda oksijen inhalasyonu, SC ya da nazal triptanlar ilk seçenektir. Güçlü etkili triptanların yüksek dozda kullanımı dışındaki oral preparatların tedavide yeri yoktur. Kısa (geçiş) profilakside kortikosteroidler, uzun (idame) profilakside de verapamil ilk seçenektir.

3.2. Cerrahi tedaviler

- Farmakolojik tüm seçenekler kullanıldıktan sonra gelir
- Stimülatör yaklaşımı vardır, destrüktif prosedürün yeri yoktur
- Çok dikkatle hasta seçimi yapılmalıdır
- Ciddi morbiditesi hatta mortalitesi vardır (posterior fossa yaklaşımı trigeminal sensöriyel rizotomi gibi)
- Cerrahi prosedürler, trigeminal nevralkjiyi ya da anestezi dolorosayı tetikleyebilir
- İlginç olan ise; KKBA'da komplet trigeminal denervasyon bile başağrısı ya da otonomik semptomlardan korunmada etkin olamayabilir

Nöromodülasyon yöntemleri

- Küme başağrısında hipotalamusun rolünün aydınlatılmasının ardından, son yıllarda dirençli olgularda ağrı tarafına ipsilateral posterior hipotalamik stimülasyon ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir
- Oksipital sinir stimülasyonu ile de başarılı sonuçlar bildirilmektedir
- 2016 AHS'nin önerilerinde atak tedavisinde, sphenopalatin ganglion stimülasyonu gündeme gelmiştir
- GON stimülasyonu da açık etiketli çalışmalarda dirençli KKBA'da etkili olarak tanımlanmıştır
- Noninvaziv vagus sinir stimülatörü ile ilgili yeni bir çalışma körlük olmadığı için 2016 AHS önerilerinde değerlendirmeye alınmamış fakat randomizasyon fazında haftalık atak sıklığında anlamlı düşüş saptanmıştır. Gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır

Şekil 3. Tedavi**Kaynaklar**

1. https://www.eaneurology.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2011_Cluster_headache_and_other_trigemino-autonomic_cephalgias.pdf
2. <https://www.ichd-3.org/wp-content/uploads/2018/01/The-International-Classification-of-Headache-Disorders-3rd-Edition-2018.pdf>
3. Küme Başağrısı. Issı Z, Öztürk V. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2018;11:66-73.
4. May A. Update on the diagnosis and management of Trigemino-Autonomic Headaches. J Neurol 2006;253:1525-1532
5. Favier I, van Vliet JA, Roon KI, Witteveen RJW, Verschuuren JJGM, Ferrari MD, Haan J. Trigeminal Autonomic Cephalgias Due to Structural Lesions: A Review of 31 Cases. Arch Neurol 2007;64:25-6431.
6. Goadsby PJ, Chapter 58; Migraine and the Trigeminal Autonomic Cephalalgias. In McMahon, S. B., Koltzenburg, M., Tracey, I., & Turk, D. (2013). Wall & Melzack's Textbook of Pain E-Book. Elsevier Health Sciences, 815-832.
7. May A, Leone M, A'fra J, Linde M, Sandor PS, Evers S ; EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal autonomic Cephalalgias. Eur J Neurol 2006;13:1066-1077.
8. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. Headache 1981;21:1-4.
9. Ekbohm K, Monstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Acta Neurol Scand 1993;88:63-69.
10. Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. Arch Neurol 2006;63:1537-1542.
11. Leone M, Giustiniani A, Cecchini AP. Cluster headache: present and future therapy. Neurol Sci 2017;38(Suppl 1):45-50.
12. Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. Headache 2016;56:1093-1109.

13. Antonaci F, Costa A, Candeloro E, Sjaastad O, Nappi G. Single high-dose steroid treatment in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 2004;25:290–295.
14. Leone M, Franzini A, Broggi G, Mea E, Cecchini AP, Bussone G. Acute hypothalamic stimulation and ongoing cluster headache attacks. *Neurology* 2006;67:1844–1845.
15. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: Long-term follow-up of eight patients. *Lancet* 2007;369:1099-1106.

C. Trigeminal Otonom Başağrıları

PAROKSİZMAL HEMİKRANİA

Babür Dora*

Tanım

Paroksizmal hemikrania kısa ve sık ataklarla karakterize nadir görülen bir trigeminal otonom sefaljidir ve prevalansı yaklaşık olarak 50,000'de 1 olarak tahmin edilmektedir. Remisyon döneminin olup olmamasına göre epizodik ve kronik formlara ayrılabilir. Kronik Paroksizmal hemikrania hastaların %80'inde görülürken, epizodik form ancak %20'sinde görülmektedir. Paroksizmal hemikrania herhangi bir yaşta başlayabilir ancak başlangıç en sık 30-40 yaşlar civarındadır.

Klinik özellikler

Paroksizmal hemikrania kısa ve sık ataklarla karakterize bir trigeminal otonom sefaljidir.

Paroksizmal hemikrania'da atak süresi 2-30 dakikadır. Nadir olgularda bireysel atakların 4 saate kadar uzadığı ya da 10 sn kadar kısa sürdüğü bildirilmiştir. Ancak normalden uzun ya da kısa atak süreleri hastanın çoğu atağı için geçerliyse daha ziyade küme başağrısı veya SUNCT/SUNA akla gelmelidir.

Atak sıklığı günde bir kereden 50'ye kadar değişebilir. Ortalama atak sıklığı günde 10-15 ataktır. IHS tanı kriterlerine göre ağrılı günlerin en az yarısında 5 ve üzeri atak sıklığı gerekmektedir. Ağrı lokalizasyonu genelde oftalmik sinir alanındadır ve daima tek taraflıdır. Orbital, temporal bölgeleri veya kulağın üst veya arkasını da içine alabilir.

Ağrının karakteri zonklayıcı, saplayıcı, keskin veya oyucu olarak tariflenir. Hastaların yaklaşık %60'ında atak aralarında sızı şeklinde ağrı kalıntıları kalabilir.

Ağrı atağına ipsilateral otonom bulgular mutlaka eşlik eder. Tanı için bu bulgulardan en az birinin olması gerekmektedir. En sık görülen otonom bulgular gözde yaşarma, gözde kızarıklık, burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve pitozdur.

* Prof. Dr. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı



Atak süresi küme başağrılarından daha kısa, atak sıklığı daha fazladır. Günde 50 atak yaşayabilmektedir



Küme başağrısı aynı lokalizasyonda görülmektedir



Ağrı ile aynı tarafta otonomik bulgular eşlik etmektedir. İndometazine yanıt bu başağrıları için çok tipiktir

Bunların dışında göz kapağı ödemi, yüz ve alında terleme artışı, miyozis, yüzde kızarma, kulakta dolgunluk ya da şişlik hissi de görülebilir.

Atakların genellikle spontan olarak gelmesine rağmen ağrılar bazı hastalarda baş ve boyun hareketleri ile tetiklenebilir.

İndometazin tedavisine ağrılarının tam yanıt vermesi bu başağrısı için tipiktir ve tanı kriterleri arasında yer almaktadır.

Sınıflama

ICHD-3 kriterlerine göre Paroksizmal hemikrania tanı kriterleri (3.2: Paroksizmal hemikrania)

- A. B-E kriterlerini karşılayan en az 20 atak
- B. Unilateral orbital, supraorbital ya da temporal lokalizasyonlu 2-30 dakika süren şiddetli ağrı atakları
- C. Başağrılarına aşağıdakilerden en az biri eşlik eder:
 - 1. Başağrısı ile aynı tarafta aşağıdaki semptomlardan en az biri
 - Konjonktivada kızarıklık ve/veya gözde yaşarma,
 - Burun tıkanıklığı ve/veya akıntısı,
 - Göz kapağı ödemi,
 - Alın ve yüzde terleme,
 - Ptozis ve/veya miyozis.
 - 2. Ajitasyon veya huzursuzluk hissi
- D. Ağrılı dönemin yarısından fazlasında atak sıklığı günde 5'in üzerindedir ancak daha az sıklıkta dönemler olabilir
- E. İndometazin'in terapötik dozlarına tam yanıtılık vardır
- F. Başka bir nedene bağlanamıyor

*Erişkinlerde oral indometazin başlangıç dozu en az günde 150 mg olmalı ve gerektiğinde 225 mg/gün dozuna çıkartılmalıdır. Enjeksiyon dozu 100-200 mg'dır. İdame dozları daha düşük olabilir.

Epizodik Paroksizmal hemikrania tanı kriterleri (3.2.1: Epizodik Paroksizmal hemikrania)

Epizodik Paroksizmal hemikrania'da bir hafta-bir yıl arasında süren atak dönemleri ve bunları takiben en az üç ay süren remisyon dönemleri görülür.

- A. Ataklar 3.2 Paroksizmal hemikrania tanısına uyar ve dönemler halinde gelir
- B. Tedavisiz 7 gün-1 yıl arasında süren en az 2 dönem ve bu dönemlerin arasında en az 3 ay süren bir ağrısız dönem vardır

Kronik Paroksizmal hemikrania tanı kriterleri kriterleri (3.2.2: Kronik Paroksizmal hemikrania)

Kronik Paroksizmal hemikrania'da remisyon dönemi yoktur veya süresi üç aydan kısadır.

A. Ataklar 3.2 Paroksizmal hemikrania tanısına uyar

B. Ataklar en az 1 yıl boyunca remisyonuz olarak gelir veya 3 aydan kısa süreli remisyon dönemleri vardır

Ayırıcı tanı

Semptomatik Paroksizmal hemikrania'da hastanın klinik tablosu IHS kriterlerini tam olarak karşılayabileceği gibi bazen kriterlere uymayan özellikler de saptanabilir. İndometazine cevap olması sekonder bir patolojiyi dışlamaz ancak indometazin cevapsızlığı sekonder nedenleri mutlaka akla getirmelidir.

Literatürde Paroksizmal hemikrania ile ilişkili olarak bildirilmiş nedenler arasında hipofiz tümörleri, vasküler patolojiler internal karotid arter anevrizması, subklaviyan arterin poststenotik dilatasyonu, vaskülit, parietal AVM, MCA infarkt, oksipital infarkt), intrakraniyal tümörler (tuber cinereum hamartomu, frontal lob tümörü, kavernöz sinüs meningeomu, metastatik tümör), ektrakraniyal tümörler (Pancoast sendromu, non-Hodgkin Lenfoma), kafa travması, enfeksiyonlar (Herpes Zoster Oftalmikus), enflamatuvar durumlar (Tolosa-Hunt sendromu), esansiyel trombositopeni, intrakraniyal hipertansiyon, sempatik sinirlerin cerrahi lezyonu ve Arnold-Chiari malformasyonu sayılabilir.

Klinik tablonun atipik olduğu, eşlik eden nörolojik muayene bulgularının olduğu ve indometazine yanıtın iyi olmadığı olgularda sekonder Paroksizmal hemikrania'dan şüphelenilmelidir. Literatürde bildirilmiş nedenler göz önüne alınarak, bu olgularda kraniyal ve hipofiz manyetik rezonans görüntüleme normalse tam bir tarama yapabilmek amacıyla ek olarak tam kan sayımı, vaskülit markerları, lomber ponksiyon ile basınç ölçümü ve posteroanterior akciğer grafisi istenmesi önerilmektedir.

Tedavi

Paroksizmal hemikrania'da akut atak tedavisinde de profilaksiste de ilk denenmesi gereken ilaç indometazin'dir ve indometazin etkili doza çıldıktan sonra 1-2 gün içerisinde yanıt alınır. Olguların %97'sinde ilaç etkili olarak bulunmuştur ve %89'unda da tam remisyon sağlandığı bildirilmektedir.

Başlangıç dozu günde üç kez 25 mg'dir. Eğer yanıt alınamıyorsa doz günde 3 kez 50 mg'a çıkartılır. Günde 150 mg ile halen yanıt yoksa üç günde bir 25 mg'lik artışlar denenebilir. Dozun günde 225 mg'ye çıkarılmasına rağmen hasta

indometazine yanıt vermiyorsa tanı gözden geçirilmeli ve sekonder nedenler mutlaka araştırılmalıdır. Nadiren bazı hastalar 300 mg gibi çok yüksek dozlara gereksinim duyabilmektedir.

İndometazin ile düşük dozlarda bile dispepsi veya peptik ülser gelişimi gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir ve hastalara tedavi başlanmadan önce bunlar mutlaka sorgulanmalıdır. Hastalara indometazin ile birlikte mide koruyucu tedaviler verilmelidir. Gastrik intoleransın olduğu hastalarda indometazin supozituar formunda da verilebilir ancak yan etki olarak rektal kanamanın görülebileceği de unutulmamalıdır.

Epizodik Paroksizmal hemikrania'da indometazine tahmini epizod süresinden biraz daha uzun bir süre devam edilmeli ve daha sonra azaltılarak kesilmesi denenmelidir. Kronik formda ise tedavi çoğu hastada ömür boyu sürdürülmek zorunda kalır. Ancak 6 ayda bir ilacın kesilip remisyona girip girmediğinin kontrol edilmesi önerilir. Bunun dışında hastaların önemli bir kısmı zamanla daha düşük doz indometazine ihtiyaç duyduğundan, zaman içerisinde doz azaltılması da denenmelidir.

Melatonin

Tedaviye melatonin eklenmesi daha düşük indometazin dozlarının kullanılmasını sağlayabilir, ancak bu konuda henüz yeterli çalışma yoktur.

Akut atak tedavisi

Sumatriptan: Sumatriptan enjeksiyonları akut atakların tedavisinde bazen etkili olabilir. Toplam 24 olguda 6 mg'lik enjeksiyonlara 4 hastada kısmi, 1 hastada tam yanıt elde edilmiştir.

Oksijen inhalasyonu

On bir olguda yaklaşık 10 L/dk ile 6 olguda kısmi düzelme elde edilmiştir.

Piroksikam - 20-40 mg: Beş olguda 2 olguda tam, 1 olguda kısmi düzelme sağlanmıştır.

Profilaktik tedavi

İndometazinin kullanılmadığı ya da etkisiz olduğu durumda alternatif tedaviler için veri çok azdır ve az hasta sayılı olgu serilerine veya olgu bildirimlerine dayanmaktadır. Denenebilecek alternatif tedaviler şunlardır:

Ön planda tercih edilmesi önerilen seçenekler:

Verapamil - 240-320 mg/gün: Toplam 30 olgudan 5'inde tam, 9'unda kısmi düzelme bildirilmiştir.

Topiramate - 25-200 mg/gün: Toplam 12 olgudan 5'inde tam, 4'ünde kısmi düzelme bildirilmiştir.

Piroksikam - 20-40 mg: Beş olguda ve 2 olguda tam, 1 olguda kısmi düzelme bildirilmiştir.

Denenebilecek ancak çok etkili bulunmamış ya da çok yetersiz veri olan tedaviler: Rofecoxib - 25-50 mg/gün: İki olguda 8-14 aylık izlemde klinik düzelme bildirilmiştir.

Celecoxib - 400 mg/gün: Tek olguluk bildirimde 3 aylık izlemde klinik düzelme bildirilmiştir.

Aspirin: On olgudan 3'ünde kısmi düzelme bildirilmiştir.

Karbamazepin - 400-1000 mg/gün: Toplam 15 olgudan 3'ünde kısmi düzelme bildirilmiştir.

Flunarizine: Beş olguda 6 aylık izlemde klinik düzelme bildirilmiştir.

Amitriptilin - 25-50 mg/gün: Beş olgudan 2'sinde kısmi düzelme bildirilmiştir. Lidocaine ve metilprednizolon ile büyük oksipital sinir blokajı Bir olguda 20 aylık izlemde klinik düzelme bildirilmiştir.

Oksipital sinir stimülasyonu: Bir olguda 10 yıllık izlemde tama yakın düzelme bildirilmiştir.

Sfenopalatin ganglion blokajı: Paroksizmal hemikrania'da sfenopalatin ganglion blokajı ile tek bir olgu bildirilmiştir. İndometazini tolere edemeyen bu hastada 4 aylık izlemde klinik düzelme gözlenmiştir.

Kaynaklar

1. Miller S, Matharu M. Trigeminal autonomic cephalalgias: Beyond the conventional treatments. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:438.
2. Baraldi C, Pellesi L, Guerzoni S, Cainazzo MM, Pini LA. Therapeutical approaches to paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and short lasting unilateral neuralgiform headache attacks: a critical appraisal. *J Headache Pain* 2017;18:71.
3. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sandor PS, Evers S, Goadsby PJ. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006;13:1066-1077.
4. Pareja JA, Álvarez M. The usual treatment of trigeminal autonomic cephalalgias. *Headache* 2013;53:1401-1414.
5. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs* 2003; 63:1637-1677.
6. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias: Current and future treatments. *Headache* 2007;47:969-80.
7. Evers S, Husstedt IW. Alternatives in drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1996;36:429-432.

TRİGEMİNAL OTONOMİK BAŞAĞRILARI

SUNCT SENDROMU VE SUNA

Babür Dora*

Tanım

Konjunktival kızarıklık ve göz yaşarmasının eşlik ettiği unilateral nevraljiform kısa süreli ağrılar sendromu (SUNCT) ve kraniyal otonomik semptomların eşlik ettiği unilateral nevraljiform kısa süreli ağrılar (SUNA) trigeminal otonom sefaljiler içerisinde yer alan en kısa süreli başağrılarıdır ve tahmini insidansları 100,000'de 1,2'dir. Her iki başağrısının da epizodik ve kronik formları tanımlanmıştır. Çeşitli olgu serilerinde SUNCT olgularının yaklaşık %30-60'ının, SUNA olgularının ise yaklaşık %0-40'ının epizodik formda olduğu bildirilmektedir.

Klinik özellikler

Hastalığın başlangıcı SUNCT ve SUNA'da 40-50 (10-77 yaşlar arası) yaşlarındadır. Genelde erkeklerde daha sık görülür.

Ağrı karakteri tipik olarak saplayıcı ve çok şiddetli olarak tarif edilir ancak bazı hastalar elektrik çarpması, yanıcı veya keskin ağrı gibi ifadeler de kullanabilir.

SUNCT'de saplayıcı ağrıların süresi çok kısadır ve ataklar 5-240 saniye sürer. SUNCT'de günde ortalama 60 (2-200) atak gelir. Ancak günde 600'e kadar olan atak sıklıkları da bildirilmiştir. Atak sıklığı aynı hastada günden güne çok değişkenlik gösterebilir. SUNA'da atak süreleri SUNCT'ye göre biraz daha uzun olabilmektedir (2 saniye-10 dakika).

SUNCT'de ağrı ataklarının gün içerisinde geliş şekli için 3 patern öne sürülmüştür:

1) Tekli saplamalar-arada dakika/saatler sürebilen ağrısız dönemlerin olduğu tekli saplamalar; 2) grup paterni-peş peşe saplamaların grup halinde geldiği ancak saplamaların arasında ağrının tamamen geçtiği dönemler; 3) testere paterni-peş peşe saplamaların grup halinde geldiği ancak saplamaların arasında devamlı sabit, şiddetli bir bazal ağrının olduğu dönemler. Grup paterninde ağrı dönemi ortalama 6 dakika (10 saniye-20 dakika) sürerken, testere paterninde



Çoğunlukla saplayıcı, nevraljik özellik taşıyan 5-240 saniye sürebilen ve gün içerisinde sık yaşanan bir başağrısı formudur.



Ağrı atakları 3 formda ortaya çıkmaktadır.



Öyküde pikler dikkatten kaçarsa küme ile karışabilir.

* Prof. Dr. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi



Tüm SUNCT hastalarında konjonktivada kızarıklık ve göz yaşarması görülür. SUNA hastalarında ise bu iki bulgu bir arada görülmez.

bu süre ortalama 20 dakika (5 saniye-3,5 saat) sürebilmektedir. Özellikle testere paterni olan olgular küme başağrısıyla karışabilmektedir.

Ağrı lokalizasyonu tipik olarak orbital, retro- veya supraorbital ve temporaldir; yani nervus ophtalmicus duyu alanındadır. Daha seyrek olarak temporal, maksiller, mandibuler bölgelerde, dişlerde, kulakta, ensede, başın arka kısmında veya vertekste hissedildiği olabilir. Ağrı çoğu olguda unilateral ve daima aynı taraftadır. Bazı olgularda taraf değiştirebilir ve çok nadiren bilateral gelen olgular da bildirilmiştir. Tanım gereği tüm SUNCT hastalarında konjonktivada kızarıklık ve göz yaşarması görülür. SUNA hastalarında ise bu iki bulgu bir arada görülmez ve iki bulgudan en çok biri vardır. Bunun dışında SUNCT/SUNA'da burun tıkanıklığı, burun akıntısı, göz kapağı ödemi, yüzde terleme veya kızarıklık ve kulakta kızarıklık da görülebilir. Nadir olgularda ağrı olmadan da otonom semptomların görüldüğü ataklar olabilir. Hastaların yaklaşık 2/3'ü ataklar sırasında ajite olabilmektedir.

SUNCT/SUNA deriye dokunmakla, yüz yıkamayla, rüzgarla, saç tarama, tıraş olma, diş fırçalama, öksürme, çiğneme ve konuşmayla tetiklenebilmektedir. SUNCT/SUNA'nın önemli bir özelliği, ağrının bu tetikleyici faktörlerle tetiklenmesinden sonra refrakter bir dönem görülmemesidir ve bu özellik trigeminal nevraltiden ayrılmasına yardımcıdır.

ICHD-3 kriterlerine göre SUNCT tanı kriterleri (3.3.1: SUNCT)

- A. B-D kriterlerini karşılayan en az 20 atak
- B. Unilateral, orbital supraorbital, temporal ve/veya trigeminal lokalizasyonlu, 1-600 saniye süren orta şiddette veya şiddetli ağrı atakları tek bir saplama, peş peşe saptamalar veya testere paterni şeklinde görülür
- C. Ağrıya ipsilateral aşağıdaki bulgulardan ikisi de eşlik eder
 - 1. Konjonktivada kızarıklık
 - 2. Gözde yaşarma
- D. Ataklar günde en az bir kez ortaya çıkar
- E. Başka bir nedene bağlanamıyor

Epizodik SUNCT tanı kriterleri (3.3.1.1 epizodik SUNCT)

Epizodik SUNCT'de bir hafta-bir yıl arasında süren atak dönemleri ve bunları takiben en az üç ay süren remisyon dönemleri görülür.

- A. Ataklar 3.3.1 SUNCT tanısına uyar ve dönemler halinde gelir
- B. Tedavisiz 7 gün-1 yıl arasında süren en az 2 dönem ve bu dönemlerin arasında en az 3 ay süren bir ağrısız dönem vardır

Kronik SUNCT tanı Kriterleri (3.3.1.2 kronik SUNCT)

Kronik SUNCT'de ataklar en az bir yıl boyunca remisyonuz olarak tekrarlar veya üç aydan kısa süreli remisyon dönemleri görülür.

- A. Ataklar 3.3.1 SUNCT tanısına uyar
- B. Ataklar en az bir yıl boyunca remisyonuz olarak tekrarlar veya üç aydan kısa süreli remisyon dönemleri görülür

ICHD-3 kriterlerine göre SUNA tanı kriterleri (3.3.2: SUNA)

- A. B-D kriterlerini karşılayan en az 20 atak
- B. Unilateral, orbital supraorbital, temporal ve/veya trigeminal lokalizasyonlu, 1-600 saniye süren orta şiddette veya şiddetli ağrı atakları tek bir saplama, peş peşe sapsamalar veya testere paterni şeklinde görülür
- C. Ağrıya ipsilateral aşağıdaki bulgulardan en az biri eşlik eder

Konjonktivada kızarıklık veya gözde yaşarma

Burun tıkanıklığı ve/veya akıntısı

Göz kapağı ödemi

Alın ve yüzde terleme

Ptozis ve/veya miyozis

D. Ataklar günde en az bir kez ortaya çıkar

E. Başka bir nedene bağlanamıyor

Epizodik SUNA tanı kriterleri (3.3.2.1 Epizodik SUNA)

Epizodik SUNA'da bir hafta-bir yıl arasında süren atak dönemleri ve bunları takiben en az üç ay süren remisyon dönemleri görülür.

- A. Ataklar 3.3.2 SUNA tanısına uyar ve dönemler halinde gelir
- B. Tedavisiz 7 gün-1 yıl arasında süren en az 2 dönem ve bu dönemlerin arasında en az 3 ay süren bir ağrısız dönem vardır

Kronik SUNA tanı kriterleri (3.3.2.2 Kronik SUNA)

Kronik SUNA'da ataklar en az bir yıl boyunca remisyonuz olarak tekrarlar veya üç aydan kısa süreli remisyon dönemleri görülür.

- A. Ataklar 3.3.2 SUNA tanısına uyar
- B. Ataklar en az bir yıl boyunca remisyonuz olarak tekrarlar veya üç aydan kısa süreli remisyon dönemleri görülür

Ayırıcı tanı

Trigeminal nevralji SUNCT/SUNA'nın en çok karıştığı klinik tablodur. Bunun



Ağrı lokalizasyonu nedeniyle trigeminal nevraljiden ayırt edilmelidir. Sekonder nedenler dışlanmalıdır.

dışında primer başağrılarından primer (idiyopatik) saplayıcı başağrısı ve diğer trigeminal otonom sefaljiler (Paroksizmal hemikraniya ve küme başağrısı) ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Tüm trigeminal otonom sefaljilerde olduğu gibi SUNCT ve SUNA'da da sekonder sebeplerin ekartasyonu için ayrıntılı radyolojik görüntüleme istenmesi şarttır. SUNCT ile ilişkili olarak bildirilmiş olan sekonder nedenler genellikle posterior fossa lokalizasyonludur. Bunların arasında serebellopontin köşe AVM'si, parapontin kavernöz anjiyom, dorsolateral beyin sapı infarktı, baziler impresyon, HIV enfeksiyonu, osteogenezis imperfekta ve kraniosinostoz sayılabilir. Bunların dışında kavernöz sinüs leiomyosarkomu, prolaktinoma ve akromegali ile ilişkilendirilmiş olgularda da bildirilmiştir.

SUNCT/SUNA'da tedavi

SUNCT/SUNA'nın çok nadir başağrıları olmaları nedeniyle tedavi konusunda geniş çaplı çalışmalar yoktur ve bu sendromların tedavisindeki bilgilerimiz olgu serilerinden ve bildirimlerinden edinilen verilere dayanmaktadır.

Akut atak tedavisi

Lidocaine

Lidocaine IV infüzyon veya SC olarak 36 hastanın 5'inde kısmi, 29'unda tam ağrı kontrolü sağlamıştır. İntravenöz %2'lik lidocaine infüzyonu 1-3 mg/dk dozunda 3 olgu serisinde 29 SUNCT ve 4 SUNA hastasının biri hariç tümünde 2 gün ile 6 ay arasında devam eden klinik düzelme sağlamıştır. Ancak bu tedavi günlük intravenöz enjeksiyon gerektirdiği için çok kullanışlı değildir. Bu nedenle bu infüzyon tedavileri, eş zamanlı başlanan oral bir profilaktik ajan etkin doza çıkılana dek hastada semptom kontrolü sağlamak için kullanılabilir ve SUNCT/SUNA'da ağrıların akut kontrolü için ilk sırada önerilmektedir. Kardiak aritmi yan etkisi nedeniyle Lidokain verilen hastaların EKG monitorizasyonu yapılmalıdır.

Kortikosteroidler

SUNCT/SUNA'nın akut dönem tedavisinde prednizolon ve metilprednizolon ile olgu serileri mevcuttur. Prednizolon 11 olguda 20-100 mg/gün dozunda 5 hastada kısmi, 1 hastada tam ağrı kontrolü sağlamıştır. Metilprednizolon 7 olguda 16-1000 mg dozlarında 1 hastada kısmi, 4 hastada tam ağrı kontrolü sağlamıştır. Kortikosteroidler kısa süreli (2-10 gün) IV infüzyon ile verildiğinde akut ağrı kontrolü için Lidocaine'e göre daha az etkili ancak daha güvenli bir seçenek teşkil etmektedir.

Profilaktik tedavi

Lamotrigine - 100-400 mg/gün

İlk sırada kullanılması önerilen ajandır.

SUNCT/SUNA'nın tedavisinde en etkili olarak bildirilen ilaç lamotrigine'dir ve olgu serilerinde %68-100 başarı elde edilmiştir. Genelde 100-200 mg/gün dozunda etkili olmaktadır ancak inatçı olgularda dozun 400 mg/gün ve üzerine çıkartılması gerekebilir. Lamotrigine'in SUNA'daki etkinliği SUNCT'a göre daha düşük olarak bildirilmektedir.

Alternatif tedaviler

Topiramate - 50-400 mg/gün

36 olgunun 10'unda kısmi, 10'unda tam klinik düzelme bildirilmiştir.

Gabapentin - 900-3600 mg/gün

48 olgunun 15'inde kısmi, 13'ünde tam klinik düzelme bildirilmiştir.

Karbamazepin - 100-2000 mg/gün

78 olgunun 29'unda kısmi, 9'unda tam klinik düzelme bildirilmiştir.

Oxcarbazepin - 600 mg/gün

2 olgunun 2'sinde 1-36 ay izlem ile klinik düzelme bildirilmiştir.

Büyük oksipital sinirin (GON) blokajı - İpsilateral GON bölgesine 80 mg depo metilprednizolon enjeksiyonu ile 4 olgudan birinde klinik düzelme, Bupivacaine enjeksiyonu ile 12,5 mg ile 9 olgudan 3'ünde kısmi, 2'sinde tam klinik düzelme bildirilmiştir.

Onabotulinum toksin A enjeksiyonu: Bir olguda 3 yıllık takip ile klinik düzelme bildirilmiştir.

Cerrahi tedavi

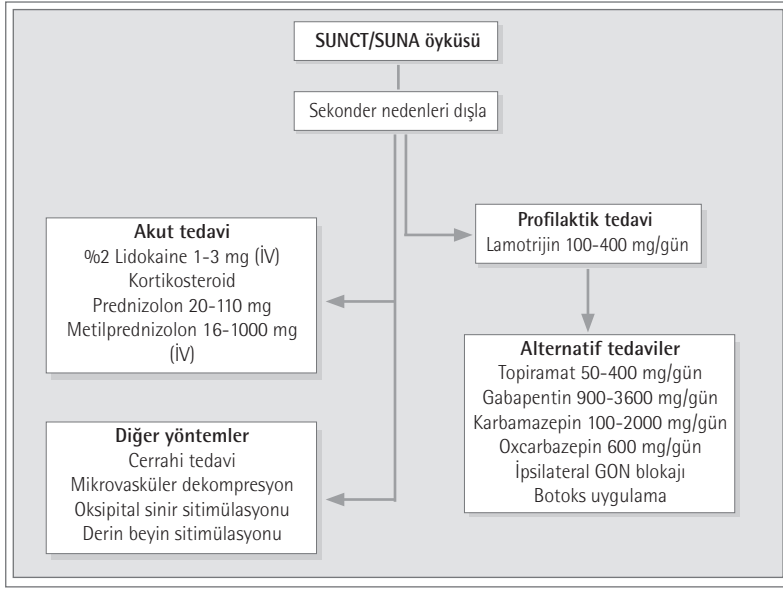
Mikrovasküler dekompresyon (MVD): On dokuz olgunun %63'ünde 14 aylık takipte ağrının tamamen geçtiği bildirilmiştir. Bu yöntem ilaç tedavisinin başarısız olduğu ve nörogörüntülemelerde trigeminal sinire temas eden aberran damar saptanan tedaviye refrakter hastalarda uygun bir seçenek gibi görünmektedir.

Oksipital sinir stimülasyonu: Dokuz olgunun 8'inde klinik düzelme olduğu, bunların 4'ü tamamen ağrısız olduğu bildirilmiştir.

Derin beyin stimülasyonu: Dokuz olgunun 8'inde kısmi klinik düzelme görülmüş, bunların 2'sinde ağrı tamamen geçmiştir. Ancak bu yöntem ciddi mortalite ve morbidite riski nedeniyle ancak çok çaresiz kalan olgularda düşünülmelidir. Şekil 1'de bu grup başağrılarında tedavi algoritması yer

almaktadır.

Şekil 1. SUNCT ve SUNA'da tedavi algoritması



Kaynaklar

1. Miller S, Matharu M. Trigeminal autonomic cephalalgias: Beyond the conventional treatments. Curr Pain Headache Rep 2014;18:438. doi: 10.1007/s11916-014-0438-z.
2. Baraldi C, Pellesi L, Guerzoni S, Cainazzo MM, Pini LA. Therapeutical approaches to paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and short lasting unilateral neuralgiform headache attacks: a critical appraisal. J Headache Pain 2017;18:71. doi: 10.1186/s10194-017-0777-3. Epub 2017 Jul 20.
3. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sandor PS, Evers S, Goadsby PJ. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias. Eur J Neurol 2006;13:1066-1077.
4. Pareja JA, Álvarez M. The usual treatment of trigeminal autonomic cephalalgias. Headache 2013;53:1401-1414.
5. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. Management of trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua. Drugs 2003;63:1637-1677.
6. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias: Current and future treatments. Headache 2007;47:969-980.
7. Pomeroy JL, Nahas SJ. SUNCT/SUNA: A review. Curr Pain Headache Rep 2015;19:38.
8. Cohen AS. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing. Cephalalgia 2007;27:824-832.
9. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA)—a prospective clinical study of SUNCT and SUNA. Brain 2006;129:2746-2760.

C. TRİGEMİNAL OTONOMİK BAŞAĞRILARI

HEMİKRAİNİA KONTİNUA

Murat Günsel*, Taşkın Duman*

Tanım

Hemikrania continua (HK), Trigeminal Otonomik Sefaljiler (TOS) başlığı altında yer alan, tanı zorluğu yaşanıp, sıkça yanlış tanı konabilen ve indometazine yanıt veren primer nadir bir başağrısıdır.

Zeminde sürekli tek taraflı hafif-orta şiddette başağrısı vardır, bu ağrının üzerine şiddetli ağrı atakları ve diğer TOS'lerde de görüldüğü gibi ağrı atakları sırasında konjesyon, lakrimasyon, miyozis, pitoz, nazal konjesyon ve rinore gibi otonom bulgular tabloya eklenir. Diğer TOS'lerden, üzerine şiddetli ağrı ataklarının eklenebildiği sürekli bir başağrısının varlığı ile ayrılır. HK'nın en önemli tanı kriterlerinden ve özelliklerinden birisi de indometazine yanıt vermesidir. Prevalansı %0,8-%1,5 arasında değişmektedir, hastalarının çoğu kadındır. Erkek:Kadın oranını 1:1,8 2,4 olarak bildirilmiştir. Başlangıç yaşı olgu çalışmalarında 31 ile 53 arasında değişmektedir. Ortalama başlangıç yaşı 40 olarak kabul edilmektedir. Herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir ve 5 yaş gibi erken, 76 yaş gibi geç başlangıçlı olgular bildirilmiştir.

Klinik özellikler

HK, unilateral, hafif-orta şiddette süregelen bir başağrısı şeklindedir. Ağrının en önemli özelliği hiç geçmemesidir. Bu ağrının üzerine şiddetli ağrı atakları eklenir. Ağrı alevlenmeleri kraniyal otonomik özellikler, migrenöz ağrı özellikleri ve huzursuzluk içerebilir. Tanımı gereği bu başağrısı tipinde indometazine tam yanıt beklenir.

Uzun takipli olgu serilerinde, otonomik semptomları olmayan hasta alt grupları tanımlanmışsa da, bu olgulardaki otonomik semptomların hafif olduğu için gözden kaçtığını düşünenler de vardır. En sık gözlenen otonomik semptomlar



HK indometazine yanıt veren, otonomik bulguların eşlik ettiği nadir bir primer başağrısıdır.



En tipik özelliği tek taraflı ve hiç geçmemesidir. Tanı konulduğunda kronik özellik taşımaktadır.



Lakrimasyon, konjesyon, konjektival kanlanma, pitozis, yüzde kızarma, rinore en sık otonomik bulgulardır. Bazı olgular atipik özellik taşımaktadır.

* Doktor Öğretim Üyesi, Prof. Dr. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

lakrimasyon, konjesyon, konjktival kanlanma, pitozis, yüzde kızarma ve rinore olarak sıralanabilir. Ağrı sıklıkla temporal ve frontal bölgede lokalizedir, ancak orbital ve retroorbital lokalizasyonlarda da bulunabilir. Unilateral olma özelliği başın bir yarısında diğerine göre baskınlık şeklinde olabilir. HK'da taraf değişiminin prevelansı yaklaşık %2 olarak söylenebilir. Üç olguda bilateral bildirilmiştir.

Hastalar sürekli olan bir başağrısından yakınır, ancak ağrı alevlenmelerinin süresi hastalar arasında oldukça fazla değişkenlik gösterir. Ağrı alevlenmeleri dakikalardan (bazen 5 dakikadan bile daha kısa) günlere, hatta haftalara kadar uzayabilmektedir. Stres, stres sonrası rahatlama, alkol tüketimi, uyku düzensizliği ve menstrüasyonun alevlenmelerin tetikleyicileri oldukları bilinmektedir. HK için atipik prezentasyonlar bildirilmiştir. Bilateral olması, taraf değiştirmesi, auralı olması ve küme başağrısı (KBA) gibi mevsimsellik göstermesi atipik özellikler arasında sayılabilir.

Patofizyoloji

Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarındaki gelişmeler, hastalığın anlaşılmasında yeni veriler sunmuşsa da HK'daki patolojik değişiklikler halen bilinmezliğini korumaktadır. HK'nın, indometazinle olan benzersiz ilişkisi göz önüne alındığında, birçok yazar, muhtemelen -diğer indometazin yanıtı başağrılarında olduğu gibi [örneğin; kronik Paroksizmal hemikraniya (PH)] - başağrısının altında yatan spesifik bir mekanizma olduğunu varsaymaktadır.

Bir grup HK'lı hasta, pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanarak değerlendirildiğinde, indometazin kullanılan ve ağrının olmadığı döneme kıyasla, indometazinin kesildiği ve ağrının olduğu periyotta anlamlı bir kontralateral posterior hipotalamus aktivitesinin varlığı gözlenmiştir. Periaqueduktal gri cevheri de içine alan ipsilateral dorsal rostral pons, ipsilateral ventrolateral midbrain ve bilateral pontomedüller bileşke de olmak üzere, PET çalışmasında beyin sapının 3 farklı bölgesinde de aktivite artışı saptanmıştır.

Sınıflama

ICHD-3 sınıflamasında HK aşağıdaki gibi yer almaktadır:

3.4 HK

3.4.1 HK, remitting subtip

3.4.2 HK, unremitting subtip

HK, tanımı gereği kronik bir başağrısı tipidir. Bir hastaya HK tanısı tipik öykünün en az 3 aydan bu yana varlığı ile mümkündür. ICHD-3, HK'nın semptomsuz günü olup olmasına göre 2 formunu tarif etmiştir.



ICHD-3'e göre HK klinik olarak 2 alt gruba ayrılmaktadır.

1. Unremitting HK

2. Remitting HK

Unremitting formu en azından 1 yıldır devam eden, semptomsuz bir periyodun olmadığı süregelen bir başağrısı ile karakterizedir. Unremitting form *de novo* olarak da ortaya çıkabilir veya remitting formundan dönüşebilir. Unremitting formun *de novo* olarak başlaması, daha sık görülmektedir.

Remitting form HK %10-%22 arasında değişkenlik göstermektedir.

Tanı ölçütleri

- A. B-D kriterlerine uyan yarım başağrısı
- B. Orta-şiddetli alevlenmelerin eşlik ettiği, en az 3 aydır devam eden süregelen başağrısı
- C. Başağrısının aşağıdaki özelliklerden en azından 1 veya fazlasını içermesi
 - 1. Başağrısı ile aynı tarafta olacak şekilde aşağıdaki belirti veya bulgulardan en az 1'inin eşlik etmesi
 - Konjoktival kanlanma ve/veya lakrimasyon
 - Nazal konjesyon ve/veya rinore
 - Göz kapağı ödemi
 - Alın ve yüzde terleme
 - 2. Huzursuzluk veya ajitasyon hissi ya da hareketle başağrısının şiddetlenmesi
- D. Indometazin'in terapötik dozlarına tam yanıt
- E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

Ayırıcı tanı

HK'nın iki komponenti vardır: 1) Sürekli var olan tek taraflı başağrısı, 2) Süperimpoze olan alevlenmeler. Ayırıcı tanı klinisyenin hangi komponente odaklandığı ile ilgilidir. Hasta bu iki komponenti tarif ederse tanı çok kolaydır.

Tüm TOS'lar bazı ortak klinik özellikleri paylaşır. 1) Anterior lokalizasyonlu ağrı (orbital, frontal ve temporal), 2) Aynı lokalizasyona uyan (ipsilateral), ataklar veya alevlenmeler sırasında görülen otonomik özellikler, 3) Ataklar veya alevlenmeler esnasında görülebilen ajitasyon. Eğer bu 3 özelliğin tüm komponentleri mevcut ise, başağrısı büyük olasılıkla TOS tiplerinden birisidir.

Burada önemli olan alevlenme ataklarını, KBA ve PH'den ayırt etmektir. HK alevlenmeleri bu iki başağrısı tipinden şu özellikleriyle kolayca ayrılabilir: 1) KBA ve PH'de, alevlenmeler arasında günlük süregelen bir başağrısı tanımlanmaz ancak HK'da hafif-orta şiddette günlük süregelen başağrısı vardır. 2) PH ve KBA'da alevlenme ataklarının süresi sırasıyla 2-30 dakika ve 15-180 dakikadır. HK

hastalarında ise atakların süresi oldukça değişkendir (HK alevlenmelerin süresi oldukça değişkendir, saniyelerden birkaç güne kadar değişebilir) ve çoğu atak süresi uzayabilmektedir (KBA süresinin üst limitinden daha uzun atak süreleri). Eğer KBA veya PH tanısı alan bir hastada, beklenen atak sürelerinin dışına çıkan birçok atak oluyorsa, HK açısından tekrar değerlendirmekte fayda vardır. 3) HK hastalarında migrenöz özellikler, PH ve KBA hastalarına göre oldukça daha sıktır.

Hastalar şiddetli olmayan kraniyal otonomik özelliklerinin farkında olmayabilir. Otonomik semptomları varlığı nedeniyle KBA ve PH ile karışabilir. Ayırıcı tanıda TOS'lar (SUNCT/SUNA, PH, KBA), migren ve gerilim tipi baş ağrısı ve nevrалjiler (özellikle supraorbital ve trigeminal nevrалji) ekarte edilmelidir.

Sürekli tek taraflı baş ağrısı nedeniyle başvuran hastada, bu semptom, kırmızı bayrak işaretlerinden biridir. Bu yüzden, detaylı bir öykü alınmalı ve uygun ileri incelemeler yapılmalıdır. Öncelikle sekonder sebepler dışlanmalıdır. Bu yüzden hastaya öncelikle süregelen bir baş ağrısı olup olmadığı sorulmalıdır. Hastalar çok hafif ya da orta şiddette olduğu için süregelen bu ağrıyı önemsemeyebilir, bahsetmeyebilirler. Süregelen bu ağrının öyküsü, son zamanlardaki ortaya çıkan, şiddetli alevlenmelerden daha önemlidir. HK'lı hastalar değerlendirme sırasında çoğunlukla bir çeşit baş ağrısı yaşıyor olacaktırlar. Bu yüzden hastaya "şu anda baş ağrınız var mı?" diye sorulmalıdır. Eğer yanıt "evet" ise hastanın süregelen bir baş ağrısına sahip olduğu ön görüşüne varılabilir ve bu konuda bir şüphe varsa, birkaç gün günce ile takip yapılarak, hastanın süregelen bir baş ağrısı olup olmadığı değerlendirilebilir.

İndometazine olan terapatik yanıt tanıyı doğrulayacaktır. İndometazine yanıt olması HK'nın olmazsa olmazıdır. Yanıtı görmek için hastaya oral indometazin başlanmalıdır. İntramusküler indometazin 50-100 mg HK ve PH için tanısıl bir test olarak önerilmektedir. Tam yanıt 2 saat içerisinde görülür. HK'nın atipik formlarında bu test oldukça önemlidir. Kronik unilateral baş ağrıları tanısıl bir test olabileceği düşünülmektedir. Ancak parenteral indometazin rutin olarak bulunamayabilir. Bu yüzden yanıtı görmek açısından oral indometazin mutlaka uygulanmalıdır.

Klinisyenlerin nadir görülen baş ağrıları tanı koymaktan çekinmeleri, HK hakkında farkındalığın az oluşu, otonomik semptomların gözden kaçması, analjezik aşırı kullanımı ve atipik agreve edici faktörlerin varlığı nedeniyle HK hastalarında doğru tanı zaman alıcıdır. Hastaların genellikle hafif- orta şiddette ağrılarına dikkate almamaları, süregelen baş ağrısının sorgulanmaması tanıyı geciktirebilir. Eğer klinisyen sadece alevlenme ataklarına odaklanır ve geri planda olan günlük süregelen baş ağrısını önemsemez ise yanlış tanı olasılık oranı yükselecektir.

Alevlenmeler esnasında hastalar %70 migren tanı kriterlerini karşılayabilir. Alevlenmeler zonklama şeklindedir ve migrenöz özellikler de eşlik edebilir. Hastaların birçoğu migren tanı kriterlerini de karşılamaktadır. Ayrıca tipik bir görsel aura varlığında, tanı migren lehine destek bulabilir. Ayırıcı tanıda migren dışlanmalıdır. Arka planda olan süregelen günlük baş ağrısı ve unilateral kraniyal otonomik özellikler, huzursuzluk ve ajitasyon migrenden ziyade HK'da daha sık gördüğümüz özelliklerdir. Baş ağrısının başlangıç yaşı da yardımcı olabilir. HK başlangıç yaşı migrene göre daha ileridir. Ortalama başlangıç yaşı 40'tır. Tek taraflı baş ağrılı bir hastada; günlük süregelen baş ağrıları, unilateral kraniyal otonomik özellikler ve ajitasyonun var olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır. Ayırıcı tanı klinisyenin bu bilgilere sahip olması ile yönlenecektir. Şüphede kalınan olgularda, indometazin tedavisi başlanıp, yanıt durumuna göre değerlendirme yapılabilir.

Temporomandibuler eklem, diş, sinüs baş ağrısı açısından değerlendirilmelidir. Dental lezyonlar, temporomandibuler eklem patolojileri, sinüs patolojileri, boyun patolojileri ve göz anormallikleri, trigeminal veya çevresindeki sahalarda süregelen ağrıya sebep olabilir. Hasta hikayesinin eksik alınması, sekonder baş ağrısı tanılarının konmasına sebep olabilir. HK'lı hastaların çeşitli invaziv cerrahi prosedürler (sinüs cerrahisi, dental cerrahiler) geçirdikleri veya gereksiz tanısal testler ile zaman kaybettirildikleri bildirilmektedir.

Diğer taraftan, eğer alevlenme atakları şiddetli değil, klinisyen sadece süregelen günlük baş ağrısına odaklanmış ise, ayırıcı tanıda yeni günlük dirençli baş ağrısı, kronik gerilim tipi baş ağrısı, atipik fasiyal ağrı, ön plana çıkmaktadır. Migrenöz özellikler ile beraber tek taraflı olan yeni günlük dirençli baş ağrısı HK'yı taklit edebilir. Yeni günlük dirençli baş ağrısı hastalarının yaklaşık %10-%20'sinde ağrı tek taraflı yerleşimlidir, 1/3'ünde ağrıya migrenöz özellikler eşlik eder, şiddetli olmayan otonomik özellikler de yine bu hasta grubunda görülebilir. Eğer hastalar baş ağrılarının başlangıç zamanını kesin olarak hatırlayabiliyorsa (süregelen baş ağrısının ilk gününü), tanı yeni günlük dirençli baş ağrısı olabilir. Şüphede kalınan olgularda, indometazine yanıt olup olmadığı yardımcı olacaktır.

Sekonder hemikraniya kontinua

Posttravmatik HK en sık sekonder HK nedenidir. Sekonder HK olgularının yaklaşık %39'undan sorumludur. İkinci en sık neden ise postkraniektomiye bağlı HK'dır, sıklığı posttravmatik HK oranına yakındır. Postpartum ve postoperatif HK diğer nedenler olarak sayılabilir. Tek taraflı bir baş ağrısı ile karşılaşıldığında, sekonder HK'ya sebep olabilecek nedenlerin varlığı mutlaka sorgulanmalıdır (kafa travması, herhangi bir cerrahi öykü veya postpartum dönemde olma gibi). Eğer HK bir olaya ikincil gelişmiş ise sıklıkla benign özellik gösterir. Bazı sekonder HK



Klinisyenin öyküde hangi özelliğe odaklanmış olması tanı açısından yön verici olacaktır.



İndometazin oral formu bile tanı için denenmelidir



Sekonder formunda en sık posttravmatik ve post kraniektomi bağlı HK saptanmıştır. HK tanılı olgularda bu öykülerde aranmalıdır.



Sekonder HK açısından mutlaka ayrıntılı değerlendirme ve ileri incelemeler planlanmalıdır. Bu olgularda prolaktinoma ve karotia arter diseksiyonu daha sık görülmektedir.

nedenleri benign değildir. Bu nedenle erken tanı kritik önem taşır. İntrakranial yer kaplayıcı lezyonlar (özellikle hipofiz adenomu, köşe tümörü gibi), vasküler yapılarla ilişkili patolojiler (özellikle internal karotid arter diseksiyonu, kortikal venöz tromboz gibi) ve diğer yapılarla ilgili patolojiler (sinüzit, nazofarinks karsinomu, göz patolojileri gibi) sekonder HK'nın en önemli sebepleri arasındadır. Prolaktinoma en sık bildirilen intrakraniyal yapısal patoloji, internal karotid arter diseksiyonu en sık rastlanan vasküler patoloji olarak kabul edilmektedir. Akciğer kanserine sekonder HK bildirilmiştir.

Tedavi

HK tedavisi, ilaç tedavisi ve girişimsel işlemler olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 1). İndometazine tam yanıt HK tedavisinin olmazsa olmazıdır. Hastaya sıklıkla günde üç kez 25 mg'lık doz ile başlanıp (75 mg/gün), İndometazin dozunu 3-5 günde bir 75 mg'lık bölünmüş dozlarla birlikte artırılabilir. Hedef dozu günde 3 kez olan 100 mg veya hastanın tam düzelme sağladığı dozdur.



HK olgularında İndometazin kesildiğinde ağrının yeniden başlamasının tanınal değeri vardır.

Hastaların büyük bir kısmında tam yanıt görmek için en azından bir hafta beklemek gerekir. Her 3-6 ayda bir dozda tedrici bir azalma önerilebilir. Doz azaltılması her 3 günde bir 25 mg olacak şekilde ağrının yeniden başladığı doza kadar yapılmalıdır veya ağrı nüks etmez ise ilaç kesilene kadar bu şekilde devam edilebilir.

İlacın atlanması semptomların hemen ortaya çıkmasına sebep olur. Bu da HK'nın çok önemli karakteristik bir özelliğidir. Hatta bazı yazarlar bu durumun tanınal değeri olduğunu belirtmektedir.

İndometazine karşı gelişebilecek tolerans işareti (taşiflaksi) HK'lı hastalarda henüz bildirilmemiştir. İndometazin uzun süreli kullanım için çok güvenli değildir ve yan etki insidans ve prevelansı değişkenlik gösterebilmektedir. İndometazine bağlı yan etkiler gelişen hastalarda kullanılabilecek ajanlar tabloda verilmiştir. Ancak bu ilaçların etkisi her hastada aynı değildir ve hangi hastanın bu ilaçlara yanıt vereceğini tahmin etmek kolay değildir.

Celecoxib ve rofecoxib dikkatle kullanılmalıdır çünkü bu ilaçlar vasküler hadise (miyokard enfarktüsü ve inme) riskini arttırmaktadır. Topiramat, glokom, böbrek taşı ve depresyon gibi yan etkilere sahiptir ve hastalar bu yan etkiler açısından izlenmelidir. İndometazine direnç geliştirmiş hastalar için Melatonin bir seçenek olabilir. Bazı hastalarda tam ağrı kontrolü sağladığı bilinmektedir. Diğer bir grup hastada da tedaviye melatonin eklenmesi, hastaların %45'inde indometazin dozunda azalma sağlayabilmektedir.

Girişimsel işlemler

İndometazini uzun süre tolere edemeyen hastalarda çok çeşitli girişimsel işlemler denenebilmektedir.

Periferik sinir blokajı

Erken araştırmalar, sinir blokajının HK hastalarında pozitif bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Supraorbital sinir blokajı (SON), büyük oksipital sinir blokajı (GON), trochlear sinir blokajı, SON ve GON blokajlarının kombinasyonu ile tam veya kısmen yanıt alınan olgular mevcuttur. Yanıt uygulamadan hemen sonra başlamış ve yaklaşık 2-10 ay sürmüştür. Blokaj uygulamasının tekrarı, etkinin uzamasını sağlamıştır.

Sfenopalatin gangliyon blokajı

Tekrarlayan SPG blokajı uygulamalarının etkili olabildiği gösterilmiştir. Başlangıçta haftada iki kez uygulanır. Bunu 4-5 haftada bir tekrarlanan koruyucu uygulama takip eder. Bu uygulama anlamlı (tam olmayan) bir etkiye sahip gibi görünmektedir.

Radyofrekans ablasyon

Literatürde C2 ön kök, C2 arka kök, SPG üzerine yapılan radyofrekans ablasyonun pozitif etkileri olabildiği bildirilmiştir. Radyofrekans ablasyon prosedüründen sonra, 1 yıldan 2,5 yıla kadar uzayan bir etkiden bahsedilmektedir. SON üzerine radyofrekans ablasyon uygulamasının 7-12 ay süren tam bir ağrısızlık süreci olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.

Oksipital sinir sitimülasyonu (ONS)

ONS, tedaviye dirençli birçok primer başağrısı tipi için etkili bir tedavi seçeneğidir. ONS ile tedavi edilen hastaların aylık ortalama, orta ve şiddetli başağrısı günlerinde azalma olduğu, %50 hastada da olumlu yanıt (aylık orta-şiddetli başağrısı günlerinde >%50 azalma) gözlemlendiği bildirilmiştir.

Vagal sinir sitimülasyonu (VNS)

HK'lı hastalarda non invaziv VNS cihazının etkisini değerlendiren çalışmalarda, hastalardan boyunlarındaki transkuten vagal sinir stimülatörü ile sol vagal sinirlerini uyarmaları istenmiş, stimülasyonun hemen sonrasında ağrı şiddetinde azalma olduğu gözlenmiştir. Ancak bu uygulamanın HK hastalarında önerilebilmesi için daha fazla çalışma ve deneyim gerekmektedir.

Botalinum toksin uygulaması

Literatürde botoks uygulaması yapılan toplam üç olgu raporu mevcuttur. Bu



İndometazin kullanamayan hastalarda girişimsel yaklaşımlar denenmelidir. Kısmen ya da tam yanıt alınabilir.

serilerdeki olgularda hastalar kraniyal otonomik semptom epizotlarının devam edebildiği, başağrısı günleri açısından anlamlı (tam olmayan), 10-12 haftalık iyileşme dönemleri göstermişlerdir. Ancak bu uygulamanın HK hastalarında önerilebilmesi için daha fazla çalışma ve deneyim gerekmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Hemikrania continua ilaç tedavisinde kullanılabilecek ajanlar ve girişimsel işlemler

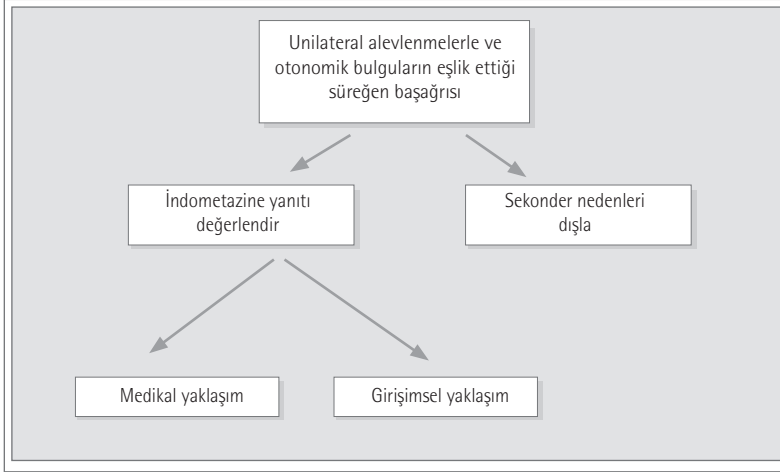
İlaç tedavisinde kullanılabilecek ajanlar		Girişimsel İşlemler
İndometazin	50 mg/gün-300 mg/gün	Periferik sinir blokajı
COX-2 inhibitörleri (celecoxib)	200 mg/gün-600 mg/gün	Sfenopalatin gangliyon Blokajı Radyofrekans ablasyon
Piroksikam deriveleri	20 mg/gün-60 mg/gün	Oksipital sinir stimülasyonu
Topiramat	100 mg/gün-200 mg/gün	Vagal sinir sitimülasyonu
Melatonin	7 mg/gün-15 mg/gün	Botalinum toksin uygulaması
Kortikosteroidler	Oral-enjekte Prednizolan 20-200 mg/gün Metilprednizolon 16-1000 mg/gün	
Ibuprofen	600 mg/gün-2400 mg/gün	
ASA	1400 mg/gün-2800 mg/gün	
Gabapentin	900 mg/gün-3600 mg/gün	
Verapamil	120 mg/gün	
Metiserjid	3 mg/gün-6 mg/gün Güncel tedavide yer almaz	
Nimesulid	200 mg/gün	
Lamotrijin	50 mg/gün-900 mg/gün	
Lityum	300 mg/gün-1200 mg/gün	
Naproksen	550 mg/gün-1375 mg/gün	
Parasetamol + kafein	500 mg parasetamol-65 mg kafein, 2 tb-8 tb	

Yazar notu

HK, trigeminal otonomik sefaljiler başlığı altında yer alan, indometazine yanıt veren, klinisyenler tarafından sıklıkla yanlış tanı konan, hastaların geç tanı almasıyla sonuçlanan ve oldukça az bildirilen primer başağrısıdır (Şekil 1). Diğer TACs'lerden şiddetli ağrı ataklarının süperempoze olabildiği süregelen ünilateral bir başağrısı varlığı ile ayrılır. Süperempoze olan şiddetli ağrı ataklarına odaklanmak ve sürekli mevcut olan başağrısını görmezden gelmek HK tanısında yapılan en önemli hatadır. Hastaların yaklaşık %70'e varan kısmı, alevlenmeler esnasında migren tanı kriterlerini karşılayabilmektedir. Alevlenmeler, migren dışında birçok primer ve sekonder başağrısını taklit edebilmektedir. HK'nın

en önemli tanı kriterlerinden ve özelliklerinden birisi de indometazine tam yanıt vermesidir. İndometazinin uzun süreli kullanımında hastaların büyük bir çoğunluğu yan etkilerden yakınmaktadır. Diğer birkaç ilaç da HK'nın alt gruplarında etkili olabilir. Çeşitli girişimsel tedavi seçenekleri de indometazini tolere edemeyen hastalara önerilmektedir.

Şekil 1. Tedavi algoritması



HK: Hemikrania continua

Kaynaklar

1. Sjaastad O, Spierings EL. "Hemicrania continua": another headache absolutely responsive to indomethacin. *Cephalalgia* 1984;4:65-70.
2. Moura LM, Bezerra JM, Fleming NR. Treatment of hemicrania continua: case series and literature review. *Rev Bras Anestesiol* 2012;62:173-187.
3. Benitez-Rivero S, Gonzales-Oria C, Gomez-Caravaca T, Bernal Sanchez-Arjona M, Jimenez-Hernandez MD. [Hemicrania continua and paroxysmal hemicrania: clinical and therapeutic characteristics in a series of 23 patients]. *Rev Neurol* 2014;59:337-344.
4. Guerrero AL, Herrero-Velazquez S, Penas ML, et al. Peripheral nerve blocks: a therapeutic alternative for hemicrania continua. *Cephalalgia* 2012;32:505-508.
5. Viana M, Tassorelli C, Allena M, Nappi G, Sjaastad O, Antonaci F. Diagnostic and therapeutic errors in trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua: a systematic review. *J Headache Pain* 2013;14:14. doi: 10.1186/1129-2377-14-14.
6. Prakash S, Rathore C. Side-locked headaches: an algorithm-based approach. *J Headache Pain* 2016;17:95.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808. doi: 10.1177/0333102413485658.

8. Prakash S, Shah ND, Soni RK. Secondary hemicrania continua: Case reports and a literature review. *J Neurol Sci* 2009;280:29-34.
9. Miller S, Watkins L, Matharu MS. Treatment of intractable hemicrania continua by occipital nerve stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:805-806.
10. Miller S, Correia F, Lagrata S, Matharu MS. OnabotulinumtoxinA for hemicrania continua: open label experience in 9 patients. *J Headache Pain* 2015;16:19.

D. DİĞER BİRİNCİL BAŞAĞRILARI

Sabahattin Saip*, Macit Selekler**, Elif Kocasoy Orhan***

Baş ağrılarını birincil ve ikincil olarak sınıflandırırken dikkate alınması gereken temel özelliklerden biri baş ağrısının başka bir hastalık ile eş zamanlı olarak ortaya çıkıp çıkmamasıdır. Primer baş ağrısı tablolarında altta yatan herhangi bir hastalık bulunmamalıdır. Bu grupta yer alan migren, gerilim tipi baş ağrısı ve trigeminal otonomik sefalaljiler dışında dördüncü alt başlık diğer birincil baş ağrılarıdır. Diğer birincil baş ağrıları grubu oldukça heterojen olmakla birlikte zamansal olarak başka bir hastalık ile ilişkisi gösterilemeyen ve ikincil baş ağrısı kriterlerini doldurmayan baş ağrılarından oluşmaktadır. Uluslararası Baş ağrısı Derneği, baş ağrısı sınıflama komitesinin 2018 yılında yayınladığı öneriler dikkate alındığında diğer birincil baş ağrıları dört kategoride ele alınabilir. İlk kategoride fiziksel eforla ilişkili baş ağrıları (primer öksürük baş ağrısı, primer egzersiz baş ağrısı gibi), ikinci kategoride soğuk uyaran baş ağrısı gibi doğrudan fiziksel uyarana atfedilen baş ağrıları, üçüncü kategoride primer saplanıcı baş ağrısı ve Nummuler baş ağrısının yer aldığı epikraniyal baş ağrıları ve son olarak dördüncü kategoride de hipnik baş ağrısı ve yeni günlük ısrarcı baş ağrısının yer aldığı diğer birincil baş ağrısı tanıları yer almaktadır.

Diğer birincil baş ağrılarının patofizyolojileri henüz çok iyi aydınlatılamamış olup, tedavi seçimi konusunda daha çok olgu bildirimleri ve anekdotlardan yararlanılmaktadır. Bu bölümde primer baş ağrıları başlığının dördüncü alt başlığı olan diğer primer baş ağrılarından bazı tanıları ele alınarak, bu tanılara yönelik güncel tedavi seçenekleri gözden geçirilecektir.

Primer öksürük baş ağrısı

Tanım ve klinik

Daha önceleri benign öksürük baş ağrısı, Valsalva manevrası baş ağrısı olarak

* Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

** Prof. Dr. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

*** Doç. Dr. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi



Önce sekonder nedenler dışlanmalı
Chiari malformasyonu, posterior fossa tümörleri açısından foramen magnumun da iyi görüntülendiği kraniyal MRG yapılmalı.



İndometazin diğer primer başağrılarında ilk tercih edilen ilaçtır. %75 başarı göstermektedir.

bilinen ve öksürme, hapşırma gibi eylemler sonucu birden ortaya çıkan başağrısı tipidir. Uluslararası Başağrısı Derneği, başağrısı sınıflama komitesinin 2018 yılında yayınladığı sınıflamada 4. bölümde yer alan ve diğer primer başağrıları birinci sırada yer alır.

Ağrı genellikle alın (bifrontal) bölgesinde hissedilir. Orta ve şiddetli olan ağrı aniden başlar ve 1-2 saniye ile 2 saat kadar sürebilir. Ancak genellikle yarım saat içinde geçer. Ağrının belli bir karakter özelliği yoktur. Daha çok dolgunluk tarzında ve künt özelliktedir. Bazı hastalarda yüze yayılabilir ve diş ağrısını andırabilir.

Primer öksürük başağrısı genellikle orta yaşlarda (40 yaş ve üzeri) ortaya çıkmaktadır. Görülme sıklığı ile ilgili net veriler olmamakla birlikte yaşam boyu görülme prevalansı %1 olarak bildirilmektedir. Erkeklerde daha sık görülmektedir.

Fizyopatoloji

Primer öksürük başağrısının nedeni tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, pek çok spekülasyon söz konusudur. En kabul gören görüş ise, ağrı nedeninin öksürme, hapşırma gibi Valsalva manevraları sonucunda artan intratorasik ve intraabdominal basınca koşull olarak artan santral venöz basınç olduğudur.

Sınıflama

Primer öksürük başağrısı (4.1)

- A. B-D kriterlerini karşılayan en az iki başağrısı atağı
- B. Başağrısının öksürme, zorlama ve/veya diğer Valsalva manevralarıyla ortaya çıkması
- C. Ani başlangıç
- D. Bir saniye-iki saat arası sürmesi
- E. Diğer bir Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması (ICHD)-3 tanısı ile açıklanamaz olması (sekonder nedenler dışlanmalıdır)

Ayrırcı tanı

İlk karşılaşıldığında mutlaka ikincil nedenler akla gelmeli ve dışlanmalıdır. Olguların yaklaşık yarısında sekonder nedenler bildirilmiştir. Özellikle Chiari Malformasyonu tip1 ve posterir fossa patolojilerinin (tümör, araknoid kist...) ilk semptomu öksürmeyle ortaya çıkan başağrısı olabilir. Her ne kadar bu tür patolojiler sonucu ortaya çıkan başağrısı daha uzun ve oksipital, suboksipital bölgede görülürse de bu kişiler eşlik edebilecek başka nörolojik disfonksiyonlar açısından iyi sorgulanmalı ve iyi bir nörolojik muayeneleri yapılmalıdır.

Nörolojik bakıları normal olsa dahi ilk başvurularında özellikle arka çukur yapılarının, foramen magnumun iyi görüntülendiği kraniyal manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) yapılmalıdır.

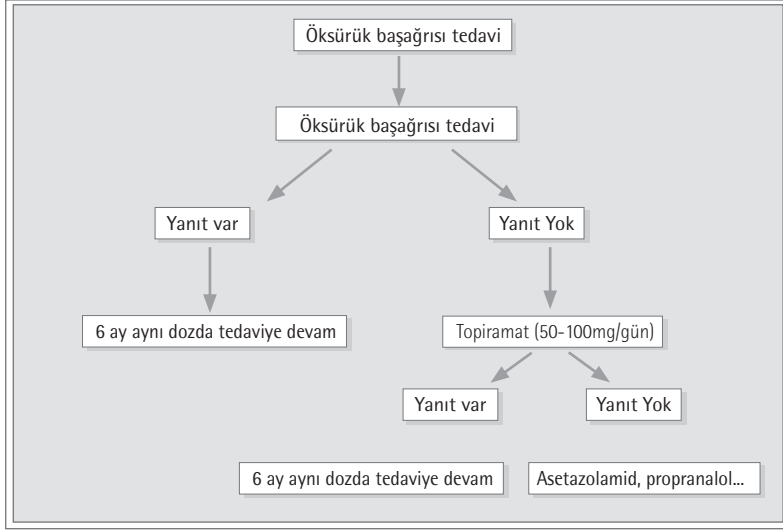
Tedavi

Primer öksürük başağrısı ile ilgili uzun dönem klinik takiplere göre hastaların çoğunda yaklaşık 4-5 yıl içinde ağrının yok olduğu söylenmektedir. Profilaktik tedavi planlaması buna göre yapılmalıdır. Koruyucu tedavi ile ilgili 1-2 küçük plasebo kontrollü çalışma dışında çok merkezli güvenilir çalışma yoktur. Tedavi yaklaşımı daha çok ağrının özelliklerinden yola çıkarak, denenmiş ve etkinlikleri bildirilmiş, farklı primer başağrılarında kullanılan ilaçlardan oluşmaktadır. Buna göre indometazin ön plana çıkmakta ve kullanılmasına engel tıbbi bir neden yok ise ilk tercih edilmelidir. Doz ayarlaması etki ve yan etki durumuna göre kişiselleştirilmelidir. Genel olarak 50-150 mg/gün dozlarda istenilen etki sağlanmaktadır. Düşük doz ile başlanıp, etki ve yan etkilere göre doz artırımına gidilmeli, en uygun doza ulaşıldığında aynı dozda tedavi en az 6 ay sürdürülmelidir. Hastaların yaklaşık %75'inde olumlu, istenilen etki sağlanmaktadır.

İndometazinin nasıl etkili olduğu konusu iyi bilinmemekle birlikte, öksürmeyle ortaya çıkan başağrısının nedeni olarak düşünülen artmış kafa içi basıncını düşürücü etkisi üzerinde durulmaktadır. İndometazinin bu olumlu etkisi yanında özellikle gastrointestinal yan etkiler, yine hipertansiyona, ödeme, hipernatremi ve hiperkalsemiye neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

İndometazin ile istenilen etki sağlanamaz ise ya da tıbbi nedenlerle ilaç kullanılamaz ise ikinci seçenek olarak topiramat önerilmektedir. Önerilen doz 50-100 mg/gündür. Ekstremitelerde uçuşlarında parestezi, bilişsel fonksiyonlara olumsuz etkisi, iştah azaltıcı etkisi akılda tutulmalıdır.

Yine asetazolamid (375-2200 mg/gün), propranolol (120 mg/gün), naproksen sodyum (550-1100 mg/gün) ile ilgili literatürde etkili olabilecekleri ile ilgili olgu bildirimleri söz konusudur. Ağrı kısa süreli olduğundan genellikle atak tedavisi gerektirmez. Şekil 1'de bu grup başağrılarında tedavi algoritması yer almaktadır.

Şekil 1. Öksürük başağrısı tedavi algoritması**Primer egzersiz başağrısı****Tanım ve klinik**

Diğer primer başağrıların ikinci sırasında yer alır. Yoğun bir fiziksel egzersiz sırasında ya da sonrası ortaya çıkan başağrısıdır. Ağrı genellikle ağır bir egzersizden 30 dakika sonra başlar, zonklayıcı karakterde ve bilateral yerleşimlidir. Beş dakika ile 48 saat arası sürebilir. Gençlerde daha kısa sürme eğilimindedir. Zamanla kendiliğinden azalarak geçer. Her ne kadar ağır egzersizle ortaya çıkar denirse de bazen hafif fiziksel aktiviteyle de ortaya çıkabilir. Hele hiç egzersiz yapmayan birisi için hafif egzersiz de böylesi bir ağrıya neden olabilir. Zamanla tekrarlanan egzersizlerle ağrı oluşmaz olur. Bu özellik, bu tip başağrısı ile baş etmede önemlidir.

Fizyopatoloji

Egzersiz ile ilişkili başağrısının nedeni konusunda farklı görüşler ve çalışmalar olmakla birlikte en geçerli olan görüş vasküler teoridir. Egzersizle birlikte venöz dönüşün azalması ve arteriyel genişlemeyle ağrıya duyarlı yapıların uyarılması sonucu ağrı ortaya çıkar. Yapılmış anjiyografi çalışmaları bu görüşü destekler bulunmuştur. Bu kişilerin ağrıya duyarlı yapılarının hassas olduğu, ağrı eşiklerinin düşük olduğu da üzerinde durulan diğer olasılıklardır. Bu görüşü destekler olgu da bunların %50'sine migren başağrısının eşlik etmesidir.

Sınıflama

Primer egzersiz başağrısı (4.2)

- A. B-C kriterlerini karşılayan en az iki başağrısı atağı
- B. Başağrısının yalnızca ağır egzersiz sırasında veya sonrasında oluşması
- C. Kırk sekiz saatten daha kısa süreli olması
- D. Diğer bir ICHD-3 tanısı ile açıklanamaz olması (sekonder nedenler dışlanmalıdır)

Primer egzersiz başağrısının toplumda görülme sıklığı konusunda yeteri kadar veri yoktur. Gençlerde daha sık görüldüğü, yine erkeklerde daha sık görüldüğü konusunda veriler olmakla birlikte, bu konuda yeni geniş katımlı epidemiyolojik çalışmalara gerek vardır.

Ayırıcı tanı

Özellikle yeni ortaya çıkmış, ileri yaş ve ağrının uzun sürmesi durumlarında sekonder nedenler öncelikle dışlanmalıdır. İlk olayda subaraknoid kanama, arteriyel diseksiyon ve reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu özellikle akla gelmeli ve gerekli yöntemlerle dışlanmalıdır. Daha seyrek olmakla birlikte yer kaplayıcı olaylar, sinüzit ve Chiari malformasyonu gibi patolojilerinde benzer başağrısına neden olabilecekleri unutulmamalıdır.



Yeni ortaya çıkmış ise, ileri yaşta ve ağrı uzun sürüyor ise; subaraknoid kanama, diseksiyon, Chiari malformasyonu, RSVS, YKL dışlanmalı!!!

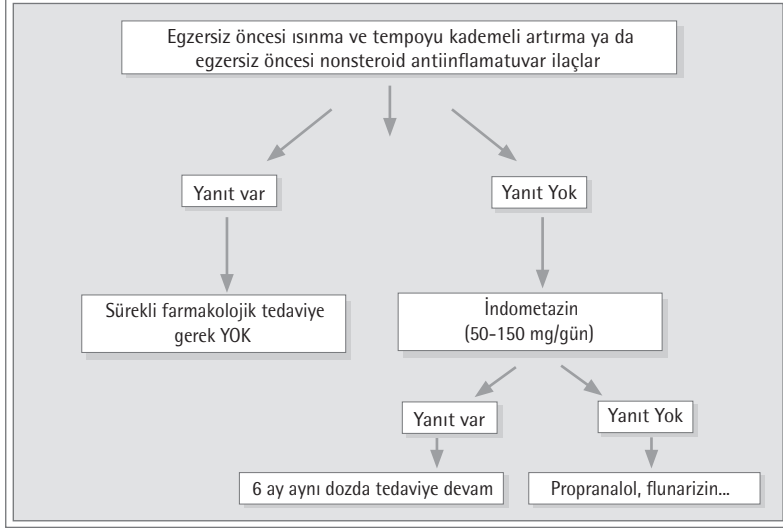
Tedavi

Egzersiz başağrısı tedavisi ile ilgili kanıta dayalı veriler yoktur. Ancak çalışmalar bu ağrının genellikle aylar ya da yıllar içinde kendisini sınırladığı ve yok olduğunu göstermektedir. Tedavide en akılcı yaklaşım ağrıyı ortaya çıkartan aşırı egzersizden kaçınmak, yada egzersiz öncesi ısınma hareketleri yapmak ve aşama aşama tempoyu arttırmaktır.

Farmakolojik olarak ise yine birincil olarak 50-100 mg/gün indometazin önerilmektedir. Bir başka öneri de planlanan egzersizden 30-60 dakika önce, naproksen gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların alınmasıdır.

Ergotamin tartarat, propranalol, flunarizin gibi primer başağrıları tedavisinde kullanılmakta olan ajanlarla ilgili olumlu olgu bildirimleri olmakla birlikte, bunlarla ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son olarak primer egzersiz başağrısı çeken kişilere genellikle migren başağrısının eşlik ettiği de göz önünde tutulmalı ve tedavi ona göre planlanmalıdır. Şekil 2'de tedavi algoritması yer almaktadır.

Şekil 2. Primer egzersiz başağrılarında tedavi algoritması**Primer seksüel aktivite başağrısı****Tanım ve klinik**

Önceden seksüel başağrısı, koital başağrısı, orgazmik başağrısı gibi isimlerle de anılmıştır. Herhangi intrakraniyal bir patolojiye bağlı olmaksızın, seksüel aktivite sırasında ortaya çıkan başağrısı olarak tanımlanmaktadır. Seksüel uyarılma ile genellikle bilateral ve künt olarak başlar ve orgazm sırasında en yoğun haline ulaşır.

Son yapılan çalışmalarda, tüm olguların %40'ının 1 yıldan daha fazla süre ile kronik seyir gösterdiği tespit edilmiştir. Genellikle kendi kendine sonlanır. Sadece 1 defa seksüel başağrısı yaşamış olan hastalar "olası" seksüel başağrısı olarak sınıflandırılırlar.

Epidemiyolojik veriler seksüel açıdan aktif olan her kişide bu başağrısının ortaya çıkabileceğini, erkeklerde kadınlara göre daha sık olduğunu (oranlar 1,2/1 ile 3/1 arasında değişir) göstermektedir. Ağrı, seksüel aktivitenin cinsinden bağımsızdır (mastürbasyon dahil). Seksüel başağrısı ilk pikini 30'lu yaşların başında, ikinci pikini ise 40'lı yaşların sonunda yapar. Hayat boyu prevalansı %1 civarındadır. Seksüel konuların konuşulmasında isteksizlik ve mahçubiyet nedeniyle yıllarca tanı almadan kalabilir. Migren, gerilim-tipi başağrısı, egzersiz başağrısı ile komorbidite gösterir.

Çoğu hastada ağrıya otonomik veya vejetatif semptomlar eşlik etmez, olguların 2/3'ünde ağrı bilateral, 1/3'ünde ünilateral. Olguların %80'inde ağrı difüzdür

ya da oksipital bölgeye lokalizedir. Atak sıklığı hemen her zaman seksüel aktivite sıklığı ile paralel gider.

Fizyopatoloji

Bugüne kadar bildirilen birçok hastada serebral vazokonstriksiyon gösterilmiş olsa da gök gürültüsü (GG) baş ağrısının fizyopatolojisindeki tek olay gibi görünmemektedir. Seksüel baş ağrısının triptanlara cevap vermesinden dolayı migren ile aralarında paralellik kurarak nörokininler, serotonin ve katekolaminlerin olayda rolü olduğu da ileri sürülmektedir.

Sınıflama (ICHD-3) ve tanı ölçütleri

- A. Kriter B-D'yi karşılayan baş ve/veya boyun bölgesinde ortaya çıkan ağrı en az iki ağrı epizodu
- B. Seksüel aktivite ile tetiklenir ve sadece bu sırada görülür
- C. Aşağıdakilerden en az biri
 1. Seksüel uyarılmanın artışı ile şiddeti de artar
 2. Orgazmdan hemen önce veya orgazm sırasında ani ve patlayıcı niteliktedir
- D. Şiddetli olduğunda 1 dakikadan 24 saate kadar sürer ve/veya hafif derecede 72 saate kadar devam eder
- E. Başka bir ICHD-3 tanı kriteri ile daha iyi açıklanamaz

Ayrırcı tanı

Primer seksüel aktivite baş ağrısına şuur bozukluğu, bulantı veya vizüel, sensoriyel ya da motor semptomlar eşlik etmez. Seksüel baş ağrısı hastada ilk defa ortaya çıktığında subaraknoid kanama, intrakraniyal veya ekstrakraniyal arter disseksiyonu ve reversibl serebral vazokonstriksiyon tanı olasılıklarını dışlamak zorunludur. Seksüel aktivite sırasında birden fazla sayıda patlayıcı tarzda baş ağrısı olmuşsa anjiyografik tetkikler [konvansiyonel anjiyografi, MRG anjiyografi veya bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi] veya transkraniyal Doppler ultrasonografi ile tersi kanıtlanmadıkça ağrı reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu lehine yorumlanmalıdır. Bununla beraber vazokonstriksiyon, reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromunun başlarında gelişmeyebilir; dolayısıyla hastayı takip için ek incelemelere gerek duyulabilir.

Tedavi

Cinsel aktivite sırasında daha pasif rol almak hastaların %50'sinde baş ağrısının hafif atlatılmasına yardımcı olur. İbuprofen, diklofenak parasetamol, asetilsalisilik asit gibi analjezikler tedavide etkili değildir. Seksüel aktiviteden 30-60 dakika kadar önce alınacak indometazin (25-50 mg) ağrıyı engellediği

bildirilmiştir. İndometazini tolere edemeyen veya indometazinin etkisiz kaldığı durumlarda, seksüel aktivitenin 30-45 dakika öncesinde triptan kullanmak (sumatriptan, naratriptan, rizatriptan) bir seçenek olabilir. Sık atakları olan hastalarda propranolol, metoprolol veya diltiazem gibi ilaçlar koruyucu tedavide kullanılabilir (Tablo 1). Nimodipine ve büyük oksipital sinir blokajının da koruyucu tedavide etkili olduğu olgular da bildirilmiştir.

Tablo 1. Primer seksüel aktivite başağrısında tedavi seçenekleri

Akut atak tedavisi	Koruyucu tedavi
Seksüel aktiviteden 30 ile 60 dakika önce indometazin (25-50 mg) 30-45 dakika öncesinde triptan (sumatriptan, naratriptan, rizatriptan)	Propranolol 40-240 mg/gün Metoprolol 25-50 mg/gün Diltiazem 180 mg/gün

Primer gök gürültüsü başağrısı

Tanım ve klinik

Primer GG başağrısı, benign GG başağrısı olarak da bilinir. ICHD-3 primer GG başağrısını, herhangi bir intrakraniyal patoloji bulunmamasına karşın, serebral anevrizma rüptürünü taklit eden, ani başlangıçlı ve çok şiddetli başağrısı olarak tanımlar.

Primer GG başağrısı; öksürük, egzersiz veya seksüel başağrısının da semptomu olabilir. Başka bir deyişle, GG başağrısı özgün bir tetikleyiciye bağlı olarak ortaya çıkıyorsa o tetikleyiciye göre isimlendirilir ve kodlandırılır (primer öksürük başağrısı, primer egzersiz başağrısı, primer seksüel başağrısı gibi...).

Hastalar klasik olarak GG başağrısını "sanki kafalarının içinde bir şeyin patladığı" şeklinde ifade ederler. Taşıdığı yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle GG başağrısının diğer benzer başağrılarından ayırımını yapmak son derece önemlidir. GG başağrısı başta subaraknoid kanama olmak üzere, ciddi intrakraniyal vasküler patolojilerin semptomu olabilir (Tablo 2).

GG başağrısının primer tipte bir başağrısı olduğuna dair yeterli kanıt mevcut değildir. ICHD-3 önerisi, yapılan tetkiklerde organik bir sebep tespit edilemediğinde, son seçenek olarak "Primer GG başağrısı" tanısı koyulabileceği yönündedir.

"Primer GG başağrısı" tanısı tüm olası patolojiler gözden geçirildikten sonra konulmalıdır.

Fizik muayene: Normal olmalıdır (ateş, akut hipertansiyon, meningismus, göz dibi patolojisi, nörolojik defisit olmayacak).

Kontrastsız kraniyal BT: Akut bir patoloji saptanmamalı, subaraknoid kanamaya dair bir ipucuna rastlanmamalıdır.

Lomber ponksiyon (LP): Açılış basıncı ve beyin-omurilik sıvısı normal olmalıdır.

Kraniyal MRI (kontrastlı ve kontrastsız): Başağrısına yol açabilecek bir patoloji görülmemeli, pachimeningeal tutulum, serebellar tonsiller herniasyon, iskemik veya hemorajik inme, hipofizer apopleksi, kolloid kist, posterior lökoansefalopati, retroclival hematoma olmamalı.

Vasküler görüntüleme (MRA, BTA, konvansiyonel anjiyografi): Anevrizma, disseksiyon, serebral vazokonstriksiyon, venöz sinüs trombozuna ilişkin bulgu olmamalı.

Fizyopatoloji

Bugüne kadar bildirilen birçok hastada serebral vazokonstriksiyon gösterilmiş olsa da GG başağrısının fizyopatolojisindeki tek olay gibi görünmemektedir. Seksüel başağrısının triptanlara cevap vermesinden dolayı migren ile aralarında paralellik kurarak nörokininler, serotonin ve katekolaminlerin olayda rolü olduğu da ileri sürülmektedir.

Tablo 2. Sekonder gök gürültüsü başağrısının sık ve nadir sebepleri

GG Başağrısının en sık nedenleri

Subaraknoid hemoraji
Reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu

GG Başağrısının daha nadir sebepleri

Serebral enfeksiyon
Serebral venöz sinüs trombozu
Servikal arter diseksiyon
Hipertansif kriz
İntraserebral kanama
İskemik inme
Spontan intrakranial hipotansiyon
Subdural hematoma
Sinüs barotravması (uçak başağrısı, aeroplane headache)

GG: Gök gürültüsü

Sınıflama

- A. Kriter B ve C'yi karşılayan şiddetli başağrısı
- B. Ağrı ani olarak başlar ve 1 dakikadan kısa bir sürede maksimum şiddetine ulaşır
- C. En az 5 dakika sürer
- D. Başka bir ICHD-3 tanı kriteri ile daha iyi açıklanamaz

Ayırıcı tanı

Hikaye, fizik ve nörolojik muayeneyi takiben GG başağrılı her hastaya kontrastsız

BT yapılmalıdır. Kraniyal BT, intrakraniyal hemoraji, iskemik inme, serebral venöz tromboz, beyin tümörü, komplike sinüzit ve üçüncü ventrikül kolloid kisti gibi patolojiler tespit edilebileceği gibi, subaraknoid kanamanın değerlendirilmesi için de önem taşır.

Semptomların başlamasını takiben ilk 6 saat içinde çekilen kraniyal BT ile %92-%100 oranında subaraknoid kanama tespit edilebilir, zaman geçtikçe bu oran düşer, beşinci günde %50'ye kadar iner. GG başağrısı ile kraniyal BT arasında geçen süre 6 saatten fazla ise BT'de kanama görülmeyebilir, LP yapılması gerekir. Nörolojik muayene, BT ve LP negatif olsa da GG başağrılı her hastaya anjiyografi yapılmasını savunanlar da vardır: altta yatan patoloji reversibl serebral vasokonstriksiyon, serebral venöz tromboz veya servikal arter disseksiyonu ise BT ve LP ile saptanamayabilir.

Aqueductal stenoz, beyin tümörü, kardiyak sefalji, temporal arterit, hipofiz kanaması, feokromasitoma, retroclival hematoma, spontan spinal epidural hematoma ve üçüncü ventrikül kisti de çok nadir olarak GG başağrısına yol açar.

Cannabis, kokain, ekstazi, amfetaminler, liserjid gibi illegal maddeler; selektif serotonin reuptake inhibitörleri, α -sempatomimetikler (nazal dekonjestanlar, norepinefrin), migren ilaçları (triptanlar ve ergot alkaloidi deriveleri) gibi vazomotor aktif maddeler de GG başağrısına neden olabilirler.

Tedavi

Primer GG başağrısının spesifik bir tedavisi yoktur; indometazin veya sodyum naproksen tedavide seçilebilecek analjezikler arasındadır. GG başağrısı altında yatan bir patoloji varsa, tedavi esas olarak o patolojiye yönelik olmalıdır.

Soğuk-uyaran başağrısı

Tanım ve klinik

Kafaya dışarıdan uygulanan soğuk uyararla veya soğuk-uyaranın yutulması ya da inhale edilmesi durumunda ortaya çıkan başağrısı olarak tanımlanmaktadır. ICHD-3 tarafından "soğuk uyarının dışarıdan uygulanmasına" ve "soğuk uyarının yutulması/inhale edilmesine" bağlı başağrısı olarak iki ayrı grup halinde sınıflandırılmıştır.

"Soğuk uyarının dışarıdan uygulanmasına bağlı başağrısı" ortam sıcaklığının çok düşük olması ve başın soğuktan korunmadığı durumlarda ortaya çıkar. Çok soğuk havaya maruz kalma, soğuk suya dalma veya kriyoterapi sırasında kafanın eksternal bir uyararla soğuması neticesinde ortaya çıkar. Ağrı künt ve difüzdür. Bazı hastalarda şiddetli, kısa-süreli saplanıcı tarzda başağrısı mid-

frontal alanda görülmekle beraber; ağrı ünilateral ve temporal, frontal veya retro-orbital bölgelerde de ortaya çıkabilir.

Fizyopatoloji

Patogenezi net bilinmemekle beraber soğuk uyarı neticesinde oluşan vazokonstriksiyon veya soğuk reseptörlerinin aktivasyonu nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ağrı kontrol mekanizmalarında bir defekt sonucunda trigeminal sinirin Paroksizmal ateşlemesi sebebiyle meydana geldiği ileri sürülmüştür.

Sınıflama

- A. Kriter B ve C'yi karşılayan en az 2 başağrısı epizodu
- B. Soğuk uyarının kafaya dışarıdan uygulanması sırasında ortaya çıkar
- C. Soğuk uyarının kaldırılmasından sonra 30 dakika içinde sonlanır
- D. Başka bir ICHD-3 tanı kriteri ile daha iyi açıklanamaz

Soğuk uyarının yutulması veya inhale edilmesine bağlı başağrısı şiddetli olabilen kısa süreli frontal veya temporal bölgede görülür. Hassas bireylerde soğuk materyalin (katı, sıvı veya gaz) damak ve/veya posterior faringeal duvar üzerinden geçmesi sırasında oluşur.

Sınıflama (ICHD-3)-tanı ölçütleri

Kriter B ve C'yi karşılayan akut frontal veya temporal bölgede ortaya çıkan en az 2 ağrı epizodu.

- A. Soğuk yiyecek, soğuk içecek veya soğuk havanın damak veya posteriorfaringeal duvara temasını hemen takiben ortaya çıkar
- B. Soğuk uyarının uzaklaştırılmasını takiben 10 dakika içinde kaybolur
- C. Başka bir ICHD-3 tanı kriteri ile daha iyi açıklanamaz

Bu ağrının ortaya çıkması iki komponente bağlıdır. Birincisi yutulan materyal soğukluk derecesi, ikincisi ise yutulan soğuk uyarının bol miktarda olmasıdır. Yutulan materyalin bol miktarda olması ya da arka arkaya hızlıca yutulması damak ve farinks duvarında yaygın ve tekrarlayıcı soğuk uyarısına neden olur. Bu tipteki ağrıya migrenlilerde, gerilim-tipi başağrısı olanlara göre daha sık rastlanır ve ağrının niteliği migrenlilerde zonklayıcı, gerilim-tipi başağrılı hastalarda künt niteliktedir.

Migren nörovasküler bir hastalıktır ve bu ağrıda trigeminal sinirin santral rolü vardır. Bu başağrısının migrenlilerde daha sık görülmesinin nedeni migrenlilerde trigeminal sinirin hipereksitabilitesine işaret ediyor olabilir. Bu ağrıdan



Dışarıdan uygulanan basınç skalpe zarar vermeyecek derecede hafiftir. Sıkı bir bant, şapka veya baret, deniz gözlüğü başağrisine yol açar.



Başağrisi künt niteliktedir, kompresyonun süresi arttıkça başağrisinin şiddeti de artar.

korunmanın en önemli yolu soğuk materyalin bol miktarda ağıza alınmaması ve yutma işleminin daha yavaş yapılmasıdır.

Eksternal bası başağrisi

Tanım ve klinik

Perikraniyal yumuşak dokuların uzun süreli basısı ve traksiyonu neticesinde ortaya çıkar. Eksternal bası başağrisi primer başağrisi olarak kabul edilir. Çünkü dışarıdan uygulanan basınç skalpe zarar vermeyecek derecede hafiftir; diğer bir deyişle fizyolojik bir stimulus olarak kabul edilir. Örneğin baş çevresine uygulanan sıkı bir bant, şapka veya baret, yüzme veya dalış sırasında takılan deniz gözlüğü skalpe zarar vermeden başağrisine yol açar.

Başağrisi künt niteliktedir, kompresyonun süresi arttıkça başağrisinin şiddeti de artar. Yaklaşık olarak genel popülasyonun %4'ünde rastlanır. Bununla beraber mesleklerinin gereği baret veya miğfer giymek zorunda olan inşaat çalışanları ve ordu personeli bu tipte başağrisinin gelişiminde daha yüksek riskli grubu oluştururlar. Danimarka ordusunda toplam 279 kişi arasında yapılan çalışmada, katılımcıların %30'unda bu tipte başağrisi tespit edilmiştir. Ağrı daha çok başın ön tarafında, orta şiddette, sıkıştırıcı nitelikte olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada iki ayrı tipte, farklı ağırlıkta ve iki farklı iç takviyeli miğferin farklı paternlerde basınca yol açtığı görülmüştür. Bu bulgu miğferin dizaynına göre farklı lokalizasyonlarda başağrisine neden olduğunu düşündürmektedir. Daha uygun bir dizayn ile miğfer kökenli başağrılarının minimize edilmesi mümkündür.

Eğer uygulanan dış basıncın süresinin uzaması daha şiddetli migrenöz başağrisine veya tam bir migren atağına yol açabilir. Dış basıya bağlı olarak ortaya çıkan intermittent başağrisi net olarak dökümanate ediliyorsa ek bir tanı yöntemine gerek yoktur. Eksternal basıya bağlı başağrılarında kadınlarda ve migrenlilerde daha sık rastlanır; bu durum kadınlarda migren sıklığının daha fazla olması ile de açıklanabilir.

Sınıflama

- Kriter B-D'yi karşılayan en az 2 başağrisi epizodu
- Alın veya skalpin uzun süreli dış basısı nedeniyle 1 saat içinde ortaya çıkan başağrisi
- Eksternal bası bölgesinde maksimumdur
- Dış basının kaldırılmasından sonraki 1 saat içinde kaybolur
- Başka bir ICHD-3 tanı kriteri ile daha iyi açıklanamaz

Tedavi

Spesifik bir tedavisi yoktur. Soğuk uyaran başağrısında olduğu gibi başlıca kaçınma/korunma fayda sağlar.

Eksternal traksiyon başağrısı

Tanım ve klinik

Daha önce at kuyruğu başağrısı olarak da isimlendirilmiştir. Başağrısı, skalp hasarı olmaksızın peri-kraniyal yumuşak dokuların uzun süreli traksiyonuna bağlıdır.

Eksternal traksiyon başağrısı hakkındaki tek çalışma Nathan Blau tarafından yapılmıştır. At kuyruğunun çözülmesiyle ağrıya kesin ve hızlı bir cevap almak mümkündür. Saçların çok sert taranmasından kaçınmak, saç bağıni kafatasından en az 2,5 santimetre uzağa koymak, bağı gevşetmek veya tamamen kaldırmak ve saçların kısaltılması kişiyi başağrısından koruyabilir. Islak saçın, kuru saçla göre daha kolaylıkla ağrı oluşturduğu bildirilmiştir.

Kafatasının dış kısmındaki yapılar deri, subkutanöz dokular, fasya ile paketlenmiş epikraniyal kaslar, subaponeurotik gevşek areolar doku ve perikraniumdur. En dıştaki 3 doku tabakası birleşerek skalpi oluşturur. Bunun da ötesinde 3 majör epikraniyal kas-frontalis, oksipitalis ve temporal-birbiri ile örtüşen fasya paketleri ile içinde yer alırlar ve birbirlerine bağlanırlar. Bunun da ötesinde oksipital kas fasyası arkada boyun kasları ve lateral olarak temporal kas posterior parçası ile de ilişki kurar. Başın ön ve arka kısmında ortaya çıkan başağrıları anteriorda trigeminal sinirin 1. dalı ve posteriorde 2. servikal sinir olmak üzere başlıca 2 periferik sinirden kaynaklanırlar. At kuyruğu başağrısı lokal olarak oksipital kas ve fasyasının gerilmesi ile ortaya çıkmakla beraber, ilişkisi olan diğer kas ve fasyalar nedeniyle üç farklı bölgeye yayılım gösterebilir.

At kuyruğu başağrısının farklı bölgelere yayılımı saç geriliminin farklı alanlarda yoğunlaşması nedeniyle. At kuyruğunun verteksten 2,5 ile 5 santimetre öne bağlanması galea aponeurotica ile ağrının başın önüne; 2,5 veya 5 santimetre daha arkaya bağlanması ile de gerilimin temporalis kasının sinir lifleri ile posterior horizontal bölgeye yansımaya neden olur. Saçların daha da aşağıda bağlanmasıyla da üst boyun kaslarının fasyaları aracılığı ile ağrının ensede algılanmasına yol açar.

Üstünkörü bir internet gezintisi ile at kuyruğu başağrısı hakkında bilgi edinmek ve çoğu zaman çözüm sağlar. Bu nedenle çoğu zaman hastaların doktor müracaatına gerek kalmaz ve neticede bu tip olgulara tıp literatüründe sık rastlanmaz.

Sınıflama

- A. Kriter B-D'yi karşılayan en az 2 başağrısı epizodu
- B. Skalpe eksternal traksiyon uygulanması ile ortaya çıkan ve sadece bu süre boyunca devam eden başağrısı
- C. Traksiyon bölgesinde maksimaldir
- D. Traksiyon kalktıktan sonra 1 saat içinde kaybolur
- E. Başka bir ICHD-3 tanı kriteri ile daha iyi açıklanamaz

Primer saplanıcı başağrısı

Tanım ve klinik

Daha önce kullanılan farklı isimleriyle kısa süresi, periosisitesi ve şiddeti anlatılmaya çalışılan bu ağrı tipinde kendiliğinden ortaya çıkan, geçici ve lokalize başağrıları söz konusudur ve altta organik bir neden yoktur. Bu nedenle "göz içinde iğne" sendromu, "oftalmodinia periodika", "Ice-pick" ağrıları gibi çeşitli isimlerle anılmıştır.

Fizyopatoloji

Patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamakla birlikte dural sinüs stenozlarının bu hastalarda görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Sınıflama

Uluslararası başağrısı derneği, başağrısı sınıflama komitesinin 2018 yılında yayınladığı tanı kriterlerine göre;

- A. B ve C kriterlerini dolduran, kendiliğinden ortaya çıkan, tek ya da seri olarak bıçak saplanır gibi olan başağrılarıdır
- B. Her bıçak saplanması birkaç saniyeye kadar sürer*
- C. Bıçak saplanmalarının frekansı düzensiz olup, günde bir ya da birçok kez ortaya çıkabilir**
- D. Kraniyal otonom bulgu yoktur
- E. Başka bir ICHD-3 teşhisi ile daha iyi açıklanamaz

Ayrıca B maddesinde* ile belirtilen özelliğin açıklamasında; bıçak saplanır gibi olan ağrıların %80'i üç saniye ya da daha kısa sürmektedir. Nadiren 10-120 saniye süreli ataklar olabilir.

Yine C maddesinde** ile belirtilen özel durumda süre ile ilgili olup, atak sıklığının genellikle günde bir ya da birkaç kez olarak bildirilmesine rağmen nadiren günlerce tekrarlayan bıçak saplanmaları ve bir hafta süren status tanımlanmıştır.



Primer saplanıcı başağrısı nadiren tedavi gerektirir İndometazine dramatik yanıt verir.

Ayırıcı tanı

Özetleyecek olursak; primer saplanıcı başağrısı tek ya da seri şekilde özellikle trigeminal sinirin ilk divizyonunda ya da orbital, temporal ve parietal bölgede ortaya çıkan düzensiz ve kısa süreli başağrısı atakları ile karakterize nadir görülen bir primer başağrısıdır.

Primer saplanıcı başağrısı tanısı öncesinde hastaların olası sekonder nedenlere yönelik incelenmesi ve kraniyal MR, MR-venografi ile görüntülenmesi önerilir.

Bu hastaların bir kısmının öncesinde migren başağrıları yaşadığı da bilinmektedir.

Ayırıcı tanıda öncelikle eşlik edebilecek durumlar gözden geçirilmeli ve sekonder nedenler dışlanmalıdır. Özellikle intrakraniyal yer kaplayıcı lezyonlar ve göz hastalıkları dışlanmalıdır.

- Meningioma
- Pitüiter adenom
- Kraniyal ve oküler travma
- Oftalmik herpes zoster
- Dev hücreli arterit
- Supraorbital nevralkji
- Trigeminal nevralkji
- SUNCT

Tedavi

Primer saplanıcı başağrısında nadiren tedavi gerekir. Hafif atakları olan hastalara durumun açıklanması ve güven verilmesi yeterli olabilir. Sık atak olması tedavi endikasyonu olabilir, bazen günde 100 atağı olan hastalar bile tedavi almak istemeyebilir.

Primer saplanıcı başağrısı indometazine (50-150 mg/gün) dramatik olarak cevap verir. Hastaların 2/3'ü bu tedavi ile iyileşirken, 1/3'de kısmen rahatlama olabilir.

Celecoxib, nifedipine, melatonin ve gabapentin ile ağrı kontrolü sağlanan olgular bildirilmiştir. Ayrıca 24 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada da botulinum toksin A enjeksiyonundan sonra atak sıklığında belirgin azalma görüldüğü belirtilmiştir.

Nummuler başağrısı

Tanım ve klinik

"Para şeklinde" başağrısı olarak ifade edilen bu ağrıyı altta yatan yapısal bir lezyon olmaksızın ortaya çıkan, sıklıkla kronikleşen, kafa derisinde küçük bir alanda ve süresi oldukça değişken bir başağrısı olarak tanımlayabiliriz.

Fizyopatoloji

Nummuler başağrısı nadir görülen primer başağrıları arasında sınıflandırılmaktadır. Patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır.

Sınıflama

Nummuler başağrısı tanısı için gerekli özellikler B kriterlerini dolduran sürekli ya da aralıklı başağrısı

A. Aşağıdaki dört özelliğe sahip, kafa derisinde bir bölgede hissedilen

1. Keskin konturlu
2. Boyut ve şekli sabit
3. Dairesel ya da oval şekilli
4. 1-6 cm çapında

B. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz.

Ayırıcı tanı

Diğer nedenler, özellikle yapısal ve dermatolojik lezyonlar, öykü, fizik muayene ve uygun araştırmalarla dışlanmalıdır.

- Epikrania fugaks
- Primer saplanıcı başağrısı
- Kraniyal nevraljiler (trigeminal 1. dal, supraorbital, auriculotemporal ve oksipital)

Tedavi

Ağrı şiddeti hafif olan olgular tedaviye ihtiyaç duymayabilirler. Hastaların yarısından çoğunun ağrısı konvansiyonel analjeziklere (nonsteorid antiinflamatuvar, parasetamol gibi) yanıtı olduğu bildirilmektedir. Bu bilgilere rağmen, şiddetli ağrısı olan, ağrısı süreklilik gösteren ve nonsteroid analjeziklere yanıt vermeyen hastalarda koruyucu tedavi gerekebilir.

Gabapentinin hastaların yaklaşık %60'da etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Yine trisiklikantidepresanlar (amitriptilin, nortriptilin ve protriptilin) bu hasta grubunda önerilmektedir.

Periferik sinir blokajlarının sınırlı yayar gösterdiği olgu yayınları bulunmaktadır. Botulinum toksin A (10-25 U) uygulamalarında kısmi bir iyileşme olabileceği de bildirilmektedir.

Ayrıca; literatürde indometazin, karbamazepin, siklobenzaprinin etkili olduğuna dair çok sayıda olgu bildirimleri yer almaktadır. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonunun da etkili olduğu bildirilmiştir.

Hipnik başağrısı

Tanım ve klinik

Hipnik başağrısı, özellikle 50 yaş üzerinde görülen nadir primer başağrılarından biridir. Diğer adıyla "saat alarmı başağrısı" olarak anılan bu durum uluslararası başağrısı derneği, başağrısı sınıflama komitesinin 2018 sınıflamasında diğer primer başağrıları başlığı altında yer almaktadır.

Tekrarlayan başağrısı atakları sadece uyku sırasında gelişir, kişi uyanana kadar veya dört saate kadar sürebilir, karakteristik olarak eşlikçi semptomları yoktur ve başka bir patolojiye atfedilmez.

Fizyopatoloji

Klinik tablonun ortaya çıkışı, ilaçlara yanıtı, elde edilen görüntüleme ve elektrofizyolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde hipnik başağrısının diğer primer başağrılarından farklı bir klinik tablo olduğu düşünülmekle birlikte altta yatan patofizyoloji halen netleşmemiştir. Diğer primer başağrılarında önemli bir rolü olan trigeminal sistemin bu tip ağrının ortaya çıkmasındaki rolü net olarak gösterilememiştir. Bu başağrısı tipinin uyku ile ilişkili olduğu çeşitli görüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir. Önceleri bir hızlı göz hareketi (REM) uyku bozukluğu olduğu düşünülse de başağrısı ataklarının hem REM, hem de non-REM dönemlerinde ortaya çıktığı bilinmektedir. Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde hipotalamik tutulumun önemli bir rolü olduğu kanaati oluşmuştur.

Sınıflama

Baş ağrısı sınıflama komitesinin 2018 yılında yayınladığı kriterlere göre bir hastanın hipnik baş ağrısı tanısı alabilmesi için aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekmektedir.

Hipnik baş ağrısı için tanı kriterleri:

A. B-E kriterlerini dolduran tekrarlayan baş ağrısı atakları



Hipnik baş ağrısı 50 yaş üzeri sadece uyku esnasında gelişen ve hastayı aynı saatte uyandıran baş ağrısıdır.

- B. Sadece uykuda gelişen ve uyanmaya neden olan
- C. Üç aydan uzun süredir, ≥ 10 gün/ay görülen
- D. Uyandıktan sonra 15 dakikadan 4 saate kadar süren
- E. Kraniyal otonom semptom ya da huzursuzluk bulguları olmayan
- F. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamayan başağrısıdır

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda uykudan uyandıran başağrıları veya sabahları başağrısı ile uyanan hastalarda dikkat edilmesi ve dışlanması gereken durumlar aşağıda sıralanmıştır:

- İntrakranial hastalıklar (yer kaplayıcı lezyonlar)
- Uyku apne sendromu
- Nokturnal hipertansiyon
- Hipoglisemi
- İlaç aşırı kullanımı

Ayrıca trigeminal otonomik sefalaljilerden özellikle küme başağrısı ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Tedavi

Hipnik başağrısı tedavi önerileri gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Bu çalışmaların hiçbiri kontrollü çalışmalar değildir. Bu nedenle çalışmaların doğrulanması gerekmektedir. Özellikle hipnik başağrısı olan hastaların komorbiditeleri birlikte düşünüldüğünde etkinlik kadar olası yan etkiler ve ilaç etkileşimi gibi olumsuz durumların ortaya çıkması endişe vericidir. Literatürde hipnik başağrısı için lityum, kafein, melatonin ve indometazinin etkili olduğunu bildiren olgular mevcuttur.

Akut tedavi

Hastaların ataklarının büyük bir kısmı orta ve hafif şiddette olup, saatler içinde kendiliğinde düzelebildiğinden akut atak tedavisine ihtiyaç hissetmeyebilirler. Akut tedavide kafein ve kafein içeren analjezikler etkilidir. Aspirin, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, asetaminofen, %100 oksijen inhalasyonu, metamizole, opioid analjezikler, nimesulid ve ergotaminine etkili olmadığı gösterilmiştir.

Triptanların ise küçük bir grupta etkin olduğu bildirilmekle birlikte genel olarak etkisiz olduğu yönünde veriler bulunmaktadır.

Profilaktik tedavi

Hipnik başağrısında spontan remisyon olmadığından ve başağrısı kronikleştiğinden genellikle profilaktik tedavi gereklidir. Hastaların yarısından

fazlası profilaktik tedaviden fayda görürler. En sık kullanılan profilaktik ajanlar; lityum, kafein ve indometazindir.

Lityum (150-600 mg/gün; plazma düzeyi 0,5 to 1,0 mmol/L). Hipnik başağrısı profilaksisi için önerilen, bildirilen ilk ilaç lityumdur.

Kafein (yatma zamanında bir kupa kahve): Kafein güvenli bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir.

İndometazin (25-150 mg/gün yatma zamanında). Hastaların yaklaşık yarısı bu dozlarda cevap verirler.

Diğer profilaktik tedavi seçenekleri:

Topiramate: 25-100 mg/gün dozunda kısmen etkili olabilir.

Trisiklikantidepresanlar ve flunarizin sık kullanılmakla birlikte sonuçları pek yüz güldürücü bulunmamıştır.

Melatonin (3-5 mg/gün) çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak çocukluk çağı hipnik başağrısında tedavi için bildirilen tek ilaçtır.

Gabapentin (100-300 mg/gün)-*Pregabalin* (75-150 mg/gün) yüz güldürücü ağrı kontrolü olan hastalar bildirildiği gibi bu ilaçların etkisiz olduğu olgu bildirimleri de bulunmaktadır.

Hipnotikler ve antihistaminiklerinde melatonin seviyesini arttırarak etkili olabileceğine dair olgu bildirimleri bulunmaktadır.

Başağrısı polikliniklerinde hipnik başağrısı düşünülen hastalarda sekonder nedenleri dışladıktan sonra, komorbiditesi olan ve birden fazla ilaç kullanan hastalarda öncelikle güvenli olduğunu düşünülen ve kullanımı da kolay olan kafein alımını önermek iyi bir seçenek olacaktır. Yeterli etkinlik sağlanılamayan olgular da ise kontrendikasyonu yoksa Lityum ile tedaviyi sürdürmek planlanabilir. Özellikle yaşlı gruptaki hastalarda Lityum düzeyi takibi ve tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesini hatırlamak gereklidir. Ayrıca yaşlı hastalarda tedavi seçenekleri arasında tercih yaparken eşlik eden diğer hastalıkları, kullandığı ilaçları dikkate almak ve daima düşük dozlarla başlayarak yavaş titre edilmesi gerekliliğini de vurgulamakta fayda var.

Yeni günlük ısrarcı başağrısı

Tanım ve klinik

"Akut başlangıçlı kronik başağrısı", "yeni gelişen kronik başağrısı" gibi farklı isimlerle anılan bu başağrısı tipini, hastanın net olarak başlangıç tarihini hatırladığı ve o günden itibaren günlük, süreklilik gösteren başağrısı olarak tanımlayabiliriz. Bu ağrının karakteristik bir özelliği olmadığı gibi migren

benzeri, gerilim tipi benzeri başağrıları olabilir veya her iki tip başağrısından da özellikler taşıyabilir.

Fizyopatoloji

Patofizyolojik mekanizması bilinmeyen bu başağrısı tipinde ne yazık ki tedavi seçeneklerine rağmen başarı oranı da düşüktür.

Sınıflama

Yeni günlük ısrarcı başağrısı tanısı için uluslararası başağrısı derneği, başağrısı sınıflama komitesinin 2018 yılında yayınladığı tanı kriterleri şöyledir:

- A. B ve C kriterlerini karşılayan kalıcı başağrısı
- B. Belirgin ve açıkça hatırlanan başlangıç tarihi ile birlikte ağrının 24 saat içinde sürekli ve aralıksız olması
- C. Üç aydan uzun süredir var olması
- D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamamasıdır.

Yeni günlük ısrarcı başağrısının en tipik özelliği kriterlerde de belirtildiği gibi hastanın bu ağrının başladığı günü net olarak hatırlamasıdır. Hastalar bu tanıdan önce migren ya da gerilim tipi başağrısı yaşamış olabilirler ki bu özellik yeni günlük ısrarcı başağrısı tanısına engel değildir. Dikkat edilmesi gereken bir nokta önceden başağrısı olan hastaların, ilaç aşırı kullanımı ile ilişkili veya daha sonra ortaya çıkabilen alevlenmeyi tanımlamamasıdır. Bazı durumlarda iki tanının birlikteliği de söz konusu olabilir. Ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken "kronik migren" ve/veya "kronik gerilim tipi başağrısında" tanı kriterlerinden yardım alınmalıdır. Yeni günlük ısrarcı başağrısı bu tanıların kriterlerini karşılamayacaktır. Akut başlangıç söz konusu olduğundan sekonder nedenlerin dışlanması [travma, beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı değişiklikleri gibi] için gerekli tetkikler yapılmalıdır.

Yeni günlük ısrarcı başağrısının iki alt tipi tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi aylar içinde kendi kendini sınırlayan ve tedavisiz düzelen formudur. Diğerisi ise agresif tedavilere rağmen dirençli yani refrakter tiptir.

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda olabileceği gibi eşlikçi olarak yer alabilecek diğer tanılar konusunda da dikkatli olunmalıdır. Özellikle;

- Hemikrania continua
- İlaç aşırı kullanım başağrısı dikkatle sorgulanmalıdır

Yine ayırıcı tanıda özellikle ikincil başağrılarından

- Travmatik başağrıları
- Yüksek BOS basıncı ile ilişkili başağrısı

- BOS basıncının düşmesi ile ilişkili başağrısı tanıları dışlanmalıdır

Tedavi

Yaşam koşulları ve diyet önerileri ile birlikte farmakolojik tedavilerden bahsedilebilir. Her ne kadar bu konuda netleşmiş öneriler olmasa da hastaların iyi beslenmeleri, uyku hijyenine dikkat etmeleri ve aşırı ağrı kesici tedavilerden korunmaları önerilmelidir.

Farmakolojik tedaviler arasında olgu bazında deneyimler bildirilmiştir. Bunlardan biri tetrasiklin derivelere "Doksiklin" 3 ay boyunca 200 mg/gün (100 mg, 2x1) verilebilir. Bu ilacın kullanımı sırasında bulantı, kusma, ilaç duyarlılığı olabileceği ve bazı ilaçların etkinliğini değiştirebileceği hatırlanmalıdır.

Diğer bir tedavi seçeneği bir lökotrien antagonisti olan "Montelucas"tır ve 10 mg, günde iki kez önerilebilir. Tek başına ya da Doksiklin ile birlikte etkinliği bildirilmiştir. Yorgunluk, ateş, paresteziler, karaciğer enzim yüksekliği, tremor, uykusuzluk gibi yan etkileri hatırlanmalıdır. Antiepileptik ilaçlardan "Topiramat" (150 mg/gün) ve "Gabapentin" (1800-2700 mg/gün) tedavi seçenekleri arasında yer alabilir. Oral ya da intravenöz metilprednizolon, meksiletin ve botulinum toksin uygulamaları da tedavi seçenekleri arasında bildirilmektedir. Girişimsel yöntemler içerisinde çeşitli sinir blokajları da bu hastalarda uygulanabilir.

Naratriptan ve prazosinin de yeni günlük ısrarcı başağrısının tedavisinde kullanılabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Yeni günlük ısrarcı başağrısının tedavisi genellikle tam olarak etkili olamamaktadır. Bu durum hastalar için de ciddi bir yüke neden olmaktadır.

Birçok başağrısında olduğu gibi tedavi hedefi başağrısı günlerinde en az %50 azalmanın sağlanabilmesidir.

Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38:1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
2. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, et al. European headache federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. J Headache Pain 2015;17:5. doi: 10.1186/s10194-016-0596-y.
3. Cordenier A, De Hertogh W, De Keyser J, Versijpt J. Headache associated with cough: a review. J Headache Pain 2013;14:42. doi: 10.1186/1129-2377-14-42.
4. Sandoe CH, Kingston W. Exercise Headache: a Review. Curr Neurol Neurosci Rep 2018;18:28. doi: 10.1007/s11910-018-0840-8.
5. www.ichd-3.org/other-primary-headache-disorders/4-4-primary-thunderclap-headache/
6. Landtblom AM, Fridriksson S, Boivie J, Hillman J, Johansson G, Johansson L. Sudden onset headache :a prospective study of features, incidence and causes. Cephalalgia 2002;22:354-356.
7. Schwedt TJ. Thunderclap headache. Continuum (Minneapolis) 2015;21:1058-1071
8. Ducros A, Bousser M-G. Thunderclap headache. BMJ 2013;346:e8557.
9. Perry JJ, Stiel IG, Sivilotti ML, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours



Refrakter tip yeni günlük ısrarcı başağrısı tedavisinde girişimsel yöntemleri de içeren multidisipliner yaklaşım önemlidir.

- of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d4277.
10. www.ichd-3.org/other-primary-headache-disorders/4-3-primary-headache-associated-with-sexual-activity/
 11. Cutrer FM, Boes CJ: Cough, exertional, and sex headaches. *Neurol Clin North Am* 2004;22:133-149.
 12. Valença MM, Valença PAA, Bordini CA, da Silva WF, Leite JP, Antunes-Rodrigues J et al. Cerebral vasospasm and headache during sexual intercourse and masturbatory orgasms. *Headache* 2004;44:244-248.
 13. Frese A, Eikermann A, Frese K, Schwaag S, Husstedt IW, Evers S. Headache associated with sexual activity. *Neurology* 2003;61:796-800.
 14. Frese A, Gantenbein A, Marziniak M, Husstedt IW, Goadsby PJ, Evers S. Triptans in orgasmic headache. *Cephalalgia* 2006;26:1458-1461.
 15. Lee WJ, Ha YS, Park SC, Seo Y, Lee HS. Orgasmic headache treated with nimodipine. *J Sex Med* 2013;10:1893-1896.
 16. Selekler M, Kutlu A, Dündar G. Orgasmic headache responsive to greater occipital nerve blockade. *Headache* 2009;49:130-131.
 17. www.ichd-3.org/other-primary-headache-disorders/4-5-cold-stimulus-headache/
 18. Jankelowitz SK, Zagami AS. Cold-stimulus headache. *Cephalalgia* 2001;21:1002.
 19. Selekler HM, Erdogan MS, Budak F. Prevalence and clinical characteristics of an experimental model of 'ice-cream headache' in migraine and episodic tension-type headache patients. *Cephalalgia* 2004;24:293-297.
 20. Selekler HM, Budak F. Idiopathic stabbing headache and experimental ice cream headache (short-lived headaches). *Eur Neurol* 2004;51:6-9.
 21. www.ichd-3.org/other-primary-headache-disorders/4-6-external-pressure-headache/
 22. Rahmani Z, Kochanek A, Astrup JJ, Poulsen JN, Gazerani P. Prevalence and pattern of helmet-induced headache among Danish military personnel. *Scand J Pain* 2017;16:183.
 23. Krymchantowski A, Barbosa JS, Cvaigman M, Lorenzatto W, Silva MT. Helmet-related, external compression headache among police officers in Rio de Janeiro. *Med Gen Med* 2004;6:45.
 24. Blau N. Ponytail headache: A pure extracranial headache. *Headache* 2004;44:411-413.
 25. Evans RW. New Daily persistent headache. *Headache* 2012;52 Suppl 1:40-44. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02135.x.
 26. Hagler S, Ballaban-Gil K, Robbins MS. Primary stabbing headache in adults and pediatrics: a review. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:450.
 27. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
 28. Holle D, Naegel S, Obermann M. Pathophysiology of hypnic headache. *Cephalalgia* 2014;34:806-812.
 29. Holle D, Obermann M. Rare primary headaches. *Curr Opin Neurol* 2014;27:332.
 30. Joshi SG, Mathew PG, Markley HG. New Daily persistent headache and potential new therapeutic agents. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:425.
 31. Liang JF, Wang SJ. Hypnic headache: a review of clinical features, therapeutic options and outcomes. *Cephalalgia* 2014;34:795-805.
 32. Nierenburg H, Newman LC. Update on New Daily Persistent Headache. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:25.
 33. Pareja JA, Sjaastad O. Primary stabbing headache. *Handb Clin Neurol* 2010;97:453-457.
 34. Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA, Silva LL, Werneck LC. Botulinum neurotoxin type-A for primary stabbing headache: an open study. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(2):212-215.
 35. Robbins MS, Evans RW. Primary and secondary stabbing headache. *Headache* 2015;55:565-570.
 36. Rozen TD. New Daily persistent headache: an update. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:431.
 37. Schwartz DP, Robbins MS, Grosberg BM. Nummular headache update. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17:340.

BAŞ VE/VEYA BOYUN TRAVMASI VEYA YARALANMASINA BAĞLANAN BAŞAĞRISI

Nevzat Uzuner*

Tanımlama

İkincil başağrıları içinde en sık karşılaşılan başağrısıdır. Travma sonrası her 10 hastadan 3-9'unda post-travmatik başağrısı ortaya çıkabilmekte ve bunların da 1/3 kadarı bir yıldan daha fazla sürebilmektedir.



En sık karşılaşılan ikincil başağrısıdır.

Klinik

Özgün başağrısı özelliği yoktur. Sıklıkla gerilim-tipi başağrısı veya migrene benzer. Bu nedenle bunların tanısı büyük ölçüde, travma veya yaralanma ile başağrısı arasındaki yakın zamansal ilişkiye bağlıdır. Başağrısı, travma veya yaralanmanın ardından tek başına bir belirti olarak ortaya çıkabilir veya diziness, yorgunluk, yoğunlaşma güçlüğü, psikomotor yavaşlama, ılımlı bellek sorunları, uykusuzluk, anksiyete, kişilik değişiklikleri ve huzursuzluk gibi belirtiler ile birlikte görülebilir. *Fizyopatoloji* Başağrısının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Travmanın tipi, süresi, sayısı, şiddeti farklı mekanizmaları tetiklemektedir. Genel olarak travma ile birlikte beyin hücre düzeyinde iyon değişiklikleri, hücre şişmesi, aksonal yaralanma, çeşitli nörotransmitterlerin aşırı salınması, serebral kan akımı ile serebral metabolizma uyumsuzlukları ile kan beyin bariyerinde bozulma ortaya çıkabilmektedir. Bu olaylar, inflamasyona ve nöroendokrin cevaplarda değişikliklere neden olabilmektedir. Glutamat, ATP, adenosin ve nöropeptidlerin değişik aşamalarda yer aldıkları düşünülmektedir. Bu nedenle de tedavi hedefleri arasındadırlar. Travma sonrası uyku bozuklukları, duygudurum bozuklukları ve psikososyal stresörler, başağrısının gelişimini ve devam etmesini etkileyebilir.



Özgün başağrısı özelliği yoktur.

Sınıflama

ICHHD-3 sınıflamasında travma sonrası başağrıları aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

5. Baş ve/veya boyun travması veya yaralanmasına bağlanan baş ve/veya boyun ağrısı



Patogenezi tam olarak bilinmiyor.

* Prof. Dr. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

- 5.1 Travmatik kafa yaralanmasına bağlanan akut başağrısı
 - 5.1.1 Orta veya şiddetli kafa yaralanmasına bağlanan akut başağrısı
 - 5.1.2 Hafif kafa yaralanmasına bağlanan travma sonrası akut başağrısı
- 5.2 Travmatik kafa yaralanmasına bağlanan ısrarlı başağrısı
 - 5.2.1 Orta veya şiddetli kafa yaralanmasına bağlanan ısrarlı başağrısı
 - 5.2.2 Hafif kafa yaralanmasına bağlanan ısrarlı başağrısı
- 5.3 Kamçı ucu yaralanmasına bağlanan akut başağrısı
- 5.4 Kamçı ucu yaralanmasına bağlanan ısrarlı başağrısı
- 5.5 Kraniyotomiye bağlanan akut başağrısı
- 5.6 Kraniyotomiye bağlanan ısrarlı başağrısı

Tanı ölçütleri

Travmatik kafa yaralanmasına bağlanan akut başağrısının tanı ölçütleri:

- A. C ve D ölçütlerini karşılayan başağrısı.
- B. Travmatik kafa yaralanması gerçekleşmiştir.
- C. Aşağıdakilerden birisinden sonraki 7 gün içerisinde başağrısı geliştiği bildirilir:
 - 1. Kafa yaralanması
 - 2. Kafa yaralanmasının izleyerek bilincin yeniden kazanılması
 - 3. Kafa yaralanmasını izleyerek ağrıyı anlama veya bildirme yeteneğini bozan ilacın(ların) kesilmesi
- D. Aşağıdakilerden biri:
 - 1. Başağrısı, kafa yaralanmasını izleyen 3 ay içinde geçmiştir
 - 2. Başağrısı henüz geçmemiştir ama kafa yaralanmasının üstünden henüz 3 ay geçmemiştir
- E. Bir başka BBUS-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz.

Orta veya şiddetli kafa yaralanmasına bağlanan akut başağrısının tanı ölçütleri:

- A. 5.1 Travmatik kafa yaralanmasına bağlanan akut başağrısı ölçütlerini karşılayan başağrısı.
- B. Kafa yaralanmasına aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi:
 - 1. Bilinç yitimi >30 dakika
 - 2. Glasgow Koma skalası (GKS) değeri <13
 - 3. Travma sonrası amnezi >24 saat
 - 4. Farkındalık düzeyi değişikliği >24 saat
 - 5. Beyin içi kanama ve/veya beyin berelenmesi gibi travmatik beyin yaralanmasının görüntüleme kanıtı

Hafif kafa yaralanmasına bağlanan travma sonrası akut başağrısının tanı ölçütleri:

- A. 5.1 Travmatik kafa yaralanmasına bağlanan akut başağrısı ölçütlerini karşılayan başağrısı.
- B. Aşağıdakilerden her ikisini karşılayan kafa yaralanması:
1. Aşağıdakilerin hiçbirisinin eşik etmemesi:
 - a. Bilinç yitimi >30 dakika
 - b. GKS değeri <13
 - c. Travma sonrası amnezi >24 saat
 - d. Farkındalık düzeyi değişikliği >24 saat
 - e. Beyin içi kanama ve/veya beyin berelenmesi gibi travmatik beyin yaralanmasının görüntüleme kanıtı
 2. Kafa yaralanmasının hemen ardından aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının eşlik etmesi:
 - a. Geçici bilinç bulanıklığı, yönelim bozukluğu veya bilinç bozukluğu
 - b. Kafa yaralanmasından hemen önce ve sonraki olaylara yönelik bellek yitimi
 - c. Hafif kafa yaralanmasını telkin eden diğer belirtilerden iki veya daha fazlası: bulantı, kusma, görme bozukluğu, dizziness ve/veya baş dönmesi, bellek ve/veya yönelim bozukluğu

Ayırıcı tanı

1. Migren ve gerilim tipi başağrıları
2. Aşırı ilaç kullanımı başağrısı
3. Kamçı ucu yaralanmasına bağlı başağrısı
4. Kraniotomiye bağlı başağrısı

Kafanın yaralanması sonrası 3 aydan uzun süreli başağrısı var ise bu durumda ısrarlı başağrısı adını almaktadır. Bu durumda ilaç aşırı kullanımı da dikkatle sorgulanmalıdır. Kamçı ucu yaralanmalarında kriterler aynı şekilde olup, bu durumda travmanın yeri boyun bölgesi olup, başın ani hızlanma/yavaşlama devinimi ile birlikte boyunun fleksiyon/ekstansiyonu sonucunda ortaya çıkar. Benzer şekilde kraniotomiye bağlı başağrıları da kriterler aynıdır. Ancak kraniotominin kafa travmasından dolayı yapılması durumunda kafa travmasına bağlı başağrısı olarak tanımlanmalıdır.

Tedavi

Çok sayıda belirsizliklerden dolayı henüz kanıta dayalı bir tedavi ve koruma yöntemi yoktur. Hastaların 2/3'ü reçetesiz asetaminofen veya non-streoid anti-inflamatuvar ilaçlar kullanmaktadır. Bunların %80'inde başağrısı devam eder ve çoğunlukla aşırı ilaç kullanımına giderler.



Tanıda travma ile yakın zamansal ilişki önemlidir.



Kanıta dayalı tedavi yöntemi yoktur.

Egzersiz, kafein ve diğer adenozin reseptör agonist ve antagonistleri, anti-inflamatuvar ajanlar, glutamate reseptör antagonistleri, substans P reseptör antagonistleri, hormon tedavileri, servikal sinir köklerine yönelik girişimler denenebilir. Fizik tedavinin iyi geldiğini bildiren çalışmalar vardır. Akupunkturun da yararlı olduğu çalışmalar bildirilmiştir. Davranış terapisi kısmen etkili olabilir. Biyofeedback ve nörofeedback terapilerinde iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Randomize çalışmalar olmasa da tek ya da iki taraflı periferik sinir blokları uygulanabilmektedir. Uygulanan lokal anestezi ile trigeminal sinirin kaudal çekirdeğinin uyarıldığı ve ağrının ortadan kaldırıldığı düşünülmektedir. Onabotulinum toksin enjeksiyonları ile retrospektif değerlendirmeler geçici süre için tedaviye olumlu yanıt alındığı şeklindedir. En etkili tedavi sfenopalatin gangliyon blokajı ile ortaya çıkmaktadır. Aynı mekanizma ile etki etmesi beklenen tetik nokta enjeksiyonları teorik olarak uygulanabilir gözükse de işlem ile ilgili yapılan bir çalışma yoktur. Bunların yanı sıra periferik ve santral nöromodulasyon uygulamaları denenebilir (Tablo 1).

Tablo 1. Tedavilerin kanıt düzeyleri

Tedavi	Randomize kontrollü çalışmalar	Açık etiketli çalışmalar	Retrospektif çalışmalar	Olgu serileri	Olgu sunumları
Kognitif davranış terapisi	Anlamli etkisi yok				
Fizyoterapi		Anlamli etkisi yok			
Fizik tedavi					
Akupunktur			Etkin		
Amitriptyline			Etkisiz		
Divalproex sodyum			Kısmi ve geçici iyileşme		
Topiramate			Etkin		
Dihidroergotamin					Etkin
Sumatriptan					Etkin
GON, SON veya LON blokajları			6 aya kadar etkin	Etkin	
SPG blokajı	Etkili				
Onabotulinum toksin			Kısmi ve geçici iyileşme		Etkin
Nörostimülasyon					Etkin
Cerrahi girişimler			Etkin		

GON: Büyük oksipital sinir, LON: Küçük oksipital sinir, SON: Supraorbital sinir, SPG: Sfenopalatin gangliyon

Kaynaklar

1. Aoki Y, Inokuchi R, Gunshin M, et al. Diffusion tensor imaging studies of mild traumatic brain injury: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2012;83:870–876.
2. Conidi FX. Interventional Treatment for Post-traumatic Headache. *Curr Pain Headache Rep* 2016;20:40. DOI 10.1007/s11916-016-0570-z
3. De Gray LC and Matta BF. Acute and chronic pain following craniotomy: A review. *Anaesthesia* 2005;60:693–704.
4. Fraser F, Matsuzawa Y, Lee YSC, Minen M. Behavioral Treatments for Post-Traumatic Headache. *Curr Pain Headache Rep* 2017; 21: 22. DOI 10.1007/s11916-017-0624-x
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1–211.
6. Kamins J and Charles A. Posttraumatic Headache: Basic Mechanisms and Therapeutic Targets. *Headache* 2018;58:811–826. doi: 10.1111/head.13312. Epub 2018 May 14.
7. Kjeldgaard D, Forchhammer HB, Teasdale TW, Jensen RH. Cognitive behavioural treatment for the chronic post-traumatic headache patient: a randomized controlled trial. *J Headache Pain* 2014;15:81. doi: 10.1186/1129-2377-15-81.
8. Lucas S. Posttraumatic Headache: Clinical Characterization and Management. *Curr Pain Headache Rep* 2015;19:48. DOI 10.1007/s11916-015-0520-1
9. Obermann M, Nebel K, Riegel A, et al. Incidence and predictors of chronic headache attributed to whiplash injury. *Cephalalgia* 2010;30:528–534.
10. Oberman M, Naegel S, Bosche B, Holle D. An update on the management of posttraumatic headache. *Ther Adv Neurol Disord* 2015;8:311–315.

Turgay Demir*, Şebnem Bıçakcı*



Nörovasküler kaynaklı başağrıların hiçbirisi karakteristik özelliklere sahip değildir. Bazen primer başağrısı gibi davranmakta bazen de atipik özellikler göstermektedir.

Tanım ve klinik

Primer başağrıların çoğunda vasküler yapılarda bazı değişiklikler olduğu bilinmektedir. Kraniyal ya da ekstrakraniyal vasküler patolojilerden kaynaklanan başağrıları "The International Classification of Headache Disorders 3rd edition" (ICHD-3) göre sekonder başağrıların içinde 6. alt başlıkta yer almaktadır. Bu başağrıları bazen klinik olarak primer başağrılarına benzer özellikler göstermekte bazen de tamamen farklı karakter gösterebilmektedir. Klinisyenin önemli ipuçlarını tanıması ve doğru incelemeleri hızlı bir şekilde planlayıp sonuçlandırması bazen hayat kurtarıcı olabilmektedir. Vasküler hastalığa bağlı başağrısı genellikle ani pik yapan hiperakut bir şekilde gelişir. Sürekli ve ilerleyici seyir gösterir. Sıklıkla başka nörolojik bulgular eşlik eder ve analjeziklere yanıtıdır.

Fizyopatoloji

Yirminci yüzyılın başlarında, insanlar ve hayvan çalışmaları, kraniyal kan damarlarının, başağrısına yol açan ağrıya hassas yapılar olduğunu göstermiştir. Nörovasküler kaynaklı başağrılarında altta yatan fizyopatolojinin intrakraniyal vasküler yapılarda meydana gelen değişiklikler olduğu düşünülmektedir.

Sınıflama

Akut iskemik serebrovasküler bozukluklara bağlanan başağrısı (6.1)

ICHD-3'e göre iskemik inme ya da geçici iskemik atağa bağlanan başağrıları tanı kriterleri:

İskemik inmeye bağlanan başağrısı (6.1.1)

A. C kriterini karşılayan bir yeni akut başağrısı

* Doktor Öğretim Görevlisi, Prof. Dr. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

- B. Akut iskemik inme tanısı konmuş olmalı
- C. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı:
 - Başağrısı iskemik inme ile ya da iskemik inmenin diğer bulguları ya da kanıtları ile çok yakın zamansal ilişki içinde gelişir
 - İskemik inmenin klinik veya radyolojik düzelmesine paralel olarak başağrısının da düzelmesi
- D. Üç ay içerisinde başağrısının düzelmesi
- E. Başağrısının diğer nedenlerinin dışlanması

Geçici iskemik atağa bağlanan başağrısı (6.1.2)

- A. C kriterini karşılayan herhangi bir yeni akut başağrısı
- B. Geçici iskemik atak tanısı konulmuş olmalı
- C. Aşağıdakilerin varlığı
 - Başağrısı fokal defisit başlangıcı ile aynı anda gelişir
 - Başağrısı 24 saat içinde geçer
- D. Diğer başağrısı nedenlerinin dışlanması

Başağrısı ile inme arasında oldukça kompleks bir ilişki bulunmaktadır. İnme başlangıcında olguların 1/3-1/5 oranında başağrısı tanımlanmaktadır. Ancak başağrısının inme ile ilişkili olup olmadığına karar vermek kolay değildir. Çünkü eşlik eden bilinç bozukluğu, afazi gibi durumlar başağrısının tespitini zorlaştırmaktadır. Ayrıca geriye dönük olarak ortaya çıkan bellek kayıpları başağrısı sorgusunu daha da zorlaştırmaktadır. İleri yaşta kadın olguda migren ve sigara öyküsü varlığında yeni başlayan başağrısı iskemik serebrovasküler olayın haberci başağrısı olabilir. Posterior sirkülasyon inmelerinde daha şiddetli ve sık başağrısı tanımlanmaktadır. Bazı hastalar uzun süre adını koymadıkları başağrılarını tanımlamaktadır.

6.2 Non-travmatik intrakranyal kanamaya bağlanan başağrısı

6.2.1 Non-travmatik intraserebral kanamaya bağlanan başağrısı

- A. C ve D kriterini karşılayan herhangi bir yeni akut başağrısı
- B. Travma dışı yeni intraserebral kanamanın nörolojik bulguları ya da nörogörüntüleme kanıtı
- C. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığının kanıtlanması
 - Başağrısı intraserebral kanama ile aynı anda ya da çok yakın bir zaman ilişkisi içinde gelişir
 - İntraserebral kanamanın klinik veya radyolojik düzelmesine paralel olarak başağrısının da düzelmesi

- Başağrısı aşağıdaki özelliklerden en az birini taşır
 - Ani veya gök gürültüsü başağrısı
 - İlk gün maksimum şiddete ulaşması
 - Kanama ile aynı tarafta

Başağrısına eşlik eden, hızlı progresif bilinç değişikliğinin ve nörolojik bulguların varlığı ya da kontrol edilemeyen kan basıncı tipiktir. İntraserebral kanamalı olgularda başağrısı sık yaşanmaktadır. Genç, kadın, ventrikül içine açılan, şift veya hidrosefali varlığında başağrısı daha sıktır ve genellikle kanama ile aynı taraftadır. İnfratentoryel veya lobar lokalizasyonda derin yerleşimli olanlara göre daha sık başağrısı yaşanmaktadır. İnfratentoryel yerleşimli kanamalarda daha çok diffüz lokalizasyonlu bir başağrısı söz konusu olup %40 migren gibi, %25 gerilim başağrısı gibi davranabilir.

6.2.2 Non-travmatik subaraknoid kanamaya (SAK) bağlanan başağrısı

- C-D kriterlerini karşılayan ani başlangıçlı şiddetli başağrısı
- Diğer klinik bulgularla birlikte ya da klinik bulgular olmaksızın, travmatik olmayan SAK'nin nörogörüntüleme (bilgisayarlı beyin tomografisi veya manyetik rezonans T2 veya flair) ya da beyin omurilik sıvısı kanıtı,
- Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı
 - Kanama ile eş zamanlı oluşan başağrısı
 - SAK'nin klinik veya radyolojik düzelmesine paralel olarak başağrısının da düzelmesi
 - Başağrısının ani veya gök gürültüsü başağrısı karakterinde olması
- Başağrısı 3 ay içinde düzelir
- Diğer başağrısı nedenlerinin dışlanması

SAK başağrısı tipik karakterde olup ani başlar ve çok keskindir. Benign gök gürültüsü başağrısından ayırt etmek için fokal bulguları gözden kaçırmamak ve gerekirse tanısız serebral anjiyografi yapmak gerekir. SAK olgularında başağrısı fokal ve tek taraflı olabilirken hızla jeneralize olur. Ense ve baş posterioruna yayılma eğiliminde olup kanın subaraknoid mesafeye sızması sonrası sırt ağrısı, meningismus ve radiküler semptomlar görülebilir. Anevrizma rüptürüne bağlı SAK sonrası başağrısı saniyeler ya da dakikalar içerisinde pik yapar. Bazı olgularda da kanamadan birkaç gün önce uyarıcı semptomlar ortaya çıkar. Uyarıcı sızıntıya bağlı semptomların en önemlisi subaraknoid mesafeye kan sızması veya anevrizma ekspansiyonuna sekonder başağrısı gelişmesidir. Başağrısı yanı sıra bulantı, kusma, meningismus, boyun ağrısı, bulanık görme ya da görme kaybı, motor ya da duysal bulgular da görülebilir.



Sentinel başağrısı anevrizmatik SAK'tan günler veya haftalar önce ortaya çıkabilen, ani şiddetli bir başağrısıdır.

6.3 Rüptüre olmamış damarsal malformasyona bağlanan başağrısı

A. C kriterini karşılayan herhangi bir yeni akut başağrısı (sakküler anevrizma için gök gürültüsü başağrısı ve/veya ağrılı üçüncü kraniyal sinir paralizisini içeren herhangi bir yeni başağrısı)

B. Damarsal malformasyonu gösteren görüntüleme bulguları

C. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı

1. Damarsal malformasyonun radyolojik ve klinik olarak büyümesiyle başağrısı gelişimi yakın ilişki içindedir
2. Aşağıdakilerden biri veya her ikisi
 - Damarsal malformasyonun klinik veya radyolojik düzelmesine paralel olarak başağrısının da düzelmesi
 - Damarsal malformasyonun tedavisi ile başağrısı düzelir
3. Aşağıdakilerden biri veya her ikisi
 - Ani veya gök gürültüsü başağrısı
 - Üçüncü kraniyal sinir paralizisiyle ilişkili başağrısı

D. Uygun incelemelerle başağrısının diğer nedenlerinin ekarte edilmiş olması

Rüptüre olmamış sakküler anevrizma, arteriovenöz malformasyon (AVM), dural arteriovenöz fistül (AVF) ve kavernöz anjiyoma bağlı başağrıların başlangıcı, yerleşimi ve süresi için tipik tanımlama yapmak mümkün değildir. Başağrısı tek taraflı ya da bilateral, fokal ya da diffüz yerleşimli olabilir, ani başlangıçlı ya da zaman içerisinde artış gösterebilir. Ağrının spesifik bir paterni yoktur. Atipik başağrısı ve oftalmoparezi varlığı damarsal malformasyon açısından ipucu olabilir. AVM olgularının yaklaşık yarısında kanama ve 1/4'ünde epileptik nöbetler görülebilir. %15 migren veya küme başağrısını taklit edebilir. Dural AVF ve kavernöz anjiyom ileri yaşta pulsatil tinnitus, ağrılı oftalmopleji ya da izole başağrısı veya eşlik eden intrakraniyal hipertansiyon bulgularıyla başvurabilir. Nadir görülmektedir.

6.4 Arterite bağlanan başağrısı

Dev hücreli arterite bağlanan başağrısı tanı kriterleri

A. C kriterini karşılayan herhangi bir yeni başağrısı

B. Dev hücreli arterit tanısı konmuş olmalı

C. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı:

- Başağrısı dev hücreli arteritin diğer belirti ve bulguları ile yakın bir zamansal ilişki içinde gelişir
- Aşağıdakilerden biri veya ikisi

- Dev hücreli arteritin kötüleşmesine paralel olarak başağrısında kötüleşme
- Üç gün yüksek doz steroid ile başağrısının ciddi derecede düzelmesi
- Başağrısının saçlı deri hassasiyeti veya çene kladikasyonu ile ilişkili olması

D. Başağrısının diğer nedenlerinin dışlanması

Başağrısı santral sinir sistemi vaskülitinde en sık başvuru nedendir. Başağrısı jeneralize ya da fokal, yavaş progresif artan ve remisyonlarla seyreden özelliktedir. Sıklıkla bilateral olan başağrısı posteriordan başlayıp tüm başa yayılır. Bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi eşlik edebilir.

Dev hücreli arterit fokal veya diffüz miyalji, güçsüzlük ve kilo kaybı ile seyreden polimiyalji romatika ile yakından ilişkilidir. Elli yaş üzerinde yeni başlayan temporal bölgede başağrısı, skalp hassasiyeti varlığında mutlaka akut faz reaktanları değerlendirilmeli, kesin tanı süperfisyal temporal arter biyopsisi ile konulmaktadır.

Takayasu arteriti daha çok Asya kökenli genç, kadın olgularda görülen, dev hücreli arterite benzer nadir bir vaskülitir. Olgular hipertansiyon, başağrısı, bulantı ve çarpıntı ile de başvurabilirler. Vasküler görüntülemeye yaygın vaskülitik değişiklikler anlamlıdır.

Behçet hastalığında hastaların çoğunda aurasız migren benzeri başağrısı görülmektedir. Behçet olgularında başağrısı varlığında santral sinir sistemi tutulumu, sinüs ven trombozu, intrakraniyal basınç artışı ve yeni gelişen üveit açısından olgular değerlendirilmelidir.

6.5 Servikal karotis veya vertebral arter bozulduğuna bağlanan başağrısı

6.5.1 Arteriyel diseksiyona bağlanan baş, yüz ya da boyun ağrısı

- A. Diğer nörolojik belirti ya da bulgularla birlikte ya da bunlar olmaksızın, C-D kriterlerini karşılayan herhangi bir akut başlangıçlı yeni başağrısı, fasiyal ağrı ya da boyun ağrısı
- B. Uygun vasküler veya nörogörüntüleme ile gösterilmiş diseksiyon
- C. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı
 1. Ağrı diseksiyon ile yakın bir zamansal ilişki içerisinde ve aynı tarafta gelişir
 2. Aşağıdakilerden biri veya ikisi
 - Ağrının servikal arter diseksiyonunun diğer bulgularının kötüleşmesine paralel olarak kötüleşmesi
 - Ağrı serebral iskemi ya da görme kaybından daha ön plandadır

- D. Ağrı 3 ay içerisinde geçer
- E. Başağrısının diğer nedenlerinin dışlanması

6.5.2 Endarterektomi sonrası başağrısı

- A. C kriterini karşılayan yeni başlayan başağrısı
 - Yaygın hafif başağrısı
- B. Karotid endarterektomi uygulanmış olması

C. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı

1. Diseksiyon olmaksızın başağrısının operasyondan sonraki 1 hafta içerisinde gelişmesi
2. Başağrısı cerrahiden sonra 1 ay içinde geçer
3. Aşağıdakilerin hepsinin varlığı
 - Tek taraflı ve endarterektomi ile aynı tarafta ağrı
 - Başağrısı aşağıdaki özelliklerden en az birini içerir
 - Diffüz hafif ağrı
 - 2-3 saat süren, günde 1-2 defa tekrarlayan küme benzeri tek taraflı başağrısı
 - Pulsatil ciddi ağrı
- D. Başağrısının diğer nedenlerinin dışlanması

Genellikle tek taraflı lezyonda ağrı ipsilateral olmakla beraber bilateral ve diffüz de olabilir. Ağrı paterni migren, küme tipi veya karotiniye benzeyebilir. Boyun travması sonrasında başlayan lokalize ağrıda diseksiyon dışlanmalıdır. Horner sendromu, kraniyal sinir paralizileri ve tinnitus eşlik edebilir. Karotis arter diseksiyonları sonrası başağrısı daha siktir.

6.6 Serebral ven trombozuna (SVT) bağlı başağrısı

ICHHD-3'e göre tanı kriterleri

- A. Nörolojik bulgularla birlikte ya da nörolojik bulgular olmaksızın C kriterini karşılayan herhangi bir yeni akut başağrısı
- B. SVT tanısı
- C. Aşağıdakilerin her ikisinin varlığı
 1. Başağrısı ve varsa nörolojik bulgular SVT ile yakın bir zamansal ilişki içinde gelişir
 2. Aşağıdakilerin biri veya ikisinin varlığı
 - SVT klinik ve radyolojik bulgularına paralel olarak başağrısında kötüleşme
 - SVT'nin düzelmesiyle başağrısının geçmesi
- D. Başağrısının diğer nedenlerinin dışlanması

Her yaş grubunda görülebilen SVT tüm inmelerin %0,5'ini oluşturur. Bazen tek yakınması başağrısıdır, sıklıkla hızlı progresif, dirençli, şiddetli, tek taraflı ve zonklayıcı karakterdedir. Nadiren migren veya küme başağrısını taklit edebilir, bant şeklinde başı saran, patlayıcı, vurucu ya da bıçak saplanır tarzda ağrılar olabilir. Nöbet ve fokal nörolojik bulgular ayırıcı tanıda önem taşımaktadır. Riskli olgularda (gebelik sırasında ya da sonrasında, hormon kullanımı, kronik kulak enfeksiyonu varlığında) yeni başlayan başağrılarında SVT akla gelmeli ve süratle tanı ve tedavi planlanmalıdır.

Diğer intrakranyal vasküler bozukluklara bağlanan başağrısı (6.7)

İntrakranial endarteriyal işlemlere bağlanan başağrısı (6.7.1)

İntrakranyal endarteriyal işlemle aynı tarafta ortaya çıkan, işlemle doğrudan ilişkili ve 24 saatte sonlanan başağrısıdır.

Tanı kriterleri

- A. C kriterini karşılayan herhangi bir yeni başağrısı
- B. Herhangi bir intrakraniyal endarteriyal işlem uygulanması (anjyoplasti, embolizasyon veya stent yerleştirilmesi)
- C. Aşağıdakilerden en az üçü
 - İşlemle aynı tarafta veya bilateral başağrısı
 - İşlem sonrası 1 hafta içinde başlayan başağrısı
 - İşlemden sonraki 1 ay içinde sonlanan başağrısı
 - Başağrısı aşağıdaki özelliklerden en az birini gösterir:
 - İşlem sonrası saniyeler içinde ortaya çıkan ani, şiddetli ve 1 saatten kısa süren başağrısı
 - Orta-şiddetli düzeyde işlem sonrası saatler içerisinde başlayan ve 24 saatten kısa süren başağrısı
 - Migreni olan hastada migren karakterinde başağrısı

Anjiyografi başağrısı (6.7.2)

Tanı kriterleri

- A. C kriterini karşılayan herhangi bir yeni başağrısı
- B. İntraarteriyel karotid veya vertebral anjiyografi yapılmış olmalı
- C. Aşağıdakilerden en az üçünün varlığı
 - Başağrısı anjiyografi sırasında veya ilk 24 saat ortaya çıkar
 - Anjiyografi sonrası ilk 72 saatte sonlanır
 - Başağrısı aşağıdaki özelliklerden en az birini gösterir:

- Kontrast enjeksiyonu sırasında başlar ve 1 saatten kısa sürer
- Başağrısı anjiyografiden sonraki birkaç saat içerisinde başlar ve 24 saatten kısa sürer
- Migreni olan hastada migren özellikleri gösterir

Reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu (6.7.3)

Üç ay içinde kendiliğinden sonlanan şiddetli başağrısı ile karakterizedir. Olguların çoğunda sık tekrarlayan gök gürültüsü başağrısı atakları görülmektedir. Nörolojik bulgular eşlik edebilir, vasküler görüntülemelerde serebral arterler boncuk dizisi şeklindedir. Erken dönemde birlikte kortikal SAK, intraserebral kanama, nöbetler ve reversibl posterior lökoensefalopati görülebilir. Postpartum dönem, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve vazoaaktif ilaçların kullanımı yatkınlık oluşturan durumlardır. Duygudurum değişiklikleri, fiziksel zorlanma, öksürme, hapşırma ya da ani baş hareketi tetikleyici faktörler olarak tanımlanmaktadır.

Genetik vaskülopatiye bağlanan başağrısı (6.8)

Serebral otozomal dominant arteriropati, subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL)

NOTCH3 mutasyonu sonucu gelişen ve başağrısı ile seyreden nadir bir genetik vaskülopatidir. Başağrısı auralı migren şeklinde prezente olur ve genellikle ilk semptomdur. Ailede migrenöz başağrıları, kognitif yıkım varlığı, psikiyatrik semptomlar, tekrarlayan inme atakları ile birlikte tipik radyolojik bulguların varlığı CADASIL açısından ileri incelemeyi gerektirir.

Mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri ataklar

Genellikle hastalar 20 yaşın altındadır, demans, mental retardasyon, başağrısı, kusma, optik atrofi, pigmenter retinopati, progresif eksternal oftalmopleji, işitme azlığı, miyokloni, serebellar bulgular, diyabet, kalp yetmezliği eşlik edebilir. Olgularda migren benzeri başağrısı atakları sıktır.

Hipofizer apopleksi (6.9)

A. C kriterini karşılayan herhangi bir yeni akut başağrısı

B. Hipofizde hemorajik infarkt tanısı

C. Aşağıdakilerin en az ikisinin varlığı

1. Başağrısı ve diğer bulgular hipofizer apopleksi ile yakın bir zamansal ilişki içinde gelişir
2. Aşağıdakilerin biri veya ikisinin varlığı
 - Hipofizer apopleksi klinik ve radyolojik bulgularına paralel olarak başağrısında kötüleşme

- Hipofizer apopleksinin düzelmesiyle başağrısının geçmesi

D. Başağrısının diğer nedenlerinin dışlanması

Hipofiz bezinin ani gelişen, mortaliteyle sonuçlanabilen, spontan iskemik ve hemorajik enfarkt ile karakterizedir. En sık başağrısı, özellikle gök gürültüsü başağrısı ile prezente olur. Bulantı, kusma, görme kaybı, çift görme, oftalmoparezi, baş dönmesi, konfüzyon koma ve hipopitüitarizm görülebilir. Genelde spontan gelişir, kafa travması, intrakraniyal radyasyon uygulanması, ani kafa içi basınç değişiklikleri, hipofiz adenomu için bromokriptin tedavisi, hormon stimülasyon testleri, lomber ponksiyon, spinal anestezi yatkınlığı arttırmaktadır.

Ayırıcı tanı

Ayrıntılı öykü ile başağrısına yol açabilecek diğer nedenler, yeni tanımlanan semptom ve bulgular ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve eş zamanda gelişebilecek tesadüfi durumlar ayırıcı tanıda gözden geçirilmelidir.

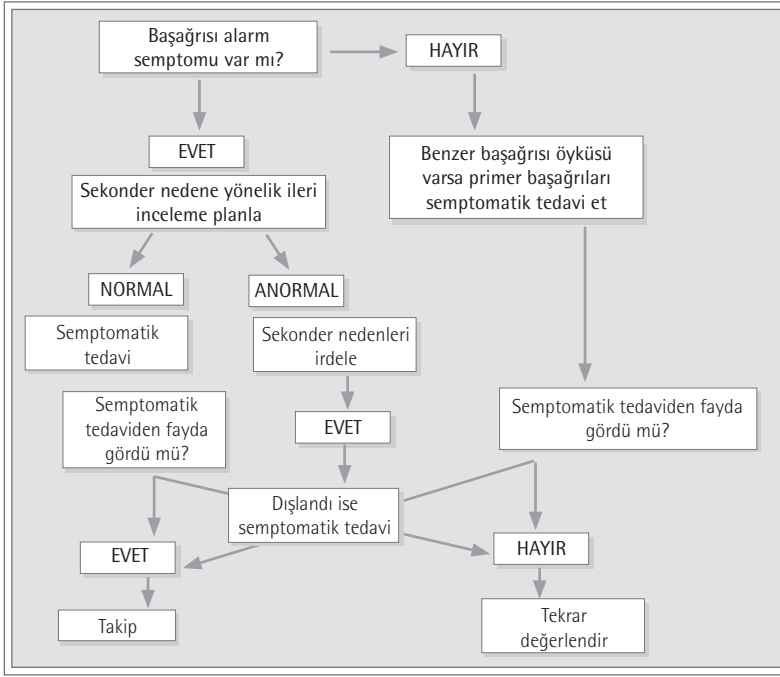
- Primer başağrısı atakları
- Hipertansiyon nedenli başağrısı
- Girişimsel işlem ilişkili başağrısı
- Enfeksiyon kaynaklı başağrısı
- Anestezi ve komplikasyonları
- Psikojen nedenli başağrısı

Tedavi

Nörovasküler nedenlere bağlı başağrılarına yönelik spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Öncelikle başağrısına yol açabilecek sekonder nedenden şüpheleniliyorsa ve hastada başağrısı alarm semptomu varsa ileri incelemeler tamamlanmalıdır. İleri incelemeler normal ise semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Tedavi ağrı özellikleri, şiddeti ve hasta dikkate alınarak planlanmalıdır. Klasik bir ağrı tedavisi yapılmalıdır. Ancak ileri incelemede sekonder neden saptanmış ise altta yatan patoloji tedavi edilmelidir (Algoritma 1).



Sekonder başağrısı düşündürülen bulgular varsa ileri inceleme gereklidir. Ani başlangıç, ileri yaş, ateş, kilo kaybı gibi sistemik bulgular, fokal nörolojik bulgular ileri inceleme gerektirir.

Algoritma 1. Nörovasküler nedenlere bağlı başağrısı tedavi algoritması**Kaynaklar**

1. Abadie V, Jacquin A, Daubail B, Vialatte AL, Lainay C, Durier J, et al. Prevalence and prognostic value of headache on early mortality in acute stroke: the Dijon Stroke Registry. Cephalalgia 2014. DOI: 10.1177/0333102414523340
2. Biousse V, D'Anglejan-Chatillon J, Massiou H, Bousser MG. Heda pain in non-traumatic carotid artery dissection: a series of 65 patients. Cephalalgia , 1994; 14:33-6.
3. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Lancet Neurol 2012;11:906-17.
4. Haedache Classification Comitte of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38:1-211.
5. Melo TP, Pinto AN, Ferro JM. Hedacahe in intracerebral hematomas. Neurology 1996;47:494-500.
6. Semple PL, Webb MK, de Villiers JC, Laws Jr ER. Pituitary Apoplexy. Neurosurgery 2005;56:65-72.
7. Bebek N, Orhan EK. Nörolojide ayırıcı tanı. 1. Baskı. İzmir. 2017.

TEMPORAL ARTERİT (DEV HÜCRELİ ARTERİT)

Münife Neyal*

Tanım

Temporal arterit [dev hücreli arterit (DHA)] ileri yaşta en sık görülen, sistemik bir vaskülitir. Sadece temporal arter tutulmaz, diğer orta-büyük boy arterler de tutulabilir. Elli yaşın üzerinde görülür, artan yaşla birlikte görülme sıklığı da giderek artar, kadınlarda daha sıktır.

Temporal arterite bağlı baş ağrısının tanımı Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu'nun (IHS) son baş ağrısı sınıflamasının "6. kraniyal ve/veya servikal damarsal bozukluklarla ilişki baş ağrıları" sınıflamasının "6.4 Arteritlerle ilişkili baş ağrıları" alt başlığı içinde "6.4.1 DHA ilişkili baş ağrıları" bölümünde yapılmıştır. Buna göre, DHA'ya bağlı olarak ve onun bir belirtisi olarak ortaya çıkan baş ağrısıdır. Aynı tanım içinde baş ağrısının DHA'nın tek belirtisi olabileceği ve baş ağrısı özelliklerinin hastadan hastaya değişebileceği bildirilmiştir.

Klinik

Yeni başlangıçlı baş ağrısı, kafa derisinde hassasiyet (temporal arter trasesinde daha belirgin olabilir), çenede çiğnemeyle ortaya çıkan ağrı (çene kladikasyonu) temel klinik belirtilerdir. Elli yaşın üzerinde, özellikle şakak bölgesinde, yeni başlangıçlı baş ağrısı ile başvuran bütün hastalarda temporal arterit akla gelmelidir. Subfebril ateş ve halsizlik bulunabilir, hastaların yaklaşık yarısında polimiyaljiya romatika mevcuttur. Eklem ve kas ağrıları, eklem sertliği, ekstremitelerde kladikasyonu, şiddetli yorgunluk hissi, iştahsızlık, kilo kaybı vb. sistemik belirtilerin varlığı "polimiyaljiya romatika"yı düşündürür.

Hastalığın en ciddi sonuçlarından biri anterior iskemik optik nöropatiye (AİON) bağlı olarak gelişen ve çoğunlukla geri dönüşsüz olan körlüktür. Hastaların yaklaşık üçte birinde görme kaybı görülebilir. AİON'yi takiben ilk günlerde tedavi başlanan hastaların yaklaşık yarısının görmesinde en azından kısmi bir düzelme görülebilir. Bu nedenle tedavinin erken dönemde başlatılması büyük öneme sahiptir.



Bir gözde görme kaybı olan hastaların yaklaşık yarısında, diğer gözde de görme kaybı gelişebilir.

* Prof. Dr. Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bir gözde görme kaybı olduğu halde tedavi almayan hastaların yaklaşık yarısında, günler/haftalar içinde diğer gözde de görme kaybı gelişir. Erken dönemde tedavi başlanması diğer gözün korunması ve sistemik komplikasyon riskinin azaltılması açısından da elzemdir.

Görme kaybı geliştikten sonra geç dönemde (günler-haftalar) tedavi başlanan bazı hastaların görmesinde de kısmi yararlanmalar görülebilir. Bu nedenle geç dönemde teşhis konan hastalarda da kontrendikasyon yoksa kortikosteroid (KS) denenebilir ama beklenen yararı görme olasılığı çok daha düşük olacaktır.

Bir gözde kalıcı görme bozukluğu ortaya çıkmadan önce, aynı gözde gelip geçici görme kayıpları (amarozis fugaks) görülebilir. Bu haberci bir belirtidir. Elli yaşın üzerinde amarozis fugaks ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda DHA da akla gelmelidir.

Göz dibi bulgularında erken dönemde papil sınırlarında siliklik gibi papil ödemi anımsatan bulgularla birlikte şakakta başağrısı ve görme kaybının olması inflamatuvar optik nöriti andırabilir. Ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

Tanısal görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve kolay ulaşılabilir hale gelmesiyle DHA'daki vaskülitik tutulumun büyük damarlarda daha önce bildirilenden daha sık görüldüğü anlaşılmıştır. Aortada anevrizma gelişmesi ve disseksiyon riski dejeneratif aort hastalıklarından daha sık olarak bildirilmiştir. Aort başta olmak üzere subklaviyan, intrakraniyal, aksiller arterler gibi büyük damarların tutulması kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riskini artırır. Hipertansiyon, obezite, sigara kullanımı vb. başka risk faktörlerinin de bulunması kardiyovasküler ve serebrovasküler olay gelişme riskini daha da artırır. Böyle hastalarda risk faktörlerinin gözden geçirilmesi ve yüksek risk altındaki hastalarda bu açıdan da tedavi başlanması gerekebilir.

Görme kaybı ya da santral sinir sistemi ile ilişkili herhangi bir belirti olmayan klinik tablolar "basit form" olarak isimlendirilirken; oftalmolojik ve/veya santral sinir sistemi komplikasyonlarının olduğu veya diğer büyük arterlerin (en sık aort) tutulumuna bağlı olarak diğer organ belirtilerinin bulunduğu klinik tablolar "komplike form" olarak adlandırılır.

En hızlı sonuç veren ve tanıya yaklaştıran tetkikler eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif proteindir (CRP). Bu iki tetkikten biri ya da her ikisi birlikte hastaların %90'ından fazlasında ciddi düzeyde yüksektir. Sistemik tutulumla bağlı olarak farklı parametrelerde de bozulma görülebilir ama hiçbirisi ESR ve CRP kadar fikir verici değildir. Tam kan tetkiklerinde anemi ve trombositoz görülebilir.

Temporal arter biyopsisi tipik bulgular verebilir. Tanı yöntemleri içinde "altın standart" olarak kabul edilir. Tanı aşamasında mümkün olan bütün hastalarda



Kalıcı görme bozukluğu gelişmeden önce, aynı gözde gelip geçici görme kayıpları (amarozis fugaks) görülebilir.



DHA'da büyük damarların etkilenmesi sık görülür.



Aortada anevrizma ve disseksiyon riski dejeneratif aort hastalıklarından daha sıktır.



Elli yaşın üzerinde, özellikle şakak bölgesinde, yeni başlangıçlı başağrısındatemporal arterit akla gelmelidir.



Hastaların %90'ından fazlasında ESR ve/veya CRP yüksekliği vardır. ESR ve CRP en hızlı yapılan ve tanı değeri olan tetkiklerdir.



Temporal arter biyopsisinin negatif çıkması tanıyı ekarte ettirmez. Tedaviye başlamak için sonuç beklenmez.

yapılması önerilmelidir. Ancak bilinen segmenter tutuluş özelliği nedeniyle temporal arter biyopsisinin negatif çıkması tanıyı ekarte ettirmez. Tedaviye başlamak için temporal arter biyopsisi yapılması veya yapılmışsa sonucun beklenmesi şart değildir. Ancak, tedavinin temporal arter bulgularını değiştirme olasılığı bulunduğu için eğer biyopsi yapılacaksa en geç 1 hafta içinde yapılması tanı değerini arttıracaktır. Klinik olarak kuvvetle temporal arterit düşündüren hastalarda tedavi gecikmeden başlanmalıdır. Bu durumda hastanın klinik bulgular ve ESR/CRP sonuçlarıyla değerlendirilmesi gerekir.

Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), BT anjiyografi (BTA), manyetik rezonans (MR) görüntüleme, MR anjiyografi (MRA) ve diğer görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanının yapılması ve hastanın takibinde kullanılabilir. Bu tetkikler ayrıca arter sistemindeki anormalliklerin değerlendirilmesi ve serebrovasküler olayların araştırılmasında da kullanılabilir. DHA tanısı konmuş olan hastalarda erken dönemde BT anjiyo veya MR anjiyo ile büyük damarların görüntülenmesi herhangi bir büyük damar tutulumunun erken fark edilmesini ve gerekli ek önlemlerin alınmasını böylece hastanın majör vasküler olaylara karşı korunmasını sağlayabilir.

Temporal arter ultrasonografisi veya MRA'sının tanı değerleri net değildir. Yardımcı tanı yöntemleri olarak kullanılabilirler. Pozitron emisyon tomografisinin de tanıda yardımcı olabileceği bildirilmiştir ancak tetkike ulaşım zorluğu nedeniyle ülkemizde rutin klinik pratikte kullanılmaz.

Fizyopatoloji

Temporal arterit otoimmün bir hastalıktır. Özellikle temporal arter biyopsi örnekleri ile yapılan çalışmalar immün sistemin birçok komponentinin patofizyolojide rol aldığını göstermiştir.

Tanı kriterleri

DHA'nın tanısında halen "American Academy of Romatology" kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1). DHA'ya bağlı başağrısının tanı kriterleri ise Uluslararası Başağrısı Topluluğu tarafından tanımlanmıştır (Tablo 2).

Ayırıcı tanı

1. Serebrovasküler olaylar (özellikle disseksiyonlar)
2. Gözle ilişkili hastalıklar
3. Diğer sistemik vaskülitler
4. İntrakranial yer kaplayan lezyonlar
5. Diğer primer ve sekonder başağrısı nedenleri gözden geçirilmeli

Tablo 1. Temporal arterit için Amerikan Romatoloji Koleji'nin tanı kriterleri

1. 50 yaşından daha sonra başlamak
2. Lokalize tipte yeni başlangıçlı başağrısı
3. Temporal arter trasesinde hassasiyet veya nabızda azalma
4. ESR'nin saatte 50 mm'den daha yüksek olması
5. Mononükleer hücrelerin baskın olduğu nekrotizan vaskülitin bulunması

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

Tablo 2. Temporal arterite bağlı başağrısı için Uluslararası Başağrısı Topluluğu tanı kriterleri

- A. C kriterlerine uyan yeni başlangıçlı başağrısı
- B. Dev hücreli arterit (DHA) tanısı konmuş olması
- C. Aradaki ilişkinin aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile gösterilmesi
 1. Başağrısı başlaması ile DHA'yla ilişkili ya da DHA tanısına götüren diğer bulguların ve/veya klinik veya biyolojik belirtilerin yakın zamansal ilişki göstermesi
 2. Aşağıdakilerden biri ya da her ikisi birlikte
 - a) DHA'nın kötüleşmesiyle başağrısının belirgin olarak kötüleşmesi
 - b) Başağrısının yüksek doz steroid tedavisiyle belirgin olarak ya da tamamen iyileşmesi
 3. Başağrısının kalp hassasiyeti ve/veya çene kladikasyonu ile birlikte olması
 4. Duruma daha uygun başka bir ICHD-3 tanısı olmaması

Tedavi

Bağışıklık cevabının hızlı şekilde kontrol edilebilmesi için KS'ler, kontrendikasyon bulunmayan bütün hastalarda, ilk tercih edilecek tedavidir. Hangi yolla ve hangi dozda kullanılacağı ile ilgili bir yönerge ya da ortak görüş yoktur. Ciddi nörolojik ve/veya oftalmolojik belirtiler yoksa (basit form) oral 0,7-1 mg/kg/gün prednisolon verilir.

Eğer nörolojik veya oftalmolojik belirtiler varsa tedaviye 3-5 gün 1000 mg metil prednisolon intravenöz olarak başlayıp sonrasında oral prednisolonla devam edilmesi inflamatuvar cevabın daha hızlı kontrol altına alınmasını sağlayabilir.

KS başladıktan sonra başağrısı genellikle birkaç gün içinde belirgin olarak azalır. Klinik ve laboratuvar belirtiler geriledikten ve hastalık kontrol altına alındıktan 2-4 hafta sonra steroid dozu yavaş yavaş azaltılır. Azaltmaya başlamak için ESR ve CRP'nin normal değerlere gerilemesi beklenmelidir.

Doz düşme sırasında klinik belirtiler ve laboratuvar alevlenme açısından hasta yakın takip edilmelidir. ESR ve CRP'nin, normal değerler içinde olsalar bile, başka açıklayabilecek bir neden yokken yükselmeye başlaması alevlenme riskini akla getirmelidir.



Kortikosteroidler, kontrendikasyon bulunmayan bütün hastalarda, ilk tercih edilecek tedavidir.



Tedavi sırasında başka bir neden yokken ESR ve CRP'nin yükselmeye başlaması alevlenmenin işareti olabilir.

Herhangi bir alevlenmede doz tekrar yükseltilir. Bu durumda dozun hangi seviyeye yükseltileceği konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Alevlenmenin şiddeti ve hızı esas belirleyicidir. Takip eden hekim şiddetli bir alevlenmeyle karşı karşıya olduğunu düşünüyorsa dozu ilk başlama seviyesine arttırabilir. Ancak daha hafif değişikliklerde tedavinin önceki etkin doza yükseltilmesi öngörülebilir. Önceki etkin dozun hangisi olduğunun bilinmesi için hastanın hekim tarafından çok yakın takip edilmiş olması gerekir. Eğer etkin dozla ilişkili net bir bilgi yoksa bu durumda dozun azaltılma şemasında bir ya da iki önceki doza çıkılması; klinik ve laboratuvar stabilite sağlandıktan sonra daha yavaş ve küçük dozlarla azaltmaya devam edilmesi genel yapılan uygulamadır. Uzun süreli KS kullanımında ortaya çıkabilecek çeşitli ilaç yan etkileri açısından hasta yakın takip edilmelidir (Tablo 3).

Tablo 3. Uzun süreli kortikosteroid kullanımında beklenen yan etkiler ve alınması gereken önlemler

Beklenen yan etki	Önlem
Osteoporoz ve kırık riskinde artma	Günde 7.5 mg/g'dan ↑prednizolon veya eşdeğeri
	kortikosteroidkullanılacaksa bifosfanatlar, Ca++ ve D vitamini desteği,
	DEXA® takibi
Enfeksiyon riskinde artış	Özellikle yüksek doz kullanımlarında dikkat
	Hastanın uyarılması ve yakın takip
Kilo artışı	Metabolik parametrelerin ve kilonun yakın takibi
	Diyetin düzenlenmesi
Glukoz metabolizmasında bozulma Diyabetes mellitus	İlaça başlamadan önce KŞ ve/veya HbA1C ölçümü
	Diyetin düzenlenmesi
	Tedavi süresince yakın KŞ takibi
Mide yakınmaları	Diyetin düzenlenmesi
	Proton pompa inhibitörleri

DEXA®: Dual enerji X-ışını absorptiometrisi, HbA1C: Hemogloblin A1C

Yüksek doz KS kullanımında komplikasyonlar 1. yıldan sonra artarak ortaya çıkmaya başlar. Bu nedenle mümkün olan en hızlı şekilde alterne tedaviye geçilmesi ve idame doza (5-10 mg/gün prednizolon) inilmesi gereklidir. Hastalık kontrolü sağlandıktan 12-24 ay sonra KS tedavisinin kesilmesi planlanabilir. Tedavi kesilmesi aşamasında ya da kesildikten sonra nüksler olabilir. Bu nedenle hasta tedavi kesildikten sonra da en az 18-24 ay uygun aralarla takip edilmelidir.

KS kullanımına izin vermeyen bir kontrendikasyon varsa, ilaca cevapsızlık olduğu düşünülüyorsa ya da ciddi yan etkilerin ortaya çıkması durumunda farklı ilaçlar denenebilir (Tablo 4).

Siklofosfamid etkin olduğu bilinen bir ilaçtır. Tek başına ya da KS dozunu düşürmek amacıyla kombine kullanılabilir. Ancak özellikle yaşlı hastalarda toksisitesinin belirgin olarak arttığı ve yan etki profili açısından yakın takip edilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır.

Tablo 4. Temporal arteritt tedavisinde ülkemizde kullanılan ilaçlar*

İlaç	Doz	Sık görülen yan etkiler [†]	Takip/önlem
Prednizolon	Başlama dozu: 1 gr metil prednisolon IV veya 0,7-1 mg/kg/gün oral idame dozu için metne bakınız	Tablo 3	Tablo 3
Siklofosfamid	500 mg/m ²	Sistit, mikro/makrohematüri, enfeksiyona yatkınlık, kemik iliği baskılanması, KCFT'de* bozulma, hiponatremi, saç dökülmesi	Düzenli (ilk aylarda haftada bir kez) idrar, tam kan, karaciğer, böbrek fonksiyonları ve elektrolitlerin takibi, İleri yaşta toksik etki artar
Metotreksat	7,5-15 mg/hafta	Bulantı, enfeksiyona yatkınlık, kemik iliği baskılanması, KCFT'de bozulma, stomatit, farenjit, özofajit, eklem ağrıları, başağrısı	Düzenli (ilk aylarda haftada bir kez) tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının takibi ağız hijyeni konusunda hastaların bilgilendirilmesi
Azatiyoprin	100-150 mg/g	Kemik iliği baskılanması, enfeksiyona yatkınlık, karaciğer ve böbrekte toksik etki, kolestazis, pankreatit	Düzenli (ilk aylarda haftada bir kez) tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının takibi
ASA	100-300 mg/g	Gastrointestinal yan etkiler, cerrahi gerektiren işlemlerde kanamanın uzun sürmesi, ekimozlar	Gastrointestinal belirtiler açısından yakın takip Cerrahi işlemlerde işlemden 1 hafta önce kesilerek işlem bitinceye kadar düşük molekül ağırlıklı heparin uygulaması
Klapidogrel	75 mg/g	Bulantı, cerrahi gerektiren işlemlerde kanamanın uzun sürmesi, ekimozlar	Cerrahi işlemlerde işlemden 1 hafta önce kesilerek işlem bitinceye kadar düşük molekül ağırlıklı heparin uygulaması

[†]Tokilizumab ülkemizde temporal arterit tedavisinde ruhsatlandırılmadığı için bu listede yoktur. Bu ilaç için lütfen metne ve konuyla ilgili kaynaklara bakınız, ^{*}Bahsi geçen ilaçların yan etkilerinin bu tabloda belirtilenlerle sınırlı olmadığını hatırlayınız. Kullanmayı düşündüğünüz ilaçlarla ilgili uygun bilgileri almak için diğer kaynaklara bakınız. İlaç etkileşimleri vb. konularda da diğer uygun kaynakları kullanınız. ^{*}KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

Metotreksat ve azatiyoprin KS'lerle birlikte ya da onların yerine günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar aslında etkinliklerinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Yan etki profilleri de bu ilaçların kullanımını sınırlandırabilir.

Otoimmün patofizyoloji daha iyi anlaşıldıkça birçok immünosupresif ve immünomodülatör ilaç tedavi etkinlikleri açısından denenmiştir. Mikofenolat mofetil, leflunomid, dapson, etanersept, rituksimab, anakinranın etkileri şüpheli ve genellikle yetersizken, infliksimab ve adalimumab etkisiz bulunmuştur. Ustekinumab ve abataseptle çalışmalar henüz yetersizdir. Farklı tıbbi endikasyonlarla ACE inhibitörleri kullanan hastaların daha düşük steroid dozlarında daha uzun sürelerle remisyonda kaldıkları konusunda gözlemler bildirilmiş olsada, bu ilaçların DHA tedavisinde bir yeri olup olmadığı konusunda yorum yapmaya yetecek bilgi yoktur.

Son senelerde hümanize anti- interlökin (IL)-6 reseptör antikoru tokilizumabın yararlı olduğunu gösteren gözlemler ve klinik araştırmalar artmaktadır. DHA hastalarında tokilizumabla yapılan plasebo kontrollü 2 klinik çalışma hastaların önemli bir bölümünde etkin kontrolün sağlandığını bildirmiştir. Her ne kadar tedavi etkinliği açısından umut verici görünse de tokilizumabın ne kadar süre kullanılabileceği, uzun dönem etkinliğinin nasıl olacağı, uzun dönem yan etkileri veya kesildikten sonra hastalığın nasıl bir seyir izleyeceği konusunda henüz yeterli bilgi yoktur. Tokilizumab tedavisi altındaki hastalarda ciddi enfeksiyonlara yatkınlık riskinin arttığı, bu riskin immünosupresif alanlarda daha da yüksek olacağı akılda tutulmalıdır. Bu ilaç ülkemizde DHA için ruhsatlandırılmadığı için kullanımı düşünülürse T.C. Sağlık Bakanlığı'na endikasyon dışı ilaç başvurusu yaparak izin alınması gerekir. Tokilizumab ve diğer anti- IL-6 reseptör antikoru ile yapılan çalışmalar sürmektedir.

DHA'lı takip edilen hastalarda mortalite riski yüksek bulunmuştur. Mortalitedeki artışın özellikle kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir. KS başladıktan sonraki erken dönemde vasküler komplikasyonlar daha sık görülebilir. Bu nedenle hastaların kardiyovasküler ve serebovasküler olaylar açısından yakın takip edilmesi; yüksek risk altındaki hastalara ilk tanı konulduğu günden itibaren antiagregan tedavi başlanması majör vasküler olay riskini azaltmak açısından yararlı olabilir. Antiagregan olarak asetil salisilik asit (100-300 mg/gün) veya klopidoğrel (75 mg/g) kullanılabilir.

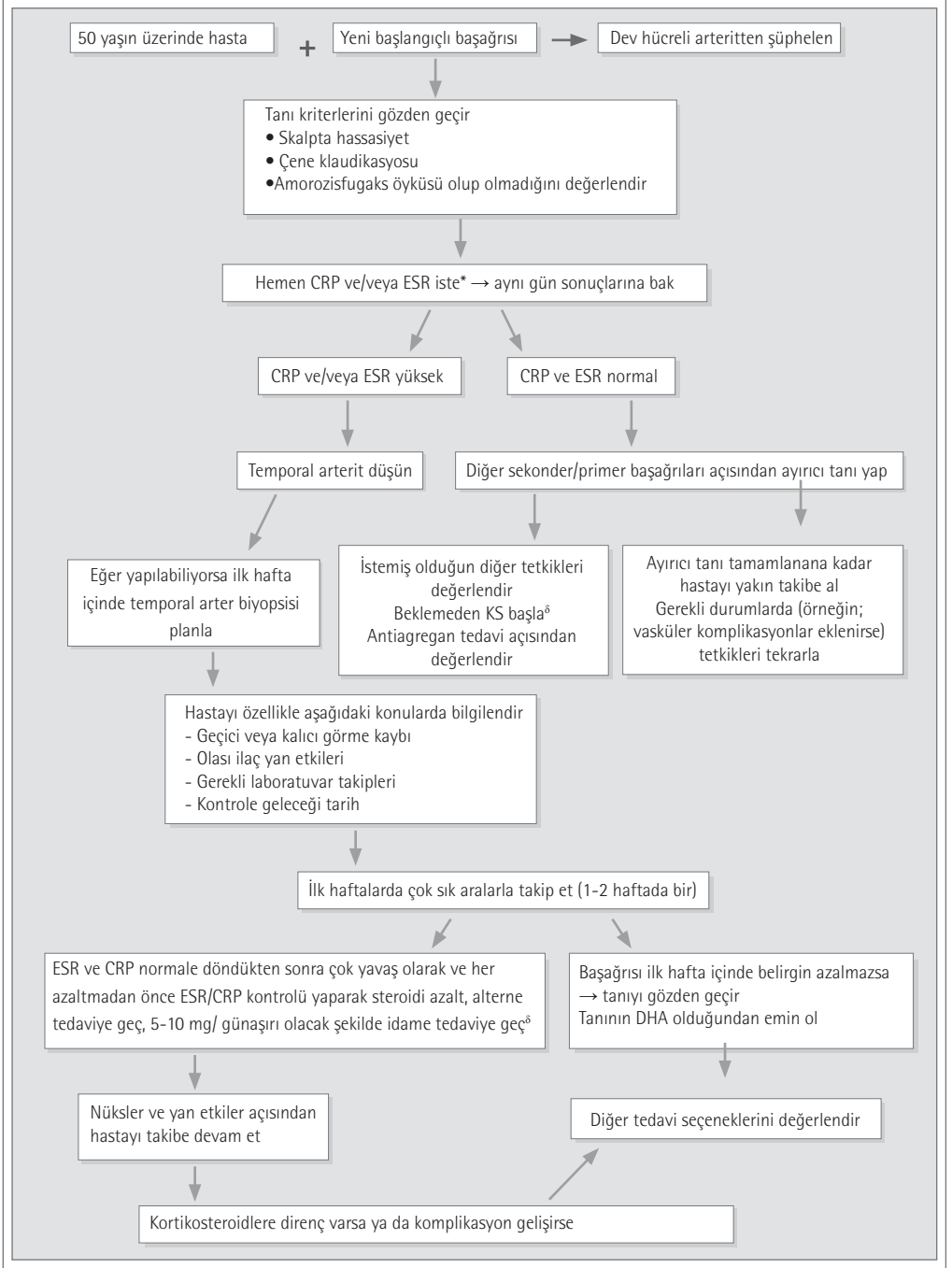
Temporal arterit olası çok ciddi komplikasyonları nedeniyle nörolojik acil durumlardan biri olarak kabul edilir. Tanının ve tedavinin geciktirilmemesi en önemli konudur. Elli yaşın üzerinde yeni başlangıçlı başağrısıyla başvuran bütün hastalarda akla gelmelidir. Temporal arter biyopsisi, yapılabilen bütün

hastalarda, planlanmalıdır. Ancak biyopsi yapılması ya da sonucunun alınması için tedavi geciktirilmemelidir. Takip sürecinde de hastalar çok yakın takip edilmeli ve nüslere karşı uyanık olunmalıdır. Takiple ilgili bir algoritma Tablo 5'te gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38:1-211.
2. de Boysson H, Daumas A, Vautier M, Parienti JJ, Liozon E, Lambert M, et al. Large-vessel involvement and aortic dilation in giant-cell arteritis. A multicenter study of 549 patients. Autoimmün Rev 2018;17:391-398. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.029. Epub 2018 Feb 7.
3. Kebed DT, Bois JP, Connolly HM, Scott CG, Bowen JM, Warrington KJ, et al. Spectrum of Aortic Disease in the Giant Cell Arteritis Population. Am J Cardiol 2018;121:501-508.
4. Pradeep S, Smith JH. Giant Cell Arteritis: Practical Pearls and Updates. Curr Pain Headache Rep 2018;22:2. doi: 10.1007/s11916-018-0655-y.
5. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum 1990;33:1122-8112.
6. Jivraj I, Tamhankar M. The Treatment of Giant Cell Arteritis. Curr Treat Options Neurol 2017;19:2. doi: 10.1007/s11940-017-0440-y.
7. Roberts J, Clifford A. Ther Adv Chronic Dis 2017;869-879. doi: 10.1177/2040622317700089. Epub 2017 Mar 28. TherAdv Chronic Dis. 2017;8:69-79.
8. Mariano VJ, Frishman WH. Tocilizumab in Giant Cell Arteritis. Cardiol Rev 2018;26:321-330. doi: 10.1097/CRD.0000000000000204.
9. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2016;387:1921-1927.
10. Watelet B, Samson M, de Boysson H, Bienvenu B. Treatment of giant-cell arteritis, a literature review. Mod Rheumatol 2017;27:747-754.

Tablo 5. Temporal arteri tanı ve takip algoritması



*Temporal arterit düşünülürse derhal kortikosteroid başlanacağı için tercihan aynı tetkik istemiyle tedavi için herhangi bir kontendikasyon olup olmadığını belirlemek amacıyla tam kan, kan şekeri, böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları vb. diğer rutin rutin tetkikleri de istemek zaman kazandıracaktır.

⁶Kortikosteroidin hangi dozda ve hangi yolla başlanacağına hastaya göre karar vermek gerekir. Doz azaltma sırasında hastalığın alevlenmesi durumundaki izlenecek yol için metne bakınız.

GİRİŞİMSEL İŞLEM SONRASI BAŞAĞRILARI

Turgay Demir*, Şebnem Bıçakcı*

Tanım ve klinik

Dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) serebrovasküler hastalıkların tanısı, tedavisi ve takibinde oldukça önemli, sık kullanılan invazif bir inceleme yöntemidir. Girişimsel işlemlerden sonra intraserebral kanama, iskemik inme, anjina pectoris, nöbet, başağrısı, inguinal hematoma, ponksiyon bölgesinde enfeksiyon, retroperitoneal kanama, femoral arteriovenöz fistül, kontrast nedenli komplikasyonlar görülmektedir. Girişimsel işlemlere bağlı başağrıları, tanı ve tedavi amaçlı yapılan işlemler (stent, balon, anevrizma koil embolizasyon gibi) sonrası olmak üzere iki grupta değerlendirmek mümkündür.

DSA sonrası başağrısı sıklığı %0,3-51 olarak bildirilmiştir. Endovasküler işlemler dahil edildiğinde bu oran %72'ye kadar yükselmektedir. Oldukça sık görülmesine karşın, genelde dikkatten kaçmaktadır. Öncesinde başağrısı ve serebrovasküler hastalık öyküsü, tedavi amacıyla yapılan uygulamalar, sigara kullanımı, kadın cinsiyet, psikiyatrik komorbidite, eğitim seviyesinin yüksek oluşu ile anjiyografi başağrıları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Anjiyoplasti başağrısı, işlem sırasında ya da hemen arkasından başlayarak, genellikle şiddetli ve kısa süreli ya da orta şiddette, yavaş yavaş daha uzun süreli olarak tanımlanmaktadır. İşlemlerle aynı tarafta lokalize, bazen bilateral, frontotemporal yerleşimlidir. Serebral hiperperfüzyonun bir parçası olabilir, migren ataklarını tetikleyebilir.

Anjiyografi başağrısı işlem sırasında veya hemen sonrasında dakikalar içinde başlar, 72 saat içerisinde sonlanır, kontrast madde enjeksiyonu yanma hissi ile birlikte şiddetli bir başağrısını uyurabilir. Diffüz, yanıcı, batıcı ve şiddetli özellik gösterebilir. Bulantı, kusma, fono ve fotofobi eşlik edebilir. Migrenli bir hastada migren atağını tetikleyebilir.



Girişimsel işlem sonrası ortaya çıkan başağrıları genelde klinisyenin dikkatinden kaçabilir. Ancak serebral anjiyografik girişimsel işlemlerden sonra farklı özellikte başağrıları nadir olmayan oranlarda tanımlanmaktadır.

* Doktor Öğretim Görevlisi, Prof. Dr. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi



Trigeminal sistemin kontrast madde ya da kateter ile uyarılması sonucu, vazoaaktif madde salınımı ile duyarlı kişilerde nosiseptörlerde mekanik gerilmeye bağlı olduğu düşünülmektedir.

Fizyopatoloji

Post-anjiyografi başağrısının nedeni net olarak bilinmemektedir. İleri sürülen trigeminal sistemin kontrast maddesi ya da kataterin mekanik etkisi ile uyarılması sonucunda, kontrast ile ilişkili vazoaaktif madde (nitrik oksit, serotonin gibi) salınımı ya da trigeminovasküler nosiseptif sistem duyarlı kişilerde damarların mekanik olarak gerilmesi suçlanmaktadır.

Sınıflama

İntrakranial endarteriyel girişimlere bağlı başağrısı (6.7.1)

İntrakranial endarteriyel girişimlerin neden olduğu unilateral, işlemle aynı tarafta, 24 saatten az süren başağrısı olarak tanımlanabilir.

- A. C kriterlerini karşılayan herhangi yeni bir başağrısı
- B. Bir intrakraniyal endarteriyel işlem uygulanmış olması
- C. Aşağıdakilerden en az üç tanesinin varlığı

Başağrısının;

1. İşlemin uygulandığı bir hafta içinde ortaya çıkması
2. 1 ay içinde sonlanması
3. Aynı tarafta ya da bilateral olması
4. Aşağıdaki özelliklerinden birine sahip olması
 - a. İşlemle birlikte saniyeler içinde aniden, şiddetli başlaması ve 1 saatten kısa sürmesi
 - b. Saatler içinde gelişen, orta şiddetli ve 24 saatten uzun sürmesi
 - c. Hastada aurasız migren (1.1) ya da auralı migren (1.2) özelliklerinin olması

- A. Başka bir nedene bağlanamaması

Anjiyografik işlemlere bağlı başağrısı (6.7.2)

- A. C kriterlerini karşılayan herhangi yeni bir başağrısı
- B. İntraarteriyel karotis yada vertebral anjiyografik bir işlem yapılmış olması
- C. Aşağıdakilerden en az iki tanesinin varlığı

Başağrısının;

1. Anjiyografi sırasında ya da 24 saat içinde gelişmesi
2. Sonrasında 72 saat içinde düzelmesi
3. Aşağıdaki özelliklerinden birine sahip olması
 - a. Kontrast enjeksiyonu sırasında gelişip ve 1 saatten az sürmesi



Birincil başağrılarında daha siktir. Başağrısı karakteri farklılık gösterir. Hemiplejik migren alt gruplarında önerilmez.

- b. Anjiyografiden birkaç saat sonra gelişip ve 24 saat devam etmesi
- c. Hastada aurasız migren (1.1) ya da auralı migren (1.2) özelliklerinin varlığı

D. Başka bir nedene bağlanamaması

Ayırıcı tanı

Başlangıcı nedensel bir seyir içerisindedir, başağrısına yol açabilecek diğer komplikasyonlar ve eş zamanda gelişebilecek tesadüfi durumlar ayırıcı tanıda gözden geçirilmelidir. Hiperstimülasyon sendromu açısından dikkatli olunmalıdır.

- Primer başağrısı atakları
- Diseksiyon
- Hipertansiyon nedenli başağrısı
- Haberci başağrısı
- Subaraknoid kanama
- Enfeksiyon kaynaklı başağrısı
- Anestezi ve komplikasyonları
- Psikojen nedenli başağrısı

Tedavi

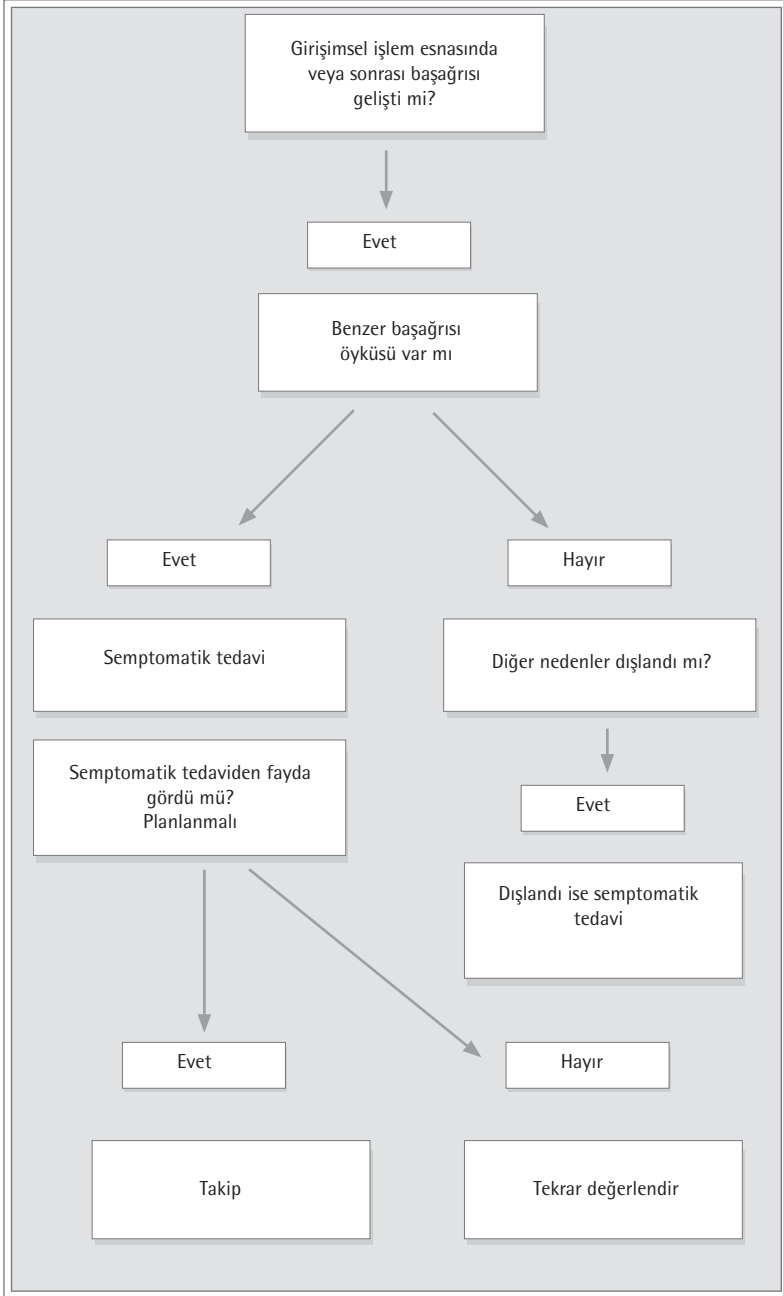
Girişimsel işlem ilişkili başağrılarına yönelik spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Semptomatik tedavi, ağrı özellikleri, şiddeti ve hasta dikkate alınarak planlanmalıdır. Klasik bir ağrı tedavisi yapılmalıdır. Beraberinde primer başağrıları olması durumunda tedavi, girişimsel işlem başağrıları kontrol altına alındıktan sonra düzenlenmelidir.

Merkezimizde 226 tanı amaçlı DSA yapılan olgudan 31'i kadın, 19'u erkek toplam 50 hastada girişimsel işlem sonrası başağrısı yakınması olmuş, hastalarda girişim dışı başka bir başağrısı nedeni saptanmamıştır. Kadın hasta olmak, primer başağrısı öyküsü, yüksek eğitim düzeyi risk faktörü olarak belirlenmiştir. Hastaların hiçbirinde ağrı süresi 24 saatten uzun, ağrı ölçeği (visual analog skala) 7'nin üzerinde tespit edilmemiştir. Ağrı şiddeti, ağrı deneyimleri dikkate alınarak hastaya göre semptomatik tedavi planlanmıştır. Opioid kullanılmamış, ağrı için herhangi bir girişimsel yöntem uygulanmamıştır. Çoğu hasta parasetamol ya da non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlarla etkin olarak tedavi edilmiştir. Sonuç olarak; anjiyografi sonrası başağrısı gelişen hastalar öncelikle stabil hale getirilmelidir. Örneğin, hastanın işlem nedeniyle ortaya çıkan anksiyete, kan basıncı değişikliği, bradikardi, taşikardi, varsa hipoksik durumu düzeltildikten sonra, aşağıdaki algoritma ile tedavi düzenlenmelidir (Şekil 1).



Nedeni belli olsada, işlem sonrası yeni başlayan tüm başağrılarında ileri incelemeye gidilmelidir. Ayrıntılı ayırıcı tanı gözden geçirilmelidir.

Şekil 1. Girişimsel işlem ilişkili başağrısı tedavi algoritması



Kaynaklar

1. Gündüz A, Göksan B, Koçer N, Karaali- Savrun F. Headache in carotid artery stenting and angiography. *Headache* 2012;52:544-549.
2. Agostoni E, Zagaria M, Longoni M. Headache in subarachnoid hemorrhage and headache attributed to intracranial endovascular procedures. *Neurol Sci* 2015;36(Suppl 1):67-70.
3. Ji W, Liu A, Yang X, Li Y, Jiang C, Wu Z. Incidence and predictors of headache relief after endovascular treatment in patients with unruptured intracranial aneurysms. *Interv Neuroradiol* 2016;23:18-27.
4. Ramadan NM, Gilkey SJ, Mitchell M, Sawaya KL, Mitsias P. Postangiography headaches. *J Headache Pain* 2008;9:327-330.
5. Ramadan NM, Gilkey SJ, Mitchell M, Sawaya KL, Mitsias P. Postangiography headache. *Headache* 1995;35:21-4.
6. Aktan Ç, Özgür Ö, Sindel T, Dora B. Characteristics of headache during and after digital subtraction angiography: A critical re-appraisal of the ICHD-3 criteria. *Cephalalgia* 2017;37:1074-1081.
7. de Biase S, Longoni M, Aostoni E. Headache and endovascular procedures. *Neurol Sci* 2017;38(suppl):77-80.
8. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.

İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYON

Neşe Çelebisoy*



En sık başağrısı nedeniyle başvurulur ve tanı Modifiye Dandy kriterleri ile konulmaktadır. KİBAS bulguları, unilateral ya da bilateral abducens paralizisi dışında fokal nörolojik bulgu yokluğu, açısız BOS basıncının 25 cm su ve BOS içeriğinin normal olması, sinüs ven trombozunun dışlanmış olması bu kriterleri oluşturmaktadır.

Tanım ve klinik

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH) uzun yıllar pseudotümör serebri (PTC) ile yaklaşık eş anlamlı olarak kullanılmıştır. Son yıllarda ise PTC'nin bir şemsiye kavram olduğu ve altta yatan bir neden saptanan olguların sekonder PTC, altta yatan neden bulunamayan olguların ise primer PTC olguları olarak adlandırılmasının gerektiği ifade edilmiştir. Sekonder PTC nedenleri arasında serebral venöz patolojiler, kullanılmakta olan ilaçlar, endokrin hastalıklar, anemi, böbrek yetmezliği ilk sorgulanması gerekli durumlardır. Primer PTC'nin diğer ismi İİH'dir. Tanısı halen Modifiye Dandy kriterleri ile konulmaktadır:

1. Artmış kafa içi basıncı semptom ve bulguları (başağrısı, bulantı, kusma, geçici görme kayıpları, papilödem)
2. Uni-bilateral abducens paralizisi dışında fokal nörolojik bulgu olmayışı
3. Beyin omurilik sıvısı (BOS) açılış basıncı ≥ 25 cm su, BOS içeriği normal
4. Serebral venöz trombozun da dışlandığı normal nörogörüntüleme bulguları [manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi veya MR venografi]

En sık semptom başağrısı olup başlangıçta olguların 84'ünde tanımlanmıştır. Genellikle frontal, bilateral, basınç şeklinde iken 51 olgu sabit veya günlük bir başağrısı olarak tanımlar. Lomber ponksiyon (LP) açılış basıncı ile başağrısı şiddeti arasında direkt korelasyon bulunamamıştır. Yatar pozisyonda artan postural başağrısı enderdir. Yetmiş iki olguda BOS boşaltılması ile başağrısında hafifleme bildirilmiştir.

Görsel semptomlar 75 olguda bildirilmiştir. En sık tanımlanan geçici görme kaybı atakları olup tek veya her iki gözde saniye-dakikalar süren görme kaybı ile karakterlidir. Postür değişiklikleri ile uyarılır. Diplopi uni veya bilateral abducens paralizisine bağlıdır. Pulsatil tinnitus 50 olguda tanımlanmıştır.

* Prof. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Temel muayene bulguları ise papilödem ve görme alanı defektleridir. Papilödem sıklıkla simetrik, nadiren unilateraldir. Görme alanında kör leke genişlemesi ve periferik defektler erken dönemde görülür, Santral etkilenmeler ise gecikmiş dönemlerde, tedavisiz olgularda, bazen de fulminan seyirli hastalarda erken dönemde ortaya çıkar. Çok ender olarak III, IV, V, VII ve VIII. kranial sinirler tutulabilir.

Tetkik olarak kontrastlı MRG tümör, meningeal infiltrasyon gibi nedenleri, MR venografi ise venöz sinüs trombozunu dışlamak için yapılmalıdır. LP'de basınç yüksekliğinin saptanması yanı sıra BOS'un biyokimyasal, mikrobiyolojik ve sitolojik tüm tetkiklerinin yapılması ve patoloji olmadığının ortaya konulması hedeflenir.

Fizyopatoloji

İİH nedeni net olarak bilinmeyen ve patogenezi tartışmalı bir hastalıktır. Patofizyolojisinde bugün için BOS emilimine artmış direncin rol aldığı düşünülmektedir. Olguların %90'ında MR'lerde görülen bilateral distal transvers sinüs stenozunun etiyolojik neden mi, artmış basınca sekonder mi olduğu net değildir.



BOS emilimine artmış direncin rol oynadığı tahmin edilmektedir. ICHD-III 7. grupta yer almaktadır.

Sınıflama

İntrakraniyal hipertansiyon ile ilişkili başağrısı ICHD-3 sınıflamasında 7. grupta yer almakta olup tanı kriterleri aşağıda verilmiştir:

- A. C'deki kriterleri karşılayan yeni başlangıçlı başağrısı veya mevcut başağrısında artış
- B. İntrakraniyal hipertansiyon tanısı aşağıdakilerden ikisince desteklenmeli
 1. BOS basıncı 250 mm su üzerinde olmalı (obez çocuklarda 280 mm su üzeri)
 2. BOS içeriği normal
- C. Nedensel ilişki aşağıdakilerden ikisi ile desteklenmeli
 1. Başağrısı intrakraniyal basınç artışı ile zamansal ilişkilidir veya tanı konmasına neden olmuştur
 2. İntrakraniyal basıncın düşürülmesi başağrısında iyileşmeyi sağlar
 3. Papilödem
- D. Ağrı başka bir ICHD-3 tanısı ile açıklanamaz

Bu grupta yer alan 4 başlık şunlardır:

1. İİH
2. Metabolik, toksik veya hormonal nedenlere sekonder intrakraniyal hipertansiyon

3. Kromozomal bozukluğa sekonder intrakraniyal hipertansiyon
4. Hidrosefaliye sekonder intrakraniyal hipertansiyon

İİH ile ilişkili başağrısı tanısı ise aşağıdaki kriterlere dayandırılır:

- A. C deki kriterleri karşılayan yeni başlangıçlı başağrısı veya mevcut başağrısında artış
- B. Aşağıdakilerin her ikisi:
 1. İİH tanısı konmuştur
 2. BOS basıncı 250 mm su üzerindedir (obez çocuklarda 280 mm su üzeri)
- C. Aşağıdakilerin biri veya her ikisi:
 1. Başağrısı İİH ile birlikte gelişmiş veya kötüleşmiştir veya tanı konmasına neden olmuştur
 2. Aşağıdakilerden biri veya her ikisi başağrısına eşlik eder:
 - a. Pulsatil tinnitus
 - b. Papilödem
- D. Ağrı başka bir ICHD-3 tanısı ile açıklanamaz

Tedavi

Tedavide öncelikle hastanın kilo vermeye zorlanması gereklidir. Medikal tedavinin ilk seçeneği asetazolamiddir. Asetazolamidin görme alanında belirgin iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Furosemid tedaviye eklenebilen bir diğer diüretiktir. Bir antiepileptik olan topiramate bir başka tedavi seçeneğidir. Medikal tedaviye rağmen görmenin bozulduğu veya baştan itibaren optik sinir etkilenmesinin mevcut olduğu hastalarda cerrahi tedaviler gündeme gelmelidir. Optik sinir fenestasyonu ve BOS diversiyon yöntemleri etkin cerrahi yöntemlerdir. Standart medikal tedaviye yanıtız görmesi hızla bozulan olgularda cerrahiye hazırlık döneminde kısa süreli 1g/g IV metil prednizolon kullanılabilir. Bunun dışında tedavide steroid kullanımının yeri yoktur. Venöz sinüs stentleri de son 10 yılda medikal tedaviye dirençli olgularda gündeme gelen bir diğer seçenektir.

İzlemin ilk ay-haftada bir, hastalık stabilize oluncaya kadar 2-4 haftada bir, stabilizasyon sonrası 2-3 ayda bir görme alanı ve optik koherans tomografisi ile yapılması önerilmektedir.

Hastalık süresi bireyseldir. Rekürrens hızı %40 civarında bildirilmiştir. Kalıcı görme alanı defektleri sık olup %40'ta ılımlı, %9'da ciddi görme alanı defektleri ve %5'te kalıcı görme kaybı gelişmektedir.

Kötü prognostik faktörler olarak erkek cinsiyet, sistemik hipertansiyon, anemi varlığı, genç yaş veya pubertede başlangıç, ileri obezite veya yakın zamanda



Kilo vermeye zorlanmalıdır. Asetazolamid tedavide ilk seçenektir. Optik kılıf fenestasyonu ve BOS diversiyon yöntemleri etkin cerrahi tedavilerdir.

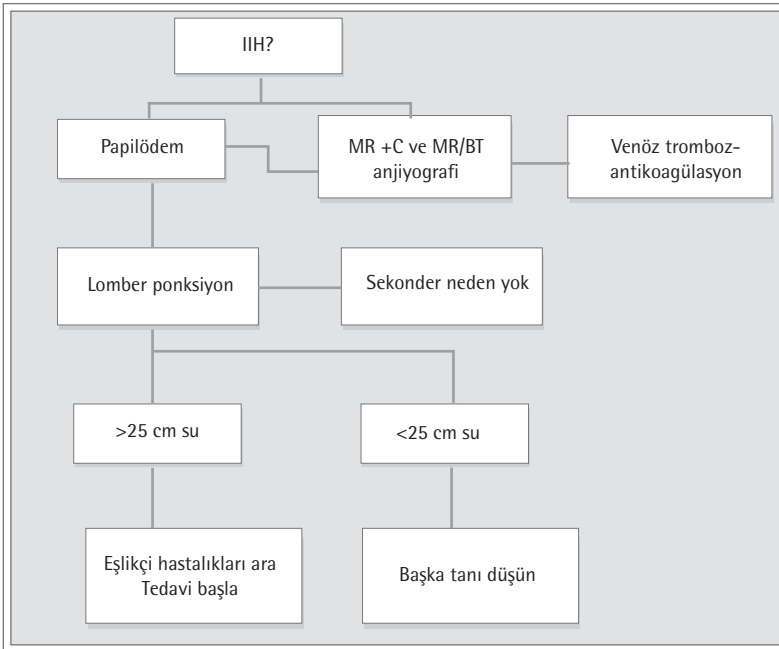


Erkek cinsiyet, sistemik hipertansiyon, anemi, genç yaş, pubertede başlangıç, ileri derecede obezite, kısa sürede kilo alım, yüksek basınç ve ağır papilödem progozu kötüleştirir.

kilo alımı, LP'de yüksek basınç ve başlangıçta şiddetli papilödem varlığından söz edilmektedir.

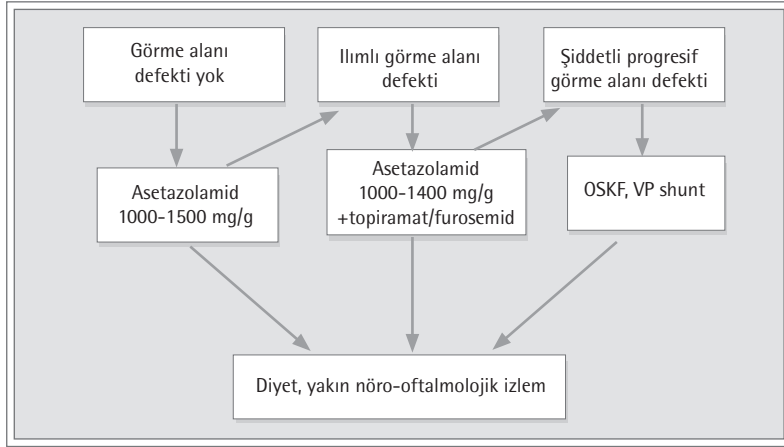
2010-2018 yılları arasında izlediğimiz 75 İİH hastasının gözden geçirilmesinde olguların 71'inin kadın, 4'ünün erkek olduğu, ortalama başlangıç yaşının 32,5, ortalama vücut kitle indeksinin 31 olduğu görülmüştür. Ortalama BOS açılış basıncı 399 mm H₂O bulunmuştur. Ortalama izlem süresi 45 aydır. Tedavide tüm hastalarda ortalama 1500 mg/g dozunda asetazolamid kullanılmış, 8 hastaya ortalama 40 m/g dozunda furosemid, 5 hastaya ise ortalama 100 mg/g dozunda topiramat eklenmiştir. Medikal tedaviye rağmen görmesi bozulan 4 hastaya optik sinir kılıfı fenestrasyonu (3 kişiye bilateral, 1 kişiye unilateral) uygulanmıştır. Tedavi ile hastaların görme keskinliği ve görme alanının anlamlı olarak düzeldiği saptanmıştır. Son görme keskinliği ve görme alanını hakkında öngörü oluşturabilecek en önemli ipuçlarının hastalık başlangıcındaki görme keskinliği ve görme alanı olduğu görülmüştür. Şekil 1, 2'de tanı ve tedavi algoritmaları yer almaktadır.

Şekil 1. İİH kuşkulu hastaya yaklaşım



İİH: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, MR: Manyetik rezonans, BT: Bilgisayarlı tomografi

Şekil 2. İİH tedavi algoritması



Kaynaklar

1. Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS, Kansu T, Schatz NJ, Orr LS, Hopson D. Visual loss in pseudotumor cerebri: follow-up of 57 patients from 5 to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. *Arch Neurol* 1982;39:461-474.
2. Çelebisoy N, Gökçay F, Şirin H, Akyürekli O. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs. acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand* 2007;116:322-327.
3. Fonesca PL, Rigamonti D, Miller NR, Subramanian PS. Visual outcomes of surgical intervention for pseudotumour cerebri: optic nerve sheath fenestration versus cerebrospinal fluid diversion. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1360-1363.
4. NORDIC Idiopathic intracranial hypertension study group writing committee. Wall M, McDermott MP, Kieburz KD, et al. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA* 2014;311:1641-1651.
5. Rosenblatt A, Klein A, Roemer S, et al. Idiopathic Intracranial Hypertension-A Comparison of Clinical Characteristics Between 4 Medical Centers in Different Geographic Regions of the World. *J Neuro-Ophthalmol* 2016;36:280-284.
6. Smith SV, Friedman DI. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: a review of the outcomes. *Headache* 2017;1303-1310.
7. Takkar A, Goyal MK, Bansal R, Lal V. Clinical and neuro-ophtalmologic predictors of visual outcome in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuro-ophtalmol* 2018.
8. Wall M, George DN. Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain* 1991;114:155-180.
9. Wall M, Kupersmith MJ, Kieburz KD, et al. The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial: Clinical Profile at Baseline. *JAMA Neurol* 2014;71:693-701.
10. Wall M, Falardeau J, Fletcher WA, et al. Risk factors for poor visual outcome in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2015;85:799-805.
11. Wall M. Update on idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin* 2017;35:45-57.

İNTRAKRANİYAL HİPOTANSİYON

Başak Karakurum Göksel*

Tanım

Beyin omurilik sıvısı (BOS) basınç değişikliğine bağlı başağrıları, Uluslararası Başağrısı Derneği'nde *damarsal olmayan intrakraniyal hastalıklara bağlı başağrısı* grubu içinde sınıflandırılmıştır. Bu grupta düşük BOS basıncına bağlı başağrıları 7.2 alt başlığında incelenmektedir.

7.2. Düşük BOS basıncına bağlı başağrısı

Araknoid membranda ve/veya spinal sinirin kök çıkışındaki dural yırtığa bağlı ortaya çıkan BOS göllenmesi ile karakterize, BOS basıncının <60 mm H₂O olduğu klinik tablodur.

7.2.1. Post-dural ponksiyon başağrısı (PDBA)

7.2.2. BOS fistül başağrısı

7.2.3. Spontan intrakraniyal hipotansiyon (SIH)

7.2.1. Post-dural ponksiyon başağrısı

Epidural anesteziye bağlı dural yırtık riski %1,5'dir. Dural yırtık olanların %52'sinde PDBA gelişmektedir. Önceden BA bulunanlarda, kadınlarda, gençlerde ve zayıf kişilerde daha sık ortaya çıkmaktadır. PDBA işlem sonrası 1-7 gün arası ortaya çıkabilir (12 güne kadar tanımlanmıştır). Genellikle işlemden sonraki 1-7 gün içinde düzelir.

PDBA önlemek için risk faktörlerini göz önünde bulundurmak gerekir. Bunlar aşağıda verilmektedir.

1. Ekipman ilişkili faktörler

İğnenin tipi: Atravmatik iğnelerle PDBA gelişme riski daha azdır. Quincke (travmatik) tipi iğne ile risk %24-36, Sprotle tip iğne ile %12, Whitacre tipi iğne



BOS basıncının <60 mm H₂O saptandığı klinik tablodur.



Dura yırtığı varlığında %50 post-dural başağrısı gelişmektedir.



İşlem sırasında kullanılan iğne, yöntem ve en önemlisi uygulayıcının deneyimi, PDBA'sını önlemek açısından önemlidir.

* Prof. Dr. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi

ile %3'tür. Atravmatik iğnelerin dezavantajları ise deriyi fazla yırtmaları, pahalı ve ulaşımı güç olmalarıdır.

İğnenin kalınlığı: İğnenin kalınlığı arttıkça PDBA riski artar. Epidural işlem için 25-27 g, tanısal amaçlı 20-22 g iğne önerilmektedir.

2. Prosedür ilişkili

İğnenin girişi longitudinal aksa paralel olursa girişte daha az yırtık olmaktadır. Dikey girişlerde, paralel girilenlere göre 3 kat fazla dural yırtık ve PDBA olmaktadır. PDBA riski iğnenin koruma mili olmadan çekilince %16,3 koruma mili ile çekilince %5'tir. Anestezistin deneyimi de önemlidir.

*PDBA'da semptomlar ve tedavi spontan intrakraniyal hipotansiyon ile benzer olup, bu bölümde bahsedilecektir.

7.2.2. BOS fistül başağrısı

Baş ağrısı özellikleri, düşük BOS basıncı baş ağrısına benzemekte olup, BOS göllenmesine yol açabilecek bir prosedür veya travma öyküsü vardır. BOS fistülü spontan veya epidural kan yaması (EKY) ile tedavi edilir. Travmalarda cerrahi tedavi gerekebilir.

7.2.3. Spontan (idiyopatik) düşük BOS basıncına bağlı baş ağrısı

Prevalansı 2-5/100.000 olarak bildirilmektedir. Semptomlar sıklıkla 4-5. dekada başlar. Kadın/erkek oranı 2/1 olarak bildirilmektedir.

Klinik

SiH'nin en sık görülen tipik özelliği ortostatik-postural BA'dır. Bu ağrı hastanın başı kalbinden yüksek pozisyona geldiğinde, oturduğunda, ayaktaiken saniyeler veya genellikle diffüzdür, zonklayıcı olabilir, fronto-temporal veya oksipital bölgede lokalizedir, genellikle bilateraldir nadiren unilateral olabilir. Nadiren egzersiz BA, gün sonunda ortaya çıkan BA, paradoksal BA, kronik günlük BA, ani gök gürültüsü BA şeklinde olabilir. BOS kaçağı aralıklı oluyorsa, haftalar-aylar-yıllar gibi aralıklarla BA ortaya çıkabilir.

Başlangıç semptomları tinnitus, hipoakuzi, kafada gariplik hissi olabilir. Denge ve işitme ile ilişkili değişiklikler (seslerin ekosu, suyun altındaymış gibi sesler duyma) %10-50 arasında bildirilmektedir. Sersemlik, baş dönmesi, bulantı ve daha az sıklıkla fotofobi, fonofobi olabilir.

Diğer semptomlar beynin aşağıya doğru yer değiştirmesi ve gagalaşmasına bağlıdır. İzole ve multipl kraniyal sinir felçleri olabilir. 2, 3, 4, 5, 6, 7 (motor ve chorda tympani), 8 ve 9. sinir etkilenmeleri rapor edilmiştir. Beyin sapının



Öyküde BOS göllenmesine neden olan bir prosedür öyküsü vardır. Spontan, epidural kan yaması ile düzelir. Cerrahi tedavi gerekebilir.

basıncı veya tentoriumdan herniasyonu ile stupor, koma veya parkinsonizm olabilir. Az sayıda hastada ataksi, serebellar hemoraji, demans, interskapular ağrı, kuadripleji, üst ekstremitelerde radiküler semptomlar ve galaktore gözlenebilir.

Tanıda öykü, fizik muayene ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi esastır. Genellikle nörolojik ve fizik muayene normaldir. Nörolojik bulgu ve semptomlar beyin gagaşması, subdural kolleksiyon veya kanama, posterior fossa subdural kanamasına bağılı ortaya çıkabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme

Majör tanısal inceleme kontrastlı beyin MRG'dir.

Beyin MRG'de görülebilecek bulgular

1. **Pakimeningeal tutulum** %85 oranında görülür. Subdural zondaki küçük, ince, dilate kan damarlarının kontrastlanması ile ortaya çıkar. Patolojisi fibrokollojenöz proliferasyon olup inflamasyon yoktur. Kontrast tutulumu: Diffüz, nodüler olmayan, supra ve infratentoriyal kompartmanları tutacak şekildedir. SİH'li hastalarda MRG'de pakimeningeal tutulumun olmadığı olgular da bildirilmiştir.
2. **Subdural sıvı toplanması, higroma, hematoma** %60-70 oranında saptanır. İntrakranial BOS komponentinin artması ile subdural higroma, köprü venlerin yırtılması veya dilate ince duvarlı kan damarlarının yırtılması ile subdural kanama ortaya çıkabilir.
3. Venöz yapıların belirginleşmesi ve konjesyonuna ait bulgular %60-70 oranında gözlenir.
4. Hipofizer hiperemi %60-70 oranında gözlenir. Hipofizer hiperemi dural ve epidural venöz sinüslerin hiperemisi ile karakterizedir.
5. Beyin dokusunun sarkması-aşağı doğru yer değıştirmesi, basis pontisin düzleşmesiyle beyin gagaşması, foramen magnumda tonsiller alçalma, tentorial herniasyon veya ikisi birden olabilir. Serebellar tonsillerin aşağı sarkması Chiari 1 malformasyonunu taklit edebilir.

Spinal MRG'de gözlenebilecek bulgular şunlardır:

1. Spinal göllenme bölgesi
2. Meningeal divertiküller
3. Epidural ve intradural venlerin genişlemesi
4. Dural kontrastlanma

Tedaviden sonra MRG bulgularının düzelmesi 3-6 ayı bulabilir.

BOS incelemesi

Tanı için lomber ponksiyon (LP) şarttır. BOS basıncı <60 mm H₂O'dur. BOS incelemesi genellikle normaldir ancak dilate meningeal damarların geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak lenfositoz ve yüksek protein içeriği olabilir. Viral, bakteriyel, karsinomatöz menenjit, sarkoidoz ve diğer otoimmün hastalıklar dışlanmalıdır. BOS kültürü ve VDRL bakılmalıdır.

Radyonükleotit sisternografi faydalı olabilir. Radyonükleotidin böbrek/mesane de erken görülmesi, kraniyal kaviteye ve konveksiteye geçişinin yavaş progresyonu tanıya yardımcıdır. 1/3 hastada BOS göllenmesini gösteremeyebilir.

Miyelografi ince kesitli bilgisayarlı tomografi veya MR miyelografide göllenmenin tespiti radyonükleotid tetkikin yerine geçebilmektedir.

Fizyopatoloji

SIH'nin etiyoloji ve patogenezi ile ilişkin bazı teoriler mevcuttur. SIH'de araknoid membranda ve/veya spinal sinirin kök çıkışındaki dural yırtığa bağlı olarak BOS göllenmesi ortaya çıkmaktadır. BOS göllenmesi nedeniyle BOS aralığının hidrodinamiği ve beyin BOS içinde yüzebilmesi bozulur. Bunun sonucunda beyin posterior fossadan aşağı doğru sarkar ve bu olay beyin sapının basıya uğramasına ve serebellar tonsillerin aşağı doğru sarkmasına yol açar. Hasta dik pozisyona geçince bu sarkma beyin sapını ve ağrıya duyarlı yapıları komprese eder. Subdural mesafede köprü venlerin traksiyonu serebrum konveksitesi üzerinde ve/veya tentorium ve/veya beyin sapının çevresinde subdural hematoma neden olabilir.

Hastaların bir kısmında BOS basıncı normaldir. Bu nedenle "BOS hacminde azalma teorisi" BOS basıncında azalma teorisinden daha anlamlı hale gelmiştir.

Hastaların %50'sinde kalça üstüne düşme, ani dönme veya gerinme, cinsel ilişki, hapşırık veya öksürük, yoğun egzersiz, raketli sporlarda zorlanma gibi minör travmalar olabilir. Bu hastalarda altta yatan konnektif doku hastalığı ve genetik faktörler rol oynayabilir.

Sınıflama

7.2. Düşük BOS basıncına bağlı başağrıları

A. C'deki kriterleri karşılayan başağrısı

B. Aşağıdakilerden biri veya ikisi

- BOS basıncı <60 mm H₂O
- Görüntüleme yöntemleri ile BOS göllenmesinin kanıtları

C. Başağrısı ile BOS göllenmesi veya düşük BOS basıncı oluşumu arasında zamansal ilişkisi vardır

D. Başağrısı ICHD-3'teki diğer başağrısı tanılarını karşılamaz.

7.2.1. Post-dural ponksiyon başağrısı

A. 7.2 kriterlerini karşılayan düşük BOS basıncına bağlı başağrısı ve C'deki kriterleri karşılaması

B. Dural ponksiyon öyküsü

C. Başağrısının, dural ponksiyondan sonraki 5 gün içinde ortaya çıkması

D. Başağrısı ICHD-3'teki diğer başağrısı tanılarını karşılamaz

7.2.2. BOS fistül başağrısı

A. 7.2 kriterlerini karşılayan düşük BOS basıncına bağlı başağrısı ve C'deki kriterleri karşılaması

B. Persistan BOS göllenmesine yol açabilecek bir prosedür veya travma öyküsü

C. Başağrısı ile BOS göllenmesi veya düşük BOS basıncı oluşumu arasında zamansal ilişkisi vardır.

D. Başağrısı ICHD-3'teki diğer başağrısı tanılarını karşılamaz

7.2.3. SİH başağrısı

A. 7.2 kriterlerini karşılayan düşük BOS basıncına bağlı başağrısı ve C'deki kriterleri karşılaması

B. BOS göllenmesine neden olacak herhangi bir prosedür veya travma öyküsü olmaması

C. Başağrısı ile BOS göllenmesi veya düşük BOS basıncı oluşumu arasında zamansal ilişkisi vardır

D. Başağrısı ICHD-3'teki diğer başağrısı tanılarını karşılamaz

Tedavi

Tedavide amaç BOS göllenmesini durdurmak, BOS volümünü düzenlemek, beynin tekrar BOS içinde yüzmesini sağlamak olmalıdır.

Konservatif tedavi

1. Mutlak yatak istirahati: Yatak istirahati sırasında hastanın yataktan hiç kalkmaması, başını ve boynunu dahi hareket ettirmemesi gerekmektedir. Böylece dural membran defektine karşı olan hidrostatik basınç azalır. Her ne kadar bu yöntem epidural anesteziye bağlı PDBA çok etkin olsa da SİH'de daha az etkili bir yöntemdir. Bu farklılık muhtemelen dural defektin daha geniş ve düzensiz olmasına, uzun süredir var olmasına ve/veya altta yatan dural defekte



Tedavide amaç BOS göllenmesini durdurmaya yöneliktir.

bağlı olabilir. Yine de yatak istirahati ilk tercih olmalı ve özellikle komplike olmayan hastalarda mutlaka denenmelidir.

2. Metilksantin deriveleri (kafein ve teofilin vs.): Adenozin reseptörlerini bloke ederek serebral vazokonstriksiyon yaparak BOS göllenmesine bağlı serebral vazodilatasyonun etkisini yok edebilir. Na-K pompasını stimüle ederek BOS üretimini artırabilir. Hafif veya orta olgularda semptomatik fayda sağlayabilir. Ancak genellikle pek çok çalışma bu etkinin geçici olduğunu, EKY yapılmasını azaltmadığı yönündedir.

Epidural kan yaması

Komplikasyonlu durumlarda veya yatak istirahatine yanıt vermeyen olgularda EKY yöntemi uygulanmalıdır. 10-20 mL hastanın kendi kanının epidural aralığa verilmesiyle karakterize bir yöntemdir. EKY ile dural tamponat oluşur, kan-BOS akımı yavaşlar, BOS volüm artışı olur ve BOS absorpsiyonu artar.

Hasta işlemiden sonra 1-2 saat yatar pozisyonda kalmalıdır. Yatar pozisyonda, kan ürünleri kitle etkisi yapıp basıncı yükseltir, dural yırtığın üzerine yapışarak basıncı artırır. EKY yapıldıktan sonra kan daha çok kraniyale olmak üzere hareket eder. Özellikle servikal ve torakal dural hasar düşünülüyorsa hasta Trendelenburg pozisyonunda bir süre bekletilmelidir.

Hastaların 1/3'ü 10-20 cc'lik EKY tedavisinden fayda görür. Hasta rahatlamıyorsa daha yüksek volümler düşünülmelidir (100 mL'ye kadar). EKY ile BA rahatlamazsa 5 gün sonra tekrarlanabilir.

Dural yırtık bölgesi bulunamadıysa, kör yamanın diğer yöntem kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Serviko-toraksik ve lomber bölgede en az iki ayrı yere EKY uygulaması yapılarak, iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir.

SiH'de diğer nedenleri de ekarte etmek için sadece klinik ve radyolojik verilerle, LP yapmadan EKY tedavisi önerilmez. EKY'nin komplikasyonları nadir olmakla beraber işleme bağlı enfeksiyon (lokal veya menenjit), spinal epidural hematoma gelişimi, paraspinal/radiküler/ligamentlerde ağrı, tekrar dural yırtık, sinüs trombozu olabilir. Floroskopik girişimler komplikasyonu azaltmaktadır.

İntratekal salın veya fibrin, EKY tedavisi yetersiz olduğunda kullanılabilir.

Cerrahi tedavi

Semptomlar çok şiddetliyse, göllenmenin lokalizasyonu saptandıysa, büyük ve kalıcı göllenmeler varsa uygulanabilir. Köpük-jel ve fibrin ile küçük yamalar tamir edilebilir. Kompleks divertiküllerde sütür ligasyonu ve kliplene yapılabilir. Çoğu hastada subdural hematoma ve higroma EKY'den fayda görür. Hematom fizyolojik olarak reabsorbe olabilir. Diğer durumlarda subdural hematoma

standart nörocerrahi yöntemleri uygulanmalıdır. Tedavi algoritması Şekil 1'de yer almaktadır.

Prognoz

SiH altta yatan bir konnektif doku hastalığına bağlı değilse, rekürrens beklenen bir durum olmamakla beraber, %10 hastada raporlanmıştır. Bazı hastalarda %2 oranında rebound intrakraniyal hipertansiyon veya dural sinüs trombozu gelişebilir.

Kötü prognoza işaret eden bulgular;

Yaygın, birçok seviyede spinal BOS göllenmesi varsa, konnektif doku hastalığı mevcutsa prognoz daha kötü olabileceği düşünülebilir. Ayrıca subdural hematoma, subdural higromadan, spontan intrakraniyal ise post-dural hipotansiyondan daha kötü prognozludur. Ağır kaldırma, gerilme gibi olaylardan ne kadar süre kaçınılacağı sorusunun yanıtı net olmamakla beraber hastalara BA çok iyi takip etmeleri ve yeniden başlaması durumunda tekrar değerlendirilmesi gerektiği öğretilmelidir.

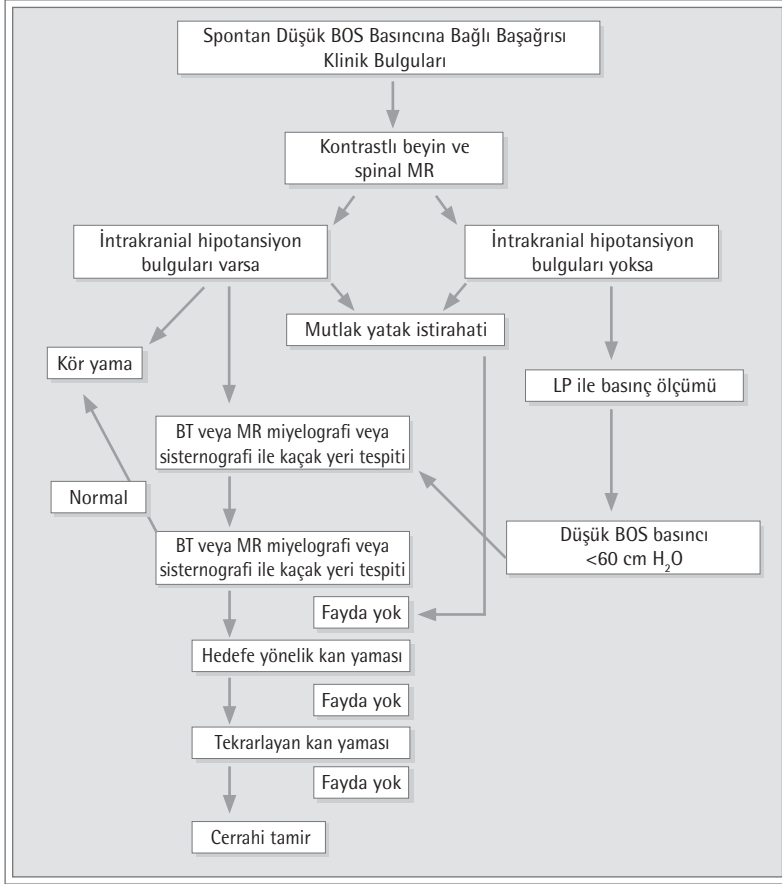
Klinik tecrübelerimiz intrakraniyal hipotansiyonda en önemli tanı yönteminin anamnez olduğunu, BA ile başvuran hastalarda postural özelliğın sorgulanması ve bu tanıdan şüphelenilenlerde MR incelemesinin kontrastlı yapılması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca PDBA'nın spontan olgulara göre mutlak yatak istirahatına daha iyi yanıt verdiği, SiH hastalarında tekrarlayan kan yamaları gerekebileceği ve EKY işleminin ehil ellerde yapılması gerektiği gözlemlenmiştir (Algoritma 1).



Eğer altta yatan bir konnektif doku hastalığı varlığı, subdural hematoma, subdural higromadan gelişmiş ise kötü prognozludur.



En önemli tanı yöntemi öykünün doğru değerlendirilmesi ve gerekli görüldüğünde kontrastlı MR planlanmasıdır.

Şekil 1. Spontan düşük BOS basıncına bağlı başağrısı tedavi algoritması

BOS: Beyin omurilik sıvısı, MR: Manyetik rezonans, BT: Bilgisayarlı tomografi, LP: Lomber ponksiyon

Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38:1-211.
2. Kranz PG, Malinzak MD, Amrhein TJ, Gray L. Update on the Diagnosis and Treatment of Spontaneous Intracranial Hypotension. Curr Pain Headache Rep 2017;2:37.
3. Karakurum Göksel B. Spontan intrakraniyal hipotansiyon. İst. Tıp Fak Derg 2013;76:31-38.
4. Pattichis AA, Slee M. CSF hypotension: A review of its manifestations, investigation and management. J Clin Neurosci 2016;34:39-43.
5. Smith KA. Spontaneous intracranial hypotension: Targeted or blind blood patch. J Clin Neurosci 2016;25:10-12.

HEADACHE, NEUROLOGICAL DEFICIT AND LYMPHOCYTIC PLEOCYTOSIS

Gülnur Tekgöl Uzuner*

Tanım ve klinik

"Headache accompanied with transient neurologic deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL)", eski adıyla "serebrospinal pleositozlu migren" veya "lenfositik pleositozun eşlik ettiği psödomigren"; nörolojik defisite eşlik eden başağrısına neden olan bir sendromdur. Bir diğer önemli özelliği beyin omurilik sıvısında (BOS) protein artışı ve pleositozudur.

On bey-kırk yaş arası erkeklerde daha siktir. Yaklaşık 1/3'ü klinik tablo başlamadan 3 hafta önce viral enfeksiyon benzeri semptomlar tanımlamaktadırlar. Hastalarda genellikle başağrısı ile beraber, nadiren başağrısından önce, sayısı 1-12 arasında değişebilen, çeşitli, geçici nörolojik defisit dönemleri vardır. Bu dönemler genellikle saatler, bazen de 24 saatten uzun sürebilir. Hastaların dörtte birinde daha önceden migren öyküsü vardır. Nörolojik bulgular arasında en sık duyuşal belirtiler izlenirken (olguların dörtte üçü), üçte ikisinde afazi, yarısında motor defisitler bildirilmektedir. Görsel auraya benzeyen belirtiler seyrek görülmektedir. Geçici nörolojik bulgular tek bir hemisfere (sıklıkla sol) veya daha az sıklıkla vertebobaziller sulama alanına sınırlıdır. Nörolojik defisit 5 dakikadan 3 güne kadar uzayabilir (ortalama: 5 ± 13 saat). Başağrısı bu sendromun önemli bir parçasıdır, nadiren hafiftir ya da yoktur. Migrene benzeyen başağrısı orta ya da şiddetli, fokal nörolojik bulgunun karşı tarafında, tek veya iki taraflı, zonklayıcı, sıkıştırıcı veya zonklayıcı-sıkıştırıcı tarzdadır. Bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve ateş eşlik edebilir. Konfüzyon veya ajitasyon bildirilmiştir. Bazı hastalarda intrakraniyal hipertansiyon gelişebilir. Bulanık görme, görme kayıpları olabilir, bu bulgu düzelmezse BOS basıncının ölçülmesi önerilir. Ağrı ortalama 19 ± 30 saat (1 saat-1 hafta) sürmektedir.

Nörolojik muayenede, kortikal körlük, fotopsi, papil ödem, homonim hemianopi, izole 6. kraniyal sinir paralizi, oftalmopleji nadiren saptanabilir. Meningeal irritasyon bulguları yoktur.



HaNDL, genellikle saatler daha nadiren 3 güne kadar sürebilen nörolojik defisit eşlik ettiği bir sekonder başağrısı sendromudur.

* Doç. Dr. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi



Olguların yarısında BOS basıncı artmıştır. BOS'ta protein artışı ve pleositoz saptanır. Oligoklonal bant negatiftir.



Görüntüleme çoğunlukla normaldir. Olgu bazında spesifik kesitlerde değişiklik saptanmıştır. EEG'de semptomatik tarafta yavaşlama bildirilmiştir.

Laboratuvar bulguları, birçok hastada normal sınırlar içindedir. Çok az olguda hafif lökositoz, karaciğer enzimlerinde artış veya antinükleer antikor pozitifliği ($<1/80$) saptanmıştır. Seroloji ve kültür sonuçları negatiftir. BOS incelemesinde; açılış basıncı %50 olguda artmıştır. BOS glukoz normal, protein yükselmiş (ortalama: 94 mg/dL), yaymasında lenfosit sayısında artış vardır (ortalama: 200 hücre/mm³). İmmünoglobulin G normal, oligoklonal bant negatiftir. İmmünolojik çalışmalar normaldir.

Nörogörüntüleme çalışmaları (bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans) çoğunlukla normaldir. Atak döneminde difüzyon ağırlıklı kesitlerde değişiklik olmaksızın, kortikal bölgelerde perfüzyon bozukluğu saptanmıştır. Tek bir hastada gri madde ödemi ve sulkusda kontrast tutulumu tanımlanmıştır. Serebral anjiyogram sıklıkla normaldir. Anjiyogram atakları tetikleyebileceği için kaçınılmalıdır. Nadiren operküler arter duvarında inflamasyona işaret eden düzensizlik izlenebilir. Atak sırasında çekilen elektroensefalografide semptomatik tarafta non-epileptik, intermittan, teta veya delta dalgalarıyla karakterize, yavaşlama görülebilir. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografide, atakta ve ataktan bir gün sonrasına kadar devam edebilen, fokal nörolojik semptom ile ilişkili alanlarda hipoperfüzyon bulgusu tespit edilmiştir. Sendrom 3 ay içinde spontan iyileşir, ataklar arasında hastalar normaldir.

Fizyopatoloji

HaNDL sendromunun patogenezi tam aydınlatılamamıştır. Bugün için santral sinir sisteminin inflamatuvar bir hastalığı olduğu düşünülmektedir. Virüslerin ya da otoimmün hastalıkların immün sistemi aktive ettiği, oluşan antikorların leptomeningeal damarların aseptik inflamasyonuna neden olarak BOS pleositozuna yol açtığı ve nörolojik semptomların kortikal yayılan depresyon benzeri bir mekanizma ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Enfeksiyöz bir orijin bilinmemesine rağmen, ateş ile ilişkili olabilir.

Hiçbir nedensel gen tanımlanmamıştır. Ailesel hemiplejik migren (FHM) ile benzerliklerine rağmen, serilerinde CACNA1A genindeki mutasyonları ile ilişki saptanamamıştır. Kürtüncü ve ark.'nın çalışmasında iki olguda T-tipi kalsiyum kanal subüniti olan CACNA1H'a karşı yüksek titrede antikor saptandığı bildirilmiştir. Bu, iyon kanalı otoimmünitesinin, sendromun patogenezinin kısmen katkıda bulunabileceği görüşünü desteklemiştir.

Sınıflama

ICHHD-3 sınıflamasında "7. damarsal olmayan kafa içi bozukluğuna bağlanan başağrısı" ana başlığının altında 7.3.5 geçici başağrısı ve BOS lenfositozlu nörolojik defisit sendromu (HaNDL) olarak yer almaktadır.

Tanı ölçütleri;

A. B ve C ölçütlerini karşılayan migren benzeri başağrısı dönemleri

B. Aşağıdakilerden her ikisi:

1. >4 saat süren aşağıdaki geçici nörolojik defisitlerden en az birinin eşlik veya öncülüğü:
 - a. Hemiparestezi
 - b. Disfazi
 - c. Hemiparezi
2. BOS lenfositik pleositozunun (NI'de >15 beyaz hücre) eşliğinde negatif etiyolojik çalışmalar

C. Aşağıdakilerden birisi veya ikisi ile gösterilmiş olan nedensellik kanıtı:

1. Başağrısı ve geçici nörolojik defisitler, BOS lenfositik pleositozu ile zamansal ilişki içerisinde gelişmiş veya anlamlı biçimde kötüleşmiştir ve bunun keşfini sağlamıştır
2. Başağrısı ve geçici nörolojik defisitler, BOS lenfositik pleositozunun iyileşmesi koşutunda anlamlı biçimde iyileşmiştir

D. Bir başka BBUS-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz.

Ayrııcı tanı

Ayrııcı tanıda;

- FHM
- Akut inme
- Posterior reversible lökoensefalopati sendromu (PRES)
- Reversible serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS)
- Santral sinir sistemi enfeksiyonları
- Noörobrusellozis
- Noörosifiliz
- Mycoplasma enfeksiyonu
- Epilepsi
- Granülomatöz ya da neoplastik araknoiditis
- Santral sinir sistemi vaskülitleri dışlanmalıdır

Tedavi

Bu hastalıkta atakların kendi kendine iyileşmesi ve prognozunun iyi olması nedeniyle standart bir tedavi protokolü yoktur. Literatürde sistemik veya oral kortikosteroid, beta blokör, kalsiyum kanal blokörü, antiepileptikler ve papilödemli saptanan hastalarda asetazolamid kullanıldığına ilişkin olgu bildirimleri yer almaktadır. Uzun dönem randomize, plasebo kontrollü çalışma bulunmamaktadır.



Spesifik bir tedavisi yoktur. Ataklar spontane iyileşir ve prognozu benigndir.

Bu olgularda gereksiz trombolitik ve antimikrobiyal tedavi kullanımından kaçınılmalıdır. Akla gelmeli, hızla gerekli incelemeler yapılarak olası nedenler dışlanarak takibe alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Bartleson JD, Swanson JW, Whisnant JP. A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Neurology* 1981;31:1257-1262.
2. Yılmaz A, Kaleagasi H, Dogu O, Kara E, Ozge A. Abnormal MRI in a patient with 'headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL)'. *Cephalalgia* 2010;30:615-619.
3. Gómez-Aranda F, Cañadillas F, Marti-Massó JF, et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain* 1997;120:1105-1113.
4. Çoban A, Shugaiv E, Tüzün E. Syndrome of Headache Accompanied with Transient Neurologic Deficits and Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis, Review. *Noro Psikiyatr Ars* 2013;50(Suppl 1):S52-S55. doi: 10.4274/npa.y7228. Epub 2013 Aug 1.
5. Mulroy E, Yap J, Danesh-Meyer H, Anderson N. Symptomatic intracranial hypertension during recovery from the syndrome of headache with neurologic deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *Pract Neurol* 2017;17:145-148.
6. Kürtüncü M, Kaya D, Zuliani L, et al. CACNA1H antibodies associated with headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *Cephalalgia* 2013;33:123-129.

SIK GÖRÜLEN SEKONDER BAŞAĞRILARI

EPILEPTİK NÖBETLERLE İLİŞKİLİ BAŞAĞRILARI

Esme Ekizoğlu*, Betül Baykan*

Tanım ve klinik

Migren ve epilepsi genetik yatkınlığı olan bireylerde beyin fonksiyonlarında geçici değişimlere yol açan bazı ortak patofizyolojik mekanizmaları paylaşan ve epidemiyolojik sıklıklarından beklenene göre daha yüksek komorbidite gösteren hastalıklar olarak bilinmektedir. Uluslararası Başağrısı Sınıflaması'nda belirli bir beyin hastalığının (örneğin; MELAS) parçası olarak, migren benzeri veya farklı bir başağrısı ile epilepsinin birlikte görüldüğü durum için *epileptik nöbetle ilişkili başağrısı* tanımı oluşturulmuştur. Zamansal açıdan birlikteliklerine bakıldığında ise, başağrısı ve epilepsi arasında dört farklı ilişki tipi tanımlanmıştır. Bunlar, *pre-iktal başağrısı*, *epileptik bir belirtinin göstergesi olan iktal başağrısı*, *post-iktal başağrısı* ve *inter-iktal başağrısı* olarak adlandırılmaktadır.

Görsel aura ile birlikte iktal elektroensefalografi (EEG) değişikliklerinin başlaması, ağrı süresince devam etmesi ve otonom belirtiler başta olmak üzere diğer belirtilerin eklenmesi oksipital lob kaynaklı epileptik nöbetlerin göstergesidir. Çocuk yaş grubunda, oksipital paroksizmlili selim çocukluk çağı epilepsileri (erken başlangıçlı olan Panayiotopoulos ve görece geç başlayan Gastaut tipi) örnek olarak verilebilir (Tablo 1). Öte yandan, aurali migren tanısı olan hastalarda, başağrısı sırasında EEG'de epileptiform bulguların görülmesi durumunda migrenle tetiklenen nöbet düşünülmelidir. Bu nadir durum aurali migren atakları ile net olarak ilişkilendirilebilmiş olduğundan "*Migren Aurasıyla Tetiklenen Nöbet*" olarak Uluslararası Başağrısı Sınıflaması'nda migren komplikasyonları başlığı altında yerini almıştır. Literatürde bu nadir başağrısı tipi için, *migralepsi* tanımı da kullanılmıştır.

Pre-iktal başağrısına, prodromal olarak sık rastlanmakla birlikte bu konuda yeterli bilimsel veri olmadığından yeni araştırmalara gerek olduğu belirtilerek Uluslararası Başağrısı Sınıflaması'na dahil edilmemiştir. Migren tanısı konamadığında, başağrısının nöbet üzerinde tetikleyici özelliği olmadığı



Migren ve epilepsi ortak fizyopatolojik parametreleri paylaşmaktadır. Zamansal açıdan dört farklı ilişki bilinmektedir.



Migren Aurasıyla Tetiklenen Nöbet (Migralepsi): Aurali migrenli hastalarda atak sırasında EEG'de epileptik deşarjların varlığında migrenle tetiklenen nöbet akla gelmelidir.

* Doç. Dr., Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

düşünüldüğünde, özellikle iki durumun gelişimi arasındaki sürenin uzunluğu dikkate alınarak, kullanılması önerilen bir terim olarak ele alınmaktadır.

Tablo 1. Görsel auralı migren ile oksipital lob epilepsisini ayıran klinik özellikler

	Auralı migren	Oksipital lob epilepsisi
Görsel belirtilerin paterni	Çizgisel, zigzag şeklinde, renksiz siyah ve beyaz	Kompleks renkli paternler Basit ya da kompleks görsel halüsinasyonlar İktal körlük
Semptomların ilerleyişi	Yavaş	Hızlı
Süre	60 dk'ya kadar uzayabilir	Saniyeler, dakikalar sürer
Bilinç değişimi	Nadir	Sık
Oküloklonik aktivite	Yalnız beyin sapı auralı migrende	Sık
İlişkili diğer özellikler	Baş ağrısı	Otonom semptomlar, iktal kusma

İktal epileptik baş ağrısında (epileptik baş ağrısı, iktal baş ağrısı) migren özellikleri olan veya olmayan bir baş ağrısı, epileptik bir belirti olarak ortaya çıkmakta ve EEG'de epileptik bir nöbet paterni ile birliktelik göstermektedir. Uluslararası Baş ağrısı Sınıflaması'nda yer alan bu baş ağrısı, nadiren tek başına olabileceği gibi (*pür/izole epileptik baş ağrısı*), bunu motor, duysal ya da otonomik epileptik belirtiler izleyebilir (*baş ağrısı ile başlayan epileptik nöbet*); ağrı epileptiform deşarjlarla aynı ya da karşı tarafta olabilir. Bu grupta anılan **hemikranya epileptika**, baş ağrısı ile iktal EEG paroksizmlerinin aynı tarafta olması özelliğini göstermesi ile nadir bir alt tipi oluşturmaktadır. Tanım gereği yalnız fokal epilepsi tabloları ile birliktelik gösterir. Çok nadir olan izole formu, diğer primer baş ağrısı tiplerinden ayırt etmek gerekmektedir. Süre özelliği önem taşır; iktal epileptik baş ağrısı aynen diğer epileptik nöbetler gibi saniyeler ya da dakikalar sürmektedir. Bununla birlikte daha uzun süren ve "status epileptikus" olarak ele alınan uzun formları, primer baş ağrılarından ayırmak çok sorunludur. Bu durumda iktal EEG kaydı yoksa, baş ağrısı atağının intravenöz benzodiazepin tedavisine yanıt vermesi tanısal bir gösterge olarak önerilmektedir. İktal epileptik baş ağrısı sıklıkla migrenöz özellikler göstermekle birlikte saplanıcı başta olmak üzere pek çok farklı ağrı tipi görülebilir, nadir de olsa glossofaringeal nevralsi veya konjunktival kanlanma ve yaşarmalı kısa süreli tek yanlı nevralsiform baş ağrısı gibi ağrı formları da iktal belirti olarak bildirilmiştir. Epileptik ağrının, baş bölgesinin yanı sıra periferik bölgelerde ya da abdominal ağrı olarak da ortaya çıkabildiği gözlenmiştir. Kontralateral yöne işaret eden özellikte semiyolojik bir bulgu olan bu nadir durum sıklıkla paryetal bölgeyi ilgilendiren semptomatik bir etiyolojiyle ilişkilidir. Bu nedenle, doğru tanı ve uygun tedavi yaklaşımının geliştirilmesi için bu tanı olasılığının anımsanması gerekir.



İktal epileptik baş ağrıları migren ve migren dışı özellik gösterebilir.

Post-iktal başağrısı epilepsi hastalarında en sık görülen peri-iktal başağrısıdır. Burada ağrı epileptik nöbetten sonra en geç 3 saat içinde başlamakta ve nöbet bittikten sonraki 72 saat içinde iyileşmektedir. Çocuklarda ise başağrısının nöbetten sonra çok daha kısa sürede başlayabileceği yönünde gözlemler vardır. Temporal ya da frontal lob epilepsili hastaların %40'ında, oksipital lob epilepsisinde ise hastaların %60'a yakın bir grubunda bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, nöbet tipleri açısından bakıldığında, sıklıkla jeneralize tonik-klonik nöbetlerden sonra gelişmektedir. Aile öyküsü olanlarda ve migren tanılı olgularda çok daha sıktır. Bu olgularda uyku ile başağrısı düzelmekte ve gereğinde basit veya nonsteroid analjeziklere yanıt alınmaktadır. Postiktal başağrısına yönelik atak tedavisinde sumatriptanın da etkin olduğu bildirilmiştir.

İnteriktal başağrısı ise, bir tanı değil betimleyici bir söylem olarak kullanılmaktadır. Başağrısı ve nöbet arasında belirgin bir zamansal ilişki olmadığında sınıflama daha kolay yapılmakta, hastada her iki hastalığın da birbirinden bağımsız olarak var olduğu kabul edilmektedir.



En sık post- ictal başağrıları görülmektedir. 3-72 saat süren bu başağrısı ailede migren öyküsü varsa daha sık görülmektedir. Sumatriptan etkili bulunmuştur.

Sınıflama

1.4 Migren komplikasyonları

1.4.4 Migren aurasıyla tetiklenen nöbet

- A. Bir epileptik atak tipinin tanısıl kriterlerini ve B kriterini dolduran nöbet
- B. Bu nöbet *1.2 auralı migreni* olan bir hastada, auralı migren atağı sırasında ya da ataktan sonraki 1 saat içinde gerçekleşmiştir
- C. ICHD-3 sınıflamasında yer alan başka bir başağrısı tanısına uymamaktadır

7.6 Epileptik nöbetle ilişkilendirilen başağrısı

7.6.1 İktal epileptik başağrısı

- A. C kriterini karşılayan başağrısı
- B. Hastada fokal epileptik bir nöbet gerçekleşmiştir
- C. Aşağıdakilerden her ikisi ile nedensellik ilişkisi gösterilmiştir:
 - 1. Başağrısı fokal nöbetin başlangıcı ile eş zamanlı gelişmiştir
 - 2. Aşağıdakilerden biri ya da her ikisi vardır:
 - Başağrısı iktal deşarjlar ile aynı taraftadır
 - Fokal nöbetin bitmesiyle, başağrısı belirgin şekilde iyileşir ya da hızla düzelir
- D. ICHD-3 sınıflamasında yer alan başka bir başağrısı tanısına uymamaktadır

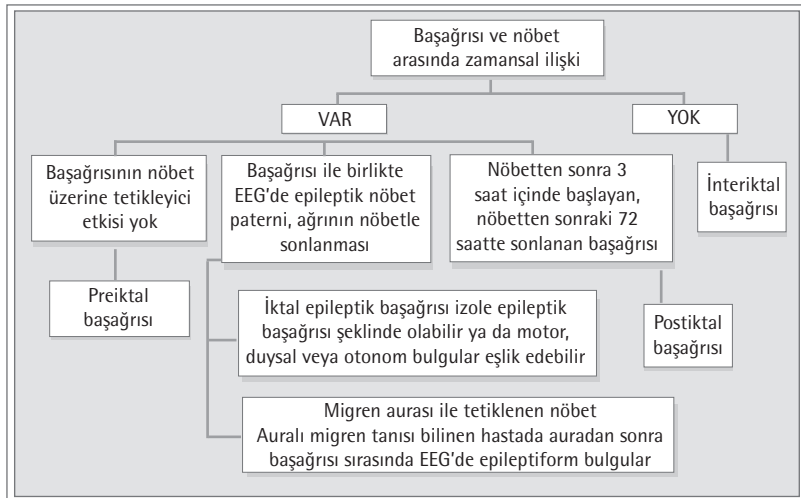
7.6.2 Postiktal başağrısı

- A. C kriterini karşılayan başağrısı
- B. Hasta yakın zamanda fokal ya da jeneralize epileptik bir nöbet geçirmiştir
- C. Aşağıdakilerden her ikisi ile nedensellik ilişkisi gösterilmiştir:
 1. Başağrısı nöbet bittikten sonraki 3 saat içinde gelişmiştir
 2. Başağrısı nöbet bittikten sonraki 72 saat içinde geçmiştir
- D. ICHD-3 sınıflamasında yer alan başka bir başağrısı tanısına uymamaktadır

Tedavi

Genel olarak başağrısı ataklarını önlemede pek çok farklı ilaç grubu kullanılmakla birlikte, epilepsi ile birliktelik durumunda diğer fokal epilepsilere benzer tedavi seçenekleri ön plandadır. Altta migren yatmaktaysa ve profilaksi endikasyonu da varsa teratojeniteleri başta olmak üzere yan etki profilleri göz önüne alınarak benzer şekilde valproat ve topiramet seçenekleri kullanılabilir. Bunun yanı sıra farklı düzeylerde bilimsel kanıt olmakla birlikte migren tedavi edici etkinliği olan ilaçlar arasında gabapentin, pregabalin, levetirasetam, ve zonisamid sıralanabilir. Diğer yandan nöbet eşiğini düşürebilen amitriptilin gibi ilaçlardan kaçınmak uygun bir yaklaşımdır. Atak tedavisi için başağrısı ve nöbet birlikteliğinde benzodiazepinler veya barbitüratların kullanılması önerilmektedir. Nevraljiform, kısa süreli başağrısının eşlik ettiği tablolarda fokal epilepsiye yönelik ve öncelikli seçenek olarak karbamazepin, okskarbazepin ve pregabalin gibi antiepileptik ilaçlar seçilebilir. Oksipital lob kaynaklı epileptik nöbetlerde ise başağrısı için ayrı bir tedavi genelde gerekli değildir, nöbetlerin kontrolü ile sorun çözülebilir ve başağrısı sık ise valproat uygun bir seçim olabilir (Tablo 1, Algoritma 1).

Algoritma 1. Tanı algoritması



Kaynaklar

1. Kim DW, Lee SK. Headache and Epilepsy. J Epilepsy Res 2017;7:7-15.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38:1-211.
3. Cianchetti C, Pruna D, Ledda M. Epileptic seizures and headache/migraine: a review of types of association and terminology. Seizure 2013;22:679-685.
4. Kingston WS, Schwedt TJ. The Relationship Between Headaches with Epileptic and Non-epileptic Seizures: a Narrative Review. Curr Pain Headache Rep 2017;21:17.
5. Taga A, Florindo I. Ictal headache: Insights from two cases. Cephalalgia 2018;333102418758281. doi: 10.1177/0333102418758281. [Epub ahead of print]
6. Kuloğlu Pazarcı N, Bebek N, Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A. Reappraisal of epileptic pain as a rare symptom of seizures. Epilepsy Behav 2016;55:101-107.
7. Cai S, Hamiwka LD, Wirrell EC. Peri-ictal headache in children: prevalence and character. Pediatr Neurol 2008;39:91-96.
8. Nye BL, Thadani VM. Migraine and epilepsy: review of the literature. Headache 2015;55:359-380.

Hakan Levent Gül*, Ömer Karadaş**



Tip III ve tip IV malformasyonlu hastalar genellikle yaşamın 1. yılında hayatlarını kaybederler.

Tanım ve klinik

1891 ve 1896 yılları arasında Hans Chiari, yayınlarında 4 tip serebellar ektopiyi tanımlamıştır. Tip I, Chiari malformasyonlarının (CM) en sık görülen şeklidir. Çoğunlukla yaşamın adölesan veya yetişkin döneminde sorun yaratana kadar fark edilmez. Burada kafa tabanı ve üst omurga bölgesi düzgün yapıda değildir. Beyinciğin arka kısmı kafa tabanından aşağı doğru kayar. Tip II CM tipik olarak spina bifidalı doğan bebeklerde görülür ki omuriliğin bölünmesine ve çevreleyen yapıların vücut içerisine doğru gelişmesi yerine dışarı doğru geliştiği nörolojik bir hadisedir. Tip II CM'leri hidrosefali ile birliktelik gösterebilir. Tip III CM'de beynin arka kısmı kafa ardındaki bir açıklıktan dışarı doğru taşar. Tip IV CM'de beynin arka kısmının normal gelişimi tamamlanamamıştır. Tip III ve tip IV malformasyonlu hastalar genellikle yaşamın 1. yılında hayatlarını kaybederler.

CM tip I (CMI) hastalarının teşhisinde: Manyetik rezonansta serebellar tonsillerin 5 mm kaudale herniasyonu veya 3 mm herniasyonuna ek olarak; subaraknoid alanın kraniyoservikal bileşkede serebellumun posterior ve lateralindeki beyin-omurilik sıvısı boşluklarınca kompresyonu sonucu genişlemesi, veya supraoksipital yüksekliğin azalması, veya tentoryum eğiminin artması, veya medulla oblongatanın kıvrılması kriterlerine ihtiyaç vardır.



En sık 5 dakikadan daha kısa, öksürük ve valsava benzeri manevralarla tetiklenebilen suboksipital bölgeye lokalize, baş ve servikal bölgeye yayılan ağrı görülmektedir.

CMI asemptomatik olabileceği gibi başağrısı, nöro-otolojik şikayetler, alt kraniyal sinir tutulumları ve uyku apnesi ile beraber olabilir. CMI başağrısı, genellikle kısa süreli (5 dakikadan kısa), öksürük ve valsava benzeri manevralar ile tetiklenebilen, genellikle oksipital ve suboksipital bölgelerde hissedilen, başa ve servikal bölgeye yayılan ağrılar ile karakterizedir. Üst ekstremitelerde belirgin, spastisitenin eşlik ettiği kuvvetsizlik, C2 dermatomuna uyan disestezi, dissosiyasyon duyu kaybı gibi duyu kusurları, denge, çift görme, nistagmus, dizartri, yutma güçlüğü, kulakta çınlama, kusma, idrar kaçırma gibi alt beyin sapı,

* Doç. Dr. Gedik Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi

** Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

serebellum ve omurilik tutulumuna bağlı olarak klinik belirtiler eşlik edebilir. CMI bağlantılı başağrısı , primer öksürük başağrısı ile benzerlik gösterebilir.

Fizyopatoloji

CMI'da serebellar tonsillaların foramen magnum altında servikal spinal kanal içerisine sarkmaktadır. Bu nedenle beyin omurilik sıvısının (BOS), hem beyin, hem de omurilik kanalında sirkülasyonunun bozulması sonrası beyin içerisinde basınç değişiklikleri ve kafa içi basınç artışı ortaya çıkmaktadır. Malformasyonun oluşumunda ileri sürülen 3 teori vardır; hidrodinamik teori (kafa içi basıncı ile omurilik kanalı arasındaki basınç farkı), mekanik teori (beyincikteki yapışıklıklara bağlı olarak BOS dolanımının bozukluğu), yanlış gelişim (yaygın gelişimsel bozukluğun bir lokal uzanımı olarak beyincik dokularının uzaması).



Fizyopatolojide kafa içi basınç artışı sorumlu tutulmaktadır.

Sınıflama

ICHC-3'de CMI bağlantılı başağrısı; 7 numaralı damarsal olmayan kafa içi bozukluklarına bağlanan başağrıları sınıfında 7.7 başlık numarası ile yer almaktadır.

CMI bağlantılı başağrıları (7.7)

A. C kriterlerini dolduran başağrıları

B. Tip I CM gösterilmesi

C. Sebebin aşağıdakilerden en az ikisi ile kanıtlandığının gösterilmesi:

1. Aşağıdakilerden biri veya her ikisi:
 - a. Başağrısının CMI ile ilişkili olarak ortaya çıkması veya teşhisine yol açması
 - b. CMI'nin başarılı tedavisini takip eden 3 ay içerisinde başağrısının düzelmesi
2. Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını karşılayan başağrıları:
 - a. Öksürük veya diğer valsalva benzeri manevralar ile tetiklenebilme
 - b. Oksipital veya suboksipital yerleşim
 - c. 5 dakikadan kısa sürmesi
3. Başağrısının beyin sapı, serebellar, alt kraniyal sinir ve/veya servikal spinal kord disfonksiyonu ile bağlantılı diğer semptom ve/veya klinik bulgular ile ilişkili olması

D. Diğer ICHD-3 tanı kriterleri ile daha iyi karşılanmaması

Ayırıcı tanı

- Primer öksürük başağrısı
- Hidrosefali

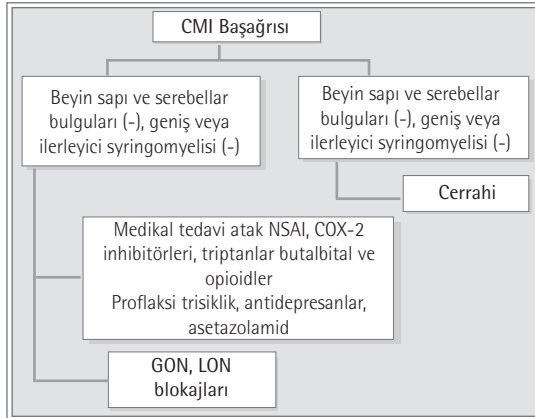
- Düşük intrakraniyal basınçlı başağrısı
- Servikojenik başağrısı
- Gerilim tipi başağrısı
- Migren
- Oksipital nevralji

Auralı, aurasız, baziler tipte migrenle birlikte bulunabilir. Migrene eşlik eden CMI olgularında kronik migren, normal popülasyondan 3 kat fazla bulunmuştur.

Tedavi

- Beyinsapı ve serebellar bulguları olan, geniş veya ilerleyici syringomiyelisi olan veya kontrol altına alınamayan tipik CMI başağrısı olan hastalarda cerrahi önerilmektedir. Cerrahi seçenekler, ventriküloperitoneal şant, posteriyor fossa dekompresyonu, servikal laminektomi, suboksipital kraniyektomi, tek başına veya duroplasti ile birlikte foramen magnum dekompresyonu ve atlas kemeri rezeksiyonu olarak sıralanabilir. İyi seçilmiş olgularda cerrahi sonrası tipik CMI başağrıları %90'ın üzerinde, atipik başağrıları %85'in üzerinde azalmaktadır
- Medikal tedavide ise non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, trisiklik antidepressanlar, asetazolamid, siklooksijenaz-2 inhibitörleri, triptanlar, butalbital ve opioidler kullanılabilmeyle beraber, genellikle bu hasta grubunda tedaviye yanıt yüz güldürücü değildir
- CMI başağrısına eşlik eden migren veya oksipital nevraljili hastalarda büyük oksipital sinir (GON), küçük oksipital sinir (LON) blokajları tedavide kullanılabilir. Şekil 1'de tedavi algoritması yer almaktadır.

Şekil 1. Chiari malformasyon tip I başağrısında tedavi algoritması



CMI: Chiari malformasyon tip I, NSAİ: Non-steroidal anti-inflamatuvar, COX-2: Siklooksijenaz-2, GON: Büyük oksipital sinir, LON: Küçük oksipital sinir

Kaynaklar

1. Bridgette CA. Tonsillar ectopia and headaches. *Neurol ClinN Am* 2004;22:229-236.
2. Grazzi L, Andrasik F. Headaches and Arnold-Chiari Syndrome: When to Suspect and How to Investigate. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16:350-353.
3. Alperin N, Loftus JR, Oliu CJ, et al. Imaging-Based Features of Headaches in Chiari Malformation Type I. *Neurosurgery* 2015;77:96-103.
4. Abu-Arfeh I, Campbell E. Headache, Chiari malformation type 1 and treatment options. *Arch Dis Child Month* 2017;102:210-211.
5. Grazzi L, Usai S. Headache and Chiari malformation in young age: clinical aspects and differential diagnosis. *Neurol Sci* 2011;32 Suppl 3:S299-301.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;3:81-211.
7. Beretta E, Vetrano IG, Curone M, et al. Chiari malformation-related headache: outcome after surgical treatment. *Neurol Sci* 2017;38(Suppl1):95-98.
8. İnan LE. Nörolojide yeni ufuklar baş ağrıları. 1inci baskı. Ankara. Güneş tıp kitabevleri 2011.S.1-394.

İLAÇ AŞIRI KULANIM BAŞAĞRISI

Mustafa Ertaş*

Tanım ve klinik



Ülkemizde 18-65 yaş aralığında bu grup başağrısı %2,1 olarak bulunmuştur. Tipik özelliği önce epizodik olan ataklar daha sonra sıklaşır ve analjezik yanıtız hal almaya başlar.



Ağrılar kronikleştikçe beraberinde unutkanlık, dikkat eksikliği, genel halsizlik yakınmaları eşlik etmektedir. Kullanılan ajan ergo derivelere ise taşıkardi, ekstremitelerde soluklaşma ve üşüme görülmektedir.

İlaç aşırı kullanım başağrısı (İAB), öncesinde primer başağrısı hastalığı olan bireylerde ağrı kesici, opioid veya migren atak ilaçlarının (ergotamin, triptan) sık kullanımı sonucu başağrılarının kronikleşmesi, ayda 14 günden fazla olur hale gelmesidir. Değişik ülke bildirilerinde kronik başağrısı (ayda 14 günden fazla) çeken insanların yarısından fazlasının kronik ağrı kesici kullanımı olduğu bildirilmiştir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri çalışmalarında İAB sıklığı %1-2 arasındadır (Diener et al. 2010). İAB, öncesinde var olan bir primer başağrısı hastalığı üzerinde gelişmekle birlikte önceki hastalık çoğunlukla ve temel olarak migrendir. Ülkemizde 2008 yılında yapılan hane tabanlı başağrısı prevalans çalışmasında 18-65 yaş aralığı toplumda ilaç aşırı kullanımı sıklığı %2,1 olarak bulunmuş, "kesin migren" tanılı hastalarda bu oran %8,2, "kesin pür gerilim başağrısı" tanılı hastalarda ise %1,9 oranda bulunmuştur. İAB gelişiminde sık görülen patern şu şekildedir: Önceleri epizodik olan ataklar giderek sıklaşır, sıklaşma ile birlikte giderek atak ilaçlarına yanıt azalır, öncesine göre daha geç ve daha zayıf yanıtılık oluşur, başağrılarında da değişim sıklıkla gözlenir, örneğin önceleri tek yanlı olan migren tipi ağrılar giderek daha yaygın, iki yanlı ağrılara dönüşebilir, saçlı deri allodinisi varsa atak aralarında da olmaya başlayabilir (interiktal allodini), ağrılar eski şiddetlerini yitirebilir ve örneğin öncesindeki tipik migren tipi ağrılar giderek gerilim tipi ağrılara andırılabilir. Ağrılardaki ilaç aşırı kullanımıyla birlikte olan bu dönüşüm "migren transformasyonu" olarak da tanımlanmıştır. Ağrılarının kronikleşmesiyle birlikte genel halsizlik, yorgunluk, dikkat eksikliği, unutkanlık sık eşlikçilerdir. Ergoların aşırı kullanımı söz konusuysa buna taşıkardi, ekstremitelerde soluklaşma ve üşüme de eşlik edebilir.

İAB basit ağrı kesiciler, kombine ağrı kesiciler (basit ağrı kesicilerin kafein veya kodeinle kombinasyonları), opioidler, ergotamin ve triptanlarla olabilir.

* Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi (Emekli Öğretim Üyesi)

Bu gruplar içinde her bir grubun aşırı sıklıkta kullanımı sonucu olabileceği gibi (örneğin; ayda 10 gün ergotamin kullanımı gibi), tek tek grup olarak aşırı sık olmasa da farklı gruptan ilaçların aşırı sık kullanımı sonucu da gelişebilir, örneğin, ayda 5 gün ergotamin, 7 gün de basit ağrı kesici kullanımı gibi.

Fizyopatoloji

Aşırı ilaç kullanımı başağrısı patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmış değildir. İAB öncesinde primer başağrılı kişilerde ortaya çıkan bir durum olmakla birlikte özellikle migrenlilerde karşılaşılabilen bir durumdur. Migreni olmayan küme başağrılı hastalarda günlük atak ilacı kullanmak ile İAB gelişimi beklenmezken aynı zamanda migreni olan küme başağrılı kişilerde küme döneminde ilaç aşırı kullanımı, aşırı kullanım başağrısı gelişimine yol açabilir. İlaç aşırı kullanımı, serebral korteks ve trigeminal sistemde nöronal uyarılabilirliği artırır. Kortikal aşırı uyarılabilirlik kortikal yayılan depresyonu kolaylaştırırken trigeminal nöronların artmış uyarılabilirliği de periferik ve santral duyarılma sürecini kolaylaştırıyor olabilir.



Kullanılan tek tek gruplar sık olmasa da farklı gruptan ilaçların sık kullanılması da bu grup başağrılarına yol açabilmektedir.



İlaç aşırı kullanımı serebral korteks ve trigeminal sisteme nöronal uyarılabilirliği artırabilmektedir.

Sınıflama

Uluslararası Başağrısı Derneği'nin başağrısı sınıflamasının 3. versiyonunda "maddeye veya maddenin bırakılmasına bağlı başağrısı" ana tanı grubu altında "İAB" alt tanı grubu olarak yer alır:

8. Maddeye veya maddenin bırakılmasına bağlı başağrısı

8.1 Madde kullanımına veya maddeye maruz kalmaya bağlı başağrısı

8.2 İAB (medication-overuse headache, MOH)

8.3 Maddenin bırakılmasına bağlı başağrısı

İAB'de kendi içinde alt tanımlara sahiptir:

8.2 İAB

8.2.1 Ergotamin aşırı kullanımı başağrısı

8.2.2 Triptan aşırı kullanımı başağrısı

8.2.3 Opioid-dışı analjezik aşırı kullanımı başağrısı

8.2.3.1 Parasetamol (asetaminofen) aşırı kullanımı başağrısı

8.2.3.2 Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) aşırı kullanımı başağrısı

8.2.3.2.1 Asetilsalisilik asit aşırı kullanımı başağrısı

8.2.3.3 Diğer opioid-dışı analjezik aşırı kullanımı başağrısı

8.2.4 Opioid aşırı kullanımı başağrısı

8.2.5 Kombinasyon-analjezik aşırı kullanımı başağrısı

8.2.6 Her biri aşırı olmayan fakat farklı sınıflardan birden çok ilacın aşırı kullanımı başağrısı

8.2.7 Farklı ilaç sınıflarına ait birden çok ilacın tam belirlenemeyen aşırı kullanımı başağrısı

8.2.8 Başka ilaç aşırı kullanımı başağrısı

8.2 İlaç aşırı kullanımı başağrısı

İAB'ye daha önceden "ilacın oluşturduğu başağrısı", "İAB", "rebound-tepki-baş ağrısı" adları verilmiştir. Zaten bir primer baş ağrısı olan hastada ilaç aşırı kullanımı ile beraber yeni bir baş ağrısı tipinin gelişimi veya önceki baş ağrısının anlamlı şekilde kötüleşmesi durumunda her iki tanı birlikte konulur, örneğin "kronik migren" ve "İAB". İlaç aşırı kullanımı, öncesinde primer baş ağrısı olan ve baş ağrısı atak ilacının üç aydan daha uzun süre kullanımı sonucu (ilacına göre ayda 10 veya 15 günden fazla kullanımı) gelişen ayda 15 gün veya daha fazla baş ağrısıdır. Her zaman değilse bile genellikle aşırı kullanım durdurulduktan sonra ağrılar azalır, eski düzenine döner.



Aşırı kullanım durdurulduktan sonra ağrı sıklığı azalır.

Tanı kriterleri

- A. Öncesinde bir primer baş ağrısı hastalığı olan hastada ayda 15 gün veya daha fazla baş ağrısı
- B. Baş ağrısının akut ve/veya semptomatik tedavisi için kullanılabilen bir veya birden çok ilacın 3 aydan daha uzun süre düzenli kullanımı
- C. Başka bir ICHD-3 tanısını daha iyi karşılamaması

Hastalar bir veya birden fazla alt tanı kodu ile kodlanabilir. Örneğin; triptan aşırı kullanımı kriterlerini tam olarak karşılayan bir hasta aynı zamanda opioid dışı analjezik aşırı kullanımı baş ağrısı kriterlerini de tam olarak karşılıyorsa hem "triptan aşırı kullanımı baş ağrısı" hem de "opioid dışı analjezik aşırı kullanımı baş ağrısı" tanılarını birlikte alır fakat bu ilaçlardan her birini tek başına aşırı kullanmıyor ancak iki grubun birlikteliği ile aşırı kullanım meydana geldiğinde, bu durumda "8.2.6 Her biri aşırı olmayan fakat farklı sınıflardan birden çok ilacın aşırı kullanımı baş ağrısı" tanısı konulur. Birden çok atak ilacının birlikte aşırı kullanımın aşıkardığı fakat hastanın miktarları hatırlamadığı veya bilmediği durumda ise "8.2.7 Farklı ilaç sınıflarına ait birden çok ilacın tam belirlenemeyen aşırı kullanımı baş ağrısı" tanısı konulur. Hastaların büyük çoğunluğunun primer baş ağrısı hastalığı migren veya gerilim tipi baş ağrısı veya bunların birlikteliğidir, çok küçük bir kısmında ise kronik küme baş ağrısı veya yeni günlük ısrarcı baş ağrısı bulunmaktadır.

"8.2.3 Opioid dışı analjezik aşırı kullanımı başağrısı", "8.2.3.1 Parasetamol aşırı kullanımı başağrısı", "8.2.3.2 NSAİİ aşırı kullanımı başağrısı", "8.2.3.2.1 Asetilsalisilik asit aşırı kullanımı başağrısı", "8.2.3.3 Diğer opioid dışı analjezik aşırı kullanımı başağrısı" tanıları için B maddesindeki aşırı ilaç kullanım sayısı 3 aydan daha uzun süredir **ayda 15 gün veya daha çok** düzenli kullanımı söz konusudur.

"8.2.1 Ergotamin aşırı kullanımı başağrısı", "8.2.2 Triptan aşırı kullanımı başağrısı", "8.2.4 Opioid aşırı kullanımı başağrısı", "8.2.5 Kombinasyon analjezik aşırı kullanımı başağrısı", "8.2.6 Her biri aşırı olmayan fakat farklı sınıflardan birden çok ilacın aşırı kullanımı başağrısı", "8.2.7 Farklı ilaç sınıflarına ait birden çok ilacın tam belirlenemeyen aşırı kullanımı başağrısı" ve "8.2.8 Başka İAB" tanıları için ise B maddesindeki aşırı ilaç kullanım sayısı 3 aydan daha uzun süredir **ayda 10 gün veya daha çok** düzenli kullanımı şeklindedir.

Özetle söylenecek olursa:

Basit analjezikler: Aspirin, parasetamol, NSAİ ilaçlar (ibuprofen, naproksen, indometazin gibi) ayda 15 gün veya daha sık alınırsa ilaç aşırı kullanımı başağrısına neden olur.

Kombine ağrı kesiciler: Kafein, aspirin, parasetamol, NSAİ ilaçların çeşitli kombinasyonları ayda 10 gün veya daha sık alınırsa ilaç aşırı kullanımı başağrısına neden olur.

Triptan ve ergotaminler: Ayda 10 gün veya daha sık alınırsa İAB'ye neden olur.

Opioidler: Oksikodon, tramadol, butorfanol, morfin, kodein ve hidrokodon ayda 10 gün veya daha sık alınırsa ilaç aşırı kullanımına neden olur.

Kafein: Günde 200 mg'ın üzerinde kafein alımı ilaç aşırı kullanımı riskini artırır.

Ayırıcı tanı

Önceki sınıflamalarda İAB tanısı için analjezik ilacı kullanımdan sonraki 2 ay içinde ağrıların düzelmeye başlaması şartı da yer almaktaydı, oysa güncel sınıflamada bu şart yer almamaktadır ve bu da aşırı ilaç kullanımı ölçütlerini karşılayan migrenlilerin tümünde ağrıların ilaç aşırı kullanımına bağlı olmayabileceği sonucunu doğurur. Bunun dışında ayırıcı tanıda öncelikle düşünülmeli gereken hastalıklar:

- İntrakranial hipertansiyon
- İntrakranial hipotansiyon
- Ansefalopati
- İntrakranial neoplazm

- Kronik meninjit
- Psikojen baş ağrısı

İlaç aşırı kullanım baş ağrısından kaçınma

İAB, hemen her zaman, öncesinde epizodik migren atakları olan kişilerde seyrek alınan atak ilaçlarının daha sık alınmaları sonucu ortaya çıkar. Bu nedenle, migren hastalarında amaç sadece atağı sonlandırmak değil, ağrının ne kadar sık yaşandığı da önemlidir. Örneğin; ayda 4 kere migren atağı olan ama atağı 3 gün süren bir hasta 3 gün boyunca kombine analjezik (örneğin; parasetamol + kafein kombinasyonu) kullandığında ağrısı azalacak veya geçici sürelerle duracak fakat ayda 12 gün atak ilacı kullanmış olacak ve bu da tek başına ilaç aşırı kullanımına yol açacaktır. Bu nedenle atak tedavisinde önce düşük etkinlikli ilaçları önerip daha sonra spesifik migren ilaçlarına (triptanlar gibi) geçmek yerine, özellikle atakları bir günden uzun süren hastalarda başlangıçta spesifik ilaç önermek atak ilacı alınan gün sayısını azaltacak ve bu da ilaç aşırı kullanımını önleyecektir.



Ataklarda hastaların atak şiddeti dikkate alınarak tedavi düzenlenmelidir. Böylece ilaç aşırı kullanımına karşı önlem alınabilir. Ayrıca hastalarda zamanında profilaksiye geçilmelidir.

Diğer bir konu da zamanında migren profilaksisidir. Migren spesifik veya non-spesifik atak tedavisi gören hastada atak sıklığı ayrıca değerlendirilmeli, ataklar sık ise daha fazla artış göstermeden etkin profilaksi başlanmalıdır. Böylelikle atak sayıları profilaksi ile %50 veya daha altına düşürüldüğünde triptanlar gibi spesifik migren atak ilaçlarının da kullanımı daha mümkün olabilecektir çünkü triptanlar ve ergotamin daha hızlı atağı sonlandırmakla birlikte, sık alındıklarında, non-spesifik migren atak ilaçlarına göre daha hızlı ilaç aşırı kullanım baş ağrısına yol açmaktadırlar.



Günce atak sıklığındaki değişikliklerin değerlendirilmesi açısından objektif bir yöntemdir.

İlaçlar dışında önemli bir konu da hastanın ağır ve ilaç günlüğü tutmasına özendirilmesi, böylece atakların sıklığının fark edilmesi sağlanmalıdır. Bunu izlemek için de hastaların düzenli aralıklarla kontrolü (örneğin 3 ay aralarla) önemlidir.

Tedavi

İAB'nin tedavisinde başlangıçta kısa bir süre ağrılar kötüleşebilir ama sonrasında iyileşme beklenir. Tam bir iyiliğe ulaşma aylarca sürebilir. Tedavide amaç tam ağrısızlıktan ziyade ağrılarının sayısında, şiddetinde azalma ve tedaviye yanıtta artış olmalıdır.

Tedavide ana prensipler

1. Aşırı kullanılan ilacın kesilmesi: İlaç aşırı kullanımına yol açan ilaç veya ilaçlar kesilirken, onun veya onların yerine yine ilaç aşırı kullanımına yol açacak başka ilaçlar konulmamalıdır.
2. Profilaktik tedavinin oluşturulması: Uygun profilaktik tedavi belirlenirken

eğer varsa geçmişteki yararlı olmuş ilaç seçenekleri önce düşünülmelidir. Bununla birlikte, geçmişte profilaksi ilacı alırken beraberde aşırı ilaç kullanımı söz konusu ise, etkisiz olmuş gibi görünen bu ilaçlar da gereğinde seçilebilir, çünkü ilaç aşırı kullanımı eşlik ettiğinde, aslında etkili olabilecek profilaksi ilacı etkisiz kalmış olabilir.

3. Şiddetli başağrısı atakları için, sınırlı sayıda kullanılmak koşuluyla, uygun atak ilacının belirlenmesi: Atak ilaçlarının sık kullanımı bırakılırken, sık kullanılmamak koşuluyla etkin bir atak tedavisi de belirlenmelidir ve bu atak ilacı tercihen etkin bir gruptan veya grup kombinasyonu olmalıdır, örneğin; triptan veya triptan + NSAİ ilaç.

İAB tedavisinde yavaş ilaç kesimi veya ani ilaç kesimi şeklinde iki yol izlenebilir.

Bu konuda kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır ve bu ilaç kesimleri de merkezden merkeze değişebilmektedir. Bununla birlikte her iki yöntemde de örnek olabilecek iki algoritma şu şekilde verilebilir.

Yavaş ilaç kesimli tedavi algoritması

1. Aşırı kullanılan ilacı ve kafeini yaklaşık 5 hafta içinde yavaşça azalt
2. Aşırı ilaç azaltılırken aynı anda önleyici, profilaksi tedavisine, yan etkilerden kaçınmak için düşük dozlarla başla ve 2-4 hafta içinde dozu arttır
 - a. Trisiklik antidepressanlar: Örneğin 10 mg amitriptilin başlayıp haftalık 10-25 mg artışla 50-75 mg doza çık
 - b. Beta blokerler: Örneğin propranolol 40 mg gün olarak başlayıp haftalık artışlarla 160 mg/gün doza çık
 - c. Valproate: 500 mg/gün dozla başlayıp haftalık artışla 1000-1500 mg/gün doza çık
 - d. Topiramat, 25 mg/gün olarak başlayıp haftalık artışla 100 veya 200 mg/gün doza çık
3. Beraberinde migren-spesifik atak ilacı (triptan), haftada 2 günü aşmamak üzere başla
4. Eğer tedaviye yeterli yanıt alınmadıysa bir dönem için steroid ekleme yararlı olabilir: Örneğin deksametazon 4 mg günde 3 kez, 3-5 gün

Ani ilaç kesimli tedavi algoritması

1. Aşırı kullanılan ilacı veya ilaçları ilk günden tümüyle kes
2. Altı-on gün süreyle köprü tedavisine başla

Seçenekler:

- Prednisone (ilk 2 gün 60 mg/gün, sonraki 2 gün 40 mg/gün ve sonraki 2 gün 20 mg/gün)



İlaç tedavisinin kesilmesinde yavaş yavaş kesilme ya da aniden kesilme şeklinde iki algoritma geçerlidir.

- Eğer triptan veya ergotamin aşırı kullanımı varsa uzun etkili NSAİ ilaç (Naproxen 500 mg 2x1) 10 gün
 - Eğer NSAİ ilaç veya opioid aşırı kullanımı varsa triptan (örneğin sumatriptan 25 mg 3x1 veya frovatriptan 2.5 mg 2x1) 10 gün
 - Metoklopramid 10 mg tablet 2x1 10 gün
3. Önleyici (profilaktik) tedaviye hemen başla (aşırı kullanılan ilaç kesilir kesilmez, köprü tedavisiyle birlikte). Örneğin ilk gün amitriptilin 25 mg, ikinci gün amitriptilin 50 mg, veya propranolol ilk gün 40 mg/gün ve ikinci gün 80 mg/gün gibi
4. Köprü tedavisinden sonra şiddetli başağrısı atakları için atak tedavisi başla, haftadan en çok 2 gün kullanılmak üzere, tercihen triptan

İlaç aşırı kullanımının ağrıları sıklaştırdığı konusunda herkes hemfikirdir. Basit analjeziklerin (NSAİ ilaçlar, parasetamol) daha uzun sürede ilaç aşırı kullanımı başağrılarına neden olduğu kabul edilirken, ergotamin ve triptanların daha kısa süre içinde buna neden olduğu bilinir. Atak ilaçlarının sık kullanımı ağrıları sıklaştırırken atak ilaçlarının bırakılması her zaman atakların seyrekleşmesi şeklinde beklenen etkiyi yapmayabilir. Triptan aşırı kullanımı söz konusu ise, bunun kesilmesi en hızlı düzelmeyi sağlarken ergotamin aşırı kullanımında da buna yakın yanıt söz konusudur. Analjezik aşırı kullanımında ilaç kesimi, daha uzun sürede ağrı azalmasına yol açarken en geç yanıtılık opioid aşırı kullanımındadır.

İlaç aşırı kullanımında 1) aşırı kullanılan ilacın sadece bırakılması, 2) aşırı kullanılan ilacın bırakılması ile birlikte migren için profilaksi başlanması, 3) sadece migren için profilaksi şeklinde farklı yöntemler önerilmiş ve bu yaklaşımların hepsi için destekleyici veya karşı çıkan çalışmalar olmakla birlikte genel olarak değerlendirildiğinde en etkili olanın aşırı kullanılan ilacın bırakılması ile birlikte migren profilaksisinin başlanması olduğu en çok kabul edilmektedir.

İlaç aşırı kullanımının tedavisinde önemli ilkeler şunlardır:

- Hastanın ilaç aşırı kullanımı hakkında eğitilmesi ve tedavi için ikna olmasının sağlanması
- Aşırı kullanılan ilacın bırakılması veya detoksifikasyon
- Detoksifikasyonla birlikte başağrıların giderilmesi
- Detoksifikasyon sırasında veya sonrasında uygun migren profilaksisinin yapılması
- Geri kalan başağrıların tedavisi
- Gerekğinde uygun psikiyatrik desteğin sağlanması
- Yeniden ilaç aşırı kullanımının yinelenmesinden kaçınmak için hastanın uzun dönemli izlenmesi

Arınma (detoksifikasyon)

Merkezden merkeze yöntemler çok değişkendir. İntravenöz sıvı verilmesi, kortizon, antiemetikler, trankilizanlar, nöroleptik ilaçlar ve kurtarma ilaçları seçeneklerdir. Çift kör paralel grupta bir klinik çalışmada detoksifikasyon için selekoksib ile prednizon karşılaştırılmış, bir grup 5 gün 400 mg/gün selekoksib alıp ardından her 5 günde bir 100 mg doz azaltılmış, diğer gruba ise 5 gün 75 mg/gün prednizolon verilmiş ve her 5 günde bir doz azaltılmıştır. Selekoksib grubunda prednizon grubuna göre ilaç kesimi sonrası 3 hafta içinde başağrısı şiddeti daha düşük bulunmuş fakat ağrı sıklığı ve kurtarma ilacı alımı yönünden fark görülmemiş, sonuç olarak iki yöntem arasında belirgin fark bulunmamıştır. Bunlardan hangisi kullanılırsa kullanılsın, detoksifikasyona, aşırı kullanılan ilacın kesilmesi sırasında sık karşılaşılan bulantıyı engellemek yanı sıra antimigren etkinliklerinden dolayı da metoklopramid gibi bir antiemetik de eklenmelidir. Çok merkezli bir İtalyan hastane protokolünde uygulama şu şekildedir: Aşırı kullanılan ilacın hemen kesilmesi, beraberinde intravenöz sıvı takviyesi, steroidler [1 hafta süre ile 4 mg intravenöz deksametazon/gün, 10 gün süreyle metoklopramid ve beraberinde benzodiazepinler (diazepam 6 mg/gün) ve erken profilaksi (hastaneden çıkınca hemen)]. Bununla birlikte, çalışmalar göstermiştir ki hastanede detoksifikasyon ile ayaktan detoksifikasyon arasında başarı oranlarında fark izlenmemektedir.

Önleyici tedavi (profilaksi)

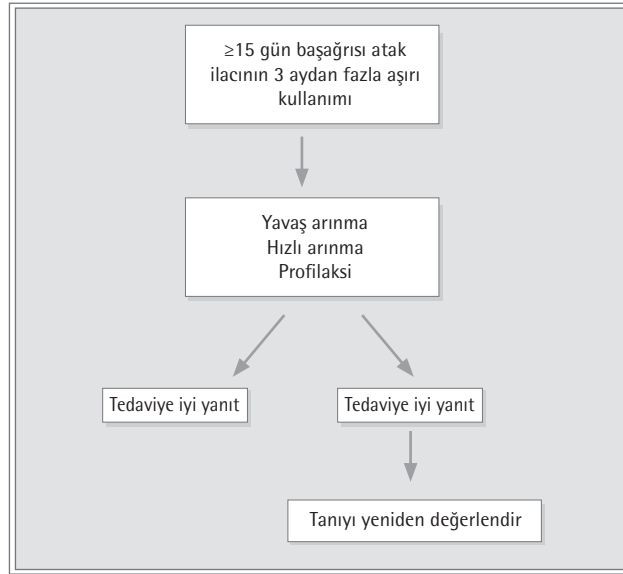
Aşırı ağrı kesici kullanımı başağrısının profilaksisinde profilaksi ilacını hızla etkin doza yükseltmek veya tolere edilebilir bir ilaç ise doğrudan etkin dozdan başlamak daha hızlı etkinliği beraberinde getirir. Bu noktada valproat, flunarizin daha öne çıkarlar. Beta bloker ile profilakside daha yavaş doz artırımı gerekir. Topiramatta ise doz yükseltimi en uzun süreyi bulur. Bununla birlikte profilaksi ilaçlarının etkinlikleri kadar potansiyel yan etkilenin de hastanın özellikleri ile birlikte değerlendirilmesi seçimde önem kazanır, örneğin erkek hastada valproat seçiminde daha rahat davranılabilirken doğurganlık çağında kadın hastada daha geri planda düşünülmelidir.

Botulinum toksin enjeksiyonu

PREEMPT çalışması, onabotulinumtoksinA 155-195 ünite enjeksiyonunun kronik migren yanı sıra ilaç aşırı kullanımı tedavisinde de etkili olduğunu göstermiştir. Üç ay ara ile en az dört kez enjeksiyon önerilmekte olup ilk enjeksiyondan 3 ay sonraki ikinci enjeksiyonda daha yüksek etkinlik gözlenmiştir. Botulinum toksin enjeksiyonu ile birlikte profilaksi tedavisi paralel olarak sürdürülebilir.

Kişisel ilaç aşırı kullanım tedavi algoritması

1. Kullanılan ilaç sayısını haftada en fazla 1 tablet ile sınırlandır
2. İlaç azaltılması ile birlikte metoklopramid 10 mg tablet 2x1 2 hafta köprü tedavisi
3. İlaç azaltılması ile birlikte çabuk etkin doza çıkmak üzere veya doğrudan etkin dozda başlamak üzere profilaksi ilacı başla (örneğin; valproat 1000-1500 mg/gün, flunarizin 10 mg/gün, propranolol 80-160 mg/gün, topiramat 100-200 mg/gün, amitriptilin 25-50 mg/gün)
4. Eğer köprü tedavisi başarısız kalırsa metilprednizolon 10 gün süreyle 16 mg/gün veya doz azalarak 32-48 mg/gün kullan
5. Başarılı profilaksi tedavisini ara izlemlerle 12 ay veya daha uzun süreyle sürdür (Algoritma 1).



Kaynaklar

1. Alstadhaug KB, Ofte HK, Kristoffersen ES. Preventing and treating medication overuse headache. Pain Pep 2017;2:e612.
2. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. Cephalalgia 2016;36:371-386. doi: 10.1177/0333102415593088. Epub 2015 Jun 29.
3. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. Nat Rev Neurol 2016;12:575-583. doi: 10.1038/nrneurol.2016.124. Epub 2016 Sep 12.

4. Diener HC, Katsarava Z, Limmroth V. Headache attributed to a substance or its withdrawal. *Handb Clin Neurol* 2010;97:5895-99. doi: 10.1016/S0072-9752(10)97051-6.
5. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain* 2012;13:147-157. doi: 10.1007/s10194-011-0414-5. Epub 2012 Jan 14.
6. Giamberardino MA, Mitsikostas DD, Martelletti P. Update on Medication-Overuse Headache and Its Treatment. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17:368. doi: 10.1007/s11940-015-0368-z.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Cephalalgia 2018;38:1-211.
8. Lipton RB. Risk Factors for and Management of Medication-Overuse Headache. *Continuum (Minneap Minn)* 2015; 21:1118-1131.
9. Srikiatkachorn A, le Grand SM, Supornsilpchai W, Storer RJ. Pathophysiology of medication overuse headache--an update. *Headache* 2014;54:204-210.

UYKU APNESİ BAŞAĞRISI

Baki Göksan*



Uyku apnesi başağrısı; uykusu sonrası ortaya çıkar ve gerilim başağrısı özelliklerini taşımaktadır.



Sağlıklı kişilerde uyku sonrası %5-9 iken uyku apneli kişilerde uyku sonu başağrısı %15-74 oranlarında yaygın görülmektedir.



Temel tanı öyküde apne varlığının belirlenmesi ve polisomnografi kayıdır.

Tanımlama ve klinik

Uyku apnesi başağrısı Uluslararası Başağrısı Derneği tarafından güncellenen başağrıları sınıflamasının ikinci bölümünü oluşturan sekonder başağrıları bölümünde yer alan hemostaz bozuklukları ile ilgili başağrıları başlığı altında bulunmaktadır.

Uyku apnesi başağrısı özet olarak uyku sonrası uyanıklık döneminde ortaya çıkan sabah başağrısı özelliğinde, iki taraflı yaygın 4 saatten daha kısa süreli olan ve uyku apnesinin neden olduğu genellikle gerilim tipi başağrısı özelliklerini gösteren başağrısıdır. Uyku apnesinin tedavisi ile uyku apnesi başağrısı da bu tedaviden belirgin şekilde fayda görmektedir.

Uyku apneli kişilerde uyku apnesi başağrısının görülme sıklığının %15-74 arasında olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerde uyku sonrası sabah başağrısı görülmesi ise %5-9 olarak bildirilmektedir.

Uyku sonrası tanımlanan sabah başağrısının uyku apnesi ile ilişkili olduğunu göstermek için tüm gece polisomnografi tetkiki yapılması ve 5 veya üzerinde apne-hipopne indeksinin varlığının ortaya konması gerekir. Apne-hipopne indeksi 5-15 aralığında ise hafif derecede, 15-30 aralığında ise orta derecede, 30 üzerinde ise ileri veya ciddi derecede uyku apnesinin varlığı söz konusudur.

Fizyopatoloji

Uyku apnesi başağrısının ortaya çıkmasından sorumlu patofizyolojik mekanizmalar konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Çeşitli çalışmalarda uyku apnesinin neden olduğu hipoksi, hiperkapni, hiperkapnik vasodilatasyon, beyin kan akımının otoregülasyonunda bozulma, kafa içi basınç artışı, zorlu boyun hareketlerinin varlığı, uykuda solunum bozukluğuna eşlik eden çene hareketleri ve diş sıkmanın varlığı, uyku apneli kişilerde sık karşılaşılan depresyon, sık uyanma reaksiyonları ile uyku bütünlüğünün bozulduğu yetersiz

* Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

bir uykunun varlığı uyku apnesi başağrısından sorumlu mekanizmalar olarak ileri sürülmektedir.

Ayrıca apne-hipopne indeksi arttıkça uyku apnesi başağrısının görülme sıklığı artmakta, kadınlarda ve özgeçmişinde primer başağrısı bulunan kişilerde uyku apnesi başağrısı daha sık olarak görülmektedir.



Apne-hipopne indeksi arttıkça bu grup başağrısı daha sık görülmektedir.

Sınıflama

Uluslararası Başağrısı Derneği tarafından hazırlanan son sınıflamada uyku apnesi başağrısının tanı kriterleri şu şekilde belirlenmiştir.

- A. Uyku sonrası uyanıklık döneminde görülen ve C maddesinde yer alan kriterler ile uyumlu olan başağrısıdır
- B. Apne-hipopne indeksinin 5 veya üzerinde olduğu uyku apnesinin varlığı saptanmış olmalıdır
- C. Aşağıdaki kriterlerden en az ikisi bulunmalıdır
 1. Tanımlanan başağrısı uyku apnesinin başlangıcı ile zamansal ilişki içinde olmalı
 2. Aşağıdaki kriterlerden biri veya her ikisi bulunmalıdır
 - a. Tanımlanan başağrısı, uyku apnesinin kötüleşmesi ile uyumlu olarak kötüleşmelidir
 - b. Tanımlanan başağrısının uyku apnesinin tedavisi ile uyumlu olarak iyileşmelidir
 3. Tanımlanan başağrısında aşağıda yer alan 3 kriterden en az birisi bulunmalıdır
 - a. Tanımlanan başağrısı bir ayda 15 gün veya daha fazla tekrarlamalıdır
 - b. Tanımlanan başağrısı aşağıda yer alan özelliklerin tümünü karşılamalıdır
 - Bilateral lokalizasyon
 - Basıç veya sıkıştırıcı özellik
 - Bulantı ve foto-fonofobinin eşlik etmemesi
 - c. 4 saat içinde ağrının geçmesi
- D. Tanımlanan başağrısının sınıflamada yer alan başka bir tanı ile uyumlu olmaması

Uyku apnesi başağrısının sık olarak görülen özellikleri olarak, iki taraflı yaygın veya frontal lokalizasyon, ayda 8-15 gün sıklığında, basınç veya sıkıştırıcı karakterde ve orta şiddette olması şeklinde bildirilmektedir. Ancak başağrısının süresi açısından yapılan değerlendirmede oluşturulan gruplandırmalar arasında belirgin bir üstünlüğün olmadığı dikkati çekmekte olup hastaların %26'sında 1 saatten daha kısa süreli, %37'sinde 1-4 saat süreli, %36 kadarında 4 saatten daha

uzun süreli olduğu belirtilmektedir. Uyku apnesi başağrısı ile ilgili çalışmalarda belirtilen bulgular Uluslararası Başağrısı Derneği tarafından yapılan başağrıları sınıflamasında yer alan tanı kriterleri ile karşılaştırıldığında başağrısının daha uzun süreli olabilme ve daha seyrek olarak tekrarlama özelliğinin gösterilmesi tanı kriterlerinin bu açıdan değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Tedavi



Bu başağrılarında temel yaklaşım uyku apnenin tedavi edilmesidir.

Uyku apnesi başağrısının tedavisinde esas yaklaşım uyku apnesinin tedavisidir. Uyku apnesinin başarılı bir şekilde tedavisinden uyku apnesi başağrısı belirgin fayda görmekte, tama yakın veya tam bir düzelme sağlanmaktadır. Obstrüktif uyku apnesi tedavisinde burun yolu ile sürekli pozitif hava yolu basınç uygulaması başarılı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Uyku apnesi tedavisinde bu yöntem kullanılarak uyku apnesi başağrısı olan hastalarda uygulamanın birinci ayı sonunda hastaların %92'sinde başağrılarının tam olarak iyileştiği gösterilmiştir.

Kurumumuzda konu ile ilgili olarak yaptığımız çalışmanın özet bilgileri şu şekildedir. Dört yüz altmış iki uyku apneli hasta ile apne-hipopne indeksi 5'in altında olan 101 kontrol olgusu çalışmaya alınmıştır. Uyku apneli grupta sabah başağrısı görülme oranı %33,6 kontrol grubunda %8,9 olarak bulunmuştur. Sabah başağrısı görülme sıklığı apne-hipopne indeksi yüksek olan, minimum oksijen satürasyonu daha düşük hastalarda daha yüksek oranlarda görülmektedir. Ayrıca kadınlarda ve özgeçmişinde primer başağrısı olan hastalarda daha yüksek oranlarda bulunmaktadır. Ağrı orta şiddette, frontal bölgede belirli veya yaygın özellikte, künt karakterde, orta şiddette, hastaların %37 kadarında 1-4 saat, %36 kadarında 4 saatten uzun süreli, hastaların %35 kadarında haftada/2 ayda/15 sıklığında, hastaların %26 kadarında ayda 15 günden daha sık olarak tekrarladığı bulundu. Uyku apnesinin tedavisi amacıyla sürekli hava yolu pozitif basınç uygulaması yapılan hastaların yaklaşık %72'si ilk gün sonrasında, %84 hasta birinci hafta sonunda ve hastaların %92'si birinci ay sonunda sabah başağrılarının tamamen geçtiğini bildirdiler.

Sonuçta uyku sonrası saatlerde veya günün ilk saatlerinde genellikle gerilim tipi başağrısı ile uyumlu başağrısı tanımlayan hastalarda uyku kalitesinin sorgulanması önem kazanmaktadır. Horlama ve uyku apnesi başta olmak üzere uykunun kalitesini bozan ve yetersiz bir uykuya sebep olan huzursuz bacaklar sendromu ve uykuda periyodik hareket bozukluğu, uykuda diş sıkma ve diğer parasomniler, uykuya başlama ve sürdürme güçlüğü ile karşımıza çıkan insomniler bu açıdan değerlendirilmesi gereken başlıca klinik tablolar olarak dikkati çekmektedir. Şekil 1'de uyku apne başağrısında temel yaklaşım sunulmaktadır.

Şekil 1. Uyku apne başağrısında tedavi algoritması

PSG: Polisomnografi

Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38;1:1–211.
2. Goksan B, Gunduz A, Karadeniz D, et al. Morning headache in sleep apnoea: clinical and polysomnographic evaluation and response to nasal continuous positive airway pressure. Cephalalgia 2009;29:635–641.
3. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al. Sleep apnoea headache in obstructive sleep apnoea syndrome patients presenting with morning headache: comparison of the ICHD-2 and ICHD-3 beta criteria. J Headache Pain 2015;16:56.
4. Russell MB, Kristiansen HA, Kvaerner KJ (2014) Headache in sleep apnea syndrome: epidemiology and pathophysiology. Cephalalgia 2014;34:752–755.

DİYALİZ BAŞAĞRISI

Baki Göksan*



Tipik bir karakteri yoktur. Diyaliz sırasında başlar ve 72 saat devam edebilir.



Diyaliz hastalarında görülen yaşam kalitesini bozan bir başağrısı türüdür.



Uygulamanın 2. saatinde daha sık görülmektedir.

Tanım ve klinik

Diyaliz başağrısı Uluslararası Başağrısı Derneği tarafından güncellenen başağrıları sınıflamasında ikinci bölümü oluşturan sekonder başağrıları bölümünde yer alan hemostaz bozuklukları ile ilişkili başağrıları başlığı altında bulunmaktadır. Diyaliz başağrısı özet olarak kendine özgü tipik özellikleri olmayan, diyaliz sırasında veya diyaliz ile ilişkili olarak ortaya çıkan ve diyaliz sona erdikten sonra 72 saat içinde kendiliğinden geçen genellikle migren tipi başağrısı özelliklerini gösteren bir başağrısıdır.

Diyaliz başağrısı diyaliz uygulaması yapılan hastalarda sıklıkla görülmekte ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkilemektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların sınırlı olması da dikkat çekmektedir.

Cinsiyet faktörünün diyaliz başağrısında risk faktörü olmadığı vurgulanmaktadır. Diyaliz hastalarının günlük yaşamında kafein tüketimi de sorgulanmalıdır. Zira kafein diyaliz sırasında oldukça hızlı bir şekilde kandan temizlenmekte ve yüksek miktarda kafein tüketimi olan hastada kafein yoksunluğu başağrısı ortaya çıkabilmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği olan ve bu nedenle hemodiyaliz uygulanan hastalarda başağrısı görülme sıklığının %70 gibi yüksek bir oran olduğu ve bu hastalarda %50-70 kadarında hemodiyaliz sırasında başağrısının ortaya çıktığı belirtilmektedir. Başağrıları sınıflamasında yer alan kriterleri esas alarak yapılan çalışmalarda diyaliz başağrısı görülme sıklığını %27-73 olarak bildirilmektedir. Özgeçmişinde primer başağrısı bulunan hastalarda diyaliz başağrısı görülmesinin daha yüksek oranda bulunduğu belirtilmektedir. Bu bilgi ile cinsiyet faktörünün diyaliz başağrısında risk yaratmadığı bilgisinin çeliştiğine dikkat çekmek gerekir. Diyaliz başağrısının genellikle diyaliz uygulamasının 2. saatinden sonra ortaya çıktığı belirtilmektedir.

* Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Diyaliz başağrısının sıklıkla görülen özelliklerini iki taraflı frontotemporal lokalizasyon, zonklayıcı karakter, orta şiddette ve 4 saatten daha kısa süreli başağrısı olarak tanımlayabiliriz. Diyaliz başağrısının sıklıkla migren tipi başağrısı özellikleri ile uyumlu olduğu belirtilmektedir. Diyaliz uygulaması sırasında hastanın yatar pozisyonunda olmayıp arkası yükseltilmiş halde yaslanır pozisyonunda olmasının ağrının şiddetini artırıcı faktör olduğu gösterilmiştir.

Fizyopatoloji

Hemodiyaliz ile ilişkili başağrısının patofizyolojisinde kandaki üre, sodyum, magnezyum düzeylerindeki değişikliğin etkili olabileceği, ayrıca kan basıncının ve kilonun risk faktörü olarak önemine dikkat çekilmektedir. Yapılan çalışmada diyaliz öncesi ve sonrası kan üre düzeyindeki farkın yüksekliği, diyaliz öncesi sistolik ve diyastolik kan basıncının yüksek olması diyaliz başağrısının gelişmesinde önemli faktörler olarak gösterilmiştir. Ayrıca diyaliz öncesi ve sonrası magnezyum düzeylerinin düşük olması, diyaliz öncesi sodyum düzeyinin yüksek olması, diyaliz sonrası vücut ağırlığının düşük olmasının diyaliz başağrısı açısından risk oluşturduğu belirtilmiştir. Düşük magnezyum seviyesinin hücre enerji metabolizmasını olumsuz etkilediği, ağrının gelişiminde etkili olan moleküllerin salınımının artmasına neden olduğu ayrıca vasküler tonus üzerine etkili olduğu ve bu nedenle başağrısının gelişmesinde önemli bir rol üstlendiği üzerinde durulmuştur.

Diyaliz sırasında kanda elektrolit ve üre düzeylerinin hızla düşmesine karşılık beyinde bu maddelerin düzeylerinde ilk saatlerde belirli bir değişikliğin olmaması sonucu ortaya çıkan konsantrasyon farkı nedeniyle beyin dokusuna su geçişi artmakta ve beyin ödemi gelişmesine neden olmaktadır. Diyaliz uygulaması ne kadar hızlı ve kısa süreli olursa bu durum daha belirgin olmaktadır. Bu tablonun klinik olarak daha ileri durumu ise diyaliz imbalans sendromu olup, şuurda etkilenme, nöbet ortaya çıkması ve beyin ölümüne kadar giden bir durumdur. Diyaliz sırasında kullanılan solüsyonun tipi ile ilgili değerlendirmelerde asetatlı solüsyonun kullanılmasında diyaliz başağrısının daha sık görüldüğü ileri sürülmüş ancak sonraki çalışmalar bu bulguyu desteklememiş olup diyaliz solüsyonunun asetatlı veya bikarbonatlı olmasının diyaliz başağrısında etkili olmadığı gösterilmiştir.

Sınıflama

Uluslararası Başağrısı Derneği tarafından hazırlanan son sınıflamada diyaliz başağrısının tanı kriterleri şu şekilde belirlenmiştir.

- A. C maddesinde yer alan kriterler ile uyumlu en az 3 akut başağrısı atağının olması



Elektrolit ve kan basıncı değişiklikleri bu başağrılarında neden olarak tanımlanmaktadır.



Diyaliz hızlı ve kısa süreli uygulandığında semptomlar daha belirgindir.

- B. Hastaya hemodiyaliz uygulamasının yapılıyor olması
- C. Tanımlanan başağrısının aşağıdaki kriterlerden en az ikisi ile uyumlu olması
 - 1. Başağrısının her zaman hemodiyaliz uygulaması sırasında ortaya çıkması
 - 2. Tanımlanan başağrısının aşağıdaki kriterlerden biri veya ikisi ile uyumlu olması
 - a. Başağrısının her zaman diyaliz uygulaması sırasında kötüleşiyor olması
 - b. Başağrısının diyaliz uygulaması bittikten sonra 72 saat içinde geçmesi
 - 3. Böbrek nakli ve hemodiyaliz uygulamasının sona ermesi ile tanımlanan başağrısı ataklarının sona ermesi
- D. Tanımlanan başağrısının sınıflamada yer alan başka bir tanı ile uyumlu olmaması

Kurumumuzda konu ile ilgili olarak yaptığımız çalışmanın özet bilgileri şu şekildedir. Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle en az 6 aydır diyaliz uygulaması yapılan 63 hasta çalışmaya alınmıştır. Diyaliz uygulaması 4 saat süreli olarak yapılmıştır. Diyaliz solüsyonu olarak hastaların 35'inde asetat, 28 hastada ise karbonat solüsyonu kullanılmıştır. Hastaların %48 kadarında diyaliz başağrısı saptanmıştır. Kadın hastalarda diyaliz başağrısı daha sık olarak görülmüştür. Diyaliz başağrılı hastalarda diyaliz öncesi sistolik ve diyastolik arter basınç ortalamalarının daha yüksek olduğu, diyaliz öncesi ve sonrası kan üre değerleri arasındaki farkın daha yüksek olduğu bulunmuştur. Diyaliz başağrısının sıklıkla görülen özellikleri olarak frontotemporal lokalizasyon, orta şiddette, zonklayıcı özellikte ve 4 saatten kısa süreli olarak belirlenmiştir.

Tedavi

Diyaliz başağrısının atak ve profilaktik tedavisi konusunda kesin bir görüş yoktur. Diyaliz uygulamasının hızlı yapılmaması, sıvı elektrolit dengesi, kan basıncı kontrolü, kafein tüketiminin sınırlandırılması gibi uygulamalar dışında profilaktik olarak klorpromazin, magnezyum, trisiklik antidepressanlar, lisinopril gibi ilaçların, atak tedavisinde ise parasetamol, dihidroergotamin, ergotamin gibi ilaçların kullanılabileceği belirtilmektedir. Ancak pratik uygulamada ve farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlarla karşılaşmaktadır. Bu konuda en sağlıklı uygulamanın atak tedavisinde basit analjeziklerin kullanılması profilakside ise gerek diyaliz öncesinde hasta ile ilgili yapılması gereken önerilerin gerekse diyaliz ile ilgili önerilerin dikkate alınmasının önemini vurgulamak gerekir. Şekil 1'de diyaliz başağrılarında tedavi algoritması sunulmuştur.



Klasik bir tedavi protokolü yoktur. Diyaliz uygulamasının süresi ve kan basıncı kontrolü, elektrolit dengesinin sağlanması öncelikli uygulamalardır. Atak ve profilaksi denenmiş ajanlar vardır.

Şekil 1. Tedavi algoritma

Diyaliz başağrısı (+)

elektrolit dengesizliği (+)	diyaliz yöntemini kontrol et	kan basıncını kontrol et	gerekirse medikal tedavi öner
elektrolit dengesizliğini belirle ve kontrolünü sağla	diyaliz hızını ayarla hızını ayarla	kan basıncının kontrolünü sağla	profilaksi klorpromazin, magnezyum, trisiklik antidepresanlar, lisinopril atak, parasetamol, dihidroergotamin, ergotamin

Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38:1-211.
2. Goksan B, Karaali-Savrun F, Ertan S, Savrun M. Haemodialysis-related headache. Cephalalgia 2004;24:284-287.
3. Sousa Melo E, Carrilho Aguiar F, Sampaio Rocha-Filho PA. Dialysis Headache: A Narrative Review. Headache 2017;57:161-164.
4. Evans RW, Antoniazzi AL, Bigal ME. Expert opinion: Headaches and hemodialysis. Headache 2009;49:463-466.
5. Sav MY, Sav T, Senocak E, Sav NM. Hemodialysis-related headache. Hemodil Int 2014;18:725-729.

SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN OTOİMMÜN HASTALIKLARINDA BAŞAĞRISI

Egemen İdman*



Bazen otoimmün, demiyelinizan ve dejeneratif hastalıklarda başağrısı öncü belirti olarak görülmektedir.

Her ne değin Uluslararası Başağrısı Derneği (IHS) kriterleri (2018) içinde yer almasa da santral sinir sisteminin (SSS) otoimmün, demiyelinizan, dejeneratif hastalıklarında başağrısı bazen öncü belirti olabileceği gibi değişik nedenlere bağlı olarak da hastalığın seyri sırasında görülebılır.

Multipl sklerozda başağrısı**Tanım**

Multipl skleroz (MS) genç erişkinlerde görülen, genellikle alevlenme ve düzelmeler ile seyreden, SSS'nin kronik, olasılıkla otoimmün, inflamatuvar, demiyelinizan ve dejeneratif bir hastalığıdır.

Klinik

MS; piramidal, serebellar, arka kordon, beyin sapı nükleer ve internükleer bağlantıları, spinotalamik yollar, otonom sinir sitemi, kognisyonu etkileyen ve yorgunluk, depresyon, ender de olsa epileptik bozukluklarla ortaya çıkan bir hastalıktır. Başlangıçta relapsing remitting (RRMS) seyir gösteren klinik tablo genellikle 10 yıldan sonra sekonder progresif (SPMS) seyre dönüşür. MS'lilerin %10-15'inde ise hastalık başlangıçtan itibaren progresiftir (PPMS). Tanıda klinik özellikler yanında, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ve beyin omurilik sıvısında (BOS) saptanan oligoklonal bandlar ve immünoglobulin G indeks artışı altın standart değerlerini korumaktadır.

Fizyopatoloji

MS olasılıkla T hücre başta olmak üzere, T ve B lenfositlerin, makrofajların, birçok sitokin, kemokin ve antikorun sürece karıştığı immünolojik bir kaostur. Hastalık başlangıcında daha çok inflamatuvar süreç belirgin iken daha sonra gerek klinik gerekse MRG aktivitesi azalır ve dejenerasyon ve atrofinin önde olduğu geri

* Prof. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi (Emekli Öğretim Üyesi)

dönüşümsüz sürece girilir. MS; klinik özellikleri, MRG ve BOS bulguları ile birçok SSS hastalığını taklit eden bir hastalıktır ve ayırıcı tanı titizlikle yapılmalıdır.

MS ve başağrısı ilişkisine, ilk kez Compston ve McAlpine (1952) tarafından dikkat çekilmiş, atağın ilk 3 ayı içinde hastaların %2'sinde migren geliştiği bildirilmiştir. Her iki tablo genç yaşta başlangıç, kadın egemenliği ve Asya ve Afrika toplumlarına göre beyaz ırkta sık görülüş açısından demografik benzerlikler gösterir. Benzer demografik özelliklere sahip olması nedeniyle migrenli bir bireyde MRG'de beyaz cevherde lezyon saptanması durumunda ayırıcı tanı büyük titizlik gerektirir. MS'li bir hastada migren, genel popülasyondan 2-3 kat sık görülmekle birlikte, migren MS'in tipik klinik özelliklerinden biri değildir. MS'de migren prevalansı kontrollü ve kontrolsüz çalışmalarda %21-69 olarak bildirilmektedir. MS'li hastalarda yaşam boyu gerilim başağrısı prevalansı %37,5-58,5, migren %26,4 olarak bildirilmiştir. Son yıllarda MS'e uyan belirti ve bulguları olmayan hastalarda başağrısı nedeniyle yapılan MRG incelemelerinde demiyelinizan hastalıkla ilgili bulguların saptanması MS ve başağrısı ilişkisine dikkat çeken önemli adımlardan biri olmuştur. Radyolojik izole sendrom olarak bilinen bu tablolarda, 5 yıl içinde MS gelişmesi başağrısının MS'in öncü belirtilerinden biri olup olmadığı konusunun tartışılmasına neden olmaktadır. MS'de primer BA, lezyona bağlı BA, depresyonla ilişkili gerilim BA ve kullanılan ilaçlara bağlı gelişen BA [interferon (IFN), provigil, symmetrel] görülebilir. Migrenin MS'in bir öncü belirtisi olup olmadığı, ortak bir patofizyolojiyi paylaşp paylaşmadıkları veya migrenli MS'lilerin farklı bir subtip olup olup olmadığı konusu açık değildir. Çok sayıda olguyu kapsayan gözlemsel bir çalışmada MS'li olguların %46'sının önceki ayda migren atakları tanımladıkları bildirilmiştir. Ancak incelemelerin doğası ve heterogenitesi MS'de migren frekansının çok geniş bir dağılımda yer almasına, dolayısıyla çelişkili sonuçlara yol açmaktadır. Meta analizlerin subgrup analizi, kontrollere oranla MS'lilerde, migrenin özellikle aurasız migrenin sık görüldüğünü göstermektedir. MS ve migren arasındaki birliktelik henüz varsayımsal düzeydedir. Başlangıç yaşı açısından yapılan karşılaştırmada migren başlangıcı MS'den ortalama 10 yıl daha erkendir. Migren sıklıkla genç RRMS'lilerde, gerilim başağrısı ise daha ileri yaş, erkek cinsiyet ve SPMS'de raslanır. MS'de başağrısı, özellikle migren, hastanın sosyo-ekonomik durumuna ve tedavisine bağlı olmaksızın sık rastlanır. Kister ve ark., migren başağrılarının komorbid bir durumdan çok MS'in bir göstergesi olduğunu öne sürdüler ve migrenin MS için potansiyel bir risk oluşturduğunu belirttiler. Rodentlerde deneysel otoimmün hastalık modelinde migren patofizyolojisinde bir anahtar rol oynayan kortikal demiyelinasyonun "kortikal spreading depresyon"u kolaylaştırdığı gösterildi. İlk kez Haas ve ark. MS'li bir hastada periakvaduktal gri cevherde (PAG) tek bir lezyonun şiddetli başağrısı ile eşlik



MS hastalarında atağın ilk 3 ayı içinde %2 migren atağı tanımlanmaktadır.



Migren MS hastalarında 2-3 kat sık görülmektedir. Tipik klinik özelliklerinden biri değildir.



MS'de primer, lezyona bağlı, depresyon ve gerilim ile ilişkili başağrısı görülebilir.



Migren ve MS arasında nedeni net olarak belirlenemeyen bir ilişki vardır.

ettiğini bildirdi. MS'de midbrain içindeki lezyonların sıklıkla migrenle eşlik ettiğini görüldü. Migren MS'de öncü belirti olabileceği gibi MS'li hastalarda hastalığın seyri sırasında migren ataklarının sıklık ve şiddetinin arttığı bildirildi. Bu durum migren patogenezindeki önemli bir anatomik yapı olan PAG'nin etkilenmesi ile ilişkilendirildi. Midbrain/PAG bölgesinde lezyon varsa migren benzeri ataklarda 4, gerilim baş ağrılarında 2,5, kombine baş ağrılarında 2,7 kat artış bulundu. Marrioti ve ark. çocukluk başlangıçlı MS'li bir hastada hem ilk hem de 2. atakta migren-like baş ağrılarının varlığını, ilk ataktaki baş ağrısının status migrenozus kriterlerini tam karşıladığını, her iki atakta da ansefalopatinin olmadığı bildirildi. MRG'de midbrain, periakvaduktal gri cevher, üst servikal bölgede lezyonlar yanında ve menengial reaksiyonun olduğunu bildirdi. Migren için düşünülen anatomik lokalizasyonların inflamatuvar olaydan etkilendiği, meningeal ödem ve inflamasyonun, trigeminal nöronlarda nosiseptif nöronları aktive edebileceği öne sürüldü. Bu nöronlar sinaptik olarak dural ya da diğer meningeal afferentler ile aktive edilebilir veya lokal inhibitör internöronlar ve PAG'den köken alan desendan inhibisyonla modüle edilebilir. Üst servikal bölgede lezyon bulunmasının baş ağrısı için patogenetik bir mekanizma olabileceği, çocuklarda beyin sapı tutuluşunun daha sık oluşu nedeniyle geniş, konfluent beyaz cevher lezyonlarının ağrı sisteminin kritik yapılarını etkileyebileceği öne sürüldü. Ayrıca stres ve anksiyete MS'de artmış migren frekansı için bir başka açıklamadır.



MS'de 13. alt grup içerisinde yer alan kraniyal sinirlerin inflamasyonu ve demiyelinizasyona bağlı ağrılar görülebilir.

MS'de ayrıca kraniyal sinirlerin inflamasyon ve demiyelinizasyonuna bağlı ağrılar görülür. Bu tablolar IHS-2018 sınıflamasında 13. alt grupta, kraniyal sinirlerin ağırlı nöropatileri ve diğer yüz ağrıları başlığı altında toplanmıştır. Bu klasifikasyonda 13.1.1.2.1'de MS'e bağlı ağırlı trigeminal nöropati, 13.6 da unilateral veya bilateral, vizyonda azalma ile başlayan, retro-orbital, orbital, frontal ve/veya temporalde yerleşen, göz hareketleri ile artan ağırlı optik nevrit ve 13.13.1'de MS'e bağlı santral nöropatik ağrı yer almaktadır.

Tedavi

MS'de basamak tedavileri yerini bireye özgü tedavi seçeneklerine bırakmaktadır. Günümüzde MS tedavisinde, 10'dan fazla (IFN-beta, glatiramer asetat, teriflunomid, dimetil fumarat, fingolimod, kladribin, natalizumab, alemtuzumab, okrelizumab) immünomodülatör kullanımdadır. Tedavi başarısızlığında mitoxantron ve siklofosamid gibi immünosüpresifler kullanılabilir.

Akut dissemine ensefalomyelitte baş ağrısı

Sıklıkla çocuklarda ve genç erişkinlerde aşılama ya da viral enfeksiyonu izleyerek ilk 1-3. haftada, ensefalopati ve fokal nörolojik defisitlerle ortaya çıkan beyaz cevherin inflamatuvar, demiyelinizan hastalığıdır. Baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç bulanıklığı, konfüzyon, konvülsyon görülür. Baş ağrısı hastalık



ADEM'de baş ağrısı hastalıkla birlikte %45-59 oranlarında görülmektedir.

başlangıcında %45-58 hastada bildirilir ve genellikle şiddetlidir. Hastaların %25'inde 5 yıl içinde MS gelişmekle birlikte akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) genellikle iyi bir prognoza sahiptir. Ender olarak orta yaşlı bireylerde de bildirilmiştir.

Nöromiyelitis optika spektrum hastalıklarında başağrısı

Tanım

Nöromiyelitis optika (NMO); seçici olarak optik sinir ve medulla spinalisi etkileyen, sıklıkla alevlenmelerle seyreden SSS'nin otoimmün hastalıklarından biridir.

Klinik

MS'e göre daha destrüktif, kalıcı hasarlarla giden, yüksek servikal spinal etkilenmelerde ölüme neden olabilen bir tablodur. Uzun yıllar MS'in bir varyantı olarak kabul edilmesine karşın MS'den farklı bir hastalıktır. 2015'de yeni tanı kriterleri belirlenmiş 6 temel klinik özellik tanımlanmıştır. Optik nörit ve akut miyelit yanında area postrema sendromu, akut beyin sapı sendromu, tipik diensefalik lezyonlarla birlikte semptomatik narkolepsi veya akut diensefalik klinik sendrom ve tipik beyin lezyonları ile birlikte semptomatik serebral sendrom temel klinik özellikler içine alınmıştır.

Fizyopatoloji

NMO spektrum hastalıkları, aquaporin-4 ve MOG proteinine karşı oluşan antikorlar ile ortaya çıkan, MS'den gerek patogeneze gerek radyolojik ve immünolojik bulgular gerekse tedavi ilkeleri ile açısından farklı geniş bir hastalık spektrumudur.

NMO'da, servikojenik başağrısı, trigeminal-otonomik sefalalji benzeri başağrıları ilk klinik yakınma olarak bildirilmiştir. MRG'de medullar lezyonu olan hastalarda başağrısı sıktır. NMO ender de olsa hidrosefali ile eşlik eder. Bu olgularda şanti gerektirecek şiddette, sürekli başağrıları vardır. PRESS saptanan NMO olgularında yine başağrısı ciddi bir yakınmadır. Akut başlangıçlı şiddetli oksipital nevralji yüksek servikal lezyonu olan 3 NMO'lu hastada sekonder başağrısı nedeni olarak bildirilmiştir.

Tedavi

NMO spektrum hastalıklarında (NMOSH) tedavi MS'den tamamen farklıdır ve B hücreye yönelik tedaviler (rituximab), immünoşüpressifler (AZA, mitoxantron, mikofenolatmofetil) kullanılmaktadır. Kompleman C5 komponentine karşı (eculizumab), interlökin-6R'e yönelik monoklonal antikorlar (tocilizumab),

granulositlerdeki CD19 yüzey molekülü ve tümör nekroz faktör-alfaya yönelik tedaviler gündemdedir.

Tumefaktif multipl skleroz

Tek ya da çoğul 2 cm den büyük demiyelinizan lezyonlarla karakterize, tümör benzeri görünümüne sahip MS'in nadir bir varyantıdır. Tumefaktif MS radyolojik bir tanımlamadır. ADEM'de MS'de, NMOSH'nda büyük demiyelinizan lezyonlar saptanabilir.



Tumefaktif MS'de başağrısı nonspesifiktir.

Klinik

Başağrısı, bulantı, kusma, konfüzyon, kognitif değişiklikler, konuşma bozuklukları, hemiparezi ile ortaya çıkabilir. Başağrısı nonspesifiktir, ancak tablonun ana yakınmalarından biri olabilir. Beyin tümörleri, lenfoma, HIV, SLE, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, NMO, tacrolimus ve fingolimod kullanımı ardı gelişen bu büyük inflamatuvar inflamatuvar demiyelinizan hastalığın tanısı büyük bir titizliği gerektirir. Hastaların bir kısmı zaman içinde RRMS ya da PPMS'e evrilir.

Fizyopatoloji

Net olarak bilinmemektedir.

Tedavi

Kortikosteroid, plazmaferez, mitoxantron ve rituximab önerilmektedir.

Gerek MS gerek ADEM gerek tumefaktif MS ve gerekse NMO da altta yatan patolojik sürece yönelik tedavi yanında ve başağrısının tipine göre başağrısı tedavisindeki genel kurallar uygulanır.



Primer hastalıkla birlikte başağrısının tipi ve özellikleri dikkate alınarak tedavi programı düzenlenebilir.

Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;381-211.
2. Cavestro C, Ferrero M. Migraine in Systemic Autoimmune Diseases. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2018;13;18:124-134.
3. Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis-a quiet revolution. Nat Rev Neurol 2015;11:134-142.
4. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. Cell J 2017;19:1-10.
5. McAlpine D, Compston N. Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. Q J Med 1952;21:135-167.
6. Kister I, Caminero AB, Monteith TS, Soliman A, Bacon TE, Bacon JH, et al. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. J Headache Pain 2010;11:417-425.
7. D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, Usai S, Mascoli N, Milanese C, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. Cephalalgia 2004;24:980-984.

8. Okuda DT1, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72:800-805. doi: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a. Epub 2008 Dec 10.
9. Siva A, Saip S, Altintas A, Jacob A, Keegan BM, Kantarci OH. Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease. *Mult Scler* 2009;15:918-927.
10. Villani V1, Prosperini L, De Giglio L, Pozzilli C, Salvetti M, Sette G. The impact of interferon Beta and natalizumab on comorbid migraine in multiple sclerosis. *Headache* 2012;52:1130-1135. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02146.x. Epub 2012 Apr 5.
11. Pollmann W, Erasmus LP, Feneberg W, Then Bergh F, Straube A. Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. *Neurology* 2002;59:636-639.
12. Martinelli Boneschi F, Colombo B, Annovazzi P, Martinelli V, Bernasconi L, Solaro C, et al. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:514-521.
13. Putzki N1, Pfriem A, Limmroth V, Yaldizli O, Tettenborn B, Diener HC, et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009;16:262-267.
14. Kister I, Munger KL, Herbert J, Ascherio A. Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the nurses' health study ii. *Mult Scler* 2012;18:90-97. doi: 10.1177/1352458511416487. Epub 2011 Aug 3.
15. D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, Usai S, Mascoli N, Milanese C, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia* 2004;24:980-984.
16. La Mantia L. Headache and multiple sclerosis: Clinical and therapeutic correlations. *Neurol Sci* 2009;30:Suppl 1:S23-26.
17. Pakpoor J, Handel AE, Giovannoni G, Dobson R, Ramagopalan SV. Meta-analysis of the relationship between multiple sclerosis and migraine. *PLOS One* 2012;7:e45295.
18. Applebee A. The clinical overlap of multiple sclerosis and headache. *Headache* 2012;52:111-116.
19. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: An update. *Neurol Sci* 2001;22:117-139.
20. Sahai-Srivastava S, Wang SL, Uğurlu C, Amezcua L. Headaches in multiple sclerosis: Cross-sectional study of a multiethnic population. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2016;143:71-75.
21. Moisset X, Ouchchane L, Guy N, Bayle DJ, Dallel R, Clavelou P. Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: comorbid conditions in patients with multiple sclerosis. *Pain* 2013;154:2691-2699.
22. Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, Dolfini P, Bosco A, Bratina A, et al. Risk factors of multiple sclerosis: A case-control study. *Neurol Sci* 2003;24:242-247.
23. Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, Liberto A, Castiglione A, Laia P, et al. Headache and multiple sclerosis: A population-based case-control study in catania, sicily. *Cephalalgia* 2008;28:1163-1169.
24. Merkler D, Klinker F, Jürgens T, Glaser R, Paulus W, Brinkmann BG, et al. Propagation of spreading depression inversely correlates with cortical myelin content. *Ann Neurol* 2009;66:355-365. doi: 10.1002/ana.21746.
25. Lin GY, Wang CW, Chiang TT, Peng GS, Yang FC. Multiple sclerosis presenting initially with a worsening of migraine symptoms. *J Headache Pain* 2013;14:70. doi: 10.1186/1129-2377-14-70.

26. Haas DC, Kent PF, Friedman DI. Headache caused by a single Lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area. *Headache* 1993;33:452–455.
27. Knight YE, Goadsby PJ. Periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine. *Neuroscience* 2001;106:793–800.
28. Tortorella P, Rocca MA, Colombo B, Annovazzi P, Comi G, Filippi M. Assessment of MRI abnormalities of the brainstem from patients with migraine and multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006;244:137–141. Epub 2006 Mar 13.
29. Mariotti P, Nociti V, Cianfoni A, Stefanini C, De Rose P, Martinelli D, et al. Migraine-Like Headache and Status Migrainosus as Attacks of Multiple Sclerosis in a Child. *Pediatrics* 2010;126:459–464.
30. Husain F, Pardo G, Rabadi M. Headache and Its Management in Patients With Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2018;24:10–13.
31. Anlar, B, Basaran, C, Kose, G, Guven, A, Haspolat S, Yakut A, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis. *Neuropediatrics* 2003;34:194–199
32. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders *Neurology* 2015;14;85:177–189.
33. Clardy SL, Lucchinetti CF, Krecke KN, Lennon VA, O'Toole O, Weinshenker BG, et al. Hydrocephalus in neuromyelitis optica. *Neurology* 2014;82:1841–1843.
34. Masters- Israilov A, Robbins MS. Headache in Neuromyelitis Optica. *Current Pain and Headache Reports* 2017;21:20DOI: 10.1007/s11916-017-0620-1.
35. Igel C, Garretto D, Robbins MS, Swerdlow M, Judge N, Dayal A. Neuromyelitis Optica in Pregnancy Complicated by Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Eclampsia and Fetal Death. *J Clin Med Res* 2015;7:193–195 .
36. Hayashi Y, Koumura A, Yamada M, Kimura A, Shibata T, Inuzuka T. Acute-Onset Severe Occipital Neuralgia Associated With High Cervical Lesion in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Headache* 2017;57:1145–1151.
37. Abdoli M, Freedman MS. Neuro-oncology dilemma: Tumour or tumefactive demyelinating lesion. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:555–566. doi: 10.1016/j.msard.2015.07.013. Epub 2015 Jul 29.

SIK GÖRÜLEN SEKONDER BAŞAĞRILARI

OTOİMMUN VAŞKÜLİTİK SENDROMLARA
BAĞLI BAŞAĞRISI

Egemen İdman*

Tanım

Vaskülitler kan damarlarının inflamasyonu ve nekrozu ile giden heterojen bir hastalık grubudur. Sistemik ve lokalize inflamasyon, iskemi ve doku destrüksiyonu ile sonuçlanır. Santral sinir sisteminin (SSS) primer vaskülitleri ve sistemik vaskülitik sendromlarla eşlik eden sekonder vaskülitler [antifosfolipid sendrom (APS), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve ilişkili hastalıklar, romatoid artrit, Sjögren sendrom] ve Behçet hastalığında başağrısı SSS tutulumunun en sık rastlanan semptomudur. Her ne değin nonspesifik ve sıklıkla tanısız değere sahip değilse de SSS tutulumunun ilk belirtisi olabilir. Erken, hızlı tanı ve tedavi yalnızca başağrısını kontrol altına almakla kalmaz aynı zamanda SSS komplikasyonlarını engeller. Semptomlar inflamatuvar süreçten etkilenen damar sistemi ile ilişkilidir.

Vaskülitik sendromlar ICHD-3 sınıflamasında 6.4 arterite bağlı başağrılar olarak sınıflandırılmıştır.

Servikal, kraniyal ve/veya beyin arterlerinin inflamasyonunun neden olduğu başağrılar.

Tanı kriterleri

- A. C kriterlerini karşılayan her hangi bir yeni gelişen başağrısı
- B. Arterit tanısı
- C. Aşağıdakilerin her biri ya da her ikisi nedenselliğin kanıtını gösterir
 - 1. Başağrısı arteritisin başlangıcının diğer semptomları ve/veya klinik belirtileri ile yakın zamansal ilişkide gelişmiş olmalı veya arterit tanısına yol açmalı
 - 2. Aşağıdakilerin her biri veya her 2'si olmalı
 - a. Arteritin kötüleşmesi ile paralel başağrısı kötüleşmesi

* Prof. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (Emekli Öğretim Üyesi)

b. Arteritin iyileşmesi ile paralel başağrısı iyileşmesi

D. ICHD-3'teki diğer tanılarla daha iyi bir açıklamanın olmaması

6.4.1 Giant cell arteritis (GCA) ya da temporal arterite bağlı başağrıları bir başka bölümde ayrıntılı olarak sunulmuştur.

6.4.2 SSS'nin primer angiitisine bağlı başağrıları (izole SSS angiitisi veya granülomatöz SSS angiitisi)

Primer SSS anjiitisi nadir görülen bir tablodur ve beyin, spinal kord ve meninkslerin damarlarını etkileyen bir vaskülitir. Yıllık insidans 2,4/100,000'dir. Klinik bulguların spesifik olmayışı nedeniyle tanı güçtür ve birçok tabloyu taklit edebilir. Kalıcı dizabilite ve iyi olmayan prognoza sahiptir. Patogenezi kesin bilinmemektedir. Acil ve doğru tanı, irreversibl beyin hasarını önlemede esastır. İlerleyici ve açıklanamayan nörolojik defisit, anormal beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları hastalığın tipik özellikleridir. Beyin biyopsisi altın standart olma değerini korumaktadır. Klinik, radyolojik ve anjiyografik bulgular geniş bir ayırıcı tanının çözümlenmesinde önemlidir. Reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu akut başlangıçlı, yineleyen başağrılarına neden olan, nörolojik defisitlerle eşlik edebilen, SSS damar yapısının reversibl vazokonstriksiyonu sonucu oluşan ve SSS'nin primer vaskülitlerini taklit eden bir tablodur. Vaskülitlerin yaşamı tehdit eden özelliklerine karşın tanı ve tedavisinde uzlaşma yoktur. Otuz yıllık bir dönemi kapsayan Mayo kohortuna kayıtlı 153 hastanın 105'i anjiyografi, 58'i biyopsi ile tanı almıştır. Kognitif bozukluk, BOS da protein artışı, serebral infarkt, manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) çok sıklıkla leptomenigeal gadolinium tutulumu görülen olgularda tanı biyopsiye dayalıdır. Hasta grupları arasındaki farklılık etkilenen damar çapı ile ilişkilidir. Her ne değin tek başına ya da siklofosamid ile kombine şekilde prednizolona iyi yanıt verilerse (%80-85) de mortalite yüksektir. 1/4 olguda relaps gözlenmektedir. Tek başına kortizon kullanımı ya da geniş damar tutulumu sık relapsla eşlik eder. İleri yaş, serebral infarkt, anjiyografik olarak geniş damar tutuluğu olduğunda mortalite ve morbidite yüksektir. Erken tanı ve tedavi kötü prognozu düzeltmektedir.

6.4.2 SSS'nin primer angiitisine bağlı başağrısı kriterleri

Tanım

SSS'nin primer angiitisinin neden olduğu semptomatik başağrısı

Baş ağrısı bu hastalıkların dominant semptomudur ve spesifik özelliği yoktur.

Tanı kriterleri

A. Herhangi bir yeni başlangıçlı başağrısı kriterini tam karşılayan başağrıları

- B. SSS'nin primer angiitisi tanısı
- C. Aşağıdakilerin her biri ya da her ikisi nedenselliğin kanıtını gösterir
1. Başağrısı arteritinin başlangıcının diğer semptomları ve/veya klinik belirtileri ile yakın zamansal ilişkide gelişmiş olmalı veya arterit tanısına yol açmalı
 2. Aşağıdakilerin her biri veya her 2'si olmalı
 - a. Arteritin kötüleşmesi ile paralel başağrısı kötüleşmesi
 - b. Başağrısının steroid ve/veya immünosüpresif tedavi ile primer SSS angiitisinin iyileşmesi ile paralel iyileşmesi
- D. ICHD-3 deki diğer tanımlarla açıklanamaması ve SSS enfeksiyonu, SSS neoplazisi ve reverzibl serebral vazokonstriksiyon sendromunun uygun araştırmalarla dışlanması

Yorum

Başağrısı SSS'nin gerek primer gerekse sekonder angiitisinde dominant semptomdur. Anjiyografik ya da histolojik olarak tanı konmuş olguların %50-80'inde bulunur. Bununla birlikte spesifik özellikleri yoktur. Fokal defisit, nöbet, kognitif değişiklikler, bilinç bozuklukları olsa bile çok az tanı değerine sahiptir. Başağrısının yokluğu ve BOS'ta pleositoz saptanmaması SSS angiitisi tanısından uzaklaştırır.

6.4.2'de sınıflanan SSS'nin primer angiitisine bağlı başağrıların patogenezi multifaktoriyeldir [inflamasyon, strok, (hemorajik, iskemik), intrakraniyal basınç artışı, ve/veya subaraknoid kanama]. Tedavi etkinliği "Giant cell arteritis"ten azdır. Histolojik olarak kanıtlanmış primer SSS angiitisi, ciddi bir tablodur ve sık olarak letal bir durumdur.

6.4.3 SSS'nin sekonder angiitisine bağlı başağrıları

Sistemik otoimmün vaskülitlerle birlikte görülen SSS vaskülitik sendromlarının başında APS ve Behçet hastalığı yer alır.

APS ve başağrısı

Tanım

APS venöz ve /veya arteriyel tromboz, multipl fetal kayıplar ve antifosfolipid antikorlar (aPL) ile karakterize sıklıkla kadınlarda görülen bir tablodur.

Klinik

Primer, sekonder ve katastrofik APS olmak üzere 3 grup altında sınıflanır. Sekonder APS diğer otoimmün olaylar, viral, bakteriyel ve protozoal enfeksiyonlar

ve malignite ile eşlik eder. Yaklaşık %50 olguda SLE vardır. SLE ile eşlik eden APS klinik özellikleri ve tedavisi primer APS ile benzerdir. Katastrofik APS, birkaç hafta içinde çoklu organ enfarktüsü ile ölümlü sonuçlanan bir tablodur. APS'nin 1998'de Sappora'da belirlenen kriterleri 2006'da Sydney'de güncellenmiştir.

Fizyopatoloji

Patogenetik mekanizmalar kesin bilinmemekle birlikte hemostatik reaksiyon, endotel hücre aktivasyonu ve kompleman aktivasyonu söz konusudur. İnsidansı 5/yıl/100,000, prevalansı 40-50/100,000'dir. Strokların %13'ünde, miyokard infarktüslerinin %11'inde, derin ven trombozlarının %9'unda ve gebelik morbiditelerinin %6'sında saptanır. Tanı için en az 1 klinik (vasküler tromboz veya gebelik morbiditesi) ve 1 laboratuvar bulgu (antikardiolipin antikor, lupus antikoagulan veya anti- β 2-glycoprotein I antikor) gereklidir. APS tek başına veya diğer OİH'yle birlikte olabilir. Yalnızca iskemik strok gerçek sınıflama kriteri olarak kabul edilmektedir.



aPL de migren özellikle sık görülmektedir. Başağrısı SLE'li hastaların 30-65 gibi büyük bir oranında görülmektedir.

Baş ağrısı, özellikle migren, sık bildirilen bir yakınmadır ve aPL ile ilişkili bir durum olarak tanımlanmıştır. Migrenin APS kriterlerine konulması tartışılmaktadır. 1970'den bu yana SLE ve primer baş ağrıları arasındaki ilişkiye dikkat çekilmektedir. Baş ağrısı, SLE'li hastaların %30-65'inde oluşur. SLE'de baş ağrısı ayrı bir antite midir, farklı patogenetik mekanizmalar var mıdır ya da baş ağrısı depresyon ve anksiyete ile ilişkili midir sorularına net yanıtlar bulunamamıştır. Uluslararası Baş ağrısı Derneği kriterleri kullanıldığında SLE'lilerin %57,1'i baş ağrısı tanımlar (%31,7 migren, %23,5 gerilim BA). "Lupus baş ağrısı" kavramı için yeterli kanıt yoktur. SLE ve RA'lı olgularda sıklıkla görülen auralı migren, aPL pozitivitesi ile eşlik eder. RP'nin ardıl gelişimi, migren olasılığını 2,5 kat artırır. Serebral vazospazm, aPL pozitif periferik vazospazmlı olgularda çok yaygındır.

Tedavi

aPL pozitif migren olgularında atak şiddet ve sıklığının azalmasında kortikosteroid kullanımı yararlıdır. aPL veya anti- β 2GPI antikorlarının migrenli APS olgularında atakta saptanması bu antikorların patogenetik önemine işaret etmektedir. Hem migren hem de aPL otoimmün hastalıklarda sık raslanan bir durum olsa da bu eşliği gösteren hastalarda iskemik strok oluşması spesifik olarak riskli bir sub-grubun tanımlanmasını gerekli kılar. Baş ağrısı bu durumda bir belirteç olabilir. Migren APS'li hastada yaşam kalitesini düşüren bir durumdur. ASA ve heparin ya da oral antikoagulan kullanımı konusunda bir uzlaşma mevcuttur.

Trombotik ve platelet disfonksiyon varsayımı baş ağrısı gelişiminde aPL'nin patogenetik rolünü düşündürmektedir. Bununla birlikte, migreni olan primer veya sekonder APS'li hastalarda aPL yüksek düzeyde saptanmakla birlikte çok az çalışmada istatistik anlamlılığa ulaşmıştır.

Serebral infarkta ait belirti ve bulgulara sahip olmayan olguların çok azında MRG'de patoloji saptanır. "Digital subtraction angiography" küçük damar okluzyonlarını belirlemede bilgisayarlı tomografi, MRG ve serebral anjiyografiden üstündür.

Behçet hastalığı ve başağrısı

Tanım

Oral aftöz ulserasyonlar, genital ulserasyonlar, oküler lezyonlar ve sistemik tutuluş bulgular ile karakterize nadir sistemik multisistemik bir vaskülitir. Tarihsel tanımı içinde İpek Yolu uğraklarında, Doğu Asya'dan Akdeniz'e uzanan çizgide "Eurasian Topluluğu"nda görülen bir hastalıktır.

Klinik tablo

Sporadik ve erken başlangıçlı, yineleyen febril, abdominal semptomatolojili familial olgular bildirilmiştir. Histolojik olarak hem arteriyel hem de venöz sistemi ve her türlü genişlikteki damarları etkiler. Vasküler tutuluş erkeklerde sık ve şiddetlidir. Derin ven trombozları veya serebral venöz tromboz ilk klinik gösteri şeklinde karşımıza çıkabilir. Pulmoner arter trombozu, SSS tutuluşu nedeni ile fatal seyredebilir. SSS tutuluşu olguların %5-30'unda görülür. Üç farklı paternde nöro-Behçet bildirilmiştir:

1. Parenkimal tutulum (beyin sapı sendromu, diffüz psödobulber form ve strok benzeri tablolar)
2. Papilödemli intrakraniyal hipertansiyon (%27,5)
3. Menenjit benzeri tablolar (%7,5). Nöro-Behçet olgularının %22-50'sinde başağrısı vardır ve en yaygın başlangıç semptomudur

Yer kaplayan oluşum düşündüren, MRG'de kontrast tutulumu olan psödotümöral form nöro-Behçet oldukça nadirdir, başağrısı sık ve şiddetlidir ve mortalitesi yüksektir. BOS'de lenfosit egemenliği gösteren hücre ve protein artışı saptanır. BOS basıncı normaldir.

Nöro-Behçet bazen multipl sklerozu taklit edebilir. Nöro-Behçet'te başağrısı multipl sklerozdan sıktır. Behçet hastalığı tanı kriterleri 1990'da belirlenmiştir. Tanı patognomonik klinik bulgulara dayanır ve patognomonik laboratuvar bulguları yoktur.

Fizyopatoloji

Nedeni bilinmemekle birlikte genetik olarak yatkın bir bireyde (HLA-B5 ve B51 ile eşlik) infeksiyöz herpes simpleks virüs-1 ve streptokoklar veya çevresel



Nöro-Behçet olgularının en yaygın semptomu başağrısıdır.

faktörlerin tetiklediği, relapsing remitting seyirli, kronik, otoinflamatuvar bir hastalıktır. T hücre homeostazında perturbasyon, özellikle TH1 ve TH17 klonal genişleme ve TREG'lerin azalmış regülatör fonksiyonları patogeneizde en güncel varsayımlardandır.

Tedavi

Nöro-Behçet tedavisinde kortikosteroid ve kombine kullanılan methotrexat gibi immünosüpresif ilaçlar, kolşisin, tümör nekroz faktör -bloke eden ajanlar (infliksimab, etanercept, ve adalimumab) ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.

6.4.3 SSS'nin sekonder angiiitisine bağlı başağrısı kriterleri

Tanım

SSS'nin sekonder angiiitisinin neden olduğu semptomatik başağrısı

Başağrısı tablonun egemen semptomudur ancak spesifitesi yoktur.

Tanı kriterleri

- A. C kriterlerinin tümünü karşılayan herhangi bir yeni başlayan başağrısı
- B. SSS sekonder angiiitisi tanısı konmuş olmalı (sistemik angiiitis varlığında angiiitis)
- C. Aşağıdakilerin her biri ya da her ikisi nedenselliğin kanıtını gösterir
 - 1. Başağrısı, sistemik vaskülitin başlangıç klinik belirtileri ve/veya diğer semptomları ile yakın zamansal ilişkilidir
 - 2. Aşağıdakilerin her biri ya da her 2'si olmalı
 - a. Başağrısı sistemik angiiitisin kötüleşmesi ile paralel anlamlı biçimde kötüleşir
 - b. Başağrısı steroid ve/ya da immünosüpresif kullanımı ardından sistemik angiiisteki düzelme ile paralel anlamlı düzelir.
- D. Diğer ICHD-3 tanıları ile açıklanamaz.

Yorum

Başağrısı primer ya da sekonder angiiitislerde egemen bir tablodur ancak spesifitesi yoktur. Uygun tanı yöntemleri kullanıldığında (anjyografi, biyopsi) hastaların %50-80'inde vardır. Bununla birlikte spesifik özellikleri yoktur. Fokal defisit, nöbet, kognitif değişiklikler, bilinç bozuklukları olsa bile çok az tanı değerine sahiptir. Bununla birlikte başağrısı ve BOS'de pleositozun yokluğu angiiitis tanısından uzaklaştırır. İki önemli güçlük vardır:

1. Angiitise neden olan birçok durumdan birine sahip bilinen bir hastada SSS angiiitisi tanısı



Primer hastalığa yönelik tedavi ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

2. SSS angiitisi olan bir hastada altta yatan durumlara ait bulgular (inflamatuvar, infeksiyöz, malign, toksik).

6.4.3'de sınıflanan SSS'nin sekonder angiitisine bağlı başağrılarının patogenezi multifaktöriyeldir [inflamasyon, strok, (hemorajik, iskemik), intrakraniyal basınç artışı ve/veya subaraknoid kanama].

Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalgia 2018, Vol. 38(1) 1–211.
2. Greco A , DeVirgilio A, Ralli M. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. Autoimmunity Reviews 2018;17:567–575.
3. International Study Group for Behçet's Disease (1990) Criteria for diagnosis of Behçet' Disease. Lancet 1990;335:1078–1080.
4. Seyahi E. Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2016;30:279–295.
5. Matsuo K, Yamada K, Nakajima K ve ark. Neuro-Behçet disease mimicking brain tumor. AJNR Am J Neuroradiol 2005;26:650–53.
6. Borhani Haghighi A, Sarhadi S, Farhangiz S. MRI findings of neuro-Behcet's disease. Clin Rheumatol 2011;30:765–70.
7. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B ve ark. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213225>.
8. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. J Autoimmun 2014;48–49:149–152.
9. Wan C, Su H-A. Closer Look at Angiitis of the central nervous system. Neurosciences (Riyadh) 2017;22:247–254.
10. Salvarani C, Brown RD, Christianson TJ ve ark. Adult primary central nervous system vasculitis treatment and course: analysis of one hundred sixty-three patients. Arthritis Rheumatol 2015;67:1637–1645.
11. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. J Autoimmun 2014;48–49:20–25.
12. Tănăsescu R, Nicolau A, Caraiola S ve ark. Antiphospholipid antibodies and migraine: a retrospective study of 428 patients with inflammatory connective tissue diseases. Rom J Intern Med 2007;45:355–363.
13. Noureldine MHA, Haydar AA, Berjawi A ve ark. Antiphospholipid syndrome (APS) revisited: Would migraine headaches be included in future classification criteria? Immunol Res 2017;65:230–241.
14. Islam MA, Alam F, Gan SH ve ark. Coexistence of antiphospholipid antibodies and cephalalgia. Autoimmun Rev 2017;16:512–522.
15. Miyakis S et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295–306.

SERVİKOJENİK BAŞAĞRILARI

Ömer Karadaş*, Hakan Levent Gül**

Tanım ve klinik



Tek taraflı ve taraf değiştirmeyen, mekanik manevralarla tetiklenebilen net bir süresi olmayan baş arkasına lokalize ağrılardır.

1983 yılında Sjaastad, 1. Uluslararası Başağrısı Kongresi'nde "servikojenik başağrısı" isimlendirmesini kullanmış, 1987 yılında Servikojenik Başağrısı Uluslararası Çalışma Grubu kurulmuş, 1990 yılında servikojenik başağrısı diagnostik tanı kriterleri yayınlanmış, 2004 yılı Uluslararası Başağrısı Derneği sınıflamasında servikojenik başağrısı yerini almıştır. 2018 yılında ICHC-3 ile tanı kriterleri netleştirilmiştir.

Servikojenik başağrısı erişkin yaşlarda gözlenen, tek taraflı ve taraf değiştirmeyen, baş arka kısmı ve boyundan, kulak üzerine ve zigomatik bölgeye yayılan, mekanik olarak manevralar ile tetiklenebilen ve manevradan saniyeler -30 dk. sonra başlayıp, birkaç günden, haftalara dek süren sıkıştırıcı (zaman zaman zonklayıcı) ağrılar ile karakterizedir. Eşlik eden bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gözlenebilir ancak sık değildir. Hareket kısıtlılığı yapabilir. Fleksiyon-rotasyon testi (baş fleksiyonda iken rotasyon hareketinde kısıtlılık olması) C1-2 seviyeleri ile ilintili servikojenik başağrısı tanısında %91 sensitivitesi ve %90 spesifitesi ile kullanılabilir.



Tanı açısından mutlaka servikal görüntüleme önerilmektedir.

Tanı kriterlerini dolduran hastalarda servikal MR görüntüleme etiyojolojiyi açıklayabilecek bulgu olmayabilir ancak servikal bölgedeki inflamasyon, ödem, disk lezyonları, yer kaplayan lezyonlar gibi durumları göstermek açısından servikal görüntüleme önerilmektedir. Ayrıca servikojenik başağrılı hastalarda yapılan blink refleksi çalışmalarında R2 amplitüd düşüklüğü ve ağırlı tarafta R1 kısalması saptanmış ve bu durumun; etkilenen kaudal trigeminal nükleus nöronlarından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Boyun ve kafa arkasında yer alan sinir, ganglion, sinir kökü, unkovertebral eklem, disk, periost, kemik, kas-ligament, venöz yapılar ağrı patolojisinde kaynak olarak gösterilmekte olup, ağrı hem üst, hem orta, hem de alt servikal

* Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

** Doç. Dr. Gedik Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi

patolojilerden kaynaklanabilmektedir. Travma [whiplash (kamçı yaralanması)], ileri yaşlardaki dejeneratif değişiklikler, uygunsuz baş-boyun pozisyonları (uzun süreli dış tedavileri ve uygunsuz pozisyonda entübasyon) ağrıları tetikleyebilir.

Servikojenik başağrısı prevalans ve insidansı toplumlara göre değişmektedir. Yapılan çalışmalarda prevalansının %0,4-2,5 olduğu belirtilmiş ve kronik başağrısı olanlarda ise %15-20 arasında olduğu belirtilmektedir. Hasta yaş ve cinsiyeti değerlendirildiğinde ortalama görülme yaşı 42,9 olup kadın erkek oranı 4/1 olarak saptanmıştır. Ancak bu oranın son çalışmalarda erkek lehine arttığı bildirilmiştir.



Kronik ağrılar içerisinde %0,4-2,5 arasında değişmektedir.

Patofizyoloji

C1 spinal siniri (suboksipital sinir), dorsal kök ve duyusal ganglionu ile suboksipital üçgenin, atlantookspital eklemin duyusunu almaktadır. C2 spinal sinir ve dorsal kök ganglionu ise, üst spinal kanalın, posterior kraniyal fossa durasının, prevertebral, sternokleidomastoid, trapez, semispinalis, splenius kaslarının, median ve lateral atlantoaksiyal eklemlerin duyularını alır. Zigapofizyal eklem ve komşu alanların duyusunu C2 ve C3 spinal sinirleri birlikte sağlarlar. Üçüncü oksipital sinir (C3 dorsal ramusu) C2-3 zigapofizyal eklemi innerve eder ve C2-3 zigapofizyal eklemdaki ağrı oksipital, frontotemporal, periorbital bölgelere yayılır ve "3. oksipital sinir başağrısı" olarak isimlendirilir. C1-C3 spinal sinirlerden köken alan sinovertebral sinirler, atlantoaksiyal ligament ve spinal kanalın dura materinin duyusunu alır. Büyük oksipital sinir (GON) başın posterior medial bölümünün duyusunu alır ve C2 spinal dorsal dallarından kaynaklanır. Küçük oksipital sinir (LON) ve büyük auriküler sinir (GAN) ise başın posterior lateral bölümünün duyusunu alır ve C2-3 spinal ventral dallarından kaynaklanır. GON ve LON arasında ve tentoriyel sinirler C2 ile trigeminal sinir arasında anastomozlar mevcuttur. Bu anastomozlar omuz, boyun ve kafatası kasları arasındaki bağlantı ve devamlılığı sağlar ve boyun kaslarındaki spazm ve ağrı, miyojenik başağrısına sebep olabilir.

C1'den C7'ye kadar olan dorsal kökler, C7'ye kadarki intervertebral diskler, C2-3'den C6-7'ye kadar olan zigapofizyal eklemler, GON ve LON dışında üçüncü oksipital sinir patofizyolojide yer alan diğer anatomik yapılardır.

Ancak C1-C3 seviyesinde yer alan, servikal ve trigeminal alanlardan gelen nosiseptif ikinci nöronlar ile konverjansı bulunan "trigeminoservikal nükleus" patofizyolojide temel rolü üstlenmektedir ve trigeminoservikal nükleus ile ilişkili tüm yapılar servikojenik başağrısı kaynağı olabilirler. Trigeminal sinir (trigeminal nükleus kaudalis) duyusal liflerinin olduğu inen trakt ile üst servikal kord arasında fonksiyonel bağlantılar mevcuttur ve bu bağlantılar; ağrı sinyalinin boyun ve trigeminal sinirin baş ve yüzdeki trigeminal duyusal reseptif alanlarına

aktarılır. C2-3 zigapofizyel eklem tutulumu en sık (%70) servikojenik başağrısı sebebidir ve boyun hasar veya yaralanması ile ilişkisi yüksektir. Atlantoaksiyel eklem tutulumu ise muhtemel 2. en sık servikojenik başağrısı sebebidir.

Servikojenik başağrısı; hem kas-iskelet yapılarından kaynaklanan nosiseptif ağrı, hem duyu sinirlerinden ve servikal köklerden kaynaklanan nöropatik ağrı, hem de yansıyan ağrı durumlarını içeren kompleks bir patofizyolojiye sahiptir. Oksipital bölge ve boyunda yer alan nosiseptörler kimyasal, termal ve mekanik uyarılara cevap verirler (miyelinli A delta lifleri ile hızlı ağrı, C lifleri ile yavaş-yakıcı ağrı duyusu iletilir). Periferik sinir ve/veya sinir kökü lezyonu, sinir kökü disfonksiyonu ve sonrasında devam eden nöropatik ağrı santral sinir sisteminde sekonder sensitizasyona neden olmakta ve ağrı kronik hale gelebilmektedir.

Servikojenik başağrılı hastalarda kan nitrik oksit seviyeleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca whiplash yaralanmaları da patofizyolojide yer almaktadır.

Sınıflama

ICHD-3 2018 içerisinde servikojenik başağrısı; 11 numaralı "boyun bozukluklarına bağlanan başağrıları" sınıfında 11.2 başlık numarası ile yer almaktadır.

Tanı kriterleri

- A. C kriterlerini dolduran başağrıları
- B. Başağrısına yol açabilecek bozukluk veya lezyonun; boyun servikal spinal alanında veya yumuşak doku alanında, klinik ve/veya görüntüleme ile kanıtlanması
- C. Sebebin aşağıdakilerden en az ikisi ile kanıtlandığının gösterilmesi
 1. Aşağıdakilerden biri veya her ikisi
 - a. Başağrısının, servikal bozukluğun veya lezyonun görülmesinin başlangıcı ile ilişkili olarak ortaya çıkması
 2. Başağrısının, servikal bozukluğun veya lezyonun çözümü ile paralel olarak azalması veya ortadan kalkması
 3. Servikal hareket açıklığının azalması ve başağrısının provokatif manevralar ile belirgin şekilde kötüleşmesi
 4. Başağrısının servikal bir yapı veya yapının sinir kaynağının diagnostik blokajı ile ortadan kalkması
- D. Diğer ICHD-3 tanı kriterleri ile daha iyi karşılanmaması

Başağrısının sebebi servikal miyofasiyal ağrı olduğunda, başağrısı "2. gerilim tipi başağrısı" veya "11.2.5 servikal miyofasiyal ağrıya bağlı başağrısı" başlıkları altında sınıflandırılabilir. Üst servikal radikülopati sebebi ile ortaya çıkan başağrıları ise "11.2.4 üst servikal radikülopatiye bağlı başağrısı" başlığı altında sınıflandırılır.



ICHD-3'te 11.2 alt grubunda yer almaktadır.

Klinik özellikleri ile (tek taraflı, arkadan-öne yayılım gösteren, provokatif manevralar-hareketler-parmak basıncı ile ve baş hareketleri ile başağrısının artması) sınıflamada yer alan "1. migren" ve "2. gerilim tipi başağrısı" ile ayırt edilebilir ancak komorbidite gösterebilir.

Ayırıcı tanı

Servikojenik başağrısının ayırıcı tanısında ilk sırada yer alan migrende de başağrısı unilateral görülmekle birlikte taraf değiştirme önemli bir bulgudur. Ayrıca migren başın ön alanlarından başlar. Servikojenik başağrısında ise ağrı her zaman aynı tarafta ortaya çıkar. Boyundan ve başın arka kısımlarından başlayıp öne doğru yayılır. Ayrıca migren başağrısı, servikojenik başağrısının aksine mekanik olarak provoke edilemez. Otonomik sefaljiler ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken başağrılarındanır. Ağrı süresi bakımından en sık benzerlik gösteren hemikraniya kontünyadır. Hemikrania kontünyada ağrı frontal, oküler ve temporal bölgelerde yoğunlaşmış olup, otonomik semptomlar da eşlik eder. Ayrıca indometazine yanıt vermesi önemlidir. Servikojenik başağrısı ise boyundan başlayıp öne doğru yayılır. Bir diğer primer başağrısı olan gerilim tipi başağrısı ise iki taraflı olması ve migren gibi mekanik olarak provoke edilememesiyle ayırt edilebilir.

Karotid arter diseksiyonu da boyun ve başağrısı yapabilir. Karotid arter diseksiyonu sıklıkla travma, boyun masajı ya da bazı egzersizlerden sonra ortaya çıkar. Tek taraflı, boyun, yüz ve başta ağrıya neden olup etkilenen tarafta horner belirtisi görülebilir. Bazen tinnitusta eşlik edebilir. Semptom ve bulgular 30 güne kadar sürebilir ve beyin enfarktına neden olabilir. Tanı da servikal ekstrakraniyal arterlere yönelik doppler incelemesi, MRI veya BT anjiyografisi kullanılır.

Posterior kraniyal fossa patolojileri de ayırıcı tanıda düşünülür. Posterior fossanın dura mater ve damarları üst servikal sinirlerce innerve edilir. Oksipital bölgede herpes zoster ilişkili başağrısı servikojenik başağrısına benzer ağrıya neden olur ve döküntülerin olması ayırıcı tanıda yol gösterir. Servikal distoni de diğer distonilerden farklı olarak büyük oranda ağrı görülür. Anormal baş boyun pozisyonu ve baş tremoru ile ayırıcı tanısı yapılabilir. Retrofaringeal tendinitis tek taraflı boyun arkasında ağrı ile karakterizedir, başın arkaya doğru açılma hareketi ve yutma ile ağrı artabilir. Görüntüleme yöntemlerinde C1-C4 seviyesinde prevertebral dokuda erişkinde 7 mm'den fazla kalınlaşma ve kalsifikasyon tespit edilebilir.

C2 nevraljisi anatomik komşuluğu olan lateral atlantoaksiyal eklem patolojileri, inflamatuvar nedenler ile ortaya çıkabilir. Ayrıca meningeomlar, travma, apse, fraktür, nörinomlar, vertebral arter anomalileri başta olmak üzere vasküler patolojiler C2 nevraljisine neden olabilir. Nevraljiform tarzda Paroksizmal

ataklar vardır. Boyun dil sendromu, başı döndürmekle aynı taraflı dilde ağrı, uyuşma, istem dışı hareket duyusu olur. Başın aniden döndürülmesi lateral atlantoaksiyal eklemi posteriora doğru sublukse etmekte, eklem kapsülünü germekte buna bağlı aynı taraflı oksipital ve boynun üst tarafında ağrıya neden olmaktadır. Radyolojik incelemeler ile lateral atlantoaksiyal eklem patolojileri ve C2 spinal sinir basısı gösterilebilir.

Tedavi

Tedaviyi farmakolojik, farmakolojik olmayan ve cerrahi tedaviler olarak sıralayabiliriz.

Medikal tedavi

Tedavide basit analjezikler ve steroid yapıda olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Morfin türevleri önerilmez. Ergotamin ve triptanlar tedavide etkili değildir ve oksijen inhalasyonunun faydası yoktur. Depresyon veya anksiyetesi olan hastalarda antidepresanlar verilebilir, amitriptilin ağrı modülatuvar etkisinden dolayı kullanılabilir, duloksetin ile ilgili henüz yeterli veri yoktur. Antiepileptiklerin etkinliği ile ilgili veri olmadığını belirten çalışmalar olduğu gibi valproat, gabapentinoid preparatları, topiramat ve karbamazepin kullanımının etkili olabileceğini belirten makaleler mevcuttur.

Botulinum toksini uygulamalarının da etkinliği gösterilmemiştir. Servikal epidural ve tetik nokta steroid uygulamaları etkili olabilir. Lateral atlantoaksiyal eklem ve C2-3 zigapofizyel eklem ve/veya C3-4 zigapofizyel eklem bölgelerine yapılan anestetik enjeksiyonları ağrıyı azaltabilmektedir. GON ve LON tekrarlayıcı blokajlarının başağrılarındaki etkinliği gösterilmiştir.

Medikal olmayan tedavi

Mekanik boyun lezyonlarında egzersiz, masaj ve manipülatif uygulamaların faydalı olduğuna dair yeterli veri olmadığını bildiren çalışmalar yanında, medikal tedavi ve/veya sinir blokları ile kombine edildiğinde etkin olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Transkutanöz elektriksel sinir uyarımı tedavisi ile ağrı sıklık ve şiddeti azaltılabilmektedir.

Biofeedback, relaksasyon ve kognitif davranışçı tedavinin faydalı olduğuna dair veriler sınırlıdır.

Cerrahi

İnvaziv yöntemler olarak; GON serbestleştirme operasyonları, nörektomiler, stabilizasyon operasyonları, radyofrekans termokoagülasyon ve dorsal kolumn elektrik stimülasyonu faydalı olabilmektedir. Dirençli olgularda ve seçilmiş olgularda Smith-Robinson operasyonu (dekompresyon - stabilizasyon

operasyonu) faydalı olabilir. Birden fazla servikal spinal seviye lezyonu olan hastalarda, dorsal servikal laminoplasti operasyonu etkili olabilir.

Kaynaklar

1. İnan LE. Nörolojide yeni ufuklar baş ağrıları. 1inci baskı. Ankara. Güneş tıp kitabevleri 2011. S. 1- 394.
2. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. Headache 1990;11:725-726
3. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004;24 Suppl 1:9-160.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38:1-211
5. İnan LE. Servikojenik Baş Ağrıları. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2008;1:60-66.
6. Oqince M, Hall T, Robinson K, Blackmore AM. The diagnostic validity of the cervical flexion-rotation test in C1/C2 related cervicogenic headache. Man Ther 2007;12:256-262.
7. Coskun O, Ucler S, Karakurum B, Atasoy HT, Yildirim T, Ozkan S, et al. Magnetic resonance imaging of cervicogenic headache patients. Cephalalgia 2003;23:842-845.
8. Sand T, Moll-Nilsen B, Zwart JA. Blink reflex R2 amplitudes in cervicogenic headache, chronic tension type headache and migraine. Cephalalgia 2006;26:1186-1191.
9. Sand T, Zwart JA. The blink reflex in chronic tension-type headache, migraine and cervicogenic headache. Cephalalgia 1994;14:447-450.
10. Bovim G. Cervicogenic headache: Studies on clinical, anatomical and diferential diagnostic factors. Tapir, Trondheim, 1993
11. Sjaastad O, Fredriksen TA, Bono G, Nappi G. Cervicogenic Headache, Basic Concepts. European Headache Federation. Smith-Gordon, London, 2003.
12. Haldeman S, Dagenais S. Cervicogenic headaches: a critical review. Spine J. 2001;1:31-46. Review.
13. Grandhi RK, Kaye AD, Abd-Elseyed A. Systematic Review of Radiofrequency Ablation and Pulsed Radiofrequency for Management of Cervicogenic Headaches. Curr Pain Headache Rep 2018;23:673-679.
14. Inan N, Yilmaz G, Surer H, Coskun O, Ucler S, Cavdar L, et al. Is there a role for nitric oxide activity in cervicogenic headache. Funct Neurol 2007;22:155-157.
15. Drottning M, Staff PH, Sjaastad O. Cervicogenic headache (CEH) six years after whiplash injury. Funct Neurol 2007;22:145-149.
16. Shimohata K, Hasegawa K, Onodera O, Nishizawa M, Shimohata T. The Clinical Features, Risk Factors, and Surgical Treatment of Cervicogenic Headache in Patients With Cervical Spine Disorders Requiring Surgery. Headache 2017;57:1109-1117.
17. Park SK, Yang DJ, Kim JH, Heo JW, Uhm YH, Yoon JH. Analysis of mechanical properties of cervical muscles in patients with cervicogenic headache. J Phys Ther Sci 2017;29:332-335.

PSİKİYATRİK BOZUKLUKLARA BAĞLI BAŞAĞRISI

Aysin Kısabay Ak*, Deniz Selçuki*

Tanım

Psikiyatrik bozukluklarda başağrılarına sık rastlanmaktadır. Primer başağrısı mı, yoksa sekonder başağrısı mı, yoksa her ikisi birden mi olduğu öncelikle belirlenmelidir. Yeni başlayan veya anlamlı bir şekilde kötüleşen ve şiddetlenen bir başağrısı ile psikiyatrik bozukluk arasında nedensel bir ilişki, yani sebep-sonuç ilişkisi olabilir. Tanı, objektif tanısal biyobelirteçlerden daha çok, olguların öykülerinin ve fizik muayenenin kişisel değerlendirmesine dayanmaktadır.

Klinik**12.1 Somatizasyon bozukluğuna bağlı olan başağrısı**

Somatizasyon bozukluğu, tıbbi olarak açıklanamayan bedensel semptomların bulunduğu psikiyatrik bir durumdur. Somatik bozukluğa bağlı başağrısı olan olgularda başağrısına diğer kronik ağrılar da eşlik etmektedir.

Somatizasyon bozukluğu, stres yapan çoklu semptomların ve bu semptomlara karşı verilen aşırı ve uygun olmayan yanıtların veya eşlik eden sağlık endişelerinin kombinasyonu ile karakterizedir. Semptomlar gastrik ve/veya diğer intestinal problemleri ya da disfonksiyonları, baş dönmesini, yorgun ve düşük enerjili hissetmeyi ve uyku sorunlarını içerir. Vücutlarında yanma hislerinin, sürekli yer değiştiren ağrılarının, dillerinde farklı tatların ve ara sıra giren krampların olduğundan yakınır. Hastalar tipik olarak stres ve yüksek bir düzeyde fonksiyonel bozukluk yaşarlar. Semptomlara tanı konmuş genel tıbbi bozukluklar veya psikiyatrik bozukluklar eşlik edebilir veya etmeyebilir. Tıbbi kaynakların yüksek düzeyde kullanımı söz konusu olabilir, bu durum hastanın endişelerini nadiren giderir. Klinisyenin bakış açısından, bu hastaların çoğu tedavilere yanıtız olarak görünürler. Yeni girişimler ya da yeni tedaviler mevcut semptomları artırma eğilimindedir, yeni yan etkilere ve komplikasyonlara yol açabilir. Bazı hastalar tıbbi değerlendirme ve tedavilerin yetersiz olduğunu

* Doç. Dr., Prof. Dr. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

düşünürler. Somatizasyon bozukluğu olan kişilerin psikiyatrik ve psikolojik değerlendirmeleri yapıldığında genellikle altta yatan stres unsurlarının olduğu görülür. Stres unsurlarının kişi tarafından fark edilememesi, görmezden gelinmesi ya da çözülememesi sonucunda kişide psikolojik sıkıntı kendini somatik şikayetler olarak göstermektedir. Somatizasyon bozukluğu tek başına olabileceği gibi diğer psikiyatrik bozukluklarla (depresyon, anksiyete bozukluğu) da birlikte görülmektedir. Depresif bozukluğu olan bireylerde, somatik belirtilerin büyük çoğunluğunun anksiyeteye bağlı oluşmaktadır.

12.2 Psikotik bozukluğa bağlı gelişen başağrısı

Algı, duygu, bilişsellik, düşünme ve davranış alanlarında farklı belirti ve bulguları içerir. Bu belirtilerin ortaya çıkış şekli, hastalar arasında değişkenlik gösterir. Ancak hastalığın etkisi her zaman ciddidir ve genellikle uzun sürer. Tanının konulabilmesi için belirtiler en az 6 ay devam etmeli ve şizoaffectif bozukluk veya duygudurum bozukluğu tanısı bulunmalıdır. Psikotik bozuklukta (şizofren, şizoaffectif bozukluk, kısa psikotik bozukluk, tıbbi duruma bağlı gelişen psikotik bozukluk vb.) görülen her bir bulgu veya belirti, diğer psikiyatrik veya nörolojik hastalıklarda da görülebilir. Tanı için en önemlisi hastanın öyküsüdür. Klinisyen hastayı değerlendirirken, hastanın eğitim düzeyi, entelektüel yeteneğini ve ait olduğu kültürel - alt kültürel grupları da düşünmelidir.

Olgu örneği

Hasta başına implante edilen ve başağrısına sebep olan bir cihazın olduğuna ya da aksinin reddedilemez bir şekilde kanıtlanmasına rağmen, beyinde tümör olduğuna inanır.

Delüzyonlar, gerçeklik hakkında doğru olmayan çıkarımlara dayanan yalancı sabit fikirlerdir. Aksi yönde güçlü kanıtların bulunmasına rağmen sıkı bir şekilde sürdürülürler. Ciddi bir tıbbi sorunun olduğuna ve böyle bir sorunun bulunmadığına dair tekrar tekrar kanıtların uygun otoriter açıklamalar olmasına rağmen başağrısına sebep olduğuna dair bir inancı kapsayabilir. Delüzyonun içeriği daha da tuhaf olabilir, örneğin hastanın başına bir ileticinin implante edildiği ve başağrısına sebep olduğu şeklinde bir delüzyon olabilir.

Böyle bir hastada önce başağrısı (örneğin; ICDH-3'ün birinci bölümünde sınıflandırılan primer başağrısı bozukluklarından birini) ve sonrasında gelişen başağrısı için delüzyonal bir açıklama geliştirdiği zaman başağrısı primer bir başağrısı bozukluğu olarak kodlanmalı ve hastaya psikiyatrik delüzyonal bozukluk, somatik tip tanısı konmalıdır.



Somatizasyon bozukluklarına diğer psikiyatrik bozukluklar eşlik edebilir. Yapılan incelemeler ve girişimler semptomları artırabilir. Klinisyenler ne yazık ki, genelde bu grup başağrısını tedaviye yanıtız olarak değerlendirmektedir.



Psikotik bozuklukta en az belirtilerin 6 aydan bu yana devam ediyor olması gerekmektedir.



Migren ve gerilim başağrılı hastalarda psikiyatrik komorbidite çok yüksek oranlarda saptanmaktadır. Bu durum tedavide dirençce yol açmaktadır.

Psikiyatrik bozukluklar – primer başağrıları

Migren hastalarında; anksiyete bozukluğu 3-6 kat, panik bozukluk 3,7 kat, obsesif-kompulsif bozukluk 5,1 kat, fobi en az 2,7 kat daha fazla bulunmuştur. Migren görülme oranının, mani dönemde %5, hipomani dönemde %14, depresyon döneminde ise %77'ye kadar arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda migren ve gerilim tipi başağrısı (GTBA) tanısı alan hastaların %78'inde psikiyatrik hastalık tanısı eş zamanlı konulmuş, bunların % 57'sinde depresyon, %11'inde distimi görülmüştür. GTBA'sı psikososyal stres, anksiyete, depresyon, deliryum ve konversiyon bozukluğu ile birlikte görülebilir. Kanıtlar komorbid bir psikiyatrik bozukluğun, migren ve GTBA'nın sıklığını ve şiddetini artırdığını ve/veya başağrısını tedaviye daha az yanıt verir hale getirdiğini düşündürmektedir.

Fizyopatoloji

Maddeler halinde özetlersek;

- Rastlantısaldır, diğer bozukluk ile nedensel olarak ilişkili biçimde birincil başağrısının ağırlaşmasıdır
- Diğer bozukluk ile nedensel olarak ilişkili biçimde yeni bir başağrısını göstermektedir (psikiyatrik bozukluğa bağlı başağrısı). Yeni bir başağrısı ilk ortaya çıktığında; başağrısına neden olduğu bilinen bir başka bozukluk ile yakın zamansal ilişki içerisinde ortaya çıkarsa veya bu bozukluk ile nedensellik ölçütlerini karşılırsa, bu yeni başağrısı nedensel bozukluğa göre ikincil bir başağrısı olarak değerlendirilmektedir. Başağrısı birincil başağrısı (migren, gerilim tipi başağrısı, küme başağrısı veya diğer otonomik başağrılarından biri) özelliklerini taşıyor olsa bile, bu durum geçerliliğini korumaktadır
- Önceden var olan bir birincil başağrısı bu tür nedensel bozukluk ile yakın zamansal ilişki içerisinde anlamlı şekilde kötüleştiğinde; (genellikle sıklık ve/veya şiddetin iki katı veya daha çok artması anlamına gelir) hem birincil başağrısı tanısı hem de bozukluğun başağrısına neden olabileceğine ilişkin kanıtlar varsa, ikincil başağrısı tanısı konulmalıdır. Yine ikincil başağrısı diyebilmek için; varsayılan nedensel bozukluk ile yakın zamansal ilişki olmalı, nedensel bozukluğun kötüleşmesi olunca başağrısı da kötüleşmekte, nedensel bozukluğun düzelmesi ile de başağrısı düzelmesi gerekmektedir
- Bu iki durumun birinde nedensellik ilişkisi doğrulanamaz ve saptanamazsa, önceden var olan primer başağrısı ve psikiyatrik bozukluk ayrı ayrı teşhis edilir. Bununla birlikte, epidemiyolojik veriler; başağrısının ve psikiyatrik bozuklukların koincidental olması beklenenden daha sık bir şekilde birlikte bulunduklarını göstermektedir. Sık rastlanan altta yatan faktörler her iki tip bozukluğa sebep olabilir ya da yatkınlık oluşturabilir.

Sonuç olarak; psikiyatrik bozukluk, başağrısının ortaya çıkmasına neden olabilir. Psikiyatrik bozukluğa bağlı başağrısı varsa, psikiyatrik hastalığın diğer belirtileri de sıklıkla eşlik etmektedir. Başağrısı da psikiyatrik bozukluğun ortaya çıkmasına da neden olabilmektedir. Başağrısı ve psikiyatrik bozukluğun birlikte görülmesinde ortak etiyolojik faktörler söz konusudur (genetik faktörler, nörotransmitter veya diğer biyolojik anormallikler).

Sınıflama

ICHD 3'e göre tanı kriterleri

12.1 Somatizasyon bozukluğuna bağlı gelişen başağrısı

A. C kriterine uyan her türlü başağrısı

B. Aşağıdakilerin her ikisiyle karakterize olan somatizasyon bozukluğuyla konan tanı

B.1 Otuz yaşından önce başlayan, bilinen bir tıbbi durum ile tam olarak açıklanamayan ya da ilişkili bir tıbbi sorun olduğu zaman fizik muayene veya laboratuvar bulguları ile açıklanamayan çoklu fiziksel semptomlar öyküsü

B.2 Bozukluğun seyri sırasında aşağıdakilerin hepsi

B.2.1 Farklı yerlere veya işlevlere ait en az 4 ağrı semptomu (örneğin baştan, göğüsten, sırttan, karından, ekstremitelerden, ekstremitelerden ve/veya rektumdan, ve/veya menstrüasyondan, cinsel ilişkiden ve/veya ürinyasyondan)

B.2.2 Ağrı dışında en az 2 gastrointestinal semptom (örneğin bulantı, şişkinlik, gebelik dışında kusma, diyare ve/veya çeşitli gıdalara karşı intolerans)

B.2.3 Ağrı dışında en az 1 cinsel semptom (örneğin cinsel duyarsızlık, erektil veya ejakulator disfonksiyon, düzensiz menstrüasyonlar, aşırı menstrüel kanama ve/veya gebelik esnasında kusma)

B.2.4 Ağrıyla sınırlı olmayan en az 1 psödonörolojik semptom (örneğin bozulmuş koordinasyon ya da denge gibi konversiyon semptomları, paralizisi veya lokalize güçsüzlük, yutma zorluğu veya boğazda yumru hissi, afoni, idrar retansiyonu, halüsinasyonlar, dokunma veya ağrı duyusu kaybı, çift görme, körlük, sağırlık, nöbetler, amnezi ve/veya bayılma haricinde bilinç kaybı gibi dissosiyasyon semptomları)

C. Aşağıdakilerin en az biriyle gösterilmiş nedensellik kanıtları

C.1. Başağrısı, somatizasyon bozukluğuna bağlı olan diğer somatik semptomların gelişmesine paralel bir şekilde gelişmiş veya anlamlı bir şekilde kötüleşmiştir

C.2 Sabit zamanda ya da zaman içinde, somatizasyon bozukluğuna bağlı olan diğer somatik semptomların dalgalanmasına paralel bir şekilde remisyonla seyreden başağrısı

C.3 Somatizasyon bozukluğuna bağlı olan ve diğer somatik semptomların remisyonuna paralel bir şekilde geçen başağrısı

D. Başka bir ICDH-3 tanısı ile daha iyi bir şekilde açıklanamayan başağrısı

12.2 Psikotik bozukluğa bağlı gelişen başağrısı

A. C kriterine uyan her türlü başağrısı

B. İçeriği başağrısını açıklayan bir mekanizmayı içeren bir delüzyonun varlığı/ bulunması

C. Aşağıdakilerden biriyle veya her ikisiyle birden gösterilen nedensellik

C.1 Başağrısı delüzyonun başlamasından sonra başlamıştır veya delüzyonun tanısına yol açmıştır

C.2 Başağrısı delüzyonun geçmesinden sonra geçmiştir

D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi bir şekilde açıklanamayan başağrısı

Ayrırcı tanı

1. Auralı - aurasız migren atakları
2. Kronik migren
3. Kronik günlük başağrısı
4. İlaç aşırı kullanımı eşlik etmektedir

Tedavi

12.1. Somatizasyon bozukluğuna bağlı olan başağrısı - tedavisi

- a. Burada amaç; öncelikle nöroloğun farkındalığının olması, ayrıca somatizasyon bozukluğunu tedavi etmek için psikiyatrist ile işbirliği içerisinde olmasıdır
- b. Başağrısına yönelik tedavi öncelikle semptomatik tedavi şeklindedir (Tablo 1)
- c. Özellikle somatizasyon bozukluğu olan olgularda ağrıyı azaltma imkanı olmayabileceği için tedavi yaklaşımı rehabilitasyona yönelik olmalıdır. Klinisyenler, tedavinin erken dönemlerinde psikolojik etkenler konusunu tartışmalıdır
- d. Bilişsel davranışsal terapi, eşlik eden psikiyatrik hastalıklar kişilik değişiklikleri ve anksiyeteyi gidermekte de faydalıdır. Kişilerin yaşadıkları semptomlarla ilgili negatif düşünceleri belirlenir ve bunların olumlu düşüncelerle değiştirmesi amaçlanır

Tablo 1. Atak tedavisinde kullanılan ilaçlar

Atak tedavisi (ilacın ismi)	Doz	Yan etkiler
İbuprofen Flurbiprofen	200-800 mg (10-15 mg)	Gastrointestinal yan etkiler,
Parasetamol Parasetamol + kafein	1000 mg (15 mg/kg)	
Ketoprofen	25 mg	Karaciğer toksisitesi
Asetilsalisilik asit	500-1000 mg	
Naproksen	375-1000 mg	
Diklofenak	12,5-100 mg	
Deksketoprofen	25-75 mg	

12.2. Psikotik bozukluğa bağlı gelişen başağrısı – tedavisi

Farmakolojik ajanlar varsayılan kimyasal dengesizlikleri tedavi etmek için kullanılırken, farmakoloji-dışı yaklaşımlarla biyolojik olmayan sorunlar ele alınmalıdır. Psikososyal girişimler ilaç tedavisiyle dikkatlice bütünleştirilmelidir ve desteklenmelidir. Şizofreni hastaları tek başına uygulanan bir tedaviye göre, antipsikotik ilaçlarla psikososyal tedavilerin kombine edildiği tedavilerden daha fazla yarar görmektedir

- Burada amaç; öncelikle nöroloğun farkındalığını artırmak, psikotik bozukluğu tedavi etmek, ve psikiyatrist ile işbirliği içinde olmaktır. Nöroloğun görevi, başağrısının tedavisini öncelikle semptomatik şekilde sağlamaktır (Tablo 1). Klinisyenlerin psikoza bağlı gelişen ajitasyonla mücadelede antipsikotikler ve benzodiazepinler yer almaktadır. Oldukça ajite hastalarda, antipsikotiklerin kas içi uygulanması daha hızlı etki etmesini sağlar. Haloperidol (Haldol®), flufenazin (Prolixin®, Permitil®), olanzapin (Zyprexa®) veya ziprasidon (Geodon®) gibi antipsikotiklerin aşırı sedasyon yapmadan sakinleştirici özellikleri mevcuttur. Haloperidol veya flufenazin gibi ilaçlar ekstrapiramidal (distoni ve akatizi) yan etkilere neden olmazlar, bu yüzden daha avantajlıdır. Kas içi enjeksiyona alternatif olarak, olanzapinin hızlı çözünen oral formu (Zydis®) yararlı olabilir. Psikiyatrik hastalılarda başağrılarında profilaktik tedavide seçenekler Tablo 2’de sunulmuştur
- Bilişsel davranışçı terapi, bireysel psikoterapi, diyalektik davranış terapisi, uğraş terapisi, sanat terapisi, psikososyal terapiler, sosyal beceri eğitimi, aile yönelimli terapiler psikiyatride kullanılan diğer tedavi yöntemlerindendir

Psikiyatrik hastalılarda ağrıya genel yaklaşım

Multidisipliner yaklaşım hem medikal hem de davranışsal tedaviden oluşmaktadır. Multidisipliner yaklaşım sonrasında başağrısı sıklığının ve psikiyatrik yakınmalarının en azından %50 kadar azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir.



Tedavide, psikososyal girişimler ilaç tedavisi ile bütüncül uygulanmalıdır.



Bu hastalara multidisipliner yaklaşım en doğru yaklaşımdır.

- Ağrısının ciddiye alındığının hastaya ifade edilmesi gerekir. Psikolojik mekanizmalarla tartışmalara ve inatlaşmalara girilmemeli, ikna edilmeye çalışılmalıdır. Erken yüzleştirme yöntemi yararlı bir yöntem değildir
- En az bir hafta süreyle bir günlük tutturulup ağrı davranışının pekiştirilme tarzı ve çevreden etkileniş biçimi anlaşılmalıdır; bu konuda hasta yakınlarından da bilgi alınmalıdır
- Semptomlardan bahsetmek, işe gitmemek veya sosyal sorumluluklarından kaçınmak gibi ağrı davranışları yerine; işe gitmek, yataktan çıkmak ve gereksiz ilaç almamak gibi sağlıklı davranışlar ödüllendirilmeli, pekiştirilmelidir

Tablo 2. Profilakside kullanılan ilaçlar

Etken madde	Kullanım alanları	Nörotransmitter	Metabolizma yeri	Yan etkiler
Amitriptilin	M. depresyon, Ağrı kontrolü Başağrısı profilaksi	Histamin Serotonin Antikolinerjik Adrenerjik blokaj (alfa 1 ve beta)	Karaciğer	Ağız kuruluğu, konstipasyon çarpıntı, görme bulanıklığı kilo alma, unutkanlık ortostatik hipotansiyon Kontrendikasyon (KE): AV blok, iskemik kalp kastalığı, ileus, dar açılı glokom, prostat hipertrofisi, nöbet
Venlafaksin	M. depresyon, Ağrı kontrolü Başağrısı profilaksi	Noradrenalin Serotonin	Karaciğer	GIS yan etkileri iştahsızlık, ağız kuruluğu, uykusuzluk, sersemlik Hipertansiyon, ritim bozukluğu
Mirtazapin	M. depresyon, Ağrı kontrolü Başağrısı profilaksi	Serotonin Noradrenalin Alfa 2 antagonisti	Karaciğer	Kilo alma Uyuklama, sedasyon Mani Nöbet Ortostatik hipotansiyon
Klomipramin	Ağrı kontrolü Başağrısı profilaksi Anti-obsesyonel	Serotonin Noradrenalin	Karaciğer	Amitriptiline benzer KE: Amitriptiline benzer
Maprotilin	Ağrı kontrolü Başağrısı profilaksi	Noradrenalin	Karaciğer	Baş dönmesi Nöbet Ataksi Sedasyon Deri döküntüsü KE: Amitriptiline benzer

Tablo 2. Devamı

Serotonin geri alım inhibitörleri			
Fluoksetin	Duygudurum düzenleyici	Karaciğer	Sinirlilik, Uykusuzluk
	Ağrı algısını düzenleme		Bulantı, Kusma
Sertralin			İştahsızlık, diyare
Paroksetin			Ağız kuruluğu
			Tremor
			Baş dönmesi
Sitalopram		20-40mg	Not:
Essitalopram		10-20 mg	Serotonin Sendromu (Seralin)
			Açısından dikkat!
Antiepileptikler			
Topiramet	Antiepileptik Ağrı sendromları Migren profilaksisi	Böbrek	Parestezi, kilo kaybı Uyuklama, baş dönmesi Bellek bozukluğu
Valproat	Antiepileptik Duygudurum Düzenleyici Migren profilaksisi	Karaciğer	Sedasyon, tremor Karaciğer yetmezliği Trombositopeni, pankreatit

AV: Atriyoventriküler GABA: Aminobütrik asit GİS: Gastrointestinal sistem

- d. Genellikle de alınmakta olan gereksiz bütün ilaçlar kesilmelidir. Ailenin ve çevrenin ağrı davranışı pekiştirici yaklaşımları engellenmeli, sağlıklı davranışı ödüllendirici tavır almaları sağlanmalıdır
- e. Analjezik ilaçlar ağrı bozukluklu hastaların çoğunda genellikle yararlı olmaz. Analjezik vermek gerekiyorsa asla alışkanlık yapıcı ajanlar tercih edilmemelidir; salisilatlar ve benzerleri en iyisidir. Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı, uzun süre analjezik tedavisi alan hastalar için sıklıkla en büyük sorunlardandır

Diğer terapiler

1. Biyo-geribildirim (biofeedback); ağrı bozukluğunun tedavisinde, özellikle migren ağrısı, miyofasiyal ağrı ve gerilim başağrıları gibi kas gerilimi durumlarında yararlı olabilir
2. Hipnoz, transkutanöz sinir uyarılması, tetik nokta enjeksiyonları ve arka kolon uyarılması
3. Sinir blokları ve cerrahi ablatif işlemler
4. Psikoterapi; psikodinamik psikoterapinin ağrı bozukluğu olan hastalarda yararlı olabileceği gösterilmiştir. İlk adım acısı ile empati kurarak, sağlam bir teröptik işbirliği geliştirmektir. Klinisyenler kaynağının çoğunlukla intrapsişik olduğunu anlasalar bile ağrının gerçekliğini kabul etmelidirler

Bilişsel terapi olumsuz düşünceleri değiştirmek ve olumlu davranışları geliştirmek için kullanılır

5. Ağrı kontrol programları

- a. Bazen hastaları olağan ortamlarından uzaklaştırıp kapsamlı bir ayaktan veya yatarak ağrı kontrol programı veya kliniğine yerleştirmek gerekli olabilir. Analjezik ve hipnotiklere bağımlı olanlar detoksifiye edilir. Multidisipliner ağrı bilimleri bilişsel davranışçı, grup terapileri, fiziksel terapi ve egzersiz gibi birçok tedavi yöntemi kullanılır
- b. Kognitif - davranışçı terapiler grup ve aile terapisi, bazı hastalarda bireysel psikoterapi yapılır. Psikoterapinin yanı sıra gevşeme-relaksasyon egzersizleri de önerilmektedir. Tedaviye dirençli olan olgular özel ünitelerde tedaviye alınmalı ve yoğun, kombine multidisipliner tedavi programı uygulanmalıdır.

Diğer psikiyatrik bozukluklara bağlı başağrısı kriterleri – appendix

Bu bozukluklara ve diğer 2 psikiyatrik bozukluk (12-1 ve 12-2) dışındaki diğer bütün psikiyatrik bozukluklara bağlı gelişen başağrısı kriterleri, Appendix'te sunulmuştur. Appendix'teki hastalıklarla ilişkili başağrıları için çalışmalar henüz sonlandırılmamıştır. Çalışmaların sonlandırılması için, bu nedensellik ilişkilerinin altında yatan mekanizmaların daha ileri incelenmesi, araştırılması gereklidir.

A12.3 Depresyona sekonder gelişen başağrısı

A12.4 Ayrılma anksiyetesine bağlı başağrısı

A12.5 Panik bozukluğa bağlı başağrısı

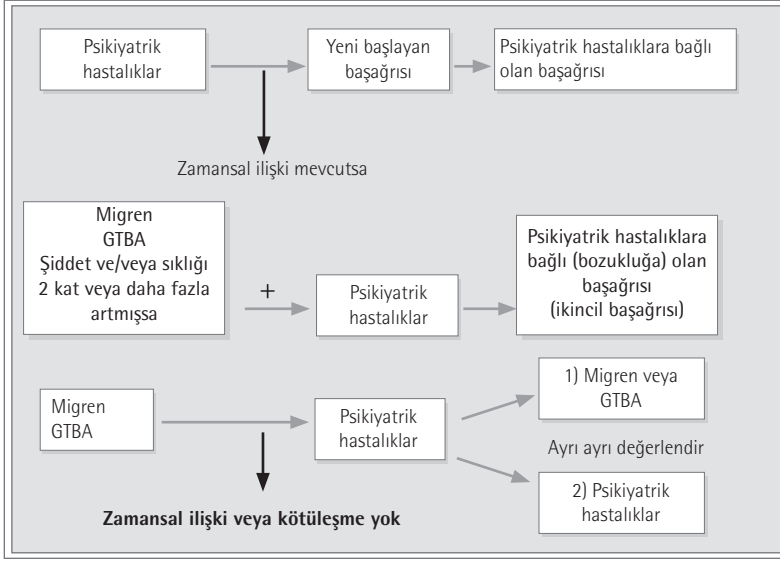
A12.6 Fobi bozukluğuna bağlı başağrısı

A12.7 Sosyal anksiyete bozukluğuna (sosyal fobiye) bağlı başağrısı

A12.8 Yaygın anksiyete bozukluğuna bağlı başağrısı

A12.9 Posttravmatik stres bozukluğuna bağlı başağrısı gelişmektedir

Şekil 1. Tanı algoritması



GTBA: Gerilim tipi başağrısı

Kaynaklar

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38:1-211.
2. Fredric N. Busch Clinical Approaches to Somatization. J Clin Psychol 2014; 70:419-427.
3. Morris M, Raoul B. Somatic Symptoms in Headache patients: The Influence of Headache Diagnosis, frequency, and Comorbidity. Headache 2004;44:983-993.
4. Fabio A, Giuseppe N, Federica G, Gian CM, Paolo C, Alfredo C. Migraine and Psychiatric comorbidity: a review of clinical findings J Headache Pain 2011;12:115-125.
5. Bergman-Bock S. Associations Between Migraine and the Most Common Psychiatric Co-Morbidities. Headache 2018;58:346-353. doi: 10.1111/head.13146. Epub 2017 Aug 10.
6. Risal A, Manandhar K, Holen A, Steiner TJ, Linde M. Comorbidities of psychiatric and headache disorders in Nepal: Implications from a nationwide population – based study. J Headache Pain 2016;17:2-9.
7. Gaul C, Liesering- Latta E, Shafer B, Fritsche G, Holle D. Integrated multidisciplinary care of headache disorders: A narrative review. Cephalalgia 2016;36:1181-1191.
8. Mccarron RM, Han J, Motosue-Brennan J. Somatization An Overview For Neurologists CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology: 2006:12:87-99.
9. Radat F, Milowska D, Valade D. Headaches Secondary to Psychiatric Disorders (HSPD): A Retrospective Study of 87 Patients. Headache 2011;51:789-795. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01883.x. Epub 2011 Apr 1.
10. Fochtmann LJ, Mojtabai R, Bromet EJ. Other psychotic disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. eds. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 9th edition: Lippincott Williams & Wilkins :2009:1605.

AĞRILI KRANİYAL NÖROPATİLER VE DİĞER YÜZ AĞRILARI

KRANİYAL NEVRALJİLER

Mehmet Özmenoğlu*

Tanımlama

Kraniyal nevralji, bir kraniyal sinirin dağılım alanında ortaya çıkan, Paroksizmal ağrı ile karakterize klinik tablolardır. Nöropatik ağrı grubu içerisinde yer alırlar. Primer (idiyopatik) ve sekonder (semptomatik) olarak iki gruba ayrılırlar. Etiyolojik nedensel yaklaşım hem tedavi hem de tetkik açısından önemlidir.

Kraniyal nevraljiler ICHD 3'e göre 13. grupta yer almaktadır.

13. Ağrılı kraniyal nöropatiler ve diğer yüz ağrıları

13.1 Trigeminal nevralji

13.1.1 Klasik trigeminal nevralji

13.2.2 Ağrılı trigeminal nöropati

13.2 Glossofaringeal nevralji

13.3 Nervus intermedius nevraljisi (fasiyal sinir)

13.4 Oksipital nevralji

13.5 Optik nörit

13.6 İskemik oküler motor sinir paralizine bağlı baş ağrısı

13.7 Tolosa-Hunt sendromu

13.8 Paratrigeminal okülo sempatetik (Reader's) sendrom

13.9 Tekrarlayıcı ağrılı oftalmoplejik nöropati

13.10 Yanan ağız sendromu

13.11 Israrlı idiyopatik yüz ağrısı

13.12 Santral nöropatik ağrı

13.12.1 MS'e bağlı santral nöropatik ağrı

13.12.2 Santral inme sonrası ağrı

*Prof. Dr. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

Trigeminal nevralkji (TN)

Tanımlama

En sık görülen kranial nevralkji türüdür. Tic douloureux, Tri fasiyal nevralkji, Fothergill hastalığı olarak bilinir. Trigeminal sinirin duyuşal dağılım alanında (V1,V2,V3) ortaya çıkan, çok şiddetli, şimşekvari, çok kısa süreli (2 sn-2 dk arasında) ağrı paroksizmleri ile karakterize bir klinik tablodur.

Klinik

Klinikte ağrının ortaya çıktığı yüz tarafında duyuşal uyarılarla tetiklenen "tetik noktaları" vardır. Ağrı paroksizmleri esnasında hastalarda özel bir tic hareketi oluşur, ağrı esnasında dış ortamla ilgileri azalır. Trigeminal nevralkji (TN) bazı hastalarda pre-trigeminal evre adı verilen küçük ağrı paroksizmleri ile başlayabilir. Hastalar tekrarlayıcı veya kronik formlarda görülebilir. Hastaların çok azında remisyon görülür. Erken dönemde, etkin tedavi başlanması remisyon periyodunu uzatır ve eksaserbasyonları önler. %50 hastada remisyon periyodu 6 ay veya daha fazladır. Sekiz haftalık bir tedavi sonrasında ilaç azaltımı ve ilaç kesimi düşünülebilir. Rekürrens olursa yine aynı tarafta ortaya çıkar. Tanı klinikle koyulur. TN'li bir hastada nörolojik muayene önemlidir. Trigeminal sinirin duyuşal muayenesi, motor muayene (çığneme kaslarının motor muayenesi) ve özellikle kornea refleksi muayenesi (pamuk veya göz damlası testi ile) yapılmalıdır. Kornea refleksi asimetrisi semptomatik TN'li hastalarda belirgin bir özelliktir. Nörogörüntüleme, özellikle 3,0 TESLA manyetik rezonans görüntüleme (MRG) (+ kontrast) / MRG anjiyografi (T2 ağırlıklı CISS yöntemiyle yapılması; 3D rekonstrüksiyon) klinikte çoğu şeyi ekarte eder. Her hastanın mutlaka periferik ağız ile ilişkili bir diş patolojisinin olup olmadığı açısından (özellikle dirençli hastalarda) diş muayenesi ve ortopantografik tetkik (diş ve çene için özel X-ray tetkiki) gereklidir.

Fizyopatoloji

İdiyopatik TN'de etiyoloji hala tartışmalıdır. Efaptik geçiş (demyelinli liflerin miyelinizli liflerle komşuluğu sonrası olan uyarı algı yanılsaması); trigeminal gangliyonun uyarılması (nörojenik vazodilatasyon); beyin sapında epileptojenik bir foküsün varlığı (santral orijin) ve en sık görülen ve tedavide bir seçenek olarak kullanılan tortuöz veya ektazik posterior grup serebral arterlerin-çoğunlukla superior serebellar arter (%55-88)-(nadir olarak ven) sinire basısı sonrası oluşan demiyelinizasyon/remiyelinizasyon ve dejeneratif hipermiyelinizasyon bu tartışmalı konuların başlıcalarıdır.



En sık görülen kranial nevralkji türüdür. Başlangıçta küçük ağrı paroksizmleri ile başlayabilir (pretrigeminal evre).

Ayırıcı tanı

TN, en sık trigeminal otonomik sefaljiler (TOS) ve atipik yüz ağrısı ile karışır. TOS'larda otonomik bulgular vardır, atipik yüz ağrısı ise ısrarlı, sabit veya yaygındır; tic davranışı her iki ağrı tipinde de yoktur.

Tedavi

Medikal tedavi



Tedavide ilk seçenek karbamazepindir. Monoterapi tercih edilmelidir. Eğer poli terapi tercih edilecekse gabapentin eklenmelidir.

Tedavide ilk seçenek karbamazepindir (KBZ). Doz 100 mg 2x1 ile başlanmalı ve doz titrasyonu 4-7 gün ara ile arttırılarak ağrıya etkili doz tedavi dozu olarak kabul edilmelidir (200-1200 mg/gün). 1200 mg/gün dozunu aşmamak gerekir. Hastaların başlangıçta haftalık, sonrasında 3-4 haftada bir tam kan sayımı (TKS)+biyokimya [karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), sodyum vs.] tetkikleri ile takibi gerekir. İdiyosenkrazi, hepatik, hematolojik yan etkiler; ataksi, sedasyon, dengesizlik hissi klinik yan etkiler olarak sıtır ve özellikle yüksek doz ilaç başlanımında ve yaşlılarda daha sık görülür. Yüksek dozlara çıkıldığında veya intolerans gelişen hastalarda diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Monoterapi tercih edilmeli, ek ilaç gerekli ise ilk tercih gabapentin kombinasyonu (KBZ + gabapentin) olmalıdır. Klinik uygulamamızda pregabalin kullandığımız hastalarda tedavi etkinliği (KBZ + pregabalin) benzer özelliktedir. Literatürde okskarbazepin (OKSKBZ), baklofen, lamotrijin, pimozi, mexiletin, fenitoin, valproate, klonazepam, topiramate ile ilgili yeterli veri olmamasına rağmen ek ilaç tercihlerinde daha çok kullanılmaktadırlar. KBZ'nin yavaş titrasyonu nedeniyle, gerekli bazı hastalarda intravenöz fenitoin kullanılabilir, yükleme dozu ile başlanıp (yan etki profili göz önüne alınarak, EKG, TKS, KCFT vs.) oral doza geçip hastalar takip edilebilir ve KBZ titrasyonu tamamlanınca ilaç azaltılıp kesilir. Bazı hastalarda sumatriptanın kısa süreli uygulanımı ilaç doz titrasyonunda yardımcı olabilir. **KBZ cevabı iyi olmayan bir hastayı, mutlaka tekrar değerlendirmek gereklidir!**

OKSKBZ diğer bir seçenektir. Hiponatremi açısından yaşlı hastalarda dikkatli olmak gerekir. Doz 600-1800 mg/gün arasındadır ve hasta yukarıda belirtilen önerilerle takip edilmelidir.

Lamotrigine, ekleme tedavisinde düşünülmelidir. Günaşırı 25 mg düşük dozda başlanıp, çok yavaş titrasyonu gerekir ve 4 haftalık bir sürede etkin doz şemasına ulaşılabilir. Doz 50-200 mg/gündür. Döküntü, idiyosenkratik reaksiyonlar açısından hasta yakın takip edilmelidir.

Fenitoin 50 mg 2-3x1 dozda başlanıp, total doz 300 mg/güne çıkılabilir. Yukarıda belirtilen yan etkiler açısından hastalar yakın takip edilmelidir.

Baklofen (Lioresal), KBZ veya OKSKBZ etkisiz veya toksik dozlara ulaşıldığında ekleme tedavisi olarak iyi bir seçenek olabilir. 10 mg dozla başlanmalı (2x5 mg) ve 2-3 günde bir doz artırımı ile, bölünmüş dozda -günde 3 kez-, total 60 mg/gün dozunda kullanılabilir. Yarılanma ömrü 3-4 saat olması nedeniyle doz sıklığı arttırılabilir.

İlaç maliyetlerine ülkemizde bakıldığında, KBZ ile diğer ilaçlar kıyaslandığında, gabapentin 2, lamotrijin 3, topiramate 3, okskarbazepin 2, pregabalın 6 kat daha pahalı ilaçlardır. Tablo 1'de ilaç tedavisinde kullanılan ilaçlar, preparat isimleri, uygulama dozları ve yarılanma süreleri yer almaktadır.

Tablo 1. TN'de tedavi

1. TN ilaç tedavisi		
	Doz (mg/gün)	Yarılanma ömrü (h)
Karbamazepin	100-1200	11-27
Okskarbazepin	300-1200	14-26
Gabapentin	300-3000	5-7
Lamotrijin	50-300	18-30
Baklofen	10-80	3-4
Clonazepam	0.5-8	24-48
Pheytin	100-400	15-20
Valproik asit	125-2000	6-17

2. Cerrahi tedavi - girişimsel yaklaşımlar

Tıbbi tedaviye dirençli veya ilaç intoleransı olan hastalarda girişimsel veya cerrahi tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Bunlar mikrovasküler dekompresyon, gasser gangliyon perkütanöz termokoagülasyon ve gamma knife radyasyon tedavileridir. Bu tedavilerin toplu özeti Tablo 2'te sunulmuştur.

Gasser gangliyon perkütanöz termokoagülasyon; Gasser Gangliyonuna foramen ovale yolu ile bilgisayarlı tomografi eşliğinde ulaşılarak küçük bir termokoagülatif lezyon yapmayı amaçlar.

Gamma Knife stereotatsik radyocerrahi yeni teknik olup en az invaziv yan etkiye sahip girişimdir.

Tüm bu girişimsel yaklaşımlarda uzun süreli iyilik periyodu 6-36 ay arasında olup rekürrens görülme sıklığı vardır.

Tablo 2. Trigeminal nevraljide cerrahi tedavi

Yöntem	Etkinlik	Yorum
Radyofrekans gangliolizis	%78-100	Erken rekürrens %1-17, masseter güçsüzlüğü %7-23, korneal hiperestezi %3-27, nöropatik keratit %1-5, anestezi dolorosa %1-4
Mikrovasküler dekompresyon	%96-9	%16-29 rekürrens, mortalite %1, morbidite %10-23
Gamma Knife	%80	Anestezi dolorosa

Mikrovasküler dekompresyon posterior fossa yaklaşımı ile açık cerrahi girişim olarak damarsal yapıyı sinirden uzaklaştırmayı amaçlar. Ağrı iyileşmesi erken olur ve uzun süreli tedavi yanıtı iyi, fakat komplikasyon açısından riski yüksek yaklaşımdır ve iyi bir cerrahi merkezde yapılması planlanmalıdır.

Tıbbi tedavi hastaların yaklaşık %30'unda başarısız olur. Bu hastalarda girişimsel veya cerrahi tedavi genç hastalarda seçenek olarak düşünülmelidir. Periferik sinir blokları, lokal anestetikler ve alkol uygulananının TN'de yeri yoktur. Seçilmiş olgularda botulinum Toksin uygulananımı yararlı olabilir. Dirençli ve cerrahi yaklaşım şansı olmayan hastalarda denenebilir. Kliniğimizde botulinum toksini uyguladığımız hastaların yarısında 3-4 aylık sürede ağrısızlık yanıtının iyi olduğu gözlenmiştir.

Hasta eğitimi tedavide önemlidir. Çoğu hasta düzelme ümidiyle dişlerini (bazen tüm dişleri) çektirebilir. Kullanılacak ilaçların dozu, kullanma sıklığı ve yan etkileri hastaya anlatılmalıdır. Bazı hastaların ağrı nedeniyle aşırı doz ilaç kullanma eğilimleri vardır. Bazı hastaların ise düzensiz ve düşük dozda ilaç kullandıkları unutulmamalıdır. Cerrahi girişim düşünülen hastalarda girişim sonrası oluşabilecek yan etkiler, özellikle yüzde dizestezi, anestezi dolorosa anlatılmalıdır. Hipertansiyonu olan hastalarda tansiyon takibi çok önemlidir ve antihipertansif amlodipin kullanımı ile yarar gören TN olguları vardır. Şekil 1'de TN tedavi algoritması sunulmuştur.

Paratrigeminal okülosempatetik sendrom (Reader sendromu)

Trigeminal sinirin oftalmik dağılım alanında tek taraflı, sürekli ağrıyla birlikte, aynı tarafta ptozis ve miyozis (Horner Sendromu) ile karakterizedir. Göz hareketiyle kötüleşir ve maksiller alana yayılabilir. Bu klinik tablo karotid arter diseksiyonu olgularında da görülebilir ve nöroloğu uyarıcı objektif klinik bulgudur.

Glossofaringeal nevralji (vago-glossofaringeal nevralji)

Ağrı Glossofaringeal sinirin (IX) ve Vagus sinirinin (X) auriküler ve faringeal dallarını tutar. Tonsiller fossa, dil kökü, farinks, kulak içi (otik varyasyon) veya



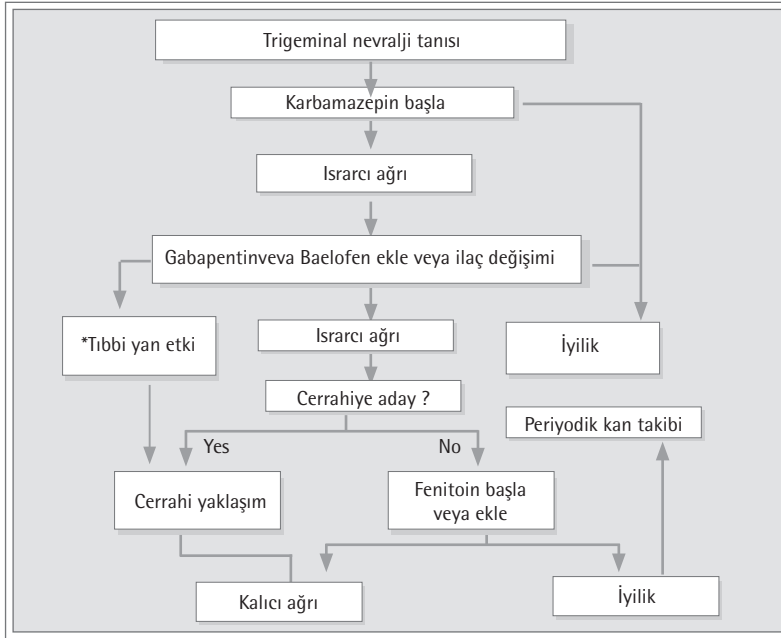
Medikal tedaviden fayda görmeyen hastalarda girişimsel tedavi denenmelidir.



Cerrahi sonrası ortaya çıkabilen yan etkiler hakkında hasta bilgilendirilmelidir.

çeneye, boyuna (servikal varyasyon) yayılan tek taraflı, şiddetli, saplanıcı, yanıcı Paroksizmal ağrı tarzındadır. Yemek yeme, yutkunma, çiğneme, esneme, öksürme ile tetiklenir. Paroksizmler esnasında bradikardi veya senkop, geçici asistol gelişebilir. Bazı hastalarda ses kısıklığı, öksürük, yutkunma güçlüğü olabilir ve daha nadir görülür. Yıllık insidansı 0,2-0,8/100,000'dir. TN ile birliktelik %5-10 civarındadır. Hastaların nazofarinks muayenesi detaylı yapılmalıdır. Beyin MRG tetkiki sekonder sebepleri ekarte etme açısından önerilir. Tedavi TN'de olduğu gibidir. Dirençli olgularda, glossofaringeal blok, rizotomi, mikrovasküler dekompresyon, perkütanöz radyofrekans lezyon yarar sağlayabilirse de uygulanımı zordur.

Şekil 1. TN tedavide algoritmik yaklaşım



Herpes zoster

Varisella zoster virüsü (VZV) ile oluşan, yaş ilerledikçe otoimmünite azalması ve immünoşüpresif kullanan hastalarda reaktif olarak çoğunlukla tek dermatomda ve torasik bölgede daha fazla olarak, döküntülü dermatomal lezyonla ortaya çıkar. %50-80 hasta, 50 yaş üzerindedir. Bu durum döküntüsüzde ortaya çıkabilir. Döküntü öncesinde şiddetli dermatomal ağrı belirtir, 7 gün öncesinden başlayabilir ve büllöz lezyonlar olmadanda ortaya çıkabilir (zoster sine herpete). Herpes Zoster ağrısı 3 ay içinde düzelmesi beklenir. Tek dermatomal tutulum ilginçtir. Hastalık aktivitesinde VZV, DNA (PCR) ve beyin



Çoğunlukla immün süprese hastalarda 50 yaş üzerinde ortaya çıkan bu durum, yanıcı, bıçak saplanır tarzda ağrı ve karıncalanma tek dermatomda ortaya çıkan ağrı ve tipik döküntüler ile karakterizedir.

omurilik sıvısı anti - VZV immünoglobulin (Ig) G ve IgM, serum anti - VZV IgM tanıda gerekli tetkiklerdir. Yılda 1000 kişide 3,9-3,2 oranında, yaşam boyu risk %30 civarındadır. Trigeminal tutulum %8-28 oranında ve en sık (V1) oftalmik dal (herpes zoster oftalmicus) tutulur. Pitozis, keratit, üveit, iritis, konjunktivit, veya akut retinal nekroz kalıcı görme kaybı tutulan tarafta yaklaşık %7'dir. Ağrı yanıcı, bıçak saplanır tarzda, karıncalanma ve kaşıntı bileşeni tarzında olabilir. Herpes zoster veziküler lezyonları 1-4 hafta içinde düzelir. Kutanöz allodini sıklıkla hastalarda vardır.

Tedavi erken evrede öne taşır. Antiviral ilaçlardan biri, valasiklovir (3x1 gr, 7 gün)/famsiklovir/asiklovir iyileşme sürecini kısaltır ve ağrıyı azaltır. Erken antiviral ilaç tedavisi postherpetik nevralsi (PHN) riskini 70-80 azaltır. Komplike hastalarda 4 acyclovir gerekebilir. Antiviral tedaviye kontrendikasyonu yoksa kısa süreli kortikosteroid tedavide eklenebilir.

PHN akut herpes zoster iyileşmesinden veya en az 3 ay sonra ortaya çıkan, etkilenen dermatomda nevralsiform ağrı ile karakterizedir. İleri orta yaş hastaların yarısından fazlasında görülebilir, kadın hastalarda daha fazla görülür. Tedavide amitriptiline 10-75 mg / gün veya gabapentin 600-3000 mg/gün dozları hastaların 1/3'ünde ağrıya etkilidir. Pregabalin, topikal lidokain, topikal kapsaicin diğer seçenekler arasındadır.

Aşı (Zostavaks) tedavisi 60 yaş üstü hastalarda %51 koruyucu ve %66 PHN'den koruyucu özelliğe sahiptir.

Genikulat zoster, 6. kraniyal sinirin tutulumu ile aynı tarafta fasiyal paralizi, dış kulak yolunda, dilin 2/3 ön kısmında veya sert damakta veziküler döküntülerle karakterize (Ramsay Hunt sendromu) klinik tablodur.

Nervus intermedius nevralsisi (Genikulat nevralsisi)

Çok nadir bir hastalıktır. Ağrı Fasiyal sinirin duyu dalının innerve ettiği dış kulak yolu, kulak kepçesi, kulak memesi altında küçük bir alanda ortaya çıkar. Paroksizmal, tek taraflı, keskin ve zonklayıcı karakterdedir. Konuşma, dış kulak yolu posterior duvarı uyarımı ile tetiklenebilir. Tedavi TN tedavisindeki gibidir. Trisiklikler denenebilir. Cerrahi girişimsel anekdotal yayınlar vardır.

Israrlı idiyopatik yüz ağrısı

Atipik yüz ağrısı olarak da bilinir. Ağrı sürekli veya günlük, tekrarlayıcı, yüz veya ağız içinde, çoğunlukla tek taraflı, nadiren çift taraflıdır. Maksiller bölge tutulumu sıktır. Nörolojik muayenede objektif patolojik bulgu yoktur. Ağrı bölgesel, yaygın, yüzeysel, derin veya çok iyi lokalize edilemeyen türde olabilir. Yüz veya ağız içi cerrahi girişim (sinüs, burun, dış operasyonları) öyküsü hastaların çoğunda

vardır ve çoklu girişimsel özellik daha sıktır. Hastalarda psikiyatrik semptomlar ve depresyon sıktır. Olası bağ dokusu hastalıkları açısından, skleroderma, sarkoidoz, Sjögren sendromu gibi, altta yatan nedenler ekarte edilmelidir. Tedavisi zor ve bazı olgular oldukça dirençlidir. Trisiklik antidepresanlar, gabapentin yararlı olabilir. Multidisipliner yaklaşım ve bazı seçilmiş olgularda botulinum toksin uygulamaları yararlı olabilir ama her girişimsel uygulama daha değişik bir klinik yakınmayı da yanında getirebilir.

Yanan ağız sendromu

İsrarlı yüz ağrısı ile ilgili yanan ağız, yanan dil, bazı nadir olgularda yanan burun sendromu nadir görülür. Orta yaşta, daha çok kadınlarda görülür ve görülme sıklığı 5-10/100,000. Çoğunlukla idiyopatikdir. Bazı hastalarda kronik hiposalivasyon kullanılan bir antikolinerjik ilaca veya Sjögren sendromuna bağlı olabilir. Vitamin B12 yetmezliği, oral kandidiyazis, lichen planus ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tedavide oral gargaralar, klonazepam oral solüsyon yararlı olabilir. Kişisel deneyim olarak Vitamin B12 (intramüsküler) haftada bir uygulanımı, Splenda tatlandırıcı ile gargara atipik yüz ağrısı olan hastalarda yararlı olabilir.

Oftalmoplejili başağrısı (Tolosa - Hunt sendromu)

Tek taraflı, okülomotor sinir (3, 4 veya 6) tutulumu ile birlikte olan orbital ağrılı durumdur. Çoğunlukla altta strüktürel bir lezyon vardır. Orbitanın, superior orbital fissürün veya kavernöz sinüsün granülatöz inflamasyonu ile ortaya çıkan klinik tablodur. Nörosarkoidozun ilk bulgusu olabilir. Tanıda MRG (+ kontrast) fokal lezyonu gösterir. Granülatöz lezyonun kortikosteroide cevabı tipiktir. Orbital tümör, karotiko - kavernöz anevrizma, karotiko - kavernöz fistül, karotid diseksiyon, vaskülit, mukormukozis, menenjit ve diyabet mellitus diğer potansiyel sebepler olabilir.

Optik nevrit

Tek veya iki taraflı, göz hareketiyle kötüleşen, birlikte bozulmuş görme keskinliği optik nevritin ilk bulgusu olabilir. Optik sinir demiyelinizasyonu sonucu oluşur. İzole sendrom veya Multipl skleroz veya nöromyelitis optikanın bir bulgusu olarak ortaya çıkabilir. Diyagnostik tanı, fundoskopik muayene, beyin, orbita, servikal spinal MRG, vizüel uyarılmış potansiyel ve beyin omurilik sıvısı tetkiki ile konur. Optik koherens tomografi retinal aksonal kaybı değerlendirmede yararlıdır. Tedavide yüksek doz kortikosteroid akut görme bozukluğunu kısa sürede düzeltme açısından yararlıdır ama nihai sonuç olarak görme keskinliği açısından kesin bir sonuç vermeyebilir.



B12 haftada bir uygulamadan bazı hastaların fayda gördüğü günlük pratikten bilinmektedir.



Ayırıcı tanıda orbita tümörü, karotikokavernöz anevrizma ve fistül, karotid diseksiyonu, vaskülit, mukor, menenjit ve diabetik kranial nöropati düşünülmektedir.

Oksipital nevralsi

Servikal pleksusun C2-C3 kökünden menşey alan, kafatasının, arka kısmında, büyük oksipital sinir, küçük oksipital sinir veya üçüncü oksipital sinir dağılım alanında ortaya çıkan, Paroksizmal, tek taraflı (%85), nadiren çift taraflı, batıcı, saplanıcı, birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar sürebilen ağrı ile karakterize klinik tablodur. Sıklığı konusunda pek bilgi yoktur. Paroksizmler esnasında dizestesi veya allodini olabilir. Lokal anestetik blok ile ağrıda geçici rahatlık ve düzelme tanı için diyagnostiktir. Daha çok oksipital bölge travmaları, Arnold-Chiari Malformasyonu, posterior herpetik nöropatiler (çok nadir), sinire bası yapan yer kaplayıcı kitle lezyonları ve dejeneratif osteoartropatilere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Oksipital sinir bloğu, lokal anestetik + kortikosteroid ile birlikte uygulanımı daha etkilidir. Konservatif sıcak/soğuk uygulamaları, masaj, fizikal tedavi ve postür düzeltimi yararlı olabilir. Tedavide KPZ ilk tercih olabilir veya Nona Seroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, kas gevşeticiler, trisiklik antidepresanlar, gabapentin yararlı olabilir. Dirençli olgularda sinir rezeksiyonları gerekebilir. Sıklıkla servikojenik başağrısı ile karışır.

Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of International Headache Society (IHS).The international classification of headache disorders,3rd edition (beta version)Cephalalgia 2013;33(9):629-808. (www.ihs-classification.org web site).
2. AAN Summary of Evidence-based Guideline Trigeminal Neuralgia,2008 (2014).(www.aan.com).
3. William P, Cheshire Jr: Cranial Neuralgias.Continuum (Minneapolis)2015;21(4):1072-085. (www.ContinuumJournal.com).
4. Alan Stiles, Trigeminal neuralgia and other cranial neuralgias.2008.(www.medlink.com).
5. Lynne P. Taylor:Common Neuropathic pain conditions:Trigeminal neuralgia,MS and central post-stroke pain.The 67 th AAN Annual Meeting,2015.
6. Manish K Singh, Robert A Egan and more:Trigeminal neuralgia.2015.(www.medscape.com)
7. Jes Olesen :Trigeminal Neuralgia –an update. XXII World Congress of Neurology, 2015.
8. Maria A Nagel,Don Gilden: The challenging patient with varicella-zoster virus disease. Neurology:Clinical Practice 2013;p109-117.
9. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. Neurology 2016;87:220-228. doi: 10.1212/WNL.0000000000002840. Epub 2016 Jun 15.
10. Tepper SJ. Cranial Neuralgias. Continuum (Minneapolis) 2018;24(4, Headache):1157-1178. doi: 10.1212/CON.0000000000000637.
11. Uniyal R, Paliwal VK, Kumar N, Malhotra HS, Garg RK, Neyaz Z. Teaching Neuroimages:Amlodipin-responsive trigeminal neuralgia:an alibi for vascular compression theory. Neurology 2017;89:e20. doi: 10.1212/WNL.0000000000004116.

AĞRILI KRANİYAL NÖROPATİLER VE DİĞER YÜZ AĞRILARI

5

BÖLÜM

TOLOSA-HUNT SENDROMU (PAINFUL OPHTALMOPLÉGIA)

Ali Akyol*

Tanım

Kavernöz sinüs, superior orbital fissür veya orbitanın İnflamasyonu sonucu ipsilateral **orbital/periorbital** ağrı ve 2 hafta içinde gelişen III, IV ve/veya VI kafa çiftlerinden bir veya birkaçının etkilenmesine bağlı **oftalmopleji** ile seyreden, idiyopatik genellikle kendi kendini sınırlayan bir klinik tablodur.

Klinik

Ağrı en sık tutulan taraf periorbital alanda olmakla birlikte retroorbital, frontal ve temporal bölgelere yayılım gösterebilir. Ağrı ile eşzamanlı veya 2 hafta içinde oftalmopleji ortaya çıkar. III, IV, VI kafa çiftlerinin bir veya birkaçının tutuluş bulgularına bağlı diplopi, bakış kısıtlılıklarına nadiren V-I dalı, VII ve VIII kafa çiftleri tutulumuna bağlı işitme bozuklukları, tinnitus, yüz duyu bozuklukları gibi klinik bulgular eşlik edebilir. Sırasıyla en sık üçüncü (%85-90), altıncı (%70), sonra dördüncü ve V-I dal tutuluşu (%30) izlenir. Kavernöz sinüste karotis arter duvarı tutulduğu zaman pupilin sempatik innervasyonu etkilenir, o takdirde Horner sendromu ipsilateral başağrısına eşlik eder. Bazan okülomotor sinir parasempatik dalları etkilenebilir bu durumda pupil bozuklukları eşlik edebilir. İnflamasyonun orbital fissür apeksine uzandığı durumlarda optik sinir etkilenmesi sonucu optik diskte siliklik, görme problemleri izlenebilir.

En sık 30-50 yaşlarda olmak üzere, her iki cinste benzer sıklıkta gözlenir.

Tanı

Tolosa Hunt sendromu tanısı daha çok bir dışlama tanısıdır. Benzer kliniğe neden olabilecek patolojilerin aydınlatılmaya çalışılması temel kriterdir. Bugün en sık kranial manyetik rezonans (MR), MR yoksa kranial bilgisayarlı tomografiden yararlanılır. Granulomatöz bölgeden yapılacak (stereotaksik) biyopsi de tanıda kullanılabilir. Bazı olgularda granülomatöz İnflamasyon MR ile



Tolosa Hunt kendi kendini sınırlayan bir tablodur. Ağrı ile birlikte ya da 2 hafta içerisinde oftalmopleji gelişmektedir.



Sırasıyla 3, 6,4, ve 5. sinirin 1 dalı tutulur. Pupil sempatik dal tutulumunda Horner sendromu ortaya çıkmaktadır. İnflamasyon orbital fissür düzeyine ulaşırsa optik sinir etkilenebilir.



Tanıda en sık kontrastlı MR'dan faydalanılmaktadır. MR (-) olgularda talyum sintigrafisi denenebilir. Vasküler lezyonların varlığında anjiyografi önem taşımaktadır.

* Prof. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

görüntülenemeyebilir, biyopsi de erken dönem tanısında yardımcı olamayabilir. İnflamasyon gösterilemezse talyum sintigrafisi denenebilir, talyum retansiyon indeksi yol gösterebilir. Vasküler lezyonların ayırımı için anjiyografi yardımcı olacaktır.

Klinik yönüyle ve tedavinin takibinde yol gösterici olarak görsel uyarılış potansiyeller (VEP) kullanılabilir. Biz de kraniyal MR görüntülemeye şüphede kaldığımız, erken dönemde stereotaksik biyopsi de yaptıramadığımız bir hastamızda, görsel uyarılmış potansiyel tetkikinde klinik bulgu tarafında uzamış latans ve düşük amplitüd saptamıştık. Steroid tedavisi ile her üç sinirin tutulduğu (III, IV, VI kafa çiftleri) olgumuzda klinik bulgularla paralel olacak şekilde VEP düzelmesini de izlemiştik. Klinik olarak düşünülen, ancak tanısız olarak gösterilemeyen olgularda en az 2 yıl klinik izlem tanıda yararlı olacaktır. Diyabet nedenli ağırlı oftalmoparezilerde dikkatli olunmalıdır. Diyabetik oftalmopareziler genellikle steroide yanıtız olup, ortalama 3 ay içinde motor fonksiyonlar geri döner.

Fizyopatoloji

Baş ağrısının nedeni kavernöz sinüs ve/veya superior orbital fissür duvar ve septalarının, meningeal duvarın İnflamasyonu veya trigeminal sinirin oftalmik dalının etkilenmesidir. Semptoma yol açan granülatöz materyal; epitelioid hücreler, lenfosit, plazma hücresi, fibroblast ve/veya makrofajlar, dev hücreler ve nadiren nekroz içerir. Baş ağrısı ve klinik bulgular düzeldikten sonra tekrar alevlenme (relaps) görülebilir.

Sınıflama

- A. C şikkındaki kriterlerin tümünü karşılayan tek yanlı orbital veya periorbital baş ağrısı
- B. Aşağıdakilerin her ikisini de içermesi gerekir
 - a. MR veya biyopsi ile gösterilmiş kavernöz sinüs, orbital fissür veya orbitanın granülatöz İnflamasyonu
 - b. İpsilateral III, IV ve/veya VI kafa çiftine ait bir veya daha fazlasının tutulumu
- C. Nedene yönelik her iki kanıtında bulunması
 - a. Baş ağrısı granülatöz İnflamasyon ile aynı tarafta bulunmalıdır
 - b. Ağrı ile birlikte veya 2 hafta içinde başlayan III, IV ve/veya VI sinir paretisi
- D. Daha uygun başka bir hastalıkla ilişkilendirilememe

Ayırıcı tanı

I. Neoplastik hastalıklar: Sarkoma, parasellar meningioma, kraniofaringioma, nörofibroma, epidermoid tümörler, kordoma, kondroma, dev hücreli tümör



Ayırıcı tanı değerlendirilmelidir. Neoplastik hastalıklar, vasküler patolojiler, enfeksiyöz, infiltratif, demiyelinizan nedenler, oftalmoplejik migren akla gelmelidir. Dışlama tanısıdır.

ve metastazlar, hipofiz bölgesi patolojileri, hipofiz adenomu, nörinoma, leiomyosarkoma, kondrosarkoma, lipoma, retrobulber tümörler

II. Vasküler nedenler: İntrakavernöz karotid anevrizması, karotiko-kavernöz fistül, karotid-kavernöz tromboz, posterior serebral arter anevrizması, Takayasu arteriti

III. Enfeksiyöz: Orbita enfeksiyonları, bazal menenjit, intrakraniyal tüberkülozis, aktinomikoz, sfenoid-frontal veya etmoid sinüs mukoseli, sifilis, lepra, herpes zoster, kraniyal periostitis

IV. İnfiltratif: Sarkoidoz, immünoglobulin G-ilişkili hastalıklar, lenfoma, lupus eritematozis, multipl miyelom, Wegener granulomatozisi, dev hücreli arterit

V. Demiyelinizan hastalıklar: Multiple sklerozis

VI. Oftalmoplejik migren

VII. Endokrin: Diyabetik oftalmopleji, tiroid oftalmopatisi

VIII. İlaç kullanımı sonrası (infliksimab vb)

IX. Orbital psödotümörler

Tedavi

Yeterli kortikosteroid tedavisi ile ağrı ve oftalmoplejide genellikle 72 saat içinde düzelme beklenir. Spontan remisyonlar bildirilmiştir. Kortikosteroidlerin dozu ve süresi hakkında kesin kriterler yoktur. Biz genellikle 1 mg/kg/gün metilprednisolon tedavisi uyguluyor, klinik iyileşme sağlandıktan sonra, steroid dozunu yavaşça düşürerek tedaviyi birkaç haftada sonlandırıyoruz. Steroide yanıtız olgularda tanı mutlaka gözden geçirilmelidir. Ancak lenfoma, nazofarinks karsinomu, orbital psödotümör, hipofiz adenomu ve anevrizmaların da kortikosteroid tedavisinden yarar göreceğini unutmamalı, ayırıcı tanıda etiyoloji mutlaka aydınlatılmaya çalışılmalıdır.

Kortikosteroidlerin kullanımının kontrendike olduğu veya uzun süreli steroid kullanımında yan etkiler olduğunda immünosupresif ilaçlardan (azatiopurin, siklofosamid, methotreksat, siklosporin, mikofenolat mofetil, infliksimab) ek tedavi veya monoterapi olarak faydalanılır. Literatürde infliksimab tedavide kullanıldığı gibi, bu ilacın Tolosa-Hunt klinik tablosuna da neden olabileceği bildirilmiştir. Son dönemde etkili olduğu bildirilen infliksimab ile ilgili yeterli tecrübemiz henüz yoktur.

Kortikosteroid kullanımı kontrendike ise diğer bir seçenek radyoterapidir.

Bu tablo nadiren tekrarlayabilir. Steroidlerin relaps üzerine etkisi bilinmemektedir.



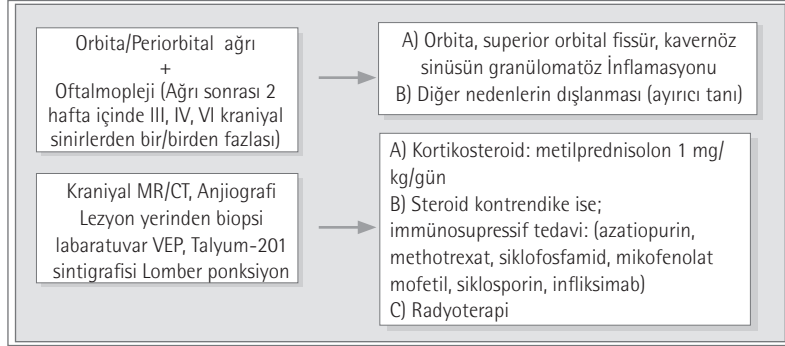
Kortikosteroide erken dönemde verilen yanıt önemlidir.



Etiyoloji net değilse uzun süreli takibe gidilmelidir.

İlk atağını kortikosteroid tedavisi ile geçirmiş, yıllar sonra benzer atak sonucu neoplazi saptanan olgular bildirilmektedir. Bu nedenle bu hastaların izlemi eğer etiyojoloji tam ortaya konulamadı ise uzun süreli olmalıdır.

Tanı Algoritması



Kaynaklar

1. Akpınar ÇK, Özbenli T, Doğru H, İncesu L. Tolosa-Hunt Syndrome – Cranial Neuroimaging findings. *Noro Psikiatr Ars* 2017;54:251-254.
2. Bogduk N. Pain of cranial nerve and cervical nerve origin other than primary neuralgias. In: *The Headaches*. Eds: J Olesen, PJ Goadsby, NM Ramadan, P Tfelt-Hansen, KMA Welch. 3th edition. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia-USA. 2006:1046-1048.
3. Cenjor Martin R. Painful ophtalmoplegia with normal complementary tests. *Med Clin(Barc)* 2016 4;147:420.
4. Halabati T, Sawaya R. Successful treatment of Tolosa Hunt syndrome after a single infusion of infliximab. *J Clin Neurol* 2018;14:126-127.
5. İlgen UF, Özkan M. Painful ophtalmoplegia: a case report and literature review. *Agri* 2015;27:219-223.
6. Mullen E, Green M, Hersh E, Iloreta AM, Bederson J, Shrivastava R. Tolosa-Hunt Syndrome: Appraising the ICHD3 beta diagnostic criteria. *Cephalalgia* 2017;33:3102417745271.
7. Ravindran K, Schmalz P, Torun N, Ronthal M, Chang YM, Thomas AJ. Angiographic findings in the Tolosa Hunt syndrome and resolution after corticosteroid treatment. *Neuroophthalmology* 2017;42:159-163.
8. Ruff MW, Carabenciov ID, Johnson DR, Pollock BE, Parisi JE, Klaas JP. A cavernous sinus lesion clinically responsive to steroids. *J Clin Neurosci* 2018. pii: S0967-5868(18)30041-9. doi: 10.1016/j.jocn.2018.04.020. [Epub ahead of print]

REKÜRREN AĞRILI OFTALMOPEJİK NÖROPATİ

Figen Gökçay*

Tanım

Tekrarlayan baş ağrısı ve oftalmopleji ile seyreden ender görülen bir tablodur. Yıllık insidansı milyonda 0,7 olarak tahmin edilmektedir. İlk atağın başlangıcı genellikle çocukluk ve adolesan dönemdedir. Kadınlarda daha sık görülür. Daha önce "oftalmoplejik migren" (OM) olarak bilinen bu durum, kliniğinin rekürren ağrılı nöropatiye daha fazla benzerliği ve bazı olgularda migren semptomlarının olmaması nedeniyle "rekürren ağrılı oftalmoplejik nöropati" (Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy/RPON) olarak değiştirilmiştir.

Klinik

Tekrarlayan baş ağrısı ile birlikte 3., 4., 6. oküler motor sinir tutuluşu şeklinde görülür. Baş ağrısı oftalmopleji ile ipsilateraldir. Okülotomotor sinir en sık tutulan sinir olsa da diğer oküler motor sinir tutulumları da görülür. Ender görülmesi nedeniyle konuya ilişkin literatür az sayıdadır. Baş ağrısının oküler motor sinir tutuluşundan 14 gün öncesine kadar görülmesi, pek çok olguda oküler sinirin beyin sapından çıktığı yerde kontrast tutulumun gösterilmesi, bazı hastalarda kortikosteroide iyi yanıt vermesi nedenleri ile tablo İnflamatuvar, demiyelinizan nöropati olarak isimlendirilmiştir. İnflamatuvar nöropati kliniği ile başvuran bu olgularda tablonun migren ile ilişkisinin nedeni de bilinmemektedir. Her bir atakta prognoz oldukça iyi olmakla ve birkaç haftada spontan düzelmekle birlikte bazı olgularda tekrarlayan ataklarda kalıcı bulgular da bildirilmektedir.

Fizyopatoloji

Net olarak anlaşılamamıştır. Hala tartışmalıdır. Bazıları nöropatinin altta yatan nedeninin olgu analizleri temelinde migren olduğunu ileri sürseler de bugün patogenezi için kabul edilmiş görüş relapsing-remitting İnflammatuvar demiyelinizan patoloji olduğudur. Migrenle ilişkisi halen literatürde tartışma konusudur. Migren atağı sırasında salgılanan enflamatuvar peptitlerin ve diğer



Tekrarlayan oküler motor sinir tutulumu ve ipsilateral baş ağrısı ile karakterize ender görülen bir tablodur.



Eskiden "oftalmoplejik migren" olarak tanımlanan bu tablo son uluslararası baş ağrısı sınıflamasında "rekürren ağrılı oftalmoplejik migren" olarak isimlendirilmiştir.



En sık okülotomotor sinir tutulumu görülür. Başlangıç yaşı tipik olarak çocukluk ve adolesan dönem olsa da erişkinde de görülebilir. Baş ağrısı oftalmoplejiden 14 gün öncesine kadar tanımlanabilir.



Relapsing-remitting inflammatuvar demiyelinizan patolojinin varlığı kabul edilmektedir.

* Prof. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

çeşitli mediatörlerin (CGRP, NO gibi) oküler motor sinirleri her zamankinden daha fazla etkilemesi nedeniyle olabileceği ileri sürülmüştür. Çocuklarda daha sık görülmesinin de oküler motor sinir gelişiminin tam olmaması ile ilişkili olabileceği söylenmiştir. Başağrısının daha ayrıntılı tanımlaması ve görüntülemelerden elde edilecek veriler ve olası histolojik veriler hastalığın patofizyolojisini ve tipik migren ile ilişkisini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

Sınıflama

ICHD-1 sınıflamasında OM migrenin varyantı olarak sınıflandırılmıştır, ICHD-2 sınıflamasında yine aynı isimle kraniyal nevraljiler kategorisinde sınıflandırılırken son sınıflamada (ICHD-3) OM tanımı RPON olarak değiştirilmiştir. Ağrılı kraniyal nöropatiler ve diğer fasiyal ağrılar kategorisinde yerini almıştır. Başağrısının okülomotor pareziden 14 gün öncesine kadar gelişebildiği de belirtilmiştir.

Tanı ölçütleri

ICHD-3 sınıflamasına göre önceden OM olarak tanımlanan RPON için tanı ölçütleri

- A. Bir, iki veya üç oküler motor sinir parezisi ile birlikte ipsilateral başağrısının en az iki atak şeklinde tanımlanması
- B. Orbital, parasellar veya posterior fossa lezyonunun uygun tetkiklerle dışlanması
- C. Tablonun bir başka ICDH-3 sınıflaması tanısı ile açıklanamaması

Ayrıcı tanı

Fokal kraniyal nöropati nedenleri olabilecek vasküler, enflamatuvar, metabolik, otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklar dışlanmalıdır (Serebral anevrizma, Tolosa-Hunt sendromu, sarkoidoz, diyabet, tiroid oftalmopatisi, kollajen doku hastalıkları, menenjit). Ayrıca oküler motor sinirlerin değişik tümörleri de RPON'u taklit edebilir. Düzelmenin tam olmadığı RPON'den kuşkulanan olgularda takip MRG tümöral patolojileri göstermesi açısından gereklidir. Yüksek rezolüsyonlu ince kesitli yağ baskılayıcı post-kontrast T1 ağırlıklı orbita MRG'de, RPON düşünülen bir olguda özellikle atak sırasında okülomotor sinirin orbitada ve kavernoza sinusta kontrast tutulumu saptanmıştır. Bu bulgu oküler motor sinirlerin periferik kısmında olan enflamatuvar patolojinin de RPON fizyopatolojisinde önemli bir rol oynayabileceği olasılığını ortaya çıkarmıştır.



Spontan düzelebile de tedavide kortikosteroide yanıt iyidir.

Tedavi

Spontan düzelebilen bu tabloda prednizolon akut dönemde etkili bir tedavidir. Fakat uzun süreli kullanımının rekürrensleri önlemede etkisi belli değildir.

Akut migren tedavisinin (asetaminofen, İrlanda Ulusal Standartları Kurumu, ergotamin ve triptanlar) etkileri de net değildir.

Kaynaklar

1. Lance JW, Zagami AS. Ophthalmoplegic migraine: a recurrent demyelinating neuropathy? Cephalalgia 2001;21:84-89.
2. Lal V, Sahota P, Singh P, Gupta A, Prabhakar S. Ophthalmoplegia with migraine in adults: is it ophthalmoplegic migraine? Headache 2009;49:838-850.
3. Lane R, Davies P. Ophthalmoplegic migraine: the case for reclassification. Cephalalgia 2010;30:655-661.
4. Margari L, Legrottagli AR, Craig F, Petruzzelli MG, Procoli U, Dicuonzo F. Ophthalmoplegic migraine: migraine or oculomotor neuropathy? Cephalalgia 2012;32:1208-1215.
5. Çelebisoy N, Sirin H, Gökçay F. Ophthalmoplegic migraine: two patients, one at middle age with abducens palsy. Cephalalgia 2004;25:151-153.
6. Kobayashi Y, Kondo Y, Uchibori K, Tsuyuzaki J. Recurrent Painful Ophthalmoplegic Neuropathy with Residual Mydriasis in an Adult: Should it Be Classified as Ophthalmoplegic Migraine? Intern Med 2017;56:2769-2772.
7. Gupta S, Nahas SJ, Peterlin BL. Chemical mediators of migraine: preclinical and clinical observations. Headache 2011;51:1029-1045.
8. Tsubasa Takizawa, Mamoru Shibata, et al. Adult-onset recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy displaying atypical oculomotor nerve gadolinium-enhancement pattern in the orbit and cavernous sinus. Cephalalgia 2016;36:199-200.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988;8(Suppl. 7):1-96.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004;24 (Suppl 1):9-160.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38:165-178.
12. Gelfand AA, Gelfand JM, Prabhakar P, Goadsby PJ. Ophthalmoplegic "migraine" or recurrent ophthalmoplegic cranial neuropathy: new cases and a systematic review. J Child Neurol 2012;27:759-766.

AĞRILI KRANİYAL NÖROPATİLER VE DİĞER YÜZ AĞRILARI

SANTRAL NÖROPATİK BAŞ VE YÜZ AĞRISI

Hadiye Şirin*, İdris Köken*

Tanım

Santral ağrı, santral sinir sisteminin lezyonu veya disfonksiyonu ile ilişkili bir ağrı olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre, fantom ağrıda olduğu gibi santral mekanizmalar önde gelen durum olsa bile periferik nedenler sonucunda oluşan ve santral sinir sistemini etkileyen ağrılar, santral ağrı olarak kabul edilmemektedir. Spinal kord arka boynuzunda veya trigeminal çekirdeklerde ya da daha yukarıya doğru beyin sapı boyunca çıkan yollarda, talamusta, diğer subkortikal yapılar ve beyin korteksindeki lezyonların santral ağrıya neden olabileceği belirtilmektedir. Gelişiminde en yüksek prevalans ilişkisinden, spinal kord, beyin sapı ve spinotalamik-trigeminotalamik projeksiyonları alan talamusun ventroposterior kısmındaki lezyonlar sorumlu bulunmuştur.

Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) sınıflaması güncel sürümünde, baş ve yüz ağrısının santral nedenleri, multipl skleroza (MS) atfedilen santral nöropatik ağrı ve inme sonrası santral ağrı olmak üzere iki başlık altında toplanmıştır.

IHS kriterleri, MS'e atfedilen santral nöropatik ağrı sendromunu, bir dizi klinik semptomla birlikte tek veya çift taraflı kranioservikal ağrı şeklinde tanımlamaktadır. Duyusal semptomlar saptandığında, merkezi sinir sisteminin demiyelinizasyonuna atfedilebilir, ancak kesin lokalizasyon genellikle zordur. Sessiz lezyonlar ve açıklanamayan belirtiler yaygındır. Santral ağrının varlığı, MS'in klinik başlangıcından yaklaşık 7 yıl kadar erken bir zamanda ortaya çıkabileceği ve bu tür ağrıların MS kliniğinde ilk semptomlar olabileceği ileri sürülmüştür. Alternatif olarak, diğer semptomların ortaya çıkmasından 25 yıl sonra bile santral ağrı ortaya çıkabilmektedir.

İnme sonrası santral ağrı, inme sonrası ilk 6 ay içerisinde gelişen duyusal anormalliklerin, azalmış duyu algısının ve sıklıkla allodinin eşlik ettiği sabit veya Paroksizmal, genellikle tek taraflı baş ve/veya yüz ağrısı olarak tanımlanmaktadır.



Spinal kord arka boynuzu, trigeminal çekirdekler, beyin sapı bağlantıları, talamus, subkortikal yapılar, ilişkili kortikal yapılar santral ağrıya neden olmaktadır.



MS ile ilişkili ağrılar ilk altı ay içerisinde sıklıkla tanrıdan çok sonra da çıkabilir.



İnmeden sonra ilk altı ay içerisinde sıklıkla allodinin eşlik ettiği sürekli ya da Paroksizmal genelde tek taraflı tanımlanmaktadır.

* Prof. Dr., Uzm. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bu tanıma göre ağrının başlangıcı inmeden sonraki ilk 6 aylık dönem olarak belirtirse de genellikle 1 ay içerisinde başlarken bazı olgularda ise başlangıç 6 yıla kadar sürebilmektedir. Hastaların yaklaşık %25'inde sabit ağrının üzerine binen ataklar mevcut iken, yaklaşık %40 hastada ise çok kısa süreli (1 saniyeden 1 dakikaya kadar) ataklar bildirilmektedir.

Bu klinik tablonun, inme geçiren hastalarda yaklaşık %8,4-11 sıklığında gözlemlendiği bildirilse de, inme sonrasında birçok hastanın genellikle kendi ağrılarını ve diğer semptomlarını ifade etme güçlüğü yaşamasından dolayı aslında daha yüksek sıklık oranlarında bulunduğu tahmin edilmektedir.

Ağrılı alan, periferik trigeminal sinir ve diğer kranial veya servikal sinirlerin lezyonları ile açıklanamaz ve inme sonrası gelişen duyu bozukluğuyla ilişkili olarak baş-boyun bölgesinin bir kısmını veya tamamını içermektedir. Özellikle lateral medüller infarktlar ön planda olmak üzere beyin sapı lezyonlarında daha yaygın olup bu sebeple gelişen yüz ağrısının çoğunlukla periorbital yerleşimli olduğu bildirilmektedir.

Klinik

Santral ağrı, çoğunlukla vücudun geniş bölgelerini kapsar, rahatsız edici, sürekli ve ciddi bir ağrıdır. Santral ağrısı olan hastalar altta yatan hastalıkları ile ilişkili olarak başta duyu kaybı olmakla birlikte çeşitli nörolojik defisitlere sahiptir ve ağrının karakteri zaman içerisinde olumsuz bir seyir göstermektedir.

Santral nöropatik baş ve yüz ağrısında, ağrının şiddeti, lokalizasyonu ve karakteri hastalar arasında oldukça değişkendir. Hastalar genellikle ağrılarını kramp tarzı kasılma, ezilme, elektriklenme, çarpma, karıncalanma ve iğnelenme şeklinde tarif ederler. Bazen santral ağrının hastalar tarafından tanımlanması zor olabilir. Tuhaf ve belirsiz terimler, hissettiklerini açıklamaya çalışan hastalar tarafından sıklıkla kullanılır. Hastaların büyük çoğunluğu ise birden fazla ağrı tipini tecrübe eder. Genellikle soğuk, hareket, hafif dokunuş ve emosyonel stres gibi iç ve dış uyaranlar santral ağrıyı şiddetlendirir.

Başlıca klinik semptomları arasında, dizestezi, allodini ve hiperpati gibi duysal anormallikler yer alır. Sürekli ve uyarılmış ağrı (allodini ve hiperpati) spinal kord lezyonlarının neden olduğu santral ağrıda daha sık rastlanırken, beyin lezyonlarına bağlı olarak gelişen nevralfiform ağrılar daha nadir olmakla birlikte, ponsta lokalize iskemik inmeden sonra trigeminal nevralsi klinik tablosu gözlemlenebilmektedir. Diğer taraftan Paroksizmal ağrılar, servikal spinal kord lezyonlarına bağlı olarak oksipital nevralsi şeklinde ortaya çıkabilmektedir.

MS ile ilişkili santral nöropatik ağrı genellikle sürekli, nadiren Paroksizmal vasıfta daha çok yanma ve karıncalanma şeklindedir. Hastaların büyük çoğunluğu iki



Klinik tablo hastaya göre değişmekte, birden fazla ağrı karakteri dizestezi, allodini ve hiperpati gibi duysal anormallikle yaşanabilmektedir.



MS hastalarında ayrıca trigeminal nevralsi, oksipital nevralsi, dizestezi, ekstremit ağrısı, ağrılı tonik spazmlar ve Lhermitte bulgusu tanımlanmaktadır. Öyküde migren varlığında daha sık gözlenmektedir.

veya daha fazla ağrı tipinden yakınıdır. Klinik tabloyla ilişkili duyu bozuklukları dizestezi, hipoestezi, anestezi, hipoaljezi hiperaljezi ve allodini şeklinde sıralayabiliriz.

MS'de santral nöropatik baş ve yüz ağrısı haricinde, trigeminal nevralsi, oksipital nevralsi, dizestezi ekstremit ağrısı, ağrılı tonik spazmlar ve Lhermitte bulgusu gözlenmektedir. Trigeminal sinir kökünü etkileyen demiyelinizan plak nedeniyle klasik trigeminal nevralsinin klinik karakteristiklerine sahip MS'li hastalar, Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırılması-3'te (ICDH) "MS'le ilişkili ağrılı trigeminal nöropati" olarak santral nöropatik baş ve yüz ağrılarında farklı bir grupta sınıflandırılmıştır. Akut MS atakları migren ataklarını tetikleyebilirken, migrenli MS hastalarında da daha sık oranlarda santral nöropatik baş ve yüz ağrısı geliştiği bulunmuştur. Ayrıca, interferon-beta tedavisinin de baş ağrılarını tetikleyebileceği gösterilmiştir.

İnme sonrası santral baş ve yüz ağrısı gelişen hastalar sıklıkla ağrılarını tanımlarken yanıcı, batıcı, kesici veya iğnelenme şeklinde tarif ederler. Ağrının şiddeti; orta-şiddetli arasında olup genellikle hafif dokunuş, hareket veya soğuk gibi dış uyaranlarla artmaktadır.

Lezyonun büyüklüğüne ve yerleşimine bağlı olarak motor ve/veya çeşitli duyu semptomlar ortaya çıkmaktadır. Klinik özellikleri içerisinde başlıca yüzün yarısında ağrı ve/veya dizestezi yakınmalarla seyreden semptomlar ve Hipo/Hiperalezi, Termalezi, Hipo/Hiperestezi, korneal reflekste azalma ve hastaların yarısından fazlasında saptanan spastisite şeklinde bulgular yer alır.

Fizyopatoloji

Santral nöropatik baş ve yüz ağrısının gelişimine özellikle yüksek servikal spinal kord (C1-3) düzeyinden, kortekse kadar herhangi bir merkezi sinir sistemi lezyonu neden olmaktadır. Supratalamik düzeydeki lezyonlara kıyasla özellikle spinotalamik ve trigeminotalamik yolların hasarı daha fazla sıklıkta baş ve yüz ağrısıyla sonuçlanmaktadır. Santral nöropatik baş ve yüz ağrısının başlangıcı genellikle lezyon gelişimini takiben veya bozulmuş sensoryel duyunun düzelmeye başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkar. Bununla birlikte, ağrının başlangıcı lezyon gelişiminden yıllar sonrasına kadar gecikebilmektedir. Ek olarak, kalıcı veya klinik olarak algılanabilen duyu kaybı olmayan bir beyin lezyonundan sonra bile santral ağrı ortaya çıkabilmektedir.

Her ne kadar altta yatan mekanizmalar net olarak anlaşılamamış olsa da, merkezi sinir sistemindeki bir lezyon sonrası lezyon bölgesi ve/veya lezyona komşu somatosensoryel yollarda hiperaktivasyon geliştiği veya normal sinaptik girdilerin kaybı sonucunda lezyon bölgesindeki nöronlarda hiperaktivasyon ve sensitizasyon geliştiği kabul edilmektedir.



Lezyon bölgesi ve/veya lezyona komşu somatosensoryel yollarda hiperaktivasyon sensitizasyon geliştiği kabul edilmektedir. Bozulmuş sensoryel duyunun düzelmeye başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkmaktadır.

MS'de baş ve yüzün santral nöropatik ağrısı, trigeminal sinirin veya üst servikal (C1-3) spinal sinir köklerinin merkezi bağlantılarında demiyelinizan lezyon sonucu gelişmektedir. Ayrıca spinal kord düzeyinde nosiseptif yollara modülasyon vazifesi gören inhibitör GABAerjik internöronların kaybı da ağrı gelişim sürecine olası bir katkı faktörü olarak önerilmiştir.

İnme sonrası gelişen santral baş ve yüz ağrısı, trigeminal sinirin sensoryel nükleusunun asendan projeksiyonlarına lokalize bir lezyona atfedilir. Bununla ilişkili olarak özellikle ventroposterior inferior talamik çekirdeğin içinde yer aldığı ventrokaudal talamik çekirdeklerle ilişkili lezyonlar, vücudun yarısını tutan yanma şeklindeki ağrıyla karakterize talamik ağrı durumuna yol açabilir. Talamik çekirdekleri tutan her lezyonun ağrı ile sonuçlanmaması, inme sonrası santral ağrı gelişiminde ağrı duyusunun işlendiği kortikal merkezlerinde önemli rol oynadığını ortaya koyar. Özet olarak inme sonrası gelişen santral ağrıda lezyonlu alanların ektopik aktivitesi yanı sıra ağrı modülasyonunda rol oynayan fasilitör ve inhibitör yollar arasındaki dengesizliğin de etkili olduğu düşünülmektedir.

Sınıflama

IHS sınıflaması güncel sürümünde, baş ve yüz ağrısının santral nedenleri, iki başlık altında toplanmıştır.

13.13 Santral nöropatik ağrı

13.13.1 MS'ye atfedilen santral nöropatik ağrı

13.13.2 İnme sonrası santral ağrı

Tanı ölçütleri

MS'e atfedilen santral nöropatik ağrı

Tanı konulurken Uluslararası Başağrısı Sınıflaması'na göre aşağıdaki kriterlerin tümünün karşılanması gerekmektedir.

- A. C kriterini tam olarak karşılayan baş ve/veya yüz ağrısı varlığı,
- B. Manyetik rezonans görüntülemeye beyin sapı ve trigeminal nükleusun asendan projeksiyonlarında demiyelinizan lezyon varlığıyla birlikte kesin olarak MS tanısı konmuş olması,
- C. Ağrının, demiyelinizan lezyonla zamansal ilişkisinin bulunması veya ağrının demiyelinizan lezyonun teşhisine yol açması,
- D. Bu durumu ICDH-3 ile daha iyi açıklayabilecek başka bir tanı olmaması.

İnme sonrası santral ağrı

İnme sonrası santral baş ve yüz ağrısı tanısı konulurken uluslararası başağrısı sınıflamasına göre aşağıdaki kriterlerin tümünün karşılanması gerekmektedir.

- A. Baş ve/veya yüz ağrısının varlığı,
- B. İskemik veya hemorajik inmenin varlığı,
- C. Aşağıdaki nedensel kanıtların her ikisinin de mevcut olması;
 - 1. Ağrının inme sonrası dönemde ilk 6 ay içerisinde ortaya çıkması,
 - 2. Görüntüleme (genellikle MRG) yöntemleriyle uygun bir bölgede vasküler lezyon gösterilmesi.
- D. Bu durumu ICDH-3 ile daha iyi açıklayabilecek başka bir tanının olmaması.

Ayırıcı tanı

Santral nöropatik baş ve yüz ağrı tanısı konulurken klinik bulgular ve kanıtların merkezi sinir sisteminde bir hastalık sürecini desteklemesine ve ağrının özelliklerinin santral ağrı ile uyumlu olmasına dikkat edilmektedir.

Santral ağrıya yol açabilen nedenleri başlıca;

- 1. Vasküler nedenler,
- 2. Demyelinizan hastalıklar,
- 3. Enfeksiyöz durumlar,
- 4. Travmatik nedenler,
- 5. Neoplastik bozukluklar,
- 6. Nörodejeneratif süreçler (örneğin; Parkinson hastalığı).
- 7. İyatrojenik nedenler (örneğin; Perkütan Kordotomi sonrası gelişen) şeklinde sıralayabiliriz.

Dolayısıyla ayırıcı tanıda tüm bu olası nedenlerin gözden geçirilmesi gerekmektedir. Ayrıca depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi işlevsel bozukluklar da sıklıkla klinik tabloya eşlik etmektedir.

Tedavi

Santral nöropatik baş ve yüz ağrıları genellikle tedaviye dirençli olup, sürekli olarak geçerli etkin bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Santral ağrıda en iyi tedavi sonucunu elde edebilmek amacıyla çoğu zaman tedavi seçeneklerini denemek ve gereğinde hastaya seçeneklerin kombinasyonu sunulurken bireyselleştirilmiş bir tedavi rejimi gerekmektedir. Tedavi seçenekleri genellikle ağrıyı tamamen geçirmeyip kısmi derecelerde düzelme sağlar. Hastaları tedavi seçenekleri ve prognoz hakkında henüz tedavinin başında detaylı olarak bilgilendirmek, konu hakkında bilinç düzeylerini yükselterek beklentilerinin daha gerçekçi olmasına olanak sağlar.



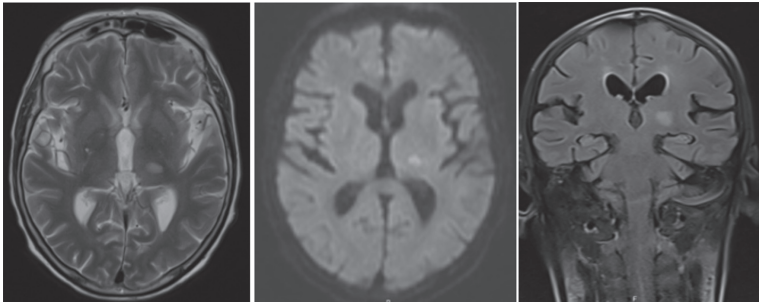
Tedaviye dirençlidir. Tedavi seçeneklerini denemek, tedavi seçeneklerinden bireyselleştirilmiş bir tedavi rejimi oluşturmak gerekebilir.

Farmakoterapi; tedavinin temel basamağı olup kullanılan ilaçların etkinliği genel nöropatik ağrı literatürüne dayalıdır. İlaç tedavisinde amitriptilin, lamotrijin ve kannabinoidler gibi birkaç ilaç dışında, tedavi anektodal gözlemlere ve fikir birliği şeklindeki görüşlere dayanmaktadır. Ayrıca, bir santral ağrı sendromunda etkili olan bir tedavinin diğerinde faydalı olup olmadığı da bilinmemektedir. Bu nedenle, özellikle santral nöropatik baş ve yüz ağrısında, nöropatik ağrı yönetimi için mevcut tedavi kılavuzlarını uygulamak tam olarak mümkün değildir. Farmakoterapiye yanıt alınamadığı durumlarda nörostimülasyon yöntemleri ve ağrı cerrahisi gündeme gelmektedir. İnvaziv tedavi seçeneklerinin de birçoğu kanıta dayalı değildir ve gündeme geldiğinde multidisipliner anlayış içerisinde uygulanmalıdır. Farmakolojik olmayan yöntemler arasında psikoterapi, bilişsel davranışsal terapiler ve fizyoterapi de yer alabilmektedir. Aşağıdaki tabloda santral nöropatik baş ve yüz ağrısında geçerli tedavi seçenekleri özetlenmiştir (Tablo 1).

Santral nöropatik yüz ağrılı bir olgu

Yetmiş üç yaşındaki kadın hastamız acil servisimize ani gelişen ve yaklaşık 2 gündür var olan sağ vücut yarısında yüzü içerisine alacak şekilde yanma-sızlama tarzında sürekli ve şiddetli bir ağrı ve hissizlik yakınması ile başvurdu. Medikal geçmişinde, hipertansiyon, diyabet ve diyabetik retinopatisi mevcuttu. Öyküsünde acil servis başvurusu öncesi, yakın zamanda planlanmış olan retinal operasyon nedeniyle düzenli kullandığı asetilsalisilik asiti (100 mg/gün) kullanmayı bıraktığını belirtti. Nörolojik muayenesinde sağ hemihipoaljezi ve sağda fröst hemiparezi saptandı. Görüntülemeye; sol talamokapsüler bölgede laküner enfarkt ile uyumlu görünüm izlendi. Santral nöropatik ağrısına yönelik olarak, pregabalin titre edilerek başlandı. Henüz takip sürecinde olan hastamızın ağrısına yönelik tedavisini poliklinik kontrollerindeki ilaç tedavisi denemelerinden alınacak sonuca göre düzenlemeye karar verdik (Şekil 1, 2).

Şekil 1. T2 aksiyel, difüzyon ve koronal manyetik rezonans görüntüleme



Tablo 1. Santral nöropatik baş ve/veya yüz ağrısı tedavi seçenekleri

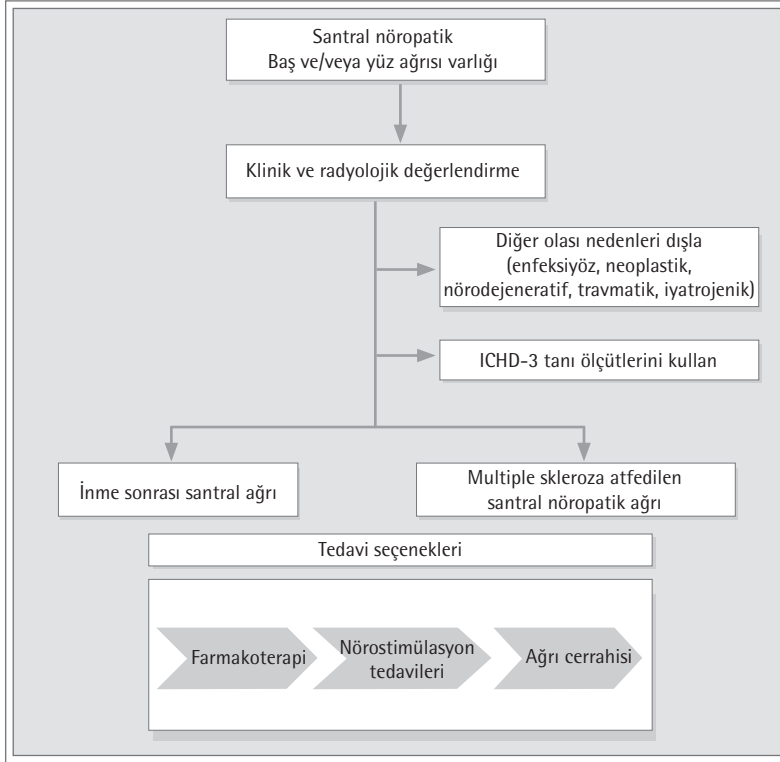
Farmakolojik tedavi	<u>Antidepresanlar</u> 1. Trisiklik antidepresanlar (TCA) a. Amitriptilin b. Doksepin c. Nortriptilin 2. Selektif nöradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) a. Duloksetin b. Venlafaksin c. Mianserin <u>Antikonvülzanlar</u> 1-Karbamazepin 2-Ökskarbazepin 3-Lamotrijin 4-Gabapentin 5-Pregabalin	<u>Analjezikler ve diğer seçenekler</u> 1. Opioidler a. Tramadol b. Morfin c. Fentanil d. Oksikodon e. Naloksan 2. Kannabinoidler 3. Lokal ve genel anesteziçiler a. İV lidokain b. İV propofol 4. Antiaritmikler (meksiletin) 5. NMDA antagonistleri a. Ketamin b. Memantin c. Amantadin 6. Adrenerjik ilaçlar (klonidin) 7. GABA agonistleri (baklofen)
Nörostimülasyon	1. Transkutanöz elektrik stimülasyonu 2. Spinal kord stimülasyonu 3. Derin beyin stimülasyonu 4. Motor korteks stimülasyonu a. Repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon b. Epidural motor korteks stimülasyonu	
Ağrı cerrahisi	1. Kordotomi 2. Trigeminal Traktotomi - Nukleotomi 3. Spinal-trigeminal DREZ operasyonu 4. Talamotomi 5. Singulotomi 6. Mezensefalotomi	
Psikoterapi	Bilişsel davranışsal terapiler	
İV: İntravenöz, DREZ: Dorsal sinir kökü giriş bölgesi		

Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38:1-211.
2. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Seattle: IASP Press 1994;59-71.
3. Nappi G, Moskowitz M, Handbook of Clinical Neurology - Headache, Volume 97, Elsevier-2011:693-701.
4. Benoliel, Rafael, Sharav, Yair; Orofacial Pain and Headache, Second Edition , 458-460.
5. Nurmikko TJ, Gupta S, MacIver K. Multiple sclerosis-related central pain disorders. Curr Pain Headache Rep 2010;14:189-195.
6. Moisset X, Ouchchane L, Guy N, Bayle DJ, Dallel R, Clavelou P. Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: comorbid conditions in patients with multiple sclerosis. Pain 2013;154:2691-2699.

7. Wasner G. Central pain syndromes. Curr Pain Headache Rep 2010;14:489-496.
8. Flaster M, Meresh E, Rao M, Biller J. Central poststroke pain: current diagnosis and treatment. Top Stroke Rehabil 2013;20:116-123.
9. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers 2017;16:17002.
10. Watson JC, Sandroni P. Central Neuropathic Pain Syndromes. Mayo Clin Proc 2016;91:372-385.

Şekil 2. Santral nöropatik baş ve/veya yüz ağrısı tanı-tedavi algoritması



Nevra Öksüz*, Aynur Özge*

Tanımlama

18 yaşın altında çocukların yaklaşık %90'ı, hayatlarında en az bir kez farklı nedenlere bağlı başağrısı yaşamaktadır. Bunların çoğu primer başağrılardır. Sekonder nedenler atlanmamalıdır.

Başağrısı çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen yakınmalardan biridir. Beş-on bir yaş arası olan çocukların yaklaşık %30'unda tekrarlayan başağrısı şikayeti olmaktadır. Sıklığı yaşla artış göstermekle birlikte, 18 yaşına gelen çocukların yaklaşık %90'ı hayatında en az bir defa olan başağrısından yakınmaktadır. Başağrısı olan çocuklar, sıklıkla ebeveynleri tarafından etiolojide tümör gibi kötü hastalıklar akla geldiği zaman hemen tıbbi yardım için doktora getirilen çocuklardır. Bu durum, gerekli bilgi donanımına sahip klinisyenler ve çocuklar için avantaj sağlamaktadır. Çocukluk ve ergenlik döneminde görülen başağrılarının çoğunluğunu primer başağrılar ve benign nedenler oluşturmaktadır, ancak altta yatan kimi zaman yaşamı tehdit eden sekonder nedenler her başvuruda akılda tutulmalıdır.

Bu bölümde çocuk ve ergenlerde spesifik primer başağrısı sendromları ağırlıkta olmak üzere diğer başağrısı sendromları ile tanı ve tedavi yönetiminde dikkat edilmesi gereken hususlar anlatılacaktır.

Klinik

Başağrısının kliniği çocuklarda yetişkinlere göre farklılık göstermektedir. Yaşla birlikte ağrı daha iyi ifade edilebilmektedir. Özellikle kız çocuklarında ergenlikle birlikte erişkinlerdekine benzer klinik bulgular gözlenmektedir.

Küçük çocuklar, daha büyük çocuklara ve ergenlere göre ağrıyı farklı şekillerde ifade edebilirler. Bazen, ağlayarak ya da farklı nörolojik belirtiler vererek de ağrıyı dışarı yansıtan çocuklar, ebeveynleri tarafından fark edilemeyebilirler. Bu çocuklarda başağrısı; karın ağrısı, baş dönmesi, depresyon, davranış problemleri, uyku düzensizliği, çocuğun yeme içme alışkanlığında değişiklik veya nörolojik fonksiyonlarda aksama ile de kendini gösterebilir. Daha büyük çocuklar ise ağrıyı daha iyi ifade edebilirler. Ergenlik sonrasında kızlarda başağrısı fenotipi hızla erişkinlere benzer özellik kazanır. Başağrısı değerlendirilirken; başlangıç yaşı, şekli, frekansı, atak süresi, lokalizasyonu, karakteri, kötüleştiren faktörler, eşlik eden semptomlar ve aile öyküsü ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Bu

*Doktor Öğretim Görevlisi, Prof. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

açıdan başağrısı günlüğü işe yarayabilir. Keza anamnezi tamamlayan oyunlar, başağrısını anlatan resim çizdirmek, öykü anlattırmak da etkili yöntemlerdir.

Sınıflama

Sınıflamada her ne kadar çocuklara özgü alt bilgiler olmasa da daha öncesinde yayınlanan beta versiyonuna yapılan eleştiriler bu noktada sorulan pek çok soruya cevap vermektedir. Çocukluk ve ergenlik döneminde görülen başağrıların çoğunluğunu primer başağrıları ve benign nedenler oluşturmaktadır, ancak altta yatan kimi zaman yaşamı tehdit eden sekonder nedenler her başvuruda akılda tutulmalıdır. Her bir ağrı türü için çocuklara özel tanı ölçütleri bir konsensüs grubu tarafından yayınlanmıştır.

Çocuk ve ergen yaş grubunda gerilim tipi başağrısı (GTB) ile migrenin ayrımını yapmak her zaman mümkün olmayabilir. Öte yandan serebral matürasyonla birlikte bu ağrıların karakter değiştirdiği de bilinen bir özelliktir. Çocukların az bir kısmında bazen GTB ya da aurasız migren mi karar verilemez. Bu da migrenin çocukluk çağında bilateral özellik göstermesi ve daha kısa süre ile atakların olmasından kaynaklanmaktadır.

Tedavi

Tedavide primer/sekonder başağrısı ayrımı yapıldıktan sonra dikkat edilmesi gereken bazı kurallar vardır. Tedavi planı kesin tanıyı takiben çocuk ve aile bazında özelleştirilmelidir. Tedavi planlanması aşamasında nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavi seçenekleri, komorbid sorunlar göz önünde bulundurularak seçilmelidir (Şekil 1).

Kırmızı bayraklar olarak tanımlanan aşağıdaki özellikler varsa;

- Hastanın 6 yaşından küçük olması
- Ağrının sürekli kötüleşmesi
- Başağrısı paterninde değişiklik olması
- Eşlik eden nörolojik semptom veya defisit tanımlanması
- Travmayı takiben ortaya çıkması
- Ağrının valsava manevrası ile kötüleşmesi
- Kanseri-sistemik hastalık veya immünsupresyon öyküsü olan bir çocukta ortaya çıkması
- Ağrıyla beraber yüksek ateş ya da gece terlemesi öyküsü olması
- Ağrının postural özelliği olması
- Ağrıyla birlikte kişilik değişikliği olması

veya sarı bayraklar olarak ifade edilen;

- Tıbbi tedaviye dirençli ağrılar, gece uykudan uyandıran ağrılar



Baş ağrısı günlüğü yetişkinlerde olduğu gibi çocukluk yaş döneminde de etkilidir. Çocukluk çağında hastaya baş ağrısını anlatan resim çizdirmek ya da öykü kurgulamasını istemek doğru tanı açısından etkin yöntemlerdir.



Gerilim tipi ve migren baş ağrılarının ayrımını yapmak çocuk ergen yaş grubunda hiç kolay değildir.



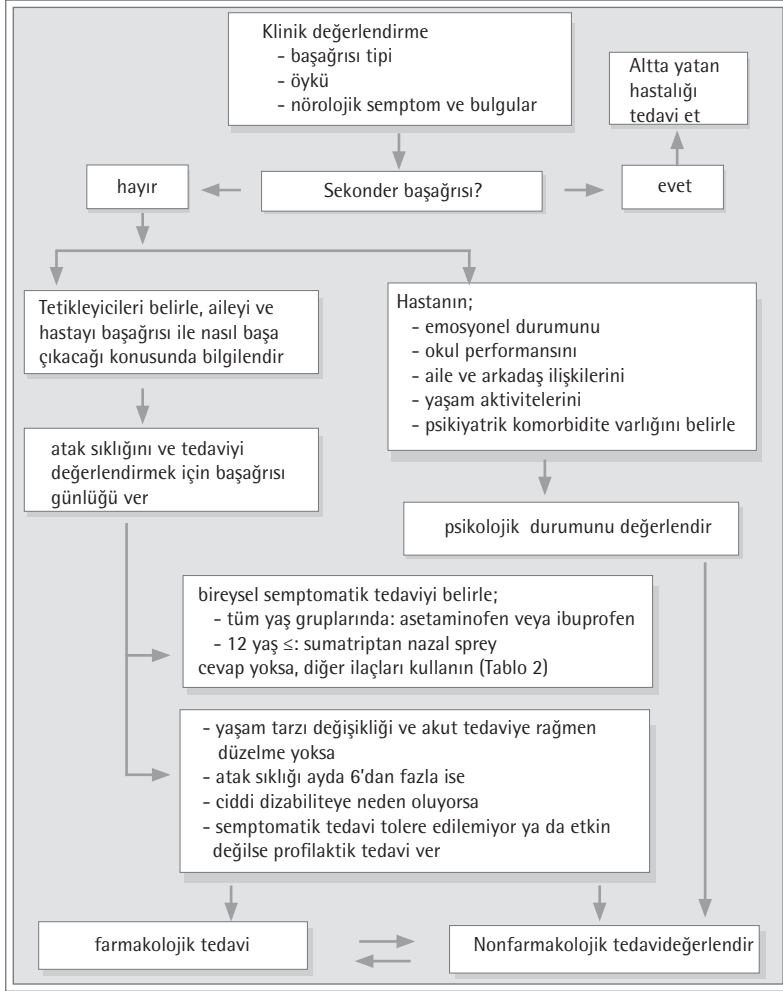
Tedavi yetişkinlerde olduğu gibi bireyselleştirilmelidir.



Çocukluk çağı baş ağrısı tek başına yaş nedeniyle kırmızı bayraklar içerisindedir.

- Yeni başlangıçlı tek taraflı yerleşim gösteren başağrıları
- "Hayatımın en kötü ağrısı" gibi özellikler varsa sekonder başağrıları açısından dikkatli olunmalı ayrıntılı değerlendirilmeli ve gerekirse ek tetkiklere başvurulmalıdır

Şekil 1. Çocuk ve ergende başağrısı yönetimi

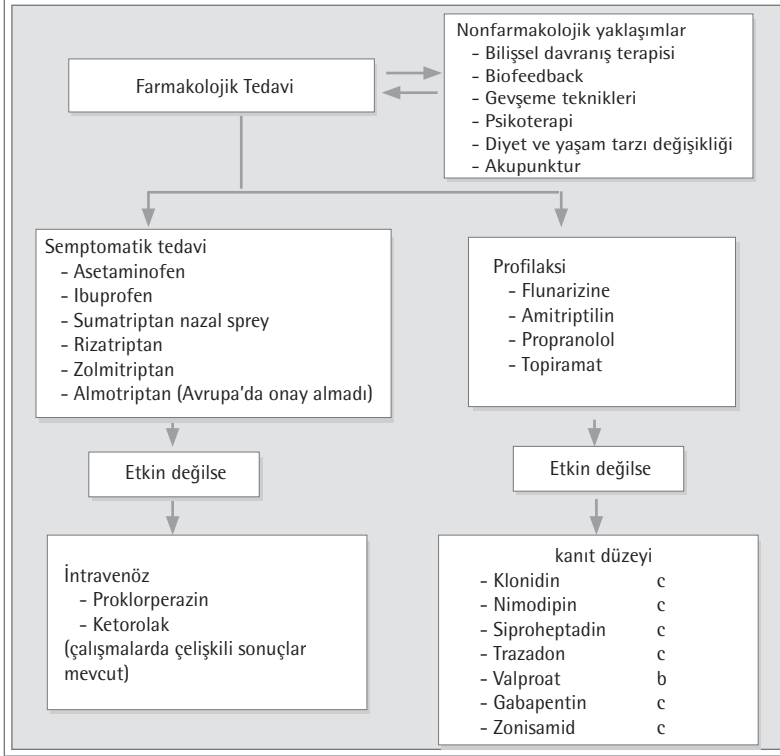


Farmakolojik tedavide kullanılan ajanlarla ilgili bilgiler neyazık ki kısıtlıdır. Non farmakolojik yaklaşımlar öncelikle tercih edilmelidir.

Migrende farmakolojik tedavi temelde semptomatik ve profilaktik tedavi şeklindedir (Şekil 2). Çocuklarda farmakolojik tedavide kullanılacak ajanlar konusundaki bilgi kısıtlı olup, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış az sayıda seçenek vardır. Non-farmakolojik yaklaşımlardan davranışsal terapiler, erişkinlerde ve çocuklarda primer başağrıların yönetiminde giderek artan oranda etkin kabul edilmektedir. Bununla birlikte etkinliklerinin seviyesi ve

kalıcılığı hala tartışma konusudur. Çocuklarda davranışsal terapiler konusunda yeterli çalışma bulunmamakla birlikte en sık kullanılan; bilişsel davranış terapisi, biyofeedback, gevşeme egzersizleri ve farkındalık yaratma yöntemleridir.

Şekil 2. Çocuk ve ergende migren tedavisi



Migren ataklarında kullanılan semptomatik ilaç dozları aşağıda sunulmuştur (Tablo 1).

Tabloda yer alan ilaçlardan etkinliği en iyi kanıtlanmış olanlar asetaminofen ve ibuprofendir. Her ne kadar yaş sınırı yukarıda belirtildiği gibi olsa da Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından 6 yaş üzerinde etkin olduğu bildirilmiştir. Triptan grubu ilaçlardan almotriptan dışındakiler ülkemizde de 12 yaş üstünde kullanılmaktadır.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ihtiyacı olduğu halde hastaların neredeyse dörtte üçünün migren koruyucu tedavisi almadığı bilinmektedir. Çocuk ve ergen yaş grubunda migren koruyucu tedavisinde (profilaksi) kullanılan ilaç dozları aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 2).

Davranışsal terapilerden en sık kullanılan bilişsel davranış terapisi, biofeedback, gevşeme egzersizleri ve farkındalığın artırılmasıdır.

Almotriptan dışı tüm triptanlar 12 yaş üzerinde kullanılmaktadır.

Tüm primer başağrılarında çocuklar için önerilen dozlara dikkat edilmelidir. Tablo 1, 2, 3, 4, 5.

Profilaktik tedavide temel prensip tedavinin düşük dozda başlanması ve etkin olan en düşük dozda kalmasıdır. Tedavi süresi en az 4 ay olup, bu süre zarfında yan etiler takip edilmelidir.

Tablo 1. Migrende atak tedavisi

İlaç	Formül	Doz	Alt yaş sınırı
Asetaminofen	Tablet/şurup	15 mg/kg	yok
İbuprofen	Tablet/şurup	10 mg/kg	6 ay
Naproksen	Tablet	5-10 mg/kg	2 yaş
Proklorperazin	İV	0,15 mg/kg (maksimum: 10 mg)	8 yaş
Ketorolak	Tablet/İV	İV: 0,5 mg/kg (maksimum: 15 mg) Oral: 1 mg/kg (maksimum: 10 mg)	2 yaş
Metoklorpramid	Tablet/İV	0,2 mg/kg (maksimum: 10 mg)	2 yaş
Sumatriptan	Nazal sprey/sc	Nazal: <40 kg: 10 mg >40 kg: 20 mg sc: 0,06 mg/kg	Nazal: 5 yaş sc: 6 yaş
Rizatriptan	Tablet	<40 kg: 5 mg >40 kg: 10 mg	6 yaş
Zolmitriptan	Tablet	<12 yaş: 2,5 mg, >12 yaş: 5 mg	6 yaş

İV: İntravenöz, sc: Subkutan

Tablo 2. Çocuk-ergen migreninde koruyucu tedavi

İlaç	Formül	Doz	Alt yaş sınırı
Flunarizin	Kapsül	Başlangıç 5 mg hedef: 10 mg	5 yaş
Amitriptilin	Tablet	1 mg/kg hedef: 50 mg	3 yaş
Propranolol	Tablet	Başlangıç: 20 mg/gün hedef doz: <12 Yaş: 120 mg, >12 yaş: 240 mg	3 yaş
Topiramat	Tablet	Başlangıç dozu: 15 mg hedef doz: 100 mg/gün	8 yaş
Siproheptadin	Tablet/şurup	Başlangıç dozu: 2 mg hedef doz: <6 yaş: 12 mg, >6 yaş: 16 mg	2 yaş
Valproat	Tablet/solüsyon	Başlangıç dozu: 10 mg/kg hedef doz 20-40 mg/kg	2 yaş
Magnezyum	Saşe	9 mg/kg (maksimum: 500 mg)	3 yaş
Riboflavin	Tablet	200-400 mg	8 yaş

İV: İntravenöz

Gerilim tipi başağrısı tedavisinde migren tedavisine benzer şekilde GTB'de davranışsal terapiler, akut ya da koruyucu tedaviler söz konusudur. Semptomatik tedavide nonsteroid analjezik ilaçlar, asetaminofen veya kombine analjezikler kullanılabilir (Tablo 3).

Davranışsal terapiler GTB'nin tüm tiplerinde uygun bir seçenektir. Elektromiyografi (EMG) biyofeedback, bilişsel davranışçı terapi, gevşeme teknikleri, fizik tedavi ve akupunktur en sık kullanılanlardır, bunlardan sadece EMG biyofeedback için kanıt düzeyi A, diğerleri için ise C'dir.

Çocuk ve ergen yaş grubunda önemi maalesef yeterince anlaşılamayan GTB koruyucu tedavisinde en sık kullanılan ajanlar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4).

GTB'de profilakside en sık kullanılan ajan amitriptilindir. Özellikle GTB'ye eşlik eden uyku bozukluklarında öncelikli tercih sebebidir. Ancak epilepsi öyküsü olan çocuklarda dikkatle kullanılmalıdır. Diğer tedavi seçenekleri başarısız kaldığında, kontrollü olmayan birkaç çalışmada etkin bulunan topiramat, gabapentin, magnezyum pidolat ve melatonin denenebilir.

Tablo 3. Çocuk ve ergenlerde gerilim tipi başağrısı atak tedavisi seçenekleri

İlaç	Doz	Kanıt düzeyi
Asetaminofen	500-1000 mg	A
Aspirin	500-1000 mg	A
İbuprofen	200-800 mg	A
Diklofenak	12,5-100 mg	A
Kafein	65-200 mg	B

Tablo 4. Çocuk ve ergenlerde gerilim tipi başağrısı koruyucu tedavi seçenekleri

İlaç	Doz	Kanıt düzeyi
Amitriptilin	30-75 mg	A
Mirtazapin	30 mg	B
Venlafaksin	150 mg	B
Klomipramin	75-150 mg	B

Trigeminal otonomik sefaljilerin tedavisi konusunda çocukluk çağı ve adolesan dönemde yapılmış yeterli çalışma yoktur. Bilgiler daha çok erişkin çalışmalarına dayanmaktadır. Literatürde denenmiş ajanlardan semptomatik tedavide en etkin seçenekler; oksijen, sumatriptan ve asetilsalisik asittir. Triptan dozları migren tedavisi içerisinde verilmiştir (Tablo 1). Küme başağrısı için çocuk ve ergen yaş grubunda akut ve koruyucu tedavide kullanılan ajanlar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 5).

Koruyucu tedavide prednizon/prednizolon, indometazin, pizotifen, verapamil, metiserjid, flunarizine kullanılabilmektedir ancak hiçbirinin kontrollü çalışması yoktur.

Atak tedavisinde; oksijen tedavisi %70 hastada ilk 15 dakikada ağrıya azalma sağlar ancak evde uygulanması konusunda aile bilgilendirilmelidir. Bu durumda sumatriptan nazal sprey ya da subkutan formu, ergotamin kullanılabilir. Subkutan sumatriptan en etkin seçenektir ancak çocuklarda kullanımı sınırlıdır. Zolmitriptan ve sumatriptan nazal sprey plaseboya göre daha etkin bulunmuş olup, 12-17 yaş arası çocuklarda iyi tolere edilebilmektedir. Steroidler potansiyel

yan etkilerinden dolayı 2-3 haftalık kısa süreli tedavi şeklinde sınırlandırılır ancak relapslar sık gözlemlendiğinden genellikle ek koruyucu tedaviler ile birlikte başlanır ve ek koruyucu tedavi etkisi gözlemlendiğinde kesilir. Akut tedavide GON blokajı, ağrı tarafındaki sinire uygulanabilir ancak çocuklarda kullanımı ile ilgili olgu temelli bilgiler olsa da kontrollü çalışmalara dayanan bilgi yoktur.

Tablo 5. Çocuk ve ergen migreninde atak ve koruyucu tedavi seçenekleri

İlaç	Formül	Doz	Alt yaş sınırı
Oksijen (%100)	Nazal	7-12 lt/dk	Yok
Sumatriptan	Nazal sprey/ sc	Nazal: <40 kg: 10 mg >40 kg:20 mg sc: 0,06 mg/kg	Nazal: 5 yaş sc: 6 yaş
Zolmitriptan	Tablet	<12 yaş: 2,5 mg,>12 yaş: 5 mg	6 yaş
İndometazin	Tablet	0,5-1 mg/kg	Belirtilmemiş
Verapamil	Tablet	Başlangıç dozu: 40-80 mg/gün maksimum: 360 mg/gün	Belirtilmemiş
Topiramat	Tablet	Başlangıç dozu: 15 mg hedef doz: 100 mg/gün	8 yaş
Flunarizin	Kapsül	Başlangıç 5 mg hedef: 10 mg	5 yaş
Valproat	Tablet/ solüsyon	Başlangıç dozu: 10 mg/kg hedef doz 20-40 mg/kg	2 yaş
Prednizon	Tablet	0,05-2 mg/kg	yok
Lityum	Tablet	<30 kg başlangıç dozu: 300 mg	6 yaş

İV: İntravenöz, sc: Subkutan

Koruyucu tedavi: Verapamil başta olmak üzere lityum, topiramat, metiserjid, gabapentin, melatonin ve valproat kullanılabilir. Verapamil en sık kullanılan ajandır, diğer ajanlar kullanılabilirse de kanıt düzeyi zayıftır. Verapamil olası kardiyak etkilerden dolayı çocuklarda 40-80 mg/gün ile başlanıp, maksimum doz 360 mg olacak şekilde, 2 haftada bir 80 mg doz artışı yapılması önerilir ancak erişkinlerde doz 960 mg/güne kadar çıkmaktadır. Lityum 12 yaş altı çocuklarda kullanımı ile ilgili bilgi sınırlı olup <23 kg olan çocuklarda maksimum doz: 900 mg/gün, ≥23 kg olanlarda ise 40 mg/kg/gündür. Başlangıç dozu 300 mg/gün olup serum konsantrasyonu ≤1,4 mEq/Lt olacak şekilde doz artışı yapılabilir.

Erişkinlerde medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda cerrahi seçenekler uygulanabilir ise de çocuklarda bu konu ile ilgili yapılmış çalışma yoktur.

Sonuçlar

- Çocuk ergen yaş grubunda başağrısı tanısı farklı kaynaklardan bilgi edinmeyi gerektiren özenli bir çalışma ile mümkündür
- Çocuğun gelişimsel perspektifi başağrısı kliniğinin şekillenmesinde rol oynar. Bu nedenle tanıların gelişimsel perspektifte dikkate alınması çok önemlidir

- Tedavinin ilk basamağı çocuk ve ailenin tanı hakkında bilgilendirilmesi ve gerçekçi beklentilerin ortaya konması olmalıdır
- Tedavinin en önemli kısmı yaşam şekli düzenlemesi, tetikleyicilerin saptanarak uzaklaştırılması ve non-farmakolojik yaklaşımların uygulanmasıdır
- Kısa süren ataklarda çoğunlukla müdahale gerekmeden geçecektir. Gereksiz atak tedavisi konusunda dikkat edilmelidir
- Uzun süren ataklarda basamaklı ve ağrının yaşam kalitesine etkisi odaklı seçenekler uygulanmalıdır
- Koruyucu tedavi tüm ağrı türleri için önemi daha iyi anlaşılacakla dikkatle uygulanmalıdır. Seçilecek ajanlarda çocuğun komorbid tıbbi durumları ve seçilecek ajanların potansiyel yan etkileri dikkate alınmalıdır
- Tedavi izlemi mutlaka ağrı günlüğü gibi kantitatif göstergeler kullanılmalıdır
- Ailelerin konu hakkında yeterince bilgi sahibi olmaları sağlanmalıdır

Kaynaklar

1. Cavestro C, Montruccio F, Benci P, et al. Headache prevalence and related symptoms, family history, and treatment habits in a representative population of children in Alba, Italy. *Pediatric Neurology* 2014;51:348-353.
2. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, et al. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002;59:490.
3. Fisher PG. Systematic approach needed in managing chronic headaches. *AAP News* 2006;27:10.
4. Termine C, Özge A, Antonaci F, et al. Overview of diagnosis and management of pediatric headache. Part II: therapeutic management. *J Headache Pain* 2011;12:25-34.
5. Raggi A, Grignani E, Leonardi M, et al. Behavioral approaches for primary headaches: Recent Advances. *Headache* 2018;5:26.
6. Shannon E, Babineau, Mark W. Green. Headaches in children. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012;18:853-868.
7. Welborn CA. Pediatric migraine. *Emerg Med Clin North Am* 1997;15:625.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
9. Cohen HA, Nussinovitch M, Ashkenasi A, et al. Benign paroxysmal torticollis in infancy. *Pediatr Neurol* 1993;9:488.
10. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology* 2006;66:193.
11. Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache: the most common, but also the most neglected headache disorder. *Curr Opin Neurol* 2006;19:305.
12. Özge A, Yalin OÖ. Chronic Migraine in Children and Adolescents. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20:14.

13. Manzano S, Doyon-Trottier E, Bailey B. Myth: Ibuprofen is superior to acetaminophen for the treatment of benign headaches in children and adults. *CJEM*. 2010;12:220-2.
14. Robert G Kaniecki. Tension-type headache. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012;18:823-834.
15. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, et al. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:2208-15.
16. Grazzi L, Andrasik F, Usai S, Bussone G. Magnesium as a treatment for pediatric tension-type headache: a clinical replication series. *Neurol Sci*. 2005;25:338-41.
17. Milano S, Parisi P, Pelliccia A, et al. Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children. *Neurol Sci* 2008;29:285-287.
18. Gallai B, Mazzotta G, Floridi F, et al. Cluster headache in childhood and adolescence: one-year prevalence in an out-patient population. *J Headache Pain* 2003;4:132-137.
19. Lamberti G, Matharu M. Management of trigeminal autonomic cephalalgias in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17:323.
20. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: A double-blind placebo-controlled study. *Pain* 2005;118:92-96.
21. Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM. Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology* 2010;75:463-73.
22. Roth Z, Pandolfo KR, Simon J, Zabal-Ratner J. Headache and refractive errors in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2014;51:177.

ALTERNATİF GİRİŞİMSSEL YÖNTEMLERİ

Füsun Mayda Domaç*, Ali Kemal Erdemoğlu**

Tanım ve klinik

Tamamlayıcı ve/veya alternatif tıp 1970'ler sonrasında popüler hale gelmiştir. Son yıllarda başağrısı tedavisinde alternatif tedaviler tek başına veya ilaç tedavileri ile birlikte kullanılmaktadır. Bazı alternatif tedavi yöntemlerinin başağrısı tedavisindeki etkinliği ve tolerabilitesi ile ilgili veriler artmakla birlikte, halen birçok yöntemin kontrollü prospektif çalışmalar ile değerlendirilmesi gereklidir.

2000 yılında ABD Başağrısı Konsorsiyumu, tıp literatürünün ve uzman konsensüsünün gözden geçirilmesine dayanarak, migren başağrısının tedavisi ve yönetimi için kanıta dayalı kılavuzlar yayınlamıştır. Bu kılavuzlara göre aşağıdaki özelliklerden biri veya daha fazlasına sahip olan hastalar da alternatif tedaviler faydalı olabilir:

- Nonfarmakolojik tedavide hasta tercihi
- Spesifik farmakolojik tedavilere zayıf tolerans
- Spesifik farmakolojik tedaviler için tıbbi bir kontrendikasyona varlığı
- Farmakolojik tedaviye etkin yanıt alamama
- Gebelik durumu, gebelik planlıyor veya emziriyor olmak
- Uzun süreli, sık veya aşırı analjezik kullanımı öyküsü
- Başağrısını şiddetlendirebilecek veya diğer farmakoterapilere yanıt vermede azalmaya yol açacak akut tedaviler
- Stres veya stresle baş edememe durumu

Başağrısında alternatif tedavi yöntemleri Tablo 1'de özetlenmiştir.



Alternatif tedavilerin başağrılarının tedavisindeki yeri ve etkileri ile ilgili elde edilen veriler yetersizdir.

* Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi

** Prof. Dr. Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi

A. Fiziksel tedavi yöntemleri

1. Kayropraktik tedavi



Epizodik ve kronik migren, GTBA ile servikojenik başağrılarında spinal manipülasyon uygulanabilir.



Servikojenik başağrısının eklem mobilizasyonu ve derin boyun fleksör egzersizleri önerilebilir.



GTBA ve servikojenik başağrısında myofasiyal tetik noktaların gevşetilmesi ağrı sıklık ve şiddetini azaltmaktadır.



GTBA'da masajın etkisi spinal manipülasyon ile birlikte uygulandığında artmaktadır.

Başağrısı olan hastaları tedavi etmek için tipik olarak kayropraktörler tarafından kullanılan tedavi modaliteleri arasında; spinal manipülasyon, mobilizasyon, cihaz destekli spinal manipülasyon, ısı/buz, masaj, tetik noktası tedavisi gibi gelişmiş yumuşak doku terapileri, güçlendirici ve germe egzersizler yer alır.

Servikojenik başağrıları boyundan başlayıp başın bir veya daha fazla bölgesinde algılanan, genellikle kayropraktörler tarafından tedavi edilen ikincil başağrılarıdır. Auralı veya aurasız, epizodik veya kronik migreni olan hastaların tedavisinde ve servikojenik başağrılarında spinal manipülasyon önerilir.

Servikojenik başağrısının semptomlarını iyileştirmek için eklem mobilizasyonu veya derin boyun fleksör egzersizleri önerilir, ancak eklem mobilizasyonu ve derin boyun fleksör egzersizlerinin bir arada kullanılmasının sürekli etkisi belirlenmemiştir. Gerilim tipi başağrıların uzun süreli yönetimi için kraniyoservikal mobilizasyonun kullanımını orta derecede kanıt düzeyinde, desteklemektedir ve faydası net değildir. Bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Baş ve boyun bölgesindeki miyofasiyal *tetik noktaları* başağrısı oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Tetik noktalarda prostaglandin, bradikinin, histamin gibi enflamatuvar maddelerin sentez ve salınımı artmakta ve nosiseptörleri uyarmaktadır. Friksiyon masajı ve kuru iğne tetik noktaya bağlı ağrıyı azaltmak için kullanılan yöntemlerdir. Servikojenik başağrılarında servikal kaslarda aktif tetik noktasına yapılan masaj sonrasında baş ve boyun ağrı şiddetinde azalma, derin servikal fleksör kaslarda motor performansta artış bulunmuştur. Gerilim tip başağrısında (GTBA) temporal, suboksipital, servikal ve üst trapez kaslarındaki miyofasiyal tetik noktaların gevşetilmesi ile başağrısı sıklığı ve şiddetinde azalma saptanmıştır. Tetik noktaların kuru iğne ile tedavisi de benzer sonuçlar göstermekle birlikte invaziv bir yöntemdir. Tetik nokta tedavisinin başağrısı üzerinde kısa dönemde etkili olduğuna dair çalışmalar mevcut olup uzun dönem etkilerini gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Masajın dokudaki kan akımını arttırarak, tetik noktalardaki inflamatuvar aktiviteyi azaltarak, akut nosiseptif etki yaratmak, trigeminoservikal nukleusta sensitizasyonda değişikliğe yol açmak ve boyun kasları tonusunu azaltarak gevşemesini sağlamak gibi farklı mekanizmalarla etkili olduğu düşünülmektedir. Migren için, haftalık 45 dakikalık masaj terapisi ve multimodal bakım (egzersiz, rahatlatma, stres ve beslenme danışmanlığı) kullanan multidisipliner bakım da etkili olabilir. GTBA masajın analjezik etkisi, servikal manipülasyon ile birlikte uygulandığında artmaktadır.

2. Akupunktur

Ağrı tedavisinde çok uzun yıllardır kullanılmaktadır. Uygulama deriye ve deri altındaki kas dokusuna yapılır ve uygulama sırasındaki her türlü uyarıdan deri ve deri altı kas dokusu etkilenir. Akupunktur noktalarının %70-80'i tetik noktaları ile aynıdır. Klasik akupunkturda iğneler akupunktur noktalarına batırılmakta iken sham akupunkturda bu belirlenmiş noktaların dışına veya deriyi penetre etmeyecek şekilde iğneler yerleştirilir.

GTBA'da yapılan çalışmalarda, uygulanan metot farklılıkları nedeni ile tedavide optimal etkinlik net olarak gösterilememektedir. Bazı çalışmalar klasik akupunkturu sham akupunktura göre daha etkili bulunurken, diğer çalışmalarda benzer bulunmuştur. Hem kronik hem de epizodik GTBA'da uygulandığında ağrının sıklığı, şiddeti ve alınan analjezik miktarının azaldığı gösterilmiştir. Bir metaanalizde bu etkinliğin kısıtlı olduğu belirtilmiştir. Yeni yayınlanan bir başka metaanalizde ise doğru akupunktur noktalarına uygulandığında kronik baş ağrısında akupunkturun etkin bir tedavi olduğu, bu etkinin ise plasebo etkisinden bağımsız olduğu bildirilmektedir. Elektroakupunktur ise manuel akupunkturdan daha etkili bulunmuştur. Gerilme egzersizleri ile birlikte uygulandığında kısa dönemde ağrıyı azalttığı fizyoterapi de ilave edilirse uzun dönem analjezik etkisi artmaktadır. Kronik günlük baş ağrısı olan hastalarda medikal tedaviye ek olarak kullanıldığında baş ağrısı ve yaşam kalitesinde etkinliği saptanmıştır. Kanıta dayalı etkinliğinin gösterileceği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



GTBA'da akupunktur ile ağrı sıklık ve şiddeti azalmaktadır.



Kronik günlük baş ağrısında medikal tedaviye ek olarak uygulanan akupunktur ağrı ve yaşam kalitesi üzerine etkili olabilmektedir ile ağrı şiddeti ve sıklığı azalmaktadır.

3. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu

Deri üzerine yerleştirilen elektrodlar aracılığıyla düşük voltajlı elektrik akımının uygulandığı noninvazif bir yöntemdir. Çeşitli transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) yöntemleri olmakla birlikte en yaygın olarak kullanılan kısa akım geçiş süreli ve düşük yoğunlukta uyarının verildiği geleneksel TENS'tir. Analjezik etkisini kapı kontrol teorisi ile sağladığı düşünülmektedir. Daha etkin yanıt almak için elektodlar ağrılı bölgenin komşuluğundaki ağrısız bölgeye yerleştirilmelidir.

Kalp pili olan hastalarda, hamileliğin özellikle ilk 3 ayında, kontrolsüz epilepside ve elektrofobi olanlarda önerilmemektedir. Kalp hastalığı olanlarda göğüs ön duvarına, hipotansiyona ve vazovagal reflekse neden olabileceği için karotis sinüs civarına; göz ve mukozalar üzerine, geçici iskemik atak ve serebrovasküler olay geçirenlerde baş ve boyun bölgesine kullanılmamalıdır.

Çeşitli ağrı sendromlarında ve bazı baş ağrısı türlerinin tedavisinde uygulandığı çalışmalar mevcuttur. Servikojenik baş ağrısında özellikle erken dönemdeki



TENS ile servikojenik ve GTBA'da, ağrı azalma sağlanabilir.

hastalarda sıklık ve şiddetini azalttığı, etkin bir tamamlayıcı veya alternatif tedavi olduğu gösterilmiştir. Migren ve kronik günlük başağrısında ağrıda azalma sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. GTBA'da ise etkisi plaseboda üstün bulunmuş, ağrı ve fonksiyonel dizabiliteyi azalttığı gözlenmiştir. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. Osteopatik manipülatif tedavi

Primer başağrıların önlemede ve tedavi etmede farklı tipte osteopatik manipülatif tedaviler (OMT) kullanılmaktadır. OMT noninvaziv terapötik manuel tekniklerin kullanıldığı bir yöntem olup olası etkisi parasempatik etkiyi arttırmak ve proenflamatuvar maddelerin salınımının inhibe etmektir. Migren atağı sırasında proenflamatuvar moleküllerin artmış olmasının nöral otonomik yolları etkilediği, OMT uygulamasının parasempatik bir etki yaratarak proinflamatuvar maddeleri azalttığı ve başağrısı tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Ağrı şiddeti ve sıklığının azaltılmasında ve aynı zamanda başağrılı hastalarda dizabilitenin azaltılmasında OMT'nin etkinliği ile elde edilen kanıtlar yeterli düzeyde destekleyici değildir.

5. Oksijen tedavisi

Normobarik oksijenin tedavisinin etkinliğinin kanıtlandığı tek başağrısı küme başağrısıdır. GTBA'da ağrı üzerine etkinliği plaseboya üstün bulunan birkaç çalışma bulunmaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisinin akut migren atağında ağrı ve özellikle eşlik eden otonom semptomlar üzerinde etkili olduğu gösterilen, az sayıda hasta ile yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Oksijen tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar gereklidir.

B. Psikiyatrik tedaviler

1. Biyofeedback (biyodavranışsal tedavi)

Elektromiyografi (EMG) ile yapılan biyofeedback (EMG-BF) tedavisi ile hasta kendi kas gerilimini kontrol edebilmekte ve ağrı kontrolünü sağlayabilmektedir. Amacı hastanın kas aktivitesi hakkında sürekli geribildirim alarak kasılan kasını tanıması ve kontrol etmesine yardımcı olmaktır. EMG-BF'nin çalışma prensibi, yüz, skalp veya boyun kaslarına yerleştirilen yüzeysel elektrotlar kullanılarak elde edilen sinyallerin görsel veya işitsel sinyallere dönüştürülmesidir. Hastalar kasılma sırasında ortaya çıkan görsel veya işitsel sinyali azaltmak için kasını gevşetmeye çalışır, gevşeme miktarının hem grafik hem de sayısal olarak izleyebilmektedir.

Migrende yapılan çalışmalarda etkili bir yöntem olduğu ve profilaktik tedavide kullanılabileceği belirtilmektedir. GTBA'da orta-ileri düzeyde etkisi vardır.



Osteopatik manipülatif tedavinin etkinliği ile ilgili yeterli destekleyici veri yoktur.



Normobarik, oksijen tedavisinin sadece küme başağrısında etkinliği kanıtlanmıştır.



Migren profilaktik tedavide biyofeedback tedavisi faydalı olabilmektedir.

Gevşeme egzersizleri ile birlikte yapıldığında etkisi daha uzun sürelidir. Bilimsel verilerle desteklenen çalışmalara gerek vardır.

2. Relaksasyon egzersizi

Günlük aktiviteler sırasında artan kas kasılmasını tanıyıp kontrol etme amacına dayanır. Gergin ve gevşek kasları ayırt edilebilmesini sağlayarak sempatik arousal ve strese fizyolojik yanıtı azaltmak için kullanılır. Günlük yaşamdaki gerilimi ortadan kaldırmak amaçlanır. Relaksasyon egzersizi nefes egzersizleri, yoga ve meditasyon gibi çeşitli affektif, bilişsel ve davranışsal teknikleri içerir. Etkinliği gerilim baş ağrısında plaseboda üstün bulunmuştur.



GTBA'da relaksasyon egzersizleri ile ağrı sıklığı azalmaktadır.

3. Bilişsel davranışçı tedavi

Amacı hastaya stres oluşturan ve baş ağrılarını arttıran düşünce ve inançları tespit etmeyi öğretmektir. Bu düşünce ve inançlara karşı konulması için egzersizler yapılır. Farklı bir kişinin bakı açısı ile bakma düşüncesini benimseyerek herhangi bir duruma farklı açılardan bakabilme alıştırmaları yapılır. Migren baş ağrısında koruyucu tedavide etkinliği kanıtlanmıştır. Psikiyatrik komorbiditesi olan GTBA olan hastalarda biyofeedback ve relaksasyon egzersizleri ile birlikte uygulandığında ağrıda %50'ye varan azalma saptanmıştır. GTBA'da amitriptiline benzer etki gösterdiği ve plaseboda üstün olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte tedavideki etkinliğine dair kesin kanıt yoktur.



Migren profilaktik tedavide bilişsel davranışçı tedavinin etkinliği kanıtlanmıştır.

Nütrisyonel tedavi

Vitamin, mineral ve bazı bitkisel ürünler baş ağrısı profilaktik tedavisinde kullanılmaktadır.

Magnezyum

Migren tedavisinde magnezyum ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Migren tedavisi bölümünde anlatılmıştır.

Riboflavin

Riboflavin membran stabilitesinin sağlanmasında ve enerji-ilişkili hücresel fonksiyonlarda önemli rol oynar. Günde 400 mg 3x1 alındığında migren profilaksisinde etkili olduğu, 3 ay sonunda ağrının %50 azaldığı saptanmıştır.

Koenzim Q10

Az sayıda çalışma mevcuttur. Günde 100-150 mg 3x1 kullanıldığında ağrının sıklığında, bulantının eşlik ettiği baş ağrılı gün sayısında azalma gözlenmiştir. Pediatrik migren tedavisinde 1-3 mg/kg/gün koenzim Q10 tedavisi ile ağrı sıklığında ve migrene bağlı dizabilitede azalma saptanmıştır.



Pediatrik migrende koenzim Q10 tedavisi ağrı sıklığını ve migrene bağlı dizabiliteyi azaltır.

Butterbur (*Petasites hybridus*)

Kalsiyum kanal regülasyonu ve lökotrien biyosentezi inhibisyonu yaparak inflamatuvar süreçte rol oynar. Petasites ekstresinin günde 75 mg 2x1 kullanımı ile migren atak sıklığını azaltmaktadır. Gebelikte kullanımı önerilmez. Hepatotoksik etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Feverfew (*Chrysanthemum parthenium*)

Serotonin salınımını, prostaglandin ve fosfolipaz A sentezini inhibe eder. Migren başağrısı sıklığını azaltmaktadır. Uterin kontraksiyonlara neden olduğu için gebelerde önerilmez.

Tablo 1. Başağrısında alternatif tedavi yöntemleri

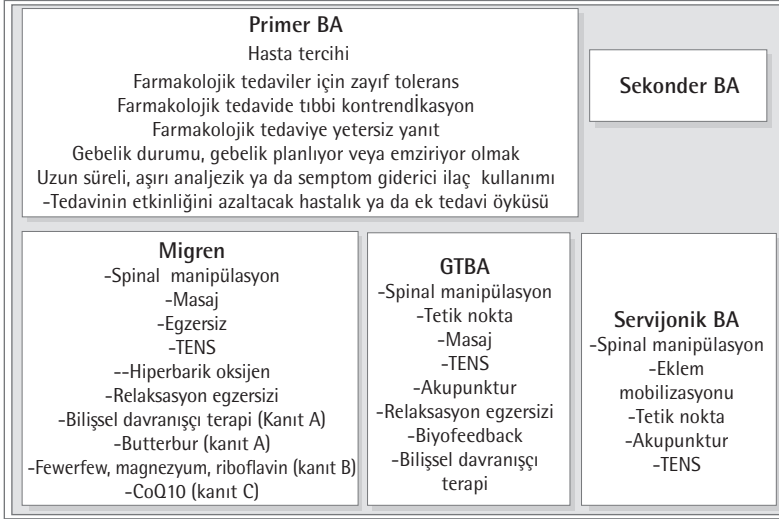
1. Fiziksel tedavi yöntemleri ≠Relaksasyon ve egzersiz programı ≠Postür düzeltme ≠Kayropratik tedavi - Spinal manipülasyon - Masaj - Eklem mobilizasyonu - Kas tetik nokta tedavisi - Sıcak ve soğuk uygulama ≠ Akupunktur ≠ Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu ≠ Osteopatikmanipülasyon ≠ Oksijen tedavisi	2. Psikiyatrik tedavi yöntemleri ≠Biyofeedback ≠Relaksasyon egzersizi ≠Bilişsel davranışçı tedavi 3. Nütrisyonel tedavi ≠ Vitaminler ≠ Mineraller ≠ Bitkisel ürünler
--	---

Kaynaklar

1. Bendsten L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – Report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010;17:1317-1325.
2. Bryans R, Descarreaux M, Duranleau M, et al. Evidence-based guidelines for the chiropractic treatment of adults with headache. J Manipulative Physiol Ther 2011;34:274-289.
3. Melchart D, Weidenhammer W, Streng A, et al. Acupuncture for chronic headaches-an epidemiological study. Headache 2006;46:632-641.
4. Tepper SJ. Nutraceutical and other modalities for the treatment of headache. Continuum (Minneapolis) 2015;21:1018-1031.
5. Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, et al. Acupuncture for chronic pain: update of an individual patient data meta-analysis. J Pain 2018;19:455-474
6. Bodes-Pardo G, Pecos-Martin D, Gallego-Izquierdo PT, et al. Manual treatment for cervicogenic headache and active trigger point in the sternocleidomastoid muscle: a pilot randomized clinical trial J Manipulative Physiol Ther 2013;36:403-411.
7. Kotze A, Simpson KH. Stimulation-produced analgesia: acupuncture, TENS and related techniques. Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2007;9:29-32.
8. Tarhan Ç, İnan L, Karaoğlu B, Yorgancıoğlu Z. TENS treatment in cervicogenic headache.

- Physical Medicine 1999;2:13-17.
9. Cerritelli F, Lacorte E, Ruffini N, Vanacore N. Osteopathy for primary headache patients. Journal of Pain Research 2017;10:601-611.
10. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Alternative headache treatments: Nutraceuticals, behavioral and physical treatments. Headache 2011;51:470-483.

Alternatif tedavi algoritması



TENS: Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu, GTBA: Gerilim tip baş ağrısında

BAŞAĞRISI TEDAVİSİNDE
BİLİŞSEL DAVRANIŞÇI TERAPİ

Levent Ertuğrul İnan*, Derya Uludüz**



Kronik ağrılı hastalarda psikiyatrik bulgular normal popülasyona göre çok sık görülmektedir. Bu hastalarda kişilik bozukluğu da sık görülmektedir.



DSM V de ağrı ile birlikte olan fiziksel semptom bozuklukları olarak sınıflandırılmıştır. Bu olguların çoğu duygularını sözel olarak ifade etmekte zorlanan hasta grubunda gözlenir.

Kronik migren ve kronik gerilim tipi başağrısı sık görülen ve tedavisinde zorluklar yaşanan başağrılarıdır. Kronik başağrısı fizyolojik nosisepsiyonun akut uyarı fonksiyonundan yoksundur ve merkezi sinir sistemi ve ağrı reseptörlerinde farmakolojik, psikolojik veya anatomik kalıcı değişikliklere neden olur. Kronik başağrısı önemli bir tıbbi sorun olmakla birlikte psikiyatrik rahatsızlıklarla birlikteliği sık görülür. Kronik ağrılı hastalarda psikiyatrik rahatsızlıklara %30-100 oranında rastlanır ve depresyon insidansı genel popülasyondan daha yüksek, görülme oranı %1,5-100'dür. Kronik ağrı semptomları arttıkça depresyonun şiddeti de artar. Depresyona ek olarak anksiyete de sıkır. Kronik ağrı rahatsızlığı olan hastaların %31-51'i en az bir kişilik bozukluğu tanısı almıştır. Kronik ağrılı hastalarda yorgunluk ve sinirlilik de sık karşılaşılan semptomlardandır. Kızgınlık ve ümitsizlik gibi duygular da ağrı üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. Bu hastalar, önceden var olan problemlerine ek olarak, ağrılarına ilişkin olumsuz, gerçekçi olmayan düşünceler inançlar ve duygusal zorluklar geliştirirler. Hayatlarındaki duygusal stres nedeniyle olumsuz olay ve streslere odaklanırlar. Sonuç olarak stres-ağrı döngüsü gelişebilir. Olumsuz düşünceler ve duygusal stres kas gerilimini arttırarak ağrı düzeyini arttırabilir..

DSM (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) IV'de yer alan "somatoform ağrı bozukluğu" DSM V'de "ağrı ile birlikte olan fiziksel semptom bozuklukları" olarak sınıflandırılmıştır. Bu durum sözel olarak duygularını ifade etmekte zorlanan hasta grubunda gözlenir. Bu durumun hastaların ilgi, destek ve bakım almak için öğrenilmiş bir hastalık davranışı olduğu düşünülmektedir. Bu durum ayrıca ağrı şiddeti, sürekliliği ve ağrı algısını da etkilemektedir.

Bilişsel ve davranışçı terapi (BDT), ilaç dışı tedavilerin en önemlisidir. BDT olaylar ve stres durumları sırasında alışılmış davranışları ve olayların yorumlanmasını değiştirerek etki eder. Başağrısını arttıran veya tetikleyen özgün davranışsal ve psikolojik faktörler bu yolla tespit edilir ve değiştirilir. Ağrı

* Prof. Dr. Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

** Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

yönetimindeki davranışsal müdahaleler, hastaların bilişsel reaksiyon sistemlerini anlamalarına yardım eder. Hastalar, ağrı ve stresi tetikleyen faktörleri öğrenirler. Ek olarak hastalar, ağrı ve stresi deneyimlerken entelektüel, duygusal, davranışsal ve fiziksel durumlarını gözlemlemeyi öğrenirler. BDT ile ayrıca hastalar, düşünce ve davranışlarının fayda ve zararlarını test etmeyi öğrenirler. Sonuç olarak hasta, yaşamında yeni düşünce ve davranışları uygulayarak ağrının oluşumunu engelleyebilir ve ağrının neden olduğu işlevsizlik engellenebilir.

Beklentiler ve inanışlar

Tedavi ile ilgili süreçte hastanın gerçek dışı beklentileri ve inanışları başağrısı yönetim becerilerini öğrenme motivasyonunu azaltabilir. Başağrısının kontrol edilemeyen belirli bir nedene (örn., "sadece hava değişikliği" ya da "yapabileceğim hiçbir şey yok çünkü bu bütün ailemde olan bir durum") bağlanması davranışçı tedavinin amaçlarını engelleyebilir. Aynı şekilde, sadece hekimin ya da ilaçların yardımcı olabileceğini düşünüp tedavi için pasif bir duruş sergileyen kişilerin, başağrısının yönetim becerilerini öğrenmek için gereken çabayı göstermeleri olası değildir. Tamamen ya da anında rahatlama bekleyen hastalar büyük olasılıkla hayal kırıklığına uğrayacak ve tedaviye devam etmeyeceklerdir. Bu nedenle, başağrısı yönetim becerilerini öğretmeden önce terapötik süreç beklenti ve inançlarını belirlemek önemlidir.

Öz yeterlilik, kişinin başağrısı ortaya çıkmasını veya şiddetini azaltabilmek için harekete geçebileceğini ve ağrı atakları sırasında kişinin işlevselliğini arttırabileceği inancını ifade etmektedir. Öz yeterlilik algısı, ağrı problemlerine adaptasyonu arttırabilirken, kişisel yetersizlik hissi ağrıya adaptasyon çabalarını zayıflatır. Kişisel özyeterlilik algısı, pozitif başa çıkma tepkileri, ağrının önüne geçme ve ağrıyı yönetme konusundaki aktif çabalar ve artmış ağrı toleransı ile ilişkilidir. Öz yeterlilik kabaca, "başağrılarını önlemek ya da şiddetlerini azaltmak için yapabileceğiniz birşeyler var mı?" sorusuyla ölçülebilir. 25 maddelik Başağrısı Spesifik Öz yeterlilik Ölçeği daha geniş kapsamlı değerlendirme için kullanılabilir.

Başağrısı günlüğü ve izlem kayıtları

Bir başağrısı günlüğünden elde edilmiş bilgiler, başağrısı yönetim becerilerini öğrenirken karşılaşılan sorunları, başağrısı özelliklerinin, tetikleyicilerin, uyarıcı işaretlerin tanımlanmasını kolaylaştırabilir. Başağrısı günlükleri aynı zamanda, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılacak olan ilaç tüketiminin ölçülmesini sağlar. Başağrısı günlüklerinin, tedavi başlamadan bir ay önce, tedavi süresince ve tedavi sonrası bir ay süre ile düzenli olarak takip edilmesi



Tamamen rahatlama bekleyen, gerçek dışı beklentileri olan hastalar hayal kırıklığına uğrayacaklardır.



Öz yeterlilik , "Başağrılarını önlemek ya da şiddetlerini azaltmak için yapabileceğiniz birşeyler var mı?" sorusuyla ölçülebilir.



Günce tutulması hastanın değerlendirilmesini kolaylaştıracaktır.

tedavi etkinliğini belirgin ölçüde artıracaktır. Hastaların davranışçı tedavi süresince, başağrısı tetikleyicileri ya da stres altındaki düşünce ve davranışları gibi izlemelerini kaydetmeleri faydalı olacaktır. Her klinik muayenede, başağrısı günlükleri ve izlem kayıtları tedavide yararlı bilgi toplamak için gözden geçirilir.

Davranışsal müdahale

Çok merkezli çalışmalar ve metaanaliz sonuçları, davranışçı tedavinin erişkinlerdeki migren veya gerilim tipi başağrılarında %40-60 oranında bir azalma sağladığını bildirmektedir. Çocuklar ve ergenler de bu tedavilere erişkinlere oranla oldukça iyi sonuçlar verebilmektedir.

Bilişsel davranışçı müdahale

Tedavi bireysel ya da gruplar halinde, klinik ya da ev formatında yönetilebilir.

Klinik formatında tedavi: Klinik tedavi 6-12 hafta boyunca, bireysel olarak 45-60 dakikalık seanslarda; grup ortamında ise 60-120 dakikalık seanslarda yürütülmektedir.

Ev formatında tedavi: Ev formatlı tedavi ya da minimal-temaslı tedavi bireysel seanslar için üç-dört aylık ve 45-60 dakikalık tedavi seanslarından; grup seanslarında ise 60-120 dakikalık seanslardan oluşmaktadır. Klinik ziyaretlerde, başağrısı yönetim becerileri ortaya koyulur ve bu becerileri elde etmede ve uygulamada karşılaşılan problemlere gönderme yapılır. Hastalara yönelik el kitapları ve ses kasetleri, evde başağrısı yönetim becerilerinin öğrenilmesi ve iyileştirilmesine rehberlik etmektedir.

Seans yapısı

Her iki tedavi formatında da klinik seanslar: (1) izlem formları ve ödevlerin gözden geçirilmesi, (2) başağrısı yönetim becerilerinin öğrenilmesi ve uygulanmasında karşılaşılan zorlukların tartışılması, (3) mevcut seansın odak noktası olacağı yeni başağrısı yönetim becerisinin gerekçesinin sunumu, (4) bu yeni becerinin yönergesi ve uygulaması, (5) ev ödevinin formülasyonu ve (6) özetten oluşmaktadır.

Tedaviye genel bakış

Çoğunlukla temel başağrısı yönetim becerileri yeterlidir (bkz. tablo 1). Gelişmiş başağrısı yönetim becerileri, bilişsel davranışçı terapi veya psiko-eğitsel eğitim kullanılarak stres yönetimi nörolog önderliğinde bu konuda özel eğitim almış psikologlar, danışmanlar tarafından yapılır. Bu bölümde sunulan temel başağrısı yönetim becerileri genel klinik uygulamayla daha kolayca birleştirilebilir.

Tablo 1. Davranışçı tedavinin yapısı

Hafta	Terapist ile görüşme	Migren	Gerilim tipi başağrısı
1	1. Klinik ziyaret	-Hastayı başağrılarını kendi kendine yönetmeye yönlendirme -Tedaviyi açıklama -Progresif kas gevşetmesi, derin nefes alma	-Hastayı başağrılarını kendi kendine yönetmeye yönlendirme -Tedaviyi açıklama -Progresif kas gevşetmesi, derin nefes alma
2	Görüşme yok	-Migren tetikleyicilerinin/uyarı işaretlerinin izlenmesinin başlaması	-Gevşeme formlarının kısaca gösterilmesi -Basağrısı uyarı işaretlerinin ve başağrısı ile ilintili stres etkenlerinin değerlendirilmesi
3	Telefon görüşmesi	-Ev uygulamasının zorluklarına adres etmek -İpucu kontrollü gevşeme, hatırlama ile gevşeme	-Ev uygulamasının zorluklarına adres etmek -İpucu kontrollü gevşeme, hatırlama ile gevşeme
4	Görüşme yok	-Hızlı gevşeme becerilerinin günlük aktivitelerde uygulanması	-Hızlı gevşeme becerilerinin günlük aktivitelerde uygulanması
5	2. Klinik ziyaret	-Gevşeme becerilerinin kullanılmasındaki problemlere işaret etme -Basağrısı tetikleyicileri ve uyarı işaretlerinin tanımlanması -Migren ilaçlarının etkili kullanımının açıklanması -Ağrı yönetiminin gözden geçirilmesi -Uyarı işaretleri ve migrene cevap için bir yönetim planının geliştirilmesi	-Gevşeme becerilerinin kullanılmasındaki problemlere işaret etme -Basağrısı ile ilintili uyarı işaretlerinin ve streslerin tanımlanması -Temel gevşeme becerilerinin geliştirilmesine devam etmek ya da gelişmiş stres yönetimi becerilerinin tanıtılması -Ağrı yönetiminin gözden geçirilmesi
6	Görüşme yok	-Yönetim planının uygulanması ve geliştirilmesi	-Gevşemenin uygulanması ve geliştirilmesi
7	Telefon görüşmesi		-Gevşeme becerilerinin ya da stres yönetim becerilerinin uygulanmasında karşılaşılan problemlere işaret edilmesi
8	Görüşme yok	-Yönetim planının değerlendirilmesine ve geliştirilmesine devam edilmesi	-Gevşemenin ya da stres yönetim becerilerinin oluşturulması ve geliştirilmesine devam edilmesi
9	3. Klinik ziyaret	-Temel başağrısı yönetim becerilerine devam edilmesi ya da (1) stres yönetimi veya (2) psiko-eğitsel öz yeterlilik becerilerini tanıtmak	-Hasta için en etkili başağrısı yönetim becerilerinin tanımlanması -Tedaviyi takiben öngörülen problemlerle başa çıkma da dahil olacak şekilde bir uzun dönem başağrısı yönetim planı geliştirmek ve nüks etmenin önlenmeye çalışılması
10	Görüşme yok	-Seçilmiş aktivitenin uygulanması ve düzeltilmesi	
11	Telefon görüşmesi	-Seçilmiş başağrısı yönetim becerisinin uygulanmasındaki zorluklara adres edilmesi	
12	Görüşme yok	-Tercih edilen başağrısı yönetim becerisinin uygulanması ve geliştirilmesi	
13		-Hasta için en elverişli başağrısı yönetim aktivitelerinin tanımlanması -Tedaviyi takiben öngörülen problemlerle başa çıkma da dahil olacak şekilde uzun dönem başağrısı yönetim planı geliştirmek ve ağrının nüks etmesinin önlenmeye çalışılması	

Migren: Temel migren yönetim becerileri, gevşeme eğitimi, başağrısının tetikleyicilerinin ve erken uyarı işaretlerinin teşhisi, başağrısı ilaçlarının etkin kullanımı, ağrı yönetimi ve migren tetikleyicilerine ve uyarı işaretlerine cevap vermek üzere bir yönetim planının geliştirilmesini içermektedir (bkz. tablo 1). Yönetim planının bir parçası olarak, terapist ve hasta hem migren ilaçlarının etkin kullanımı hem de davranışsal başağrısı yönetim stratejileri için bir plan geliştirmektedir. Üçüncü ayda tedavi, "temel" migren yönetim becerilerinin uygulanması ve geliştirilmesine odaklanmaya devam eder veya stres yönetiminde eğitim (kognitif-davranışsal terapi) ya da psiko-eğitsel yönelimli bilinçlendirme gibi gelişmiş migren yönetim becerilerine geçilir. En son tedavi seansı hasta için etkili olduğu kanıtlanmış başağrısı yönetim planına entegrasyonun yanında, bu becerilerin artırılması ve ağrı nüksünün engellenmesinin altını çizmektedir.

Gerilim tipi başağrısı: Temel gerilim tipi başağrısı yönetim becerileri, gevşeme eğitimi sonrasında gevşeme ve ağrı yönetimi becerilerinin uygulanması üzerine yoğunlaşmaktadır (bkz. tablo 1). İsteğe bağlı gelişmiş başağrısı yönetimi ise tedavinin ikinci ayında tanıtılan stres yönetimidir.

Temel başağrısı yönetim becerileri

Hasta eğitimi

Hastanın davranışçı tedaviyi anlamasını sağlamak kritik önem taşımaktadır. İlk tedavi seansında hastalara bu tedavi yaklaşımını, tedaviye nasıl katılacaklarını ve sonuç açısından neler beklemeleri gerektiği anlatılır.

1. Davranışçı tedavinin yapısı

Oryantasyon, davranışçı tedavinin bileşenlerinin irdelenmesini de içeren bir gözden geçirme (örn., migren tetikleyicilerinin ve uyarı işaretlerinin tanımlanması), programın anahatlarını belirleme ve seansların sürelerinin ve telefon iletişiminin belirlenmesi ile başlar.

2. Davranışçı tedavinin gerekçeleri

Davranışçı tedavi için açık gerekçeler sağlanmalıdır. Hastalara başağrısını ağrının başlangıcında ve devamında çok sayıda çevresel, sosyal, fiziksel ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı biyolojik bir bozukluk olarak kavramlayan biyopsikososyal bir model olarak sunuyoruz. Bu model hastaların başağrısını psikolojik bir sorun olarak algılamaksızın, psikolojik ve davranışçı müdahalelerin önemini anlamasına yardımcı olmaktadır. Gevşeme eğitimi, başağrılarından kaynaklanan veya başağrısı ile sonuçlanan, fiziksel uyarılma ve kas gerginliğini azaltmak için kullanılan bir yöntem olarak tanıtılmıştır. Davranışçı tedavinin tüm gerekçeleri başlangıç tedavi seansında açıklanır; birbirini izleyen her seansta daha spesifik gerekçeler aralıklı müdahalelerle hastaya anlatılır.

3. Tedavi için hastanın aktif olması gerekmektedir

Hastalar pasif bir görev olarak tedaviye girebilir ve yalnızca görevleri gereği planlanmış randevularına devam edebilirler. Bu görüş tedavinin uyumunu engeller, ideali tedavinin başında bu soruna açıklık getirilmesidir. Hastaların başarılı bir tedavi için aktif olarak işbirlikçi bir sürece katılmasının sağlanması son derece önemlidir. Hekimin ve terapistin rolü başağrılarını iyileştirme sorumluluğunu almak değil, hastaya başağrısı yönetimini daha iyi öğrenebilmesi için gerekli araçları sağlamaktır.

4. Ödev

Hastaların klinik ziyaretleri tedavinin sadece küçük bir parçasıdır. Başağrısı günlükleri ve izlem formlarının düzenli doldurulması önemlidir. Davranışçı başağrısı yönetiminin olumlu yanıtları, hastanın klinik seanslarda öğrendiği başağrısı yönetim becerilerini evde uygulama konusundaki bağlılığına bağlıdır.

5. Tedavi sonucuna yönelik gerçekçi beklentiler için cesaretlendirmek

Hastalara, becerileri uygulama ve yaşam biçimi değişiklikleri yapmanın başağrısı aktivitesinde orta derecede azalma sağlayabileceği açıklanır. Bilişsel davranışçı tedavi ile medikal tedaviye duyulan ihtiyacın azalması; hayat kalitesi, işleyişi ve başağrılarını üzerinde kişisel kontrolün sağlandığı hissi hastayı cesaretlendirecektir. Başağrısı yönetimi eğitiminden kimlerin yarar sağlayacağını ya da bir hastanın kesin olarak hangi faydayı sağlayacağını söylemek güçtür. Başağrısı yönetim becerilerinin birkaç ay boyunca düzenli uygulanmadıkça iyileşmenin gözlemlenmesinin mümkün olmadığı konusunda da hastalar bilgilendirilmelidir. Başağrısı yönetim becerilerinin başağrısı sıklığını ve şiddetini hafifletebileceğini kabul etsek de, davranışçı tedavilerin başağrısı epizodlarının önlenmesi amacı ile düzenli olarak kullanılması önemlidir.

Tutum

Hastaların başağrılarını kontrol edebileceğine inanması, başağrısı ekibinin, hastanın beceri eğitimi süresindeki gerçek performansı da dahil performans kavrayışına destek olması önemlidir. Başlangıçta, küçük başarıları büyütme ve herhangi bir sorunu sanki tedavinin beklenen bir aşamasıymış gibi normalize etmek tedavi sürecini kolaylaştırır. Hastalar, tedavi süresince başardıkları her şey için övgülerle yüreklendirilir. Hastalara, deneyim aşamasındayken, daha zor işler yaparken ve çeşitli başağrısı yönetim tekniği geliştirirken, tedavi uzmanının öncelikle bir öğretmen ve antrenör görevi gördüğünü hatırlatmak da faydalı olacaktır.

Gevşeme becerileri

Oryantasyon

Hastalara gevşeme becerilerinin, tüm kaslarda gerginlik seviyesini ve otonom uyarılmasını azaltabileceğini ve gerilimin erken belirtilerini tanıyabilmelerini; ve böylece kas geriliminin kötüleşmesini hızlıca gevşeme becerilerini kullanarak engelleyebileceklerini ve stresi takip eden gerginlik seviyelerini düşürebilecekleri açıklanır.

Gevşeme eğitimi, hastalara gün boyunca önerdiğimiz kas gevşetme eğitimi (KGE) ve "hızlı rahatlama" tekniklerinden oluşmaktadır. Hastalara karın solunumu, geri çağırma ile gevşeme ve işaret kontrollü gevşeme gibi çeşitli "hızlı rahatlama" becerileri öğretilir. Hastalar tipik olarak bu stratejilerin hepsine hakim olamazlar ve hepsini kendi repertuvarına dahil etmeleri gerekli değildir. Hastalara hangi egzersizleri düzenli yapmak istediklerine karar vermeden önce hepsini denemeleri önerilir.

Talimatlar

KGE başlamadan önce, klinisyen abdominal solunumu anlatır ve hastalara KGE seansı boyunca periyodik olarak abdominal solunumu uygulamayı öğretir. KGE, bütün vücudu rahatlatmak için 12 kas grubundaki gerilim giderme döngüsü ile başlamaktadır. Ancak omuz, boyun ve yüz kasları öncelikli olarak başağrısı ile ilintili olduklarından daha fazla dikkat çeker. Gevşeme eğitimi süresince karşılaşılan problemlere ve olası terapötik tepkilere dikkat etmek önemlidir (bkz. tablo 2). Hastalara, KGE'yi günde en az bir, tercihen iki kere, sabahları ve öğlenleri ya da akşamları uygulamaları önerilir. Hastalara evdeki uygulamalara ilişkin günlük tutmaları da hatırlatılır. Günlük, uygulamanın tarihini ve 0 (hiç gerginlik yok ya da hayal edebileceğiniz en rahat şekilde)'dan 100 (aşırı derecede gergin, hatırladığınız en gergin şekilde) olacak şekilde rahatlama derecelerini içermektedir.

Hastalar ilk kas gevşeme yöntemini öğrendikten sonra, daha kısa bir gevşeme tekniği uygulamaya ve daha küçük kas grupları için egzersizlere teşvik edilir. Her katılımcının ihtiyaçları süreci belirlemektedir. Kısa gevşeme tekniklerinde ustalaşıldığında, odak gevşeme becerileri günlük hayata aktarılır.

Kasların esnetilmesi

Kas esnetme egzersizleri, ağırlı ve sert boyun ve omuz kaslarını yavaşça uzatmaktadır. Hafifçe başı yanlara-öne arkaya çevirmek ve diyagonal çevirmeler yapılarak boyun ve omuz esnetmeleri gösterilir. Başı öne eğik postürü olan hastanın, baş ve boyun duruşunun izlenmesi ve bu hastanın postural

Tablo 2. Gevşeme eğitimi: Problemler ve çözümleri

Problemler	Çözümleri
A. Hastanın tavrı 1. Hasta, eğitim süresince kendini eleştirir 2. Hasta, performansından ötürü fazlaca endişelidir 3. Hasta, kontrolü bırakacağından kuşkuludur	1. Kendini eleştiren düşünceleri tanımlamak ve hastanın bunlarla yüzleşmesine yardımcı olmak. Güvende olduğunu hissettirmek 2. Çok zorlamanın ters etki yaratacağını belirtmek; hastayı sabırlı olmak konusunda uyarmak, süreç hakkında bilgilendirmek 3. Kontrollü kaybetme korkusu ile ilgili tartışma yapmak; gevşeme sırasında ortaya çıkabilecek olası duygu dalgalanmalarının anksiyeteyi tetikleyebileceğini açıklamak
B. Beceriye öğrenme 1. En yaygın sorun hastanın konsantrasyonu dikkat dağıtan düşünceler ya da duygularla dağılımsıdır; bu konu hastayla uygulama başlamadan önce konuşulmalıdır 2. Hasta, gevşeme uygulanırken uyuyakalır 3. Hasta, gerginliği, gevşemenin duygulanımlarını ayırmakla zorluklarla karşılaşır 4. Belirli bazı kasların gevşetilmesi zordur	1. Hastayı bu düşüncelerle mücadele etmeme konusunda uyarırken onları akıllarından geçirmeleri konusunda serbest bırakmak. Hastalara, bunların gevşeme konusunda ilerledikçe azalacağını hatırlatmak. İmajinasyon teknikleri kullanılarak (örn., olumsuz düşünceleri kördüğümüne benzeterek düğümün çözüldüğünde rahatlayacağı hissi konusunda bilgilendirmek) ya da dikkati odaklamak için kendisine telkin edici geri bildirim ifadeleri kullanmak (örn., huzurlu, sakin). Rahatsız edici düşünceler devam ederse ve şiddetlenirse düşünce durdurmayı denemek 2. Gevşeme uygulamalarını yemekten hemen sonra ya da yatmadan hemen önceye planlamak. Hastayı yatırmak yerine oturarak uygulama yapmak 3. Hastanın kasını gevşetirken ya da gereken bir elini o kasın üzerine koymak. Alternatif germe tekniklerini tanıtmak. Hastanın kısmi gerginlik ve gevşeme ipuçlarını belirlemesine yardımcı olmak için kısmi kas gerilimi kullanmak (örneğin sadece bir bölgeyi germek ve gevşetme ipuçlarını yakalamasını sağlamak) 4. Gerilimi rahatlatıcı dizilimi spesifik kaslarla tekrarlamak; kas esnetme egzersizlerini gevşeme uygulamasından önce olarak yapmak
C. Sürdürme ve genelleme 1. Hasta, gevşemeden sonra herhangi bir geri taşıma etkisi rapor etmez 2. Hasta, günlük durumlarda gerilim duygulanımı ile gevşeme arasındaki farkları ayırt ederken güçlük çeker	1. Gün içinde düzenli aralıklarla kullanmak için ipucu kontrollü rahatlatma tekniklerini tanıtmak. Uyarılmayı çağırıştıran düşünceleri veya durumları belirlemek 2. Hastadan son zamanlarda yaşadığı stresli bir durumu anlatmasını ve herhangi bir kas sıkışmasını; çene orfistleri, kırışan kaşlar, sıkışmış omuzlar gibi durumları not etmesini istemek

alışkanlığının değiştirilmesi için çaba gösterilmelidir. Hastaya gün içinde KGE egzersizinden hemen önce kısa aralıklarla nazik esnetmeler yapması önerilir. Hastalara tedavide ilerleme kaydettikçe, başağrısı atağından önce ya da hemen başlangıcında gergin kaslarını kolaylıkla farkedebileceği anlatılır. Bu farkındalık hastalara, kaslarını esnetme ya da gevşemelerinde kolaylık sağlamakta, kas gerginliğinin başağrısı atağına dönüşmesini engellemesine yardımcı olmaktadır. Kas esnetme egzersizleri nazikçe yapılmalıdır ki, kasılmış ve sert omuz ve boyun kasları ağrıya ya da sakatlanmaya dönüşmesin.

Kaslarda hızlı gevşeme

Hızlı gevşeme teknikleri hastanın KGE sırasında öğrendiği gevşeme tepkisini hızlı elde etmesini sağlamaktadır. Bu sebeple, hızlı gevşemeye girişmeden önce, hastanın KGE'nin tamamını yaparken son derece gevşemeye müsait olması gerekmektedir. Hızlı rahatlama tekniklerini ne zaman kullanacaklarını belirlemeye yardımcı olmak için hastalardan periyodik olarak kas gerginliklerini gözlemlmeleri istenir.

Abdominal solunum

Abdominal derin solunum, nefes vermenin nefes almadan daha uzun sürdüğü, yavaş derin solunumu içermektedir. Başlangıçta, hastalardan günde iki defa 5-10 dakikalık abdominal solunum uygulamaları yaptırılır. Aynı zamanda hastalardan, nefes alışlarının ritmine katılım sağlayabilmeleri için, kendi kendilerine her bir nefes ile "rahatla" demeleri istenir. Zamanla "rahatla" kelimesi hastaya hızlı gevşeme yanıtını verebilmek için bir ipucu niteliği taşıyacaktır.

Bilişsel müdahaleler

Baş ağrısı hastalarında; polarizasyon modeli (koyu ve beyaz düşünceler), aşırı genelleme paterni, felaketleştirme, filtreleme deseni, "meli-malı" gibi düşünceler, duygusal akıl yürütme modeli gibi olumsuz bilişsel özellikler sıklıkla vardır. Bilişsel müdahalede terapistler, hastalara Sokratik sorgulama ile yardım eder. Bu yolla hastalar, fonksiyonel olmayan/uygunsuz bilişsel durumlarının farkına varırlar. Bu durum hastaların bilişsel süreçlerini tersine çevirerek hastaların alternatif inançlar geliştirmelerini sağlar.

Bilişsel davranışçı tedavi etki mekanizması

Bilişsel davranışçı terapinin etki mekanizması matriks teorisine dayanmaktadır. Bu teoriye göre; korteks, limbik sistem, bazal gangliyon, talamus, hipotalamus ve beyin sapı birbirine bağlıdır ve birbirlerini module edici etkiye sahiptir. Nöromatriks teorisi, kapı kontrol teorisinin geliştirilmiş halidir ve Melzack tarafından bulunmuştur. Baş ağrı sinyali beyinde işlenince, somatosensoryal kortekste belirli düşünce ve hatıralarla limbik sistemdeki duygular aktif hale gelir. Bu şekilde baş ağrısı esnasında kişi, duygusal reaksiyon verir; ağrı anında veya ağrıdan sonra belirli duygu ve/veya düşüncelerle karşılaşır. Benzer şekilde, düşünceler ve duygular ağrı sinyalini modüle eden beyin bölgesini aktive edebilir. Başka bir deyişle, hastalar ağrı deneyimlerini düşünceleri, hatıraları ve duygularıyla etkileyebilirler. Bu yolla hastalar, periferik ve santral sinir sistemi fizyolojisini değiştirebilirler.

Stres, ağrıda önemli bir rol oynar. Kronik başağrılı hastalar; stresli olaylara daha fazla maruz kalabilir, olayları daha stresli algılayabilir, stresin artmış fizyolojik cevabı, aşırı ağrı hissi ve/veya düşük ağrı eşiğine sahip olabilir ve BDT'yi stresle başa çıkmanın artırılması için bir yol olarak görebilir.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışması ön sonuçlarına göre, etkili bir BDT terapisi sonrasında prefrontal kortekste yapısal değişiklikler meydana gelir ve inhibitör nörotransmitterlerin salgılanması artar. Nörogörüntüleme çalışmaları kronik başağrısında; beyin ağrı, beyin morfolojisi ve beyin kimyasının değiştiğini göstermiştir. Böylece, BDT beyin ağrı yapısını ve işlevini değiştirdiği için genel beyin modifikasyonunun yararlı bir yöntemi olarak kabul edilebilir.

Bilişsel davranışçı tedavinin etkinliği

BDT'nin etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Williams ve ark. ile Buhrman ve ark. BDT'nin etkili olduğunu sırasıyla fibromiyalji ve karma etiyolojili kronik ağrıda göstermişlerdir. Erişkinlerin yanı sıra BDT çocuklara ve ergenlere de uygulanabilir. Powers ve ark. BDT'nin kronik migrende etkin olduğunu saptamışlardır. Ayrıca BDT'nin amitriptilin tedavisi ile beraber daha etkili olduğunu belirtmişlerdir. Boschen ve ark., kronik ağrı, boyun ve sırt ağrısı, artrit, nöropatik ağrı, başağrısı ve diğer kronik ağrılı hastalara 20 seans BDT uygulamıştır. Tedaviden sonra depresyon, anksiyete, ağrı skorları önemli ölçüde azalmış ve yaşam kalitesinde düzelme saptanmıştır.

Kronik başağrısında BDT tedavisi, Amerikan Başağrısı Konsorsiyumu'nca 'A' düzey kanıttadır. Bu konsorsiyum Amerikan Nöroloji Derneği, Aile Hekimliği Derneği, Amerikan Başağrısı Derneği ve diğer ilgili dernekleri içerir. Ek olarak Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu da kronik başağrısı tedavisinde BDT'yi önermektedir. BDT, antidepresan ve antiepileptik ilaçlar gibi diğer profilaktik tedavilerle beraber uygulanabilir, bu sayede tedavi etkinliği %80'leri bulabilir. BDT ile atağın süresi, şiddeti, sıklığı azaltılabilir ve aşırı ilaç kullanımı önlenir. BDT atak başlangıcında uygulandığında, atağın gelmesini engelleyebiliriz. BDT'nin diğer olumlu yanları yan etkisinin ve uyum probleminin olmayışıdır. Butler C.A ve ark.'ın yaptığı metaanaliz derlemesinde; kronik ağrıda BDT etkinliği saptanmıştır.

Sonuç

Baş ağrısı, nörolojik süreçlerden ve psikososyal faktörlerden etkilenen karmaşık bir biyopsikososyal deneyimdir ve birey, toplum ve iş gücünü etkileyen, yaşam kalitesini ve fiziksel aktiviteyi azaltan ve sosyal ilişkilerde bozulmaya neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Biyopsikososyal baş ağrısı modelinin tanımlanması, multidisipliner bir yaklaşım ihtiyacı doğurmuştur. BDT'nin; kronik baş ağrısının

şiddetini ve sıklığını azaltmada ve ağrıya bağlı olumsuz duygu durumu iyileştirmede etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Türkçapar MH. (2008). Bilişsel Terapi Temel İlkeler ve Uygulama. Ankara: HYB Basım Yayın.
2. Jensen KB, Kosek E, Wicksell R, Kemani M, Olsson G, Merle JV, et al. Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. *Pain* 2012;153:1495–1503.
3. Seminowicz DA, Shpaner M, Keaser ML, Krauthamer GM, Mantegna J, Dumas JA, et al. Cognitive behavioral therapy increases prefrontal cortex gray matter in patients with chronic pain. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society* 2013;14:1573–1584.
4. Williams AC, Eccleston, C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD007407. doi: 10.1002/14651858.CD007407.pub3.
5. Buhrman M, Syk M, Burvall O, Hartig T, Gordh T, Andersson G. Individualized Guided Internet-delivered CognitiveBehavior Therapy for Chronic Pain Patients with Comorbid Depression and Anxiety. *Clin J Pain* 2015;31:504–516. doi: 10.1097/AJP.0000000000000176.
6. Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, LeCates SL, Slater SK, Zafar M, et al. Cognitive Behavioral Therapy Plus Amitriptyline for Chronic Migraine in Children and Adolescents. *JAMA* 2013 310;24:2622–2630.
7. Campbell JK, Penzien DB, Wall EM. Evidence based guidelines for migraine headaches: Behavioral and physical treatments. U.S. Headache Consortium. [Last cited in 2000]. Available from: www.aan.com/public/practiceguidelines/headache .
8. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J; EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS taskforce. *Eur J Neurol* Nov 2010;17:1318–1325.
9. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2208–15.
10. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev* 2006;26:17–31. Epub 2005 Sep 30.

Atilla Oğuzhanoğlu Hocamıza saygıyla,

Şebnem Bıçakcı*, Atilla Oğuzhanoğlu**

Yanlış, gereksiz, etkisiz ve yüksek maliyetli ilaç kullanımı tüm toplumlarda farklı boyutlarda sorunlara neden olmaktadır. Sağlık ve sağlığa erişimde eşitlik ilkesi Dünya Sağlık Örgütü tarafından temel bir ilke ve tüm insanların kazanılmış hakkı olarak kabul edilmektedir. Hak edilmişlikte eşitlik ve ulaşılabilirliğin devamı, bu iki kavram bir arada değerlendirildiğinde, akılcı ilaç kullanımı (AİK) bütün sağlık ve ilaç politikalarının temel öğelerinden birini oluşturmaktadır.

1985 yılında Nairobi’de yapılan Dünya Sağlık Örgütü toplantısı AİK çalışmaları için başlangıç sayılmaktadır. AİK; kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilaca, uygun süre ve dozda, en düşük maliyette ve kolayca ulaşabilmeleri olarak tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü’nün tahminlerine göre, tedavi amacıyla planlanan ilaçların %50’sinden fazlası uygun olmayan şekilde reçetelenmekte, temin edilmekte veya satılmaktadır. Tüm hastaların yarısı da ilaçlarını doğru şekilde kullanamamaktadır.

Tüm başağrıları içerisinde en yaygın görülen primer başağrıların tedavisinde temel ilke, kılavuzlar ve bilimsel veriler ışığında hastaya en az yan etkinin görüldüğü, kolay ulaşılabilen ve uygulanabilen ilaçların doğru süre ve dozlarda kullanımının planlanmasıdır. 1985 yılı öncesinde dahi tedavi prensiplerinin yer aldığı kaynak ve kılavuzlar da bu doğrultudadır.

Basağrılarında AİK’de birinci aşama, doğru tanının konulmuş olmasıdır. Hasta bir bütün olarak değerlendirilmeli, var olan sistemik, psikiyatrik ve nörolojik hastalıkları bütünün parçaları olarak yorumlanmalıdır. Hekimin bilgi ve hekimlik becerisi ile primer ve sekonder başağrıları ayrımı yapılmalıdır. Algoritmalar hekimi bir kalıp içine sokmadan ona yol haritası çizmesine yardımcı olmalıdır. Tanı koymak her zaman kolay olmayabilir. Günce verilerek takibe almak hastayı tanımak, tetikleyicilerini belirlemek açısından önemlidir. Tanı netleştikten sonra kolaylaştırıcılar, tetikleyiciler belirlenerek gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

* Prof. Dr. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

** Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi



AİK tüm insanların kazanılmış hakkı olan sağlık ve sağlığa erişme hakkının en önemli temelini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’nün 1985 Nairobi’de yaptığı toplantı AİK için başlangıç sayılmaktadır.

Tedavi kılavuzları tedavinin doğru planlanmasında temel dökümanlardır. Primer başağrılarında özellikle migren ve trigeminootonomik sefaljilerin büyük bir kısmı atak ve endikasyon konulduğunda birlikte koruyucu tedavi almalıdır. Ancak hala ülkemizde koruyucu tedavi kullanımının çok düşük oranlarda olduğunu hem epidemiyolojik verilerden hem de günlük pratiğimizden anlaşılmaktadır. Örneğin ciddi fonksiyonel kayıplara yol açan migren hastalarının yarısından fazlasının ayda 3 veya daha fazla atak geçirdiği bilinmesine karşın, düzenli ilaç kullanımı %4,9'dur. Alacakları tedavinin %80-90 oranında faydalı olacağı gerçeğini dikkate aldığımızda bu henüz AİK açısından hedeflerin çok gerisinde olduğumuz gerçeğini gözler önüne sermektedir. AİK hastaya etkin, uygun ve ucuz ilaç planlayarak gerekli tedavinin sağlanmasıdır. AİK'nin bu hasta grubunda uygulandığını söylemek mümkün değildir. Başağrısı hastalarında AİK hala çoğunlukla pratiğe yansımamış bir algı olmayı sürdürmektedir.



AİK sağlanması için bilinçli toplum oluşturulmasında hekime, eczacıya, hemşire ve diğer sağlık personellerine hasta, hasta yakını ve ilaç sektörüne, bu sistemi kuran otoriteye ve basına çok büyük görevler düşmektedir.

AİK'nin sağlanması konusunda farkındalığın oluşturulmasında toplum bilincinin artırılmasında hekim, eczacı, hemşire, diğer sağlık personeli, hasta/hasta yakını, sektör, düzenleyici otorite, mesleki örgütler, çalışma grupları yazılı basın, sanal ortamda bilgi akış araçları sorumluluk sahibi taraflar olarak değerlendirmektedir.

Doğru yaklaşım;

- Halkın bilinçlenmesi
- Hekimin sürekli mesleki bilgilerini güncellemesi
- Sağlık politikasının evrensel ve insan odaklı olması
- Yazılı basın ve sosyal medyanın eğitime odaklı olması ile mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. The rational use of drugs Report of the Conference of Experts Nairobi, 25- 29 November 1985.
2. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. J Headache Pain 2012;13:147-157.
3. Akılcı İlaç Kullanımı Prof Dr Atilla Oğuzhanoğlu. 17. Pratisyen Hekimlik Kongresi Sunumları 9-10 Kasım 2012, Kuşadası.

İNDEKS

A

Ağrılı nöropati 248, 289
 Ağrılı oftalmopleji 181, 276, 289, 329
 Aion 188, 329
 Akılcı ilaç kullanımı 3, 327-329
 Akupunktur 100, 101, 115, 176, 304, 311, 329, 330
 Akut iskemik inme 179, 329
 Allodini 15, 35, 36, 40, 228, 282, 284, 292-294, 329, 331
 Alternatif tedavi 133, 139, 309, 312, 315, 329
 Amitriptilin 43, 44, 62, 107, 116, 134, 166, 222, 233, 234, 236, 264, 282, 297, 305, 313, 325, 329
 Amnezi 174, 175, 269, 301, 329
 Anamnez 23, 213, 301, 329
 Anjiyografi başağrısı 184, 197, 198, 329
 Anjiyoplasti 184, 197, 329
 Anksiyete bozukluğu 267, 268, 274, 329
 Anterior iskemik optik nöropati 188
 Antidepresanlar 43, 44, 62, 72, 74, 106, 107, 116, 166, 169, 226, 233, 244, 264, 283, 284, 329
 Antiemetikler 70, 103, 106, 235, 329
 Antiepileptikler 43, 44, 106, 109, 126,

217, 264, 329

Asa 2, 12, 15-19, 31, 50, 55, 82, 98, 102, 114, 115, 121, 128, 163, 171, 176, 203, 212, 229, 241, 246, 248, 249, 252, 254, 256, 262-264, 271, 273, 284, 291, 294, 297, 301, 307, 310, 329, 330

Atogepant 81, 329

Ayırıcı tanı 31, 114, 120, 132, 137, 138, 143-145, 152, 155, 157, 159, 165, 166, 168, 170, 175, 184, 186, 187, 189, 190, 199, 217, 225, 231, 247, 254, 263, 270, 278, 283, 286, 287, 290, 296, 329

B

Başağrısı 1-4, 9-13, 15, 18-20, 23-38, 40, 42, 45, 51-53, 55, 57, 59, 62, 66-70, 72, 74, 75, 79, 81, 85-87, 89, 91, 98-100, 107, 111-115, 118-128, 130, 131, 135, 136, 138, 141-145, 147, 148, 151-171, 173-175, 178-191, 194, 197-200, 202-204, 207, 208, 210, 211, 214-216, 219-222, 224-226, 228-235, 238-250, 253-258, 260-263, 266-271, 274-276, 283-286, 289, 290, 292, 294-296, 300-302, 304-306, 309-318, 320-325, 328-334

Başağrısı kış okulu 20, 329

Başağrısı ve ağrı çalışmaları derneği 2, 4, 18, 20, 329

Behçet hastalığı 182, 250, 253, 255, 257, 329

Beta blokerler 72, 73, 233, 329

Beta blokörler 106, 109, 329

Bilinç kaybı 269, 329

Bilişsel davranışçı tedavi 313, 321, 324, 325, 329

Bilişsel davranışçı terapi 115, 271, 304, 318, 324, 329

Bilişsel müdahaleler 324, 329

Biofeedback 67, 115, 264, 273, 329

Birincil başağrıları 9, 151, 330

Biyofeedback 54, 176, 303, 304, 312, 313, 330

Bos 8, 33, 73, 104, 132, 170-172, 177, 189, 202-205, 207-217, 225, 246, 247, 251, 254, 255, 257, 258, 325, 330

Bos açılış basıncı 205, 330

Bos fistül başağrısı 207, 208, 211, 330

Butterbur 314, 330

Büyük oksipital sinir blokajı 85, 87, 91, 134, 147, 158, 330

C

Cacna1a 216, 330

Celecoxib 134, 146, 165, 330

Cerrahi tedavi 100, 121, 127, 139, 204, 208, 212, 264, 279, 280, 330

Cgrp 13, 17, 18, 34, 35, 39-42, 44, 45, 47, 49, 50, 79-83, 92, 101, 290, 330

Cgrp reseptör antagonistleri 41, 45, 80, 81, 330

Chiari malformasyon 6, 114, 132, 152, 155, 224, 226, 284, 330

Ç

Çocuk 6, 11, 24, 25, 27, 51, 62, 67, 68, 169, 203, 204, 219, 221, 248, 289, 290, 300-303, 305-307, 318, 325, 330

D

Demiyelinizan 246-248, 250, 287, 289, 294, 295, 330

Depresyon 13, 34, 61, 62, 73, 76, 109, 146, 216, 229, 238, 246, 247, 256, 264, 267, 268, 274, 283, 296, 300, 316, 325, 330

Dev hücreli arterit 6, 165, 181, 182, 188, 287, 330

Diğer primer 10, 23, 28, 121, 151, 152, 154, 167, 190, 220, 263, 330

Dirençli başağrısı 145, 330

Diyaliz 6, 242-245, 330, 331

Diyaliz başağrısı 242-245, 330

Dizestezi 30, 280, 293, 294, 330

Dorsal kolumn elektrik stimülasyonu 264

Dorsal servikal laminoplasti 265, 330

Dünya sağlık örgütü 327, 330

E

Eksternal bası başağrısı 162, 330

Elektroakupunktur 311, 330

Emg biyofeedback 304, 330

Endovasküler işlem 197

Epidural kan yaması 208, 212, 330

Epilepsi 13, 43, 60, 76, 89, 217, 219-222, 305, 311, 330

Eptinezumab 45, 81, 330

Erenumab 45, 50, 80, 83, 330

Ergen 69, 300-303, 305, 306, 318, 325, 330

Ergenlerde migren tedavisi 69, 330

Ergo deriveleri 103, 105, 106, 330

Ergotamin 40, 42, 49, 56-58, 70, 74, 124, 155, 168, 228, 229, 231, 232, 234, 244, 264, 291, 305, 330

F

Feverfew 314, 330
 Fizyopatoloji 5, 33, 43, 111, 118, 152, 154, 157, 159, 161, 164, 166, 167, 170, 173, 178, 190, 198, 203, 210, 216, 225, 229, 238, 243, 246, 249, 250, 256, 257, 268, 277, 286, 289, 290, 294, 330
 Fleksiyon-rotasyon testi 260, 330

Fremanezumab 81, 83, 330

Friksiyon masajı 310, 330

G

Galcanezumab 45, 81, 330
 Geçici iskemik atak 74, 179, 311, 330
 Gepant 17, 41, 42, 49, 79-81, 329, 330, 333, 334
 Gerilim tip başağrısı 310, 315
 Gerilim tipi başağrısı (gtba) 111, 268, 330
 Glossofaringeal nevralsi 220, 276, 280, 330
 Gök gürültüsü 25, 28, 157, 158, 180, 181, 185, 186, 208, 330
 Gon blokajı 85-90, 127, 147, 306, 330
 Gon blokajı 85-90, 127, 306, 330
 Görme alanı 203-205, 330
 G protein 79, 249, 330

H

Handl 215, 216, 218, 331
 Hemikraniya kontinua 5, 141, 145, 331
 Hemiparezi 217, 250, 297, 331
 Hemodiyaliz 242-244, 331
 Herpes zoster 132, 165, 263, 281, 282, 287, 331
 Hiperpati 293, 331
 Hipnik 25, 26, 28, 30, 120, 151, 167-169, 331

Huzursuz bacaklar sendromu 240, 331

İ

İlaç aşırı kullanım 11, 24, 30, 31, 42, 55, 57, 59, 62, 88, 95, 114, 168, 170, 175, 228-236, 270, 331
 İlaç dışı tedavi 53, 67, 114, 121, 316, 331
 İndometazin 104, 105, 121, 131-134, 141-149, 153, 155, 157, 158, 160, 165, 167-169, 231, 263, 305, 331
 İnme 12, 16, 18, 34-36, 39, 43, 44, 72, 81, 94, 124, 142, 144, 146, 153, 159-161, 163, 165, 167, 170, 173, 178, 179, 184, 185, 192, 197, 198, 203, 210, 216, 217, 219, 250, 254, 256, 257, 267, 276, 287, 289, 292-297, 303, 306, 328, 329, 331
 İnteriktal allodini 228, 331
 İntraarteryel 184, 331
 İntrakraniyal 6, 12, 24, 28, 29, 31, 39, 132, 146, 156-158, 160, 165, 178, 181, 182, 184, 186, 189, 198, 202-205, 207, 208, 213-215, 226, 255, 257, 259, 287, 331, 333
 İntrakraniyal hipertansiyon 6, 132, 181, 202-205, 213, 215, 257, 331
 İntramusküler stimülasyon 101, 331
 İntraserebral kanama 179, 180, 185, 197, 331
 I
 İhs tanı kriterleri 130
 İsrarlı idiyopatik yüz ağrısı 276, 282, 331
 K
 Kafa travması 132, 145, 175, 186, 331
 Kafein 30, 37, 55, 57, 114, 168, 169, 176, 212, 228, 231-233, 242, 244, 331

Kalsitonin benzeri reseptör (clr)
79, 331

Karbamazepin 31, 108, 109, 126, 134,
139, 167, 222, 264, 278, 331

Kas gevşetme eğitimi 322, 331

Kavernöz sinüs patolojileri 118, 120,
331

Kayropraktik tedavi 310, 331

Kılavuz 3, 100, 297, 309, 327, 328

Klinik 2, 3, 9, 11, 13, 15, 19, 26,
33, 36, 37, 40-42, 44, 53, 56, 62, 66,
75, 80-82, 99, 111, 118, 120, 124, 128,
130, 132, 134, 135, 137-139, 141,
143, 151, 153, 154, 156, 158, 160,
162-164, 166, 167, 169, 173, 178-
181, 183, 185, 188-192, 194, 197,
202, 207, 208, 212, 213, 215, 219, 224,
225, 228, 235, 238, 240, 242, 243,
246, 247, 249, 250, 253-258, 260,
262, 263, 265, 266, 276-278, 280,
282-287, 289, 292-294, 296, 297,
300, 309, 318, 321, 327, 331

Koenzim q 313, 331

Komorbidite 74, 76, 98, 156, 168, 169,
197, 219, 263, 313, 331

Konfüzyon 186, 215, 248, 250, 331

Kortikosteroid tedavisi 287, 288, 331

Kraniyal otonom bulgu 121, 164, 331

Kraniyoservikal bileşke 224

Kraniyotomi 174, 175

Kronik gtba 111-114, 116, 331

Kronik migren 10, 11, 15, 25-27, 45,
51, 52, 62, 81, 82, 85, 90, 92-95, 99,
100, 111, 170, 226, 230, 235, 270, 310,
316, 325, 331

Küme başağrısı 9, 25-28, 30, 98-100,
118-121, 123, 125-128, 130, 136, 138,
142, 168, 181, 230, 268, 305, 312, 331

Kuru iğne 101, 310, 331

L

Laktasyonda migren 72, 331

Lomber ponksiyon 31, 132, 159, 186,
202, 210, 214, 331

M

Magnezyum 63, 72-74, 243, 244, 305,
313, 331

Melatonin 18, 30, 126, 133, 146, 165,
168, 169, 305, 306, 308, 332

Memantin 82, 83, 332

Migren 5, 9-18, 23, 25-27, 30, 33-46,
51-60, 62, 63, 65, 67-70, 72-76, 79-
82, 85-95, 98-101, 103, 106, 109-111,
113, 120, 121, 141, 144, 145, 148, 151,
154-157, 159-162, 165, 169, 170,
173, 175, 179-185, 197-199, 215-
217, 219-222, 226, 228-235, 242,
243, 247, 248, 256, 263, 268, 270,
273, 287, 289-291, 294, 301-305,
309, 310, 312-314, 316, 318, 320, 325,
328, 330-334

Migren atak tedavisi 70

Migrende nörostimülasyon 92, 332

Migren profilaktik tedavisi 45, 59, 332

Migren tanı kriterleri 52, 53, 113, 145,
148, 332

Migren transformasyonu 228, 332

Mikrovasküler dekompresyon
139, 279-281, 332

Modifiye dandy kriterleri 202, 332

Monoklonal antikolar 17, 40, 45, 80,
125, 249, 332

Mr venografi 32, 202, 203, 332

Multipl skleroz 246, 250, 257, 283,
292, 332

N

Nervus opthalmicus 136, 332
 Nevralji 6, 25, 26, 30, 119, 120, 127, 135-137, 144, 165, 166, 220, 222, 226, 249, 263, 276, 277, 280, 282, 284, 290, 293, 294, 330, 332, 334
 Nistagmus 224, 332
 Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar 103, 126, 168, 332
 Nörektomi 264
 Normobarik oksijenin tedavisi 312
 Nörolojik defisit 31, 158, 215-217, 248, 254, 293, 332
 Nöromyelitis optika 283
 Nörostimülasyon 92, 98, 125, 297, 332
 Nosiseptif 13, 15, 16, 34, 35, 39, 82, 88, 95, 111, 198, 261, 262, 295, 310, 332
 Nosiseptör 34-36, 38, 40, 45, 262, 310, 332
O
 Obstrüktif uyku apnesi 240, 332
 Oftalmopleji 6, 11, 12, 181, 185, 215, 276, 283, 285, 287, 289, 329, 332
 Oksijen 38, 103, 122, 133, 168, 226, 240, 264, 305, 312, 332
 Oksipital nevralji 226, 249, 276, 284, 293, 294, 332
 Oksipital sinir stimülasyonu 95, 99, 125, 127, 134, 139, 332
 Opioi 15, 22, 39, 54, 58, 59, 88, 107, 108, 114, 168, 199, 226, 228-231, 234
 Optik sinir fenestrasyon 204
 Orbita mrg 290, 332
 Osteopatik manipülatif tedavi 312, 332

Otoimmün 6, 190, 194, 210, 216, 246, 247, 249, 255, 256, 281, 290, 332
 Otonom 5, 14-16, 18, 23, 26, 27, 29, 30, 34, 35, 95, 118-121, 127, 130, 135, 136, 138, 141, 143-145, 148, 151, 156, 164, 168, 219, 220, 246, 249, 263, 268, 278, 305, 312, 322, 328, 331, 332, 334
 Otonomik 5, 14-16, 18, 23, 26, 27, 29, 30, 34, 35, 95, 118-121, 127, 130, 135, 141, 143-145, 148, 151, 156, 168, 220, 249, 263, 268, 278, 305, 312, 328, 332, 334
P
 Papilödem 25, 202-205, 217, 257, 332
 Paroksizmal hemikrania 5, 130-134, 332
 Patogenez 11-13, 15-18, 33, 41, 46, 114, 118, 161, 166, 173, 203, 210, 216, 248, 249, 254, 255, 258, 259, 289, 332
 Perimenapozal dönemde migren 72, 332
 Piroksikam 133, 134, 332
 Pleositoz 215-217, 255, 258, 332
 Post-dural ponksiyon başağrısı 207, 211, 332
 Posterior hipotalamik bölge 99, 332
 Prednizolon 123, 124, 134, 138, 139, 171, 192, 204, 235, 236, 254, 290, 305, 332
 Primer 3, 5, 9-12, 16, 18, 19, 23-29, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 69, 71, 73-77, 79, 81, 83, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99-101, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119-121, 123, 125, 127, 129-131, 133, 138, 139, 141, 143, 145, 147-149, 151-167, 169, 171, 178,

- 186, 190, 199, 202, 220, 225, 228-230, 239, 240, 242, 247, 253-256, 258, 263, 266-268, 276, 299-302, 312, 327, 328, 330, 332, 333
- Primer egzersiz başağrısı 28, 29, 151, 154, 155, 158, 333
- Primer öksürük başağrısı 25, 26, 28, 151-153, 158, 225, 333
- Primer saplanıcı 25, 28, 29, 151, 164-166, 333
- Primer seksüel aktivite 28, 156, 157, 333
- Prognoz 213, 217, 249, 254, 289, 296, 333
- Pseudotümör serebri 202, 333
- Psikotik bozukluk 267, 333
- protein (ramp1) 79, 333
- R**
- Relaksasyon 54, 67, 70, 72, 115, 264, 274, 313, 333
- Relaksasyon egzersizleri 274, 313, 333
- Remisyon 118, 119, 121, 127, 130-133, 136, 137, 168, 182, 194, 270, 277, 287, 333
- Reseptör aktivite modifiye eden
- Riboflavin 63, 313, 333
- Rimegepant 80, 333
- S**
- Sabah başağrısı 238, 240, 333
- Santral ağrı 292-297, 333
- Santral sinir sisteminin inflamatuvar 216, 333
- Sekonder 3, 5, 9, 16, 18, 19, 23-27, 29, 32, 67, 74, 111, 114, 120, 132, 133, 138, 144-146, 148, 152, 155, 165, 169, 170, 173, 175, 177-181, 183, 185-191, 193, 195, 197, 199, 201-205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223-225, 227-229, 231, 233, 235, 237-239, 241-243, 245-247, 249, 251, 253, 255-263, 265-267, 269, 271, 273-276, 281, 300-302, 327, 333
- Sekonder başağrısı 24, 25, 27, 111, 114, 145, 148, 180, 190, 249, 266, 301, 333
- Serebral anjiyografi 32, 180, 257, 333
- Serebral hiperperfüzyon 197
- Serebral ven trombozu 183
- Serotonin 1f reseptör agonisti 80, 333
- Servikojenik başağrısı 226, 249, 260-263, 284, 310, 311, 333
- Seyrek gtba 112, 333
- Sfenopalatin ganglion 16, 82, 98, 134, 333
- Sık gtba 112, 333
- Sınıflandırma 23
- Şizoaftektif bozukluk 267, 333
- Soğuk uyaran 28, 29, 151, 160, 161, 163, 333
- Somatizasyon 266, 267, 269, 270, 333
- Spect 22, 47, 140, 171, 172, 195, 206, 227, 250, 252, 259, 275
- Spontan intrakraniyal hipotansiyon 207, 208, 214, 333
- Status migrenozus 74, 248, 333
- Stres 36, 43, 49, 115, 116, 121, 142, 173, 248, 266-268, 274, 293, 308-310, 313, 314, 316-318, 320, 322, 325, 326, 333
- Subaraknoid kanama 29, 155, 157, 158, 160, 180, 199, 255, 259, 333
- Suboksipital 125, 127, 152, 224-226, 261, 310, 333
- Suboksipital sinir 127, 261, 333

Sumatriptan 37, 38, 40, 48, 59, 80, 122, 128, 133, 158, 221, 234, 278, 305, 333

Suna 3, 5, 15, 26, 41, 119, 120, 130, 135-140, 144, 243, 287, 311, 333

Sunct 5, 15, 25, 26, 28, 119-121, 130, 135-140, 144, 165, 333

Sürekli 2, 15, 25, 26, 72, 113, 121, 141-144, 148, 166, 169, 170, 178, 240, 249, 266, 280, 282, 293, 296, 297, 301, 310, 312, 316, 328, 334

Sürekli pozitif hava yolu basınç uygulaması 240

T

Tanı kriterleri 3, 23, 52, 53, 67, 69, 111-114, 120, 130-132, 136, 137, 141, 145, 148, 149, 164, 167, 170, 178, 181, 183, 184, 190, 203, 225, 230, 239, 240, 243, 249, 253, 254, 257, 258, 260, 262, 269, 332, 334

Tedavi 1-3, 5, 6, 9-12, 15-19, 23, 24, 30, 31, 33, 36-46, 51-55, 58, 59, 62-70, 72-74, 76, 79-82, 85, 90, 92, 94, 95, 98-101, 103, 106-110, 114-116, 120-128, 131-134, 136-140, 145-147, 149, 151, 153-158, 160, 163, 165, 166, 168-171, 173, 175, 176, 181, 184, 186-192, 194-197, 199, 200, 203-206, 208, 209, 211-214, 217, 218, 220-222, 225, 226, 230, 232-236, 238-241, 244, 245, 247-250, 253-256, 258, 261, 264, 266, 268, 270, 271, 273, 274, 276-284, 286-288, 290, 291, 294, 296, 297, 299-307, 309-313, 315-321, 323-325, 327-332, 334

Temporal arterit 6, 26, 31, 32, 160, 188, 190, 194, 196, 254, 334

Tetiklenme 43, 136, 334

Tetik nokta enjeksiyonu 101, 334

Tetikler 5, 23, 25, 27-32, 157, 158, 170, 189, 190, 196, 203, 278, 282, 290, 302, 334

Tip i 6, 207, 224-226, 334

Topiramat 43, 61, 104, 106, 109, 125, 126, 134, 139, 146, 153, 169, 171, 204-206, 222, 233, 235, 236, 264, 278, 279, 305, 306, 334

Transkraniyal manyetik stimülasyon 94, 99, 334

Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (tens) 311, 334

Tremor 76, 126, 171, 263, 334

Trigeminal nevralsi 25, 26, 30, 120, 127, 136, 137, 144, 165, 276, 277, 293, 294, 334

Trigeminal otonomik başağrıları 23, 130, 334

Trigeminal otonom sefalji 130, 135, 138

Trigeminoservikal nükleus 261, 334

Trigeminovasküler 13, 35, 42, 43, 85, 99, 198, 334

Triptan 12, 13, 17, 18, 30, 36-42, 44, 45, 48-50, 54-59, 62, 66, 70, 73, 74, 80, 82, 88, 103, 105, 106, 110, 114, 122-125, 128, 133, 157-160, 168, 171, 172, 221, 226, 228-234, 264, 278, 291, 303, 305, 333, 334

Triptanlar 12, 13, 17, 18, 30, 36-42, 54-58, 62, 70, 73, 74, 80, 103, 105, 106, 114, 124, 157, 159, 160, 168, 226, 228, 232, 234, 264, 291, 334

U

Ubrogepant 42, 49, 80, 334

Unilateral 53, 87, 88, 96, 118-120, 131, 134-137, 140-142, 144, 145,

198, 203, 205, 208, 248, 263, 334

U

Uyku apnesi 6, 224, 238-240, 332, 334

Uyku apnesi başağrısı 238-240, 334

V

Valproik asit 43, 61, 106, 109, 110, 125, 334

Vaskülit 6, 132, 182, 188-190, 253-255, 257, 258, 283, 334

Venöz sinüs stent 204

Verapamil 18, 44, 60, 105, 106, 108, 109, 125, 133, 305, 306, 334

W

Whiplash 177, 261, 262, 265, 334

Y

Yaşam kalitesi 10, 18, 67, 73, 98, 100, 114, 242, 256, 307, 311, 325, 334

Yaşlılarda migren 74, 334

Yeni günlük ısrarcı başağrısı 334

Z

Zigapofizyal eklem 261, 334



ISBN: 978-605-89294-7-0

Türk Nöroloji Derneği

Kızılırmak Mah. 1446 Cad. No: 12 / 7
(Alternatif Plaza) Çukurambar / ANKARA

Tel: +90 312 435 59 92 - 287 22 40-47

Faks: +90 312 431 60 90

E-Posta: info@noroloji.org.tr