

163734

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

**KRONİK GÜNLÜK BAŞAĞRISINDA VPA TEDAVİSİNİN
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. VEDAT ALİ YÜREKLİ**

**DANIŞMAN
PROF.DR.GALİP AKHAN**

ISPARTA, 2005

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince büyük emeği olan değerli hocam Prof.Dr. Galip AKHAN'a, yine eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Süleyman KUTLUHAN'a, Doç. Dr. Serpil DEMİRCİ'ye ve Yrd. Doç. Dr. Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU' na; karşılıklı sevgi ve saygı çerçevesinde çalışmalarımızı sürdürdüğümüz tüm asistan arkadaşlarıma; ayrıca tez çalışmalarımda katkıda bulunan Dr.Ertuğrul UZAR'a teşekkür ederim.

Beni yetiştiren anne ve babama, hayatım boyunca bana yardımcı olan ağabeylerime, sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Hatice Gül YÜREKLİ'ye sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Vedat Ali YÜREKLİ

Isparta-2005

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Günlük Baş Ağrısı	3
2.1.1. Sınıflandırma	3
2.1.8 Primer kronik günlük başağrısı	7
2.1.9. Kronik Migren (KM)	8
2.1.10. Kronik Gerilim Tipi Başağrısı	9
2.1.11. Yeni Günlük Persistan Başağrısı (YGPB)	11
2.1.12. Hemicrania Continua (HC)	12
2.1.13. İlaç Aşırı Kullanımı ve Rebound Başağrısı	13
2.13.i İlaç Aşırı Kullanımı-Silberstein Kriterleri	13
2.1.14. Kronik Günlük Başağrısı Patofizyoloji	14
2.1.14.i. KGTB'nin Mekanizmaları	14
2.1.14.ii. Periferel Mekanizmalar	15
2.1.14.iii. Santral Mekanizmalar	15
2.1.15. Kronik Migren Mekanizması	16
2.1.16. Tedavi	17
2.1.16.i. Akut Epizod Tedavisi	18
2.1.16.ii. Proflaktik İlaç Tedavisi	20
2.1.16.iii. Non-farmakolojik Proflaksi	23
2.1.17. Valproik Asit (VPA)	24
3. MATERYAL VE METOD	28
5. TARTIŞMA	38
ÖZET	45
KAYNAKLAR	47
EK	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

MÖ	: Milattan Önce
IHS	: International Headache Society
FDA	: Food and Drug Administration
CGRP	: Calcitonin gene related peptid
DHE	: Dihydroergotamine
EMG	: Elektromyografi
EŞVAS	: En şiddeti ağrının visüel analog skalası
GABA	: Gama amino bütirik asit
GABA-T	: Gama amino bütirik asit transferaz
GnVas	: Genellikle olan ağrının visüel analog skalası
GTB	: Gerilim tipi baş ağrısı
HC	: Hemikrania Continua
KGB	: Kronik günlük baş ağrısı
KGTB	: Kronik gerilim tipi baş ağrısı
KM	: Kronik migren
NSAİD	: Nonsteroid antiinflamatuvar drug
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SSRI	: Serotonin Specific Reuptake İnhibitor
TÖ	: Tedaviden önce
TS	: Tedaviden sonra
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
YGPB	: Yeni günlük persistan baş ağrısı
NO	: Nitrik oksit
IV	: İntravenöz
TSA	: Trisiklik antidepresan
BTX-A	: Botulinium toksin tip A
SSS	: Santral sinir sistemi
SDÜ	: Süleyman Demirel Üniversitesi
VPA	: Valproik Asit

1. GİRİŞ

Baş ağrısı toplumun çok geniş bir kısmını etkilemesi, bazen işgücü kaybına sebep olması bazen de hayati tehlike yapabilecek hastalıkların belirtisi olması dolayısıyla üzerinde önemle durulması gereken bir hastalık semptomudur. İlk kez 1867'de ergotamin migren tedavisinde kullanılmaya başlamıştır (1). Yine 1962'de Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü baş ağrısının sınıflamasını yapmıştır (2). 1988 yılında Uluslararası Baş ağrısı Grubu (IHS) baş ağrılarını sınıflamış ve tanı kriterlerini belirlemiştir. Kronik gerilim tipi baş ağrısı da ilk kez bu sınıflamada yer almıştır.

Baş ağrılı hastada ana hedef ciddi bir sebebe bağlı olan; tanıda gecikildiğinde kötü sonuçlar doğurabilecek ağrıları tanımak ve bu gibi durumlarda gerekli tetkiki yaptırmaktır. Anamnez alınırken baş ağrısının özelliklerine dikkat etmek, baş ağrısı ile birlikte olan belirtilere ve başka şikayetleri varsa bunları göz önüne almak, çoğu kez ağrının natürü hakkında bize net bilgi verir. Ancak dikkatli bir anamnez almayı daima iyi bir nörolojik ve fiziki muayene izlemelidir.

Her ne kadar IHS sınıflaması fizyopatolojik ve tedaviye ilişkin çalışmalar için nispeten homojen klinik gruplar oluşturmuşsa da, bu hastalıkların tanı koydurucu işaretleyicilerden yoksun olması ve başlıca klinik özelliklere dayanması nedeniyle primer baş ağrılarının sistematik bilimsel sınıflaması, kesinlik taşımamaktadır. Özellikle de kronik günlük baş ağrısı olan hastaların sınıflanmasında zorluklar vardır. Kronik günlük baş ağrısı konusunda klinik araştırmalar sınırlıdır ve tanıdaki belirsizlikler nedeniyle net değildir.

Kronik günlük baş ağrısı; ayda en az 15 gün ağrının olduğu, günde en az 4 saat devam eden baş ağrısı tipidir. Bu tanım içinde, primer baş ağrısı rahatsızlıklarından olan; kronik (transforme) migren (KM), kronik gerilim tipi baş ağrısı (KGTB), yeni günlük kalıcı baş ağrısı (YGPB) ve hemikrania continua (HC) yer almaktadır. Kronik günlük baş ağrısı prevalansı genel popülasyonda % 4 - 5 arasındadır. Kronik günlük baş ağrılı hastaların çoğunluğu (% 78) KM'li hastalardır (3).

Kronik günlük baş ağrısı tedavisinde, öncelikli olarak; tedavi edilebilen nedenlerin ekarte edilmesi, iyi bir analjezik kullanım öyküsünün alınması ve primer baş ağrısı tipinin belirlenmesi gerekmektedir. Analjeziklerin kesilmesi, genellikle,

yararlı olmaktadır. Proflaktik olarak da tedavide çok çeşitli farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler denenmektedir. Trisiklik antidepresanlar, antikonvülzanlar ve beta blokerler farmakolojik tedavide en sık kullanılan ajanlardır (4).

Antikonvülzanlardan VPA yaklaşık 20 yıldır migren profilaksisinde kullanılan ve bu yönde Amerika'da Food and Drug Administration (FDA) onayı almış bir ilaçtır. Ancak kronik günlük baş ağrısı üzerinde etkinliği konusunda çok fazla kontrollü çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızın amacı; kronik günlük baş ağrısında VPA tedavisinin etkisini prospektif çift kör plasebo kontrollü olarak araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Günlük Baş Ağrısı

2.1.1. Sınıflandırma

Baş ağrısı toplumda çok sık görülmesi ve bunun sonucunda toplumun çok geniş bir kısmını etkilemesi, bazen işgücü kaybına sebep olması bazen de hayati tehlike yapabilecek hastalıkların belirtisi olması dolayısıyla üzerinde önemle durulması gereken bir konudur.

Baş ağrısı bazen altta yatan bir lezyonun veya bir hastalığın belirtisi olarak görülebilirken, bazen de tanıya edilebilir bir sebep gösterilemez. IHS baş ağrısı sınıflamasına göre baş ağrıları temel olarak 2 büyük kategoriye ayrılır.

1.Sekonder baş ağrıları: Altta yatan bir lezyonun semptomu olan ağrılar

2.Primer baş ağrıları: Oldukça şiddetli olan ve tanıya edilebilir bir sebebin bulunmadığı baş ağrıları

IHS Baş ağrısı Sınıflaması başlıklar halinde aşağıdaki gibi sıralanmaktadır:

A) PRİMER BAŞAĞRISI HASTALIKLARI

1- Migren

1.1. Aurasız Migren

1.2. Auralı Migren

1.3. Oftalmoplejik Migren

1.4. Retinal Migren

1.5. Migrenle birlikte ya da migreni ortaya çıkaran çocukluğun periodik sendromları

1.6. Migren komplikasyonları

1.7. Yukarıdaki kriterlere uymayan migrenöz hastalık.

2- Gerilim Tipi Baş Ağrısı

2.1. Episodik gerilim tipi baş ağrısı

2.2. Kronik gerilim tipi baş ağrısı

2.3. Yukarıdaki kriterlere uymayan gerilim tipi baş ağrısı

3- Küme (Demet-Cluster) baş ağrısı ve kronik paroksizmal hemikrania

3.1. Küme baş ağrısı

3.1.1. Periodisite göstermeyen küme baş ağrısı

2. Episodik küme baş ağrısı

3. Kronik küme başağrısı

3.2. Kronik paroksizmal hemikrania

3.3. Yukarıdaki kriterlere uymayan küme başağrısına benzer hastalık

4- Strüktürel lezyonla birlikte olmayan diğer baş ağrıları

4.1. İdiopatik saplanıcı başağrısı

4.2. Dışarıdan basınç duygulu başağrısı

4.3. Soğukla uyarılan başağrısı

4.4. Benign oksürük başağrısı

4.5. Benign eksersiyonal(egzersiz sonucu ortaya çıkan başağrısı) başağrısı

4.5. Seksüel aktivite ile oluşan başağrısı

B) SEKONDER BAŞAĞRISI HASTALIKLARI

5- Kafa travmasına bağlı başağrısı

1.1. Akut posttravmatik başağrısı

1.2. Kronik posttravmatik başağrısı

6- Vasküler hastalıklarla birlikte başağrısı

6.1. Akut iskemik serebrovasküler hastalık (SVA)

6.2. İntrakranyal hematom

6.3. Subaraknoid kanama (SAK)

6.4. Rüptüre olmamış vasküler malformasyon

6.5. Arteritis

6.6. Karotis veya vertebral arter ağrısı (Arteriyel Disseksiyon)

6.7. Venöz tromboz

6.8. Arteriyel hipertansiyon

6.9. Diğer vasküler hastalıklarla birlikte olan başağrıları

7- Non-vasküler intrakranyal hastalıklarla birlikte olan başağrısı

7.1. Yüksek beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı

7.2. Düşük BOS basıncı

7.3. İntrakranyal enfeksiyon

7.4. İntrakranyal Sarkoidoz ve diğer non infeksiyöz inflamatuvar hastalıklar

7.5. İntratekal enfeksiyonlarla ilişkili başağrısı

7.6. İntrakranyal neoplazmlar

7.7. Diğer intrakranyal hastalıklarla birlikte başağrısı

8- (Non-sefalik) Başla ilgili olmayan enfeksiyonlarla birlikte olan başağrısı

8.1. Viral enfeksiyon

8.2. Bakteriyel enfeksiyon

8.3. Diğer enfeksiyonlarla ilgili başağrısı

9- Madde (ilaç) veya madde kesilmesi ile birlikte olan başağrısı

9.1. Akut madde (ilaç) kullanımı veya buna maruz kalma ile ortaya çıkan başağrısı

9.2. Kronik madde (ilaç) kullanımı veya buna maruz kalma ile ortaya çıkan başağrısı

9.3. Madde (ilaç) kesilmesi başağrısı (Akut kullanım)

9.4. Madde (ilaç) kesilmesi başağrısı (Kronik kullanım)

9.5. Madde (ilaç) kullanımı ile birlikte baş ağrısı fakat açıklanamayan mekanizmalarla ortaya çıkan başağrısı

10- Metabolik hastalıkla birlikte başağrısı

10.1. Hipoksi

10.2. Hiperkapni

10.3. Mikst hipoksi ve hiperkapni

10.4. Hipoglisemi

10.5. Dializ

10.6. Diğer metabolik anormallikle birlikte olan başağrısı

11- Baş, boyun, göz, kulak, burun, sinüsler, dişler, ağız veya diğer fasiyal ya da kranyal strüktürlerin hastalıklarıyla birlikte olan başağrısı ya da fasiyal ağrı

11.1. Kranyal kemikler

11.2. Boyun

11.3. Gözler

11.4. Kulaklar

11.5. Burun ve sinüsler

11.6. Diş, çene ve bunlarla ilgili yapılar

11.7. Temporomandibular eklem hastalığı

12- Kranyal nevraljiler, sinirlere ait ağrı ve deafferensiasyon ağrısı

12.1. Kranyal sinir orjinli persistent (tik gibi olmayan) ağrı

12.2. Trigeminal Nevralji

12.2.1. İdiopatik trigeminal nevrалji

12.2.2. Semptomatik trigeminal nevrалji

12.3. Glossofarenjeal nevrojji

12.4. Nervus intermedius nevrojji

12.5. Superior laringeal nevrojji

12.6. Oksipital nevrojji

12.7. Tik doloreukstan başka fasiyal ağrı ve santral sebepli başağrısı

12.8. Grup 11 ya da 12'deki kriterlere uymayan fasiyal ağrı

13- Sınıflanamayan başağrısı

Başağrısı sınıflamasında amaç ortak bir konuşma dilini oluşturmaktır. Başağrısı sınıflaması bu ihtiyaçtan kaynaklanmış olup 1962'de Ad-Hoc Committee'nin yaptığı sınıflama ilk başağrısı sınıflamasıdır. Ancak başağrılarının semptomatik çeşitliliği karşısında bu sınıflama yetersiz kalmıştır. Daha sonra 1988'de Olesen'in başkanlığında oluşturulan IHS tarafından halen kullanılmakta olan ve tüm başağrılarını içeren sınıflandırma ve tanı ölçütleri yayınlanmıştır. Bu sınıflandırmanın en büyük avantajı başağrılarının biyolojik temelini ortaya koyup, ayırıcı tanı ve ağrı şiddetini belirlemeye yardımcı olmasıdır (6) .

Uluslararası baş ağrısı grubu "Gerilim Tipi Başağrısı" (GTB) terimini bu sınıflamada ele almıştır ve GTB'yi migrenden ayırmıştır. Öncül belirtiler ya da nörolojik aura semptomları gerilim tipi başağrısında oluşmaz. Tipik ağrı karakteristikleri migrenden farklı olarak, zonklayıcı ve tek taraflı değildir, migren kadar şiddetli değildir ve rutin fiziksel aktivite ile artış göstermez. Sıklıkla künt, basınç veya sıkıştırıcı karakterdedir ve iki taraflıdır. Başağrısı kafatasından kafa arkasına, boyuna veya daha nadir olarak temporomandikuler ekleme uzanabilir. Büyük epidemiyolojik çalışmalarda bu kadar kesin farklılıkların olmadığı migrene ait özelliklerin GTB'lı hastalarda görülebildiği belirtilmiştir. Rasmussen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başağrısının % 78 zonklayıcı olmadığı gösterilmişse de başağrısı şiddeti arttığında zonklayıcı karakterin oluşabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada baş ağrısının fiziksel aktivite ile artmadığı %72 oranında görülmüş ve hastaların %90 başağrılarını bilateral olarak rapor etmişlerdir. Tipik olarak bulantı, fotofobi ve fonofobi GTB'da yoktur, hafif olarak biri olabilir. Bulantı % 4, fonofobi % 11 ve fotofobi % 13 sıklıkta bulunmuştur. (7) .

Unilateral başağrısı GTB'lı hastaların % 10-20'sinde tespit edilmiş ve zonklayıcı karakter %14 oranında bulunmuştur (8,9). Türkiye'de yapılan çalışmada migren ve gerilimi birbirinden ayırmak açısından rutin fiziksel aktivite ile başağrısının artmaması, fotofobi ve fonofobinin yokluğu ve bulantı ve/veya kusmanın yokluğu önemli bulunmuştur (10).

Epizodik gerilim tipi başağrısı 30 dakika ile 7 gün arasında sürer. Epizodik ile KGTB'nı birbirinden ayırmak için ağrı sıklığı kullanılmaktadır. Ayda 15 günden az olursa "Epizodik Gerilim Tip Başağrısı" olarak kabul edilmektedir.

Kronik günlük baş ağrısı 1988 yılında yayınlanan bu IHS sınıflamasında ayrı bir tanı olarak ele alınmamış, kronik gerilim tipi baş ağrısı (KGTB) tanısı içinde sınıflanmıştır (11). Hastaların belirli bir kısmının IHS sınıflamasındaki ne migren kriterlerini ne de KGTBA kriterlerini tam karşılamaması nedeniyle kategorize etme sıkıntıları bildirilmiştir (12-14).

2.1.8 Primer kronik günlük başağrısı

İnatçı başağrısı olan insanların büyük bir çoğunluğu, primer bir başağrısına sahiptir. Sekonder başağrılarının çoğu geçici olması ve kendiliğinden düzelen enfeksiyonlarla ilişkili olması göz önünde bulundurulduğunda, primer başağrılarını tedavi edilmesi gereken grubun önemli bir kısmını oluşturur.

Kronik günlük başağrısı bir ayda 15 gün veya daha uzun süreli, gün boyu veya hemen, hemen gün boyu süren başağrılarını tanımlamak için kullanılır. Diğer başağrılarında olduğu gibi primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır. Primer grupta hastaların başağrısı ayda 15 gün veya daha uzun süreyle mevcuttur ve yapısal veya sistemik bir hastalıkla ilişkisizdir. Sekonder kronik günlük başağrısı birçok nedene bağlı olabilir ve yaşamı tehdit eder bir nitelik kazanabilir. Örneğin posttravmatik, inflamatuvar (dev hücreli arterit, Behçet hastalığı, sarkoidoz v.s) servikal spinal hastalıklar (servikal disk lezyonları) kronik bir enfeksiyona (kronik menenjit, idiopatik intrakranial hipertansiyon) ikincil gelişebilir. Bu tür sekonder başağrılı hastalar nörolojik tanı yöntemleri ile araştırılmalı ve altta yatan neden bulunmalıdır. Ateş, ense sertliği, ağrının karakterinde ve süresinde değişiklik, ağrıya güçsüzlük gibi nörolojik bir belirtinin eşlik etmesi, ağrı ile birlikte temporal arteritte olduğu gibi lokal hassasiyetin olması sekonder başağrılarında dikkat edilmesi gereken belirtilerdir (15-16).

Silberstein kriterlerine göre KGB'ları 4 alt gruba ayırılır.

1. Transforme migren
2. Kronik gerilim baş ağrısı
3. Yeni günlük süreğen baş ağrısı
4. Hemikrania continua

Bunların her biri aşırı analjezik kullanımı olsun ya da olmasın oluşur.

Tablo 1. Kronik Günlük Baş Ağrısının Sınıflaması.

Primer		Sekonder
Günde > 4 saat	Günde < 4 saat	
Kronik Migren	Kronik Küme Baş Ağrısı	Post-Travmatik İnflamatuvar
Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı	Kronik Paroksizmal Hemikrania	Dev Hücreli Arterit
Hemikrania Continua		Sarkoidoz
Yeni Günlük Süreğen Baş Ağrısı	SUNCT	Behçet Sendromu
	Hipnik Baş Ağrısı	Kronik Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonu
		Servikal spinal bozukluklara bağlı baş ağrısı
		Madde Kötüye Kullanımı Baş ağrısı

SUNCT: Short lasting, unilateral, neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing

2.1.9. Kronik Migren (KM)

Kronik migrenli hastaların çoğunun tipik olarak çok genç yaşlarda ya da 20 yaşlarında epizodik migren öyküsü geçmişleri vardır. Bu hastaların çoğu, özellikle aurasız migren öyküsü olanların %90'ı kadındır (15). Hastalarda çoğunlukla fotofobinin, fonofobinin ve bulantının azalması ya da çoğalması gibi bağlantılı aylar süresince başlayıp yıllara kadar yayılan dönüşüm özelliği olan baş ağrısı şikayetleri vardır. Hastalar çoğunlukla doğal bir şekilde kronik gerilim tipi baş ağrısı türünü andıran günün büyük bir bölümünde veya tüm gün süren günlük baş ağrıları ya da dönüşmüş türde baş ağrıları tanımlarlar. Yani ağrı sıklığı çoğunlukla azdan, orta

şiddete doğru kayar fakat fotofobi, fonofobi ya da gastrointestinal özellikler hastalarda yoktur. Birçok hastada daha az şiddette belirgin atak öyküsü de olabilir. Transforme migren terimi bu tür bir hastalık için kullanılmıştır. Transforme migren kriterleri günümüzde KM diye adlandırılır. Migren dönüşümü en sık şekilde ilaç aşırı kullanımı olduğu zaman gelişir. Fakat aşırı kullanım olmadan da oluşabilir (17).

Silberstein ve arkadaşlarının önerdiği yeni KM kriterleri şunlardır:

Kronik Migren:

- A) Günlük veya hemen, hemen günlük (ayda > 15 gün)
- B) Ortalama başağrısı süresi ≥ 4 saat
- C) Aşağıdakilerden en az bir tanesi:
 - 1. Herhangi bir IHS kriterini karşılayan epizodik migren öyküsü
 - 2. En az 3 aydan fazla azalan migren şiddeti özellikleriyle birlikte, artan başağrısı sıklığı öyküsü
 - 3. Başağrısı süre dışında IHS migren kriterlerini bazen karşılıyorsa
- D) Yeni günlük süregelen başağrısı ya da hemikronia kontinua kriterlerini karşılamayan KM
- E) Aşağıdakilerden en az bir tanesi:
 - 1. Öykü, fiziksel ve nörolojik muayene sekonder bir başağrısı nedenini düşündürmemeli
 - 2. Böyle bir neden düşünülürse uygun incelemelerle bu olasılık dışlanmış olmalı
 - 3. Başağrısının sekonder olarak açıklanabileceği bir nedenin varlığına rağmen migren atağı bu nedenden önce ortaya çıkmalı veya ikisi arasında zamansal ilişki kurulamamalıdır.

2.1.10. Kronik Gerilim Tipi Başağrısı

Kronik gerilim tipi başağrılı hastalarda en az 6 ay süresince, ayda en az 15 gün başağrısı yakınması vardır. Bu tür başağrıları genellikle yaygındır ya da tek taraflıdır. Çoğunlukla başın arka tarafını ya da enseyi kapsar. Baş çember gibi saran tarzda, künt, basınç hissi ve gerilme şeklinde, hafif ve orta şiddette de olabilir. Prevalansı toplumdan topluma %30-80 arasında değişir. Bu hastalarda migren özellikleri veya önceden ya da eşlik eden migren epizodu yoktur. Bazı hastalarda migren özellikli başağrıları kliniğe eşlik edebilir ama genel kanı bu özellikteki

hastaların dışlanmasıdır ve bazen migren ve gerilim türü başağrılı hastalar iç içe girmiş karışık bir klinik özellikte gösterebilirler (15-16).

Kronik Gerilim Tipi Başağrısı İçin Önerilen Kriterler

Tanı Kriterleri:

- A) Ortalama başağrısı sıklığı ; günde > 4 saat ortalama süreli (yılda 180 gün) ayda > 15 gün, aşağıda listelenen B-D kriterlerini sağlayan 6 aylık süre içinde tedavi görmemişse
- B) En az aşağıdaki ağrı özelliklerinden 2 tanesi varsa:
1. Basınç / Sıkıştırma tarzında
 2. Orta ya da ılımlı şiddet (aktiviteleri sınırlandırılabilir fakat engellemez)
 3. İki taraflı yerleşim
 4. Merdiven çıkma veya benzeri rutin fiziksel faaliyetlerle artış yok
- C) Geçmişte epizodik gerilim türü başağrısı öyküsü
- D) 3 aylık bir süreden fazla, gittikçe artan sıklıkta yayılan başağrıları öyküsü
- E) Aşağıdakilerden her ikisi:
1. Kusma yok
 2. Bulantı, fotofobi, fonofobiden en az bir tanesi
- F) Yeni günlük süreğen başağrısı, Hemikrania continua ya da KM kriterlerini karşılamayan kronik gerilim türü başağrısı
- G) En az aşağıdakilerden bir tanesi:
1. Sekonder başağrıları nedenlerinden herhangi birisinin olmaması
 2. Böyle bir hastalık var fakat uygun araştırmalarla kontrol altına alınmış
 3. Böyle bir hastalık var fakat hastalığa yakın bir bağlantıyla ilk başağrısı atakları yok .

Russell ve arkadaşları 122 hasta ve 377 birinci derece akraba ile hekim görüşmesi biçiminde yapılan bir aile çalışmasında ailesel kronik gerilim tipi başağrısı değerlendirmesi yapmıştır. Genel popülasyona göre görüşülen ebebeyn, akraba ve çocuklardaki kronik gerilim tipi başağrısı riskinin 2,1-3,9 kat artmış olduğu saptanmıştır (18).

2.1.11. Yeni Günlük Persistan Başağrısı (YGPB)

YGPB'na sahip hastalarda her gün olmasa da günlerinin çoğunda mevcut olan ve birkaç gün içerisinde ortaya çıkmış olan başağrısı öyküsü vardır. Başağrısı aniden ortaya çıkar, sıklıkla bazen var bazen ise yoktur. Üç günden az bir sürede aniden gelişir. YGPB sendromu klinik olarak çok farklı olduğundan ve tedavi edilebilir olan bir dizi sekonder olasılığı içerdiğinden önem arz etmektedir (19).

Hastalar genelde dönüşmüş migren olgularından daha gençtirler. Kronik gerilim tipi başağrısı ile benzer karakteristikler gösterse de, başağrısı öyküsü varlığı ayırıcı tanıda yararlıdır. Yine YGPB'lı bazı hastalar ağrının başlangıç gününü veya saatini tipik olarak hatırlayabilirler. Bazı olgular bir postviral sendromu yansıtabilirler. kronik günlük başağrısı hastalarının %5-10'unu oluşturur (20).

Yeni günlük inatçı başağrısı için önerilen tanı kriterleri:

- A) Üç ay boyunca ayda (ortalama) 15 gün veya daha fazla sıklıkta başağrısı
- B) Başağrısının günde 4 saat ya da daha uzun sürmesi
- C) Başağrısının 3 günden daha az süre içerisinde akut olarak ortaya çıkışı
- D) Trigeminal otonomik sefaljinin ekarte edilmesi
- E) En az aşağıdakilerden 1 tanesi:
 - 1. 5-11. grupta listelenen hastalardan bir tanesi ile ilgili bulgu yoksa
 - 2. Böyle bir hastalık var, ama uygun araştırmalarla kontrol altına alınmıştır.
 - 3. Böyle bir hastalık var, fakat hastalığa yakın bir bağlantıyla ilk başağrısı atakları yok.

Özetle YGPB terimi daha önceden başağrısı olmayıp bir veya birkaç gün içerisinde bir persistan başağrısı sendromu geliştiren hastaları tanımlamaktadır.

YGPB'nın hem primer hem de sekonder formları vardır. Önemli sekonder YGPB formları hem artmış basınçlı BOS ve hem de düşük volümlü BOS başağrıları şeklinde kendini gösteren BOS basıncı anormalliklerini içerebilmektedir. Bunlara tanı koymak için gerekli incelemeler tamamlanmalıdır.

Primer YGPB formları ya migrenin tanı kriterlerini taşıyan alevlenmeleri içermekte ya da daha çok özelliksiz (gerilim tipi) başağrısının ön planda olduğu sendromlar şeklinde kendini göstermektedir.

Baş ağrısının fenotipik olarak ortaya çıkış biçiminin; yani KM'nin veya KGTB'nin tedavi edilmesi esas olduğundan, primer YGPB en iyi olarak profilaktik ilaçlarla tedavi edilmektedir.

2.1.12. Hemicrania Continua (HC)

Hemicrania Continua sürekli, orta şiddette, tamamen ortadan kalkmadan artış ve azalışlarla süren, seyrek rastlanan ve indometasine yanıt veren bir bozukluktur. Seyrek olmakla birlikte taraf değiştirebilir. HC çoğunlukla idiopatik saplanıcı baş ağrısı ile ilişkilidir. Ağrı pitozis, myozis, göz yaşarması, terleme gibi otonomik bulgularla birlikte. HC boyun hareketleriyle tetiklenmez fakat boyunda hassas noktalar oluşabilir. Bazı hastalarda fotofobi, fonofobi veya bulantı olabilir (21).

HC için tanı kriterleri:

A) Baş ağrısı en az 1 ay boyunca vardır.

B) Kesinlikle tek taraflı baş ağrısı

C) Ağrı aşağıdaki 3 özelliği tümüyle içerir:

1. Sürekli fakat değişken
2. Orta şiddette, en az bir süre boyunca
3. Uyarıcı mekanizmaların yokluğu

D)

1. İndometazine kesin yanıt veya
2. Aşağıda şiddetli ağrı artışıyla ortaya çıkan otonomik özelliklerden bir tanesi:
 - a) Konjunktival kızarıklık
 - b) Lakrimasyon
 - c) Rinore
 - d) Pitozis
 - e) Göz kapağı ödemi
 - f) Saplanıcı baş ağrısı ile ilgili olabilir.

E) En az aşağıdakilerden 1 tanesi:

1. 5-11. grupta listelenen hastalardan bir tanesi ile ilgili bulgu yoksa
2. Böyle bir hastalık var, ama uygun araştırmalarla kontrol altına alınmış
3. Böyle bir hastalık var, fakat hastalığa yakın bir bağlantıyla ilk baş ağrısı atakları yok.

2.1.13. İlaç Aşırı Kullanımı ve Rebound Baş ağrısı

Sık baş ağrılı hastalar genelde analjezik, opioid, ergotamin ve triptan türü ilaçları aşırı kullanmaktadırlar. Primer baş ağrılarında akut tedavi amaçlı olarak ilaçların aşırı kullanımı "ilaç kötü kullanım" baş ağrısına yol açar. Hastalarda ilaç aşırı kullanımı kronik ağrıya hem bir yanıt olabileceği gibi hem de kronik ağrıya neden olabilir. Ek olarak ilaç aşırı kullanımı baş ağrılarını proflaktik tedaviye daha dirençli hale getirmektedir.

İlaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı olan hastaların çoğunda KM'ye dönüşmüş epizodik migren öyküsü mevcuttur. Bunun sonucunda da ilaç aşırı kullanımı meydana gelmiştir (22-24). Hastaların aşırı ilaç kullanımına yönelimleri, bir tablet ilaç yardım ediyorsa iki tablet daha çok yardım eder veya reçete edilen ilaç etkili değilse doz arttırılmalıdır yaklaşımlarından kaynaklanmaktadır. Ayrıca ilacın öforizon etkisi - özellikle kafein içeren kombine preparatlar - hastaların anlık rahatlama istekleri, reçete ve prospektüslerdeki doza dikkat edilmeden kullanım hastalarda sık rastlanılan özelliklerdir.

Analjezik aşırı kullanımı için haftada 5 gün (3 tablet/gün); ergotamin/triptanlar ve kombine analjezikler için haftada 3 gün, opioidler ve kombine preparatlarda haftada 2 gün sınırdır. Aşırı ilaç alımı ile KGB arasındaki süre, ergo bileşiklerinde ortalama 3 yıl, analjeziklerde en uzun 5 yıl, triptanlarda ise en kısa 1-2 yıldır.

2.13.i İlaç Aşırı Kullanımı-Silberstein Kriterleri

Aşağıdakilerden en az bir tanesi, ayda en az bir kez oluşur.

1. Haftada 5 günden fazla basit analjezik kullanımı (günde 3 tablettten fazla)
2. Haftada 3 günden daha fazla kombine analjezik kullanımı (günde en az 3 tablet)
3. Haftada 2 günden daha fazla narkotik kullanımı (günde en az 1 tablet)
4. Haftada 2 günden daha fazla ergotamin kullanımı (1 mg oral veya 0,5 mg rektal kullanım)
5. Haftada 3 günden fazla herhangi bir triptan kullanımı (25)

Son çalışmalarda tüm triptanların ilaç nedenli baş ağrısına yol açabildiği ileri sürülmüştür. Katsarava ve arkadaşları sık zolmitriptan ve naratriptan kullanımı

sonrası gelişen başağrılarıyla ilişkili bir çalışma yayınlamışlardır. Sekiz hastada kronik günlük başağrısı gelişirken, sekiz hastada da migren ataklarının sayısında belirgin artış olmuştur. (26)

Yine Katsarava ve arkadaşları 96 ilaç aşırı kullanımına bağlı hastayı 4 yıl boyunca izlemişler ve rekurrens oranının ilk 1 yıl daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.(27)

2.1.14. Kronik Günlük Başağrısı Patofizyoloji

Yoğun ilaç kullanımının KGB'na niçin yol açtığına dair birçok mekanizma öngörülmüştür. Psikolojik ve davranışsal faktörler, biyolojik yatkınlık, komorbit depresyon ve anksiyeteyi içeren, psikiyatrik bir durum bulunabilir.

İlaçla tedavi esas olarak ağrıyı azaltır fakat ilacın kan seviyesi düştüğü için ağrı tekrar oluşur. Hastalar genelde ve doğal olarak, artan bir ilaç kullanımı döngüsüne neden olacak şekilde, sürekli ağrının baskılanmasını isterler.

KGB'lı hastalarda merkezi uyarıcı yollarda değişkenlik olduğu görülmüştür." İkincil ağrı " (ilk ağrıyı takip eden duyum) yoğunluğunun bu hasta grubunda daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Kronik analjezik kullanımı endojen opioid sistemleri baskılayarak ağrı eşiğini düşürür ve uyarılmış başağrısı stimulusunu daha da azaltır. Santral nosiseptif aktiviteyi kronik olarak baskı altına alan analjezikler postsnaptik nosiseptif reseptörleri upregüle ederler. Nosiseptör reseptörlerin artan sayısı analjeziklerin çekilmesiyle ve kan seviyelerinin azalmasıyla ağrının algılanmasının artmasına neden olabilir.

Trombosit serotonin düzeyi, migrenli hastalarda ve aşırı ilaç kullanımlı hastalarda düşüktür ama başağrısı sıklığı fazladır. İlacın akut kesilmesinden 1 ay sonra, analjezik kökenli başağrısı çalışmaları yapılan hastalarda başağrısı sıklığının azalması ile birlikte kan serotonininde artış gözlenmiştir.

2.1.14.i. KGTB'nin Mekanizmaları

KGTB en yaygın başağrısı tipi olmasına rağmen şaşılacak derecede az araştırma yapılmıştır ve temel patofizyolojik doğası ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bunun ana nedenlerinden birisi öncesinde yeterli bir tanı klasifikasyonunun olmamasıdır. Daha da önemlisi mental stres ve gerilim en sık rapor edilen tetikleyici olmasından

dolayı birçok araştırmacı bunları sebep olarak göstermiş ve patofizyoloji ve altta yatan mekanizmayı açıklamak için uğraşmamıştır.

Yıllardır gerilim başağrısında ağrı periferden mi yoksa santral sinir sisteminden mi kaynaklanmaktadır tartışma konusudur. Ağrının klinik olarak myofasial dokulardan kaynaklanıyor olduğu izlenimi alınmaktadır. Modern ağrı fizyolojisine göre ise hem periferel hem de santral mekanizmaların katkısı olabilir (28-29).

2.1.14.ii. Periferel Mekanizmalar

Bu hastalarda artmış hassasiyet en belirgin bulgudur ve periferel nsiseptrlerin aktivasyonunu göstermektedir. Hassasiyetteki bu artışın migrende olmayıp GTB'de oluşu patofizyolojiyi anlamakta can alıcı noktadır. KGTB'da perikranial kaslardaki hassasiyet, genellikle frontal ve temporal kas yüzeyel elektromyografisi (EMG) ile anormal aktivite artışı şeklinde tespit edilebilir ve artmış kas katılığı ile ilişkilidir (30-31).

Kas hassasiyetindeki artış muhtemelen trigeminal sistemin duyarlılaşmış arka kök nöronlarına projekte olan düşük eşikli mekano-sensitif Aδ afferent nöronlar yoluyla olmakta ve başağrısına yol açabilmektedir (32). Perikranial, omuz ve çiğneme kaslarının dokusu GTB' de sıklıkla değişmektedir. Bu değişiklikler daha önce sadece manual palpasyonla tespit edilmekteydi, yeni keşfedilen ve geçerliliği gösterilen yeni bir alet olan "sertlik ölçer" bu gözlemleri teyit etmiştir. Bu bulguların patofizyolojik zemini ve geçerliliği tam olarak netleşmemiştir (33).

2.1.14.iii. Santral Mekanizmalar

Stres ve mental gerginlik en sık rapor edilen tetikleyici faktörlerdir. KGTB'lı bireylerde depresyon ve anksiyete frekansı daha yüksektir (34-35). Diğer kronik ağrılı durumlar gibi GTB'de psikolojik anormallikler primerden ziyade sekonder olabilir ve anksiyete ve depresyon GTB ile birlikte muhtemelen komorbiddir. KGTB hastalarında temporal kas eksteroseptif supresyon periyodunun kısılması veya kaybolması nedeniyle, önceleri efferent ağrı yollarında supraspinal kontrolün duyarlılaşmaya katkısı olabileceği düşünülmüştür. Bununla beraber santral ağrı yollarında bozukluğa dair verilerde çelişkiler ortaya çıkmıştır. Eksteroseptif

baskılanma süresi ile ilgili ilk yayınlanan çalışmadan sonra bunu hem doğrulayan hem de doğrulamayan çalışmalar yayınlanmıştır (36).

Lipchik ve arkadaşları 224 KGTB hastasında baş çevresi kaslarda hassasiyeti ve temporal kas eksteroseptif baskılanma süresini değerlendirmiştir. Sık veya seyrek başağrılı, kaygı bozukluğu bulunan veya bulunmayan, ya da yüksek yaşam kısıtlılığı gibi alt gruplarda bile herhangi bir baskılanma süresi bozukluğu saptanmamıştır (37).

Tekrarlayan periferik stimülasyonların bozulmuş supraspinal modülasyonu kronik ağrı bozukluklarında muhtemelen rol almaktadır fakat kesin moleküler zemini tespit edilmemiştir. Bu nedenle periferik input ile santral modülasyon arasındaki bozulmuş denge bu anormalliklere neden olmaktadır. Primer ortaya çıkarıcı neden ve ağrının ovülasyonu henüz bilinmemektedir.

NO, KGTB'da dahil olmak üzere primer başağrılarının patofizyolojisinde önemli rol oynarlar. NO sentetaz inhibitörü başağrısını ve kas sertliğini azaltmış, diğer yandan NO salgılayıcısı glyseril trinitrat KGTB'lı hastalarda sağlıklı gönüllülerden daha fazla başağrısına neden olmuştur. Bu bulgular glyseril trinitrat kaynaklı geç başağrısının GTB için değerli bir insan modeli olabileceğini göstermektedir (28, 38).

Sonuç olarak epizodik gerilim tipi başağrılı hastalarda artmış perikranial hassasiyet vardır fakat normal santral ağrı sensitizasyonu vardır. KGTB epizodik gerilim tipi başağrısından gelişmektedir. KGTB'de santral sensitizasyon gelişmiştir. Buna neden de myofasial dokulardan artmış nosiseptif input gelişidir (39).

2.1.15. Kronik Migren Mekanizması

Kronik günlük başağrısının migren şeklinin patogenezi çok az çalışılmıştır ve hala aydınlatılması gereken bir konudur. Bu güne dek gerçekleştirilmiş az sayıda çalışmada inandırıcı sonuçlara varılmamıştır ve bütün çalışmalar da aşırı ilaç kullanan gruplarda gerçekleştirilmiştir. Geçmişteki teoriler arasında reseptör artışı ile giden düşük serotonin düzeyi ağrı sistemlerinin santral aşırı uyarılabilirliği N-metil-D aspartat reseptör işlev bozukluğu, düşük β endorfin veya opioid düzeyi ve postviral sendrom sayılabilir (40-42). Kronik günlük baş ağrısında aşırı ilaç kullanımı ile ilişkili olarak trombosit membran çalışmalarında, ilacın kesilmesinden sonra düzelen sinyal ileti bozuklukları gösterilmiştir (43).

KM ve GTB hastalarında tanımlanan klinik gözlemler, primer başağrısının sık ataklarının oluşturduğu birikici hasarla, santral ağrı yollarında ilerleyici bir işlev bozukluğunun, hastalığın fenotipik yansımaları değiştirdiğini düşündürmektedir (44). Her ne kadar kronik günlük başağrısının bazı tipleri analjezik aşırı kullanımı ile ilişkili olsa da, analjezik kullanımının ikincil mi yoksa neden olan faktör mü olduğunun belirlenmesi gerekmektedir (45).

Analjezik aşırı kullanımı ile giden KM ile "calsitonin gen related peptid" (CGRP) arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Akut migrende CGRP'nin artmış olduğu gösterilmiştir. Yatkınlığı olan bireylerde CGRP migren atağını başlatabilir (46). Bazı migrenli hastalarda CGRP düzeylerinin normal bulunduğu, sadece zonklayıcı ağrı atakları sırasında arttığı gösterilmiştir (47). Eğer zonklayıcı KGTB'nin aslında yanlış sınıflanmış bir KM olabileceği düşünülürse, migrende artmış CGRP teorisi daha tutarlı hale gelecektir.

Özetle kronik günlük başağrı patogenezi ile ilgili görüşler aşağıda sıralanmıştır.

1. Medulla Spinalis dorsal horn hücrelerinde hipersensitivite
2. Santral prostaglandin ve santral ağrı module edici (serotonerjik, endorfinerjik) sistemlerde değişiklikler (5HT A₂ 'de artma)
3. Periferik nosiseptörlerde artmış eksitasyon
4. Santral sensitizasyon
5. NO hiperaktivitesi
6. Beyin sapında on cell aktivasyonunda artma, off cell aktivasyonunda azalma
7. Kindling fenomeni sonucu ortaya çıkan spontan santral ağrı
8. Bunların kombinasyonu

2.1.16. Tedavi

Kronik günlük başağrılı hastalarda tedavi oldukça zor ve uzun sürelidir. Tedaviye yanıt kısıtlılığı yanında yarar gören hasta grubunda tekrarlama eğilimi yüksektir.

Tedavide akut ve profilaktik tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Birinci olarak sekonder başağrısı ayırıcı tanısı yapılmalı; ikincil olarak spesifik primer başağrısı tanısı koyulmalı (örneğin KM, HK, YGSBA veya KGTB gibi) ve üçüncü olarak komorbid medikal ve psikiyatrik durum ve aşırı ilaç kullanımı gibi faktörler araştırılmalıdır.

Başağrısının önlenmesi, diş patolojisi, sinüs hastalığı, fizyolojik olmayan çalışma koşulları, postür bozukluğu, dengesiz beslenme ve yetersiz uyku gibi herhangi bir tetikleyici faktörün giderilmesini içerir.

2.1.16.i. Akut Epizod Tedavisi

Akut epizodun farmokolojik tedavisi basit analjezikler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) ya da kas gevşeticileridir. Bu hastaların çok azı güncel metodolojilerle ve düzgün biçimde sınıflandırılmış hastalarla yapılan plasebo kontrollü ve çift-kör çalışmalarda sistematik olarak sınanmıştır.

Basit analjeziklerden asetaminofenin etkisini aspirin ve plasebo ile karşılaştıran bir çalışmada plaseboda üstün fakat aspirinden farksız olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte gastrit yan etkisi profili açısından asetaminofen aspirinden daha iyidir (48). Asetaminofen hafif veya orta dereceli başağrısı epizotlarında ilk seçenek olarak önerilebilir. Fakat bu ilaçların ilaç nedenli başağrısı riski nedeniyle çok ve sık kullanılmasından kaçınılmalıdır. Bu nedenle bu hastaların iyi bilgilendirilmesi ve günlük 1 haftalık doz sınırlandırılması gereklidir.

NSAID kullanımını da yeterince temellendirilememiştir. Bu grup ilaçları hastaların çoğunluğu yeterli doz almazlar ve sonuçta da beklenen yararı görmezler. Örneğin yapılan bir çalışmada ketoprofenin 25 mg'ın değil, 50 mg'ın plaseboda daha etkili olduğu bulunmuştur (49).

Sık kullanılan analjezik ve NSAID ilaçların tavsiye edilen dozları şu şekildedir.

Sık kullanılan analjezik ve NSAID ilaçların tavsiye edilen dozları şu şekildedir.

Tablo 2

İlaç	Başlangıç dozu (mg)	Tekrarlama dozu 1-2 saat içinde
Asetilsalisilik asit	975	975
Asetaminofen	1000	1000
İbuprofen	800	400
Naproksen Sodyum	825	275
Ketoprofen	75	50
İndometazin suppozituar	50	-

Aşırı semptomatik ilaç kullanmayan hastalar için akut şiddetli baş ağrısı ergotamin, dihidroergotamin (DHE), sumatriptan, eletriptan, zolmitriptan, nanatriptan, rizatriptan ve opioidlerin dahil olduğu antimigren grubu ilaçlar etkili olabilir. Bu ilaçlar tedaviyi komplike eden ve detoksifikasyon gerektiren rebound baş ağrılarının önlenmesi için dikkatli bir biçimde sınırlandırılmalıdır. Rebound riski dihidroergotamin kullananlarda belirgin olarak ortaya konmuştur (50).

Analjezik rebound baş ağrısı ve ergotamin bağımlılığı döneminde Raskin tarafından (51) önerilen dihidroergotamin tedavi şeması şöyledir:

1. Elektrokardiyografi kontrolü
2. İntravenöz serum
3. Metoklopramid 10 mg/IV
4. 5 dakika sonra 0,5 mg/ IV DHE
5. 1 saat sonra 0,3-0,4 mg/ IV DHE
6. Bulantı yoksa 0,5 mg/ IV DHE her 8 saatte toplam 9 doz uygulanabilir.

İlaç kesilmesi ayaktan takiple veya yatırılarak yapılabilir. Bu seçenekler hastadan hastaya değişkenlik gösterir. İlaç kesimi sonrası artan baş ağrısı ile birlikte bulantı, kusma, ajitasyon, huzursuzluk, uyku bozukluğu nadiren nöbet görülebilir. Hastaların tedavi süreleri 2-8 hafta sürebilir ve yanıt tam olmayabilir. Barbiturat ve benzodiazepinlerden kaçınılmalıdır. Uzun etkili non-steroidal antienflamatuarlardan yararlanılabilir. Naproksen Sodyum diğer antienflamatuarlardan daha etkilidir. Monoterapi tercih edilmelidir. Baş ağrısı siklusunu kırmak için uzun etkili

NSAID'lar, amitriptilin, oral kortikosteroidler, parenteral deksametazon, triptanlar, IV dihidroergotamin, klorpromazin, valproat, tramadol kullanılabilir. Uzun etkili NSAID'lar tek başına veya 2-16 mg/gün dozda tizanidinle birlikte uygulandığında %68'lik bir düzelme sağlayabilir.

2.1.16.ii. Proflaktik İlaç Tedavisi

Proflakside antidepresanlar (amitriptilin, selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)), antikönvülzanlar (valproat, topiramet, gabapentin), beta blokerler (propranolol, nadolol), kalsiyum kanal brokerleri (flunarizine, verapamil), NSAID'lar yararlıdır. Bunların dışında Botulinum toksini uygulaması, tizanidine, riboflavin, metisergid, klonidin, intravenöz histamin ve triptofan denenmiştir (17).

İlk seçenek ilaçlar arasından, yan etkilerine, komorbid koşullarına ve spesifik göstergelerine bağlı olarak bir tane önleyici ilaç seçilmelidir. Düşük dozla başlanır ve etki görülene kadar dozu yavaş yavaş artırılır. Genellikle monoterapi tercih edilir, ilaç başarısız olduğunda başka bir terapotik sınıftan diğer bir ilaca geçilebilir. Bazı durumlarda kombinasyon tedavisi de denenebilir.

İlaç kesilmesinden 3 hafta önce ya da 1 hafta sonra proflaktik tedaviye başlanabilir. Kronik günlük baş ağrısı için kullanılan birçok proflaktik ilaç iyi düzenlenmiş çift-kör çalışmalarla incelenmiştir.

Antidepresanlar; hastaların çoğunda komorbid depresyon ve anksiyete bulunması nedeniyle kronik günlük baş ağrısı tedavisi için tercih edilen ilaçlardır. Bu amaçla trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri, noradrenalin geri alım inhibitörleri ve monamin oksidaz inhibitörleri kullanılabilir (7).

Trisiklik antidepresanlardan en sık amitriptilin kullanılmaktadır. Yatmadan önce 10-25 mg ile başlanır, cevap alınmadığında dozu yavaş yavaş 75-150 mg/gün'e kadar yükseltilebilir. Cerbo ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, amitriptilinin (25 mg/gün) depresyonu olmayan hastalarda analjezik tüketimini ve kronik gerilim tipi baş ağrısı süresini ve sıklığını azalttığını bulmuşlardır (52). Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden olan fluoksetin günlük baş ağrıları için giderek daha yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Diğer SSRI'lar yeni selektif noradrenalin, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (venlafaxine ve monoaminooxidaz inhibitörleri gibi) terapotik rol üstlenebilirler. Fakat bu henüz kanıtlanmamıştır.

Kronik ağrıda antidepresanların faydalı olduğu ilk defa 1960 yılında trisiklik antidepresanlardan (TSAD) imipramin ile yapılan bir çalışma ile gündeme gelmiştir. Antidepresanlar günümüze kadar artan bir ilgi ile klinikte yaygın olarak kullanılmışlardır. TSAD'lar serotonin ve noradrenalin gibi monoaminler üzerinden etki etmektedirler. Bu monoaminler aynı zamanda endojen analjini sisteminde de önemli paya sahip olan inhibitör nörotransmitterlerdir. Medulla Spinalis arka boynuzunda inhibe edici sistemin nöronu ile transmisyonu sağlayan nosiseptif nöron arasındaki sinapsta bağlantı bu inhibitör nörotransmitterler ile sağlanmaktadır. Antidepresanların varlığında inhibitör nöronlardan salınan monoaminler salındıkları nörona geri alınmamakta, böylece sinapsta daha yoğun olarak uzun süre yüksek konsantrasyonda kalarak inhibisyonun güçlü olmasını sağlamaktadırlar. Genelde kabul edilen bu görüşe göre, antidepresanlar direk analjezik etkilerini bu sinapsta yapmaktadırlar. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri sadece serotonin konsantrasyonunu yükseltirler. Buna karşın TSAD'lar hem noradrenalinin hem de serotoninin geri alımlarını inhibe ettikleri için sinapsta her iki nörotransmitterin de extraselüler konsantrasyonlarının yükselmesini sağlar. Bu nedenle TSAD'ların ağrı tedavisinde daha etkin oldukları ileri sürülmektedir. Yine amitriptilinin, ağrının patofizyolojisinde önemli rolü olan NMDA reseptörlerine (N-metil-D-Aspartat) afinitesi olduğu ve inhibe ettiği invitro olarak gösterilmiştir. Buna dayanarak spinal nöronda NMDA reseptör yolu ile oluşan intraselüler değişimleri etkileyerek nöroplastisiteyi önlediği öne sürülmektedir (53).

Antidepresanlar ile tedaviye başlarken olası yan etkiler, analjezik etkinlik için 2-6 hafta beklenilmesi gerektiği ve tedavi programında ilaç değiştirilebilme ihtimalinin olduğu hastaya açıklandığı takdirde, hastaların tedaviyi kabullenmeleri ve sabır göstermeleri daha kolay olmaktadır.

Diğer bir grupta ise beta blokerler (propranolol, nadolol) migren tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır, ayrıca kronik günlük baş ağrısı için de kullanılır (54). Depresyon olasılığı nedeniyle beta blokerler genelde antidepresanlarla birlikte kullanılır. Beta brokerler, bronşial astım, Raynaud fenomeni olan hastalarda ve stabil olmayan diabet hastalarında rölatif kontrendikedir.

Bazı antikonvülzanlar migren ve kronik günlük baş ağrısı tedavisinde etkilidir. VPAm migren profilaksisindeki etkinliği bir çok çalışmada gösterilmiştir. Son

yıllarda kronik günlük başağrısı'nda da etkin olduğuna ilişkin çalışmalar yapılmaktadır. Bir çalışmada Edwards ve Santarcangelo multipl standart tedaviye dirençli KGB'lı 20 hastada VPA'nın etkisini göstermiştir. Onbir hasta (%55) 1 ile 4 haftada yanıt vermiş. Hastaların ağrıları ya hafilemiş ya da tamamen geçmiş (55). Özellikle VPA komorbid epilepsi, manik depresif ve anksiyete bozukluğu olan hastalarda etkilidir.

Yapılan çalışmalar, topiramet ve gabapentinin de kronik günlük başağrısı için etkili olabileceğini fakat daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir (56).

Ergot derivesi metisengid migren profilaksisinde FDA onayı almış ilk ilaçtır. KM'de etkili olabilir ve trisiklik antidepressanlar, SSRI'lar veya kalsiyum kanal blokerleri ile kombine edilebilirler. Başlangıç dozu günde iki defa 2 mg'dır ve 8 mg/gün'e kadar çıkılabilir. Bundan daha yüksek dozlarının kullanılması tavsiye edilmemektedir. Fibrotik sendromlar, gastrointestinal ağrı, daire, baş dönmesi, anksiyete, halüsinasyonlar, ağır psikotik reaksiyonlar, kramplar, uykuya meyil gibi yan etkiler görülebilmektedir (57).

NSAID'lar kronik günlük başağrısı'nın tedavisi için hem semptomatik hem de profilaktik olarak kullanılabilirler. Fakat NSAID kullanımı yeterince temellendirilmemiştir. Naproksen Sodyum günde iki kez 275 mg olmak üzere migren profilaksisinde etkilidir (58). Diğer NSAID'lardan tolfenamik asit, ketoprofen, mefenamik asit, fenoprofen ve ibuprofen profilakside denenebilir. Ancak yan etkileri, ilaç kötü kullanımı alışkanlığı riski nedeniyle NSAID'ların profilaktik amaçlı kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması uygundur (59). Bunun yanında NSAID'lardan indometasin HC ve kronik paroksizmal hemikraniada (150 mg/gün veya daha az dozda) ağrıyı geçirmede mutlak etkilidir (60).

Kalsiyum kanal blokerleri iyi tolere edilebilen ilaç grubudur fakat transforme migrendeki etkileri şüphelidir. Bu gruptan üzerinde en çok çalışılan ajan verapamildir. Küme başağrısı tedavisinde verapamil ilk seçenektir (61).

Diltizem ve nifedipinin etkisi kanıtlanmamıştır. Flunarazine Kanada, Avrupa ve Güneybatı Asya'da yaygın olarak kullanılan etkili bir ilaçtır fakat Amerika'da bu kadar fazla kullanılmamaktadır.

KGB proflaksisinde Botulinum toxin type A (BTX-A) ile yapılan çalışmalarda da olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Plasebo kontrollü iki çalışmada perikranial kaslara yapılan botulinum toksini enjeksiyonunun proflaktik etkisi olduğu belirtilmiştir (62,63). Relja ve Karsic kronik gerilim tipi baş ağrısı olan 16 hastada baş ağrısı şiddetinde anlamlı ve uzunca süren bir etki bildirmişlerdir (64). Yine Klapper ve arkadaşları KGTB'lı hastalarda frontal ve suboccipital bölgelere plasebo karşılaştırmalı BTX-A enjeksiyonu uygulamışlar ve ağrı süresi ve sıklığında anlamlı düşüş kaydetmişlerdir (65).

Gerilim tipi baş ağrısında Botulinum toksininin gösterdiği etkinin mekanizması belli değildir, fakat muskuler aktivite artışının neden olduğu periferik nosisepsiyon ile ağrının merkezi işlenmesi arasındaki etkileşimin geçici fakat uzun süreli engellenmesi ile ilişkili olabilir.

Saper ve arkadaşları tarafından santral etkili myorelaksan ajan olan tizanidine HCl'ün Kronik günlük baş ağrısı proflaksisinde etkisi araştırılmıştır. 12 hafta boyunca 4-20 mg tizanidine HCl 3 bölünmüş dozda verilmiş ve baş ağrısı sıklığı süresi ve şiddetinde anlamlı azalma olduğu belirtilmiştir. Özellikle 9-12 haftalarda %67 hastada %50'nin üzerinde iyileşme kaydedilmiştir (66).

2.1.16.iii. Non-farmakolojik Proflaksi

En yaygın kullanılan non-farmakolojik tedavi sıcak ve soğuk kompres, ultrason ve elektrik uyarımı içeren fizik tedavi, postür düzeltilmesi, gevşeme ve egzersiz programlarını içeren fizik tedavidir fakat bunların çoğu uygun biçimde değerlendirilmemiştir.

Açık bir çalışmada fizik tedavinin etkisi son derece iyi ve uzun süreli bulunmuştur (67). Yine tedavide egzersiz, beslenmenin düzenlenmesi, uyku düzeninin sağlanması, stresle baş etme yollarının öğretilmesi, davranışsal psikoterapi gibi non-farmakolojik yaklaşımlar da önemlidir.

Özetle kronik günlük baş ağrısı tedavisinde analjeziklerin kesilmesi genellikle yararlı olmaktadır. Bunun için hastanın bilgilendirilmesi ve ikna edilmesi gerekir. kronik günlük baş ağrısı tedavisinde temel noktaların başında tedavi edilebilir nedenlerin ekarte edilmesi, iyi bir analjezik kullanım öyküsünün alınması ve primer baş ağrısı tipinin belirlenmesi gereklidir. Analjezik kesimi hastanın durumuna göre ayaktan veya hastanede yatırılarak yapılır. İlaç kullanım durumlarına göre ayaktan

veya isterlerse birden tamamen kesilebilir. Başlangıçta belirli düzeyde ağrının kaçınılmaz olduğu hatta artacağı, bu dönemin 3-10 gün kadar süreceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

2.1.17. Valproik Asit (VPA)

Valproik asit ilk kez Burton tarafından 1882'de sentez edilmiştir fakat klinik olarak kullanılmamıştır (68). Antikonvulzan etkisi ise 1962 yılında Eymard tarafından tesadüfi olarak bulunmuştur. VPA ile ilgili ilk klinik çalışmalar ise 1964 yılında Garruz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (69). 1967 yılında da ilk kez Fransa'da piyasaya sürülmüş ardından yüzlerce ülkede de epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Amerika'da ise ancak 1978 yılından sonra kullanım alanı bulmuştur. VPA değişik tip epileptik nöbetlerde kullanılan major bir ilaç konumuna gelmiştir. Takip eden yıllarda VPA ile yapılan çok çeşitli klinik çalışmalarda epilepsi haricinde bipolar bozukluklarda ve migrende de etkili olduğu gözlemlenmiştir. Çok çeşitli hayvan deneylerinde VPA'nın anksiyolitik, antiagresif, antidistonik, antinosiseptif, sedatif, hipnotik, immun stimulan, antihipertansif etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Antinosiseptif etkisi diğer klinik çalışmalarda da belirtilmiştir (70,71). Şiddetli refrakter ağrılarda, trigeminal nevraljide, batıcı-saplanıcı ağrılarda ve nöropatik ağrılarda yararlı olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir. Bipolar ve şizoafektif hastalıklardaki rolünün ise antidopaminejik etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Valproat kimyaca sodyum dipropilasetat'tır, yapısı bakımından santral sinir sistemi (SSS)'nin ana inhibitör nöromedyatörü olan Gama amino bütirik asit'e (GABA) benzer. Yüksek dozda verildiğinde deney hayvanlarında beyinde GABA transaminaz (GABA-T) enzimi inhibe ederek GABA transaminaz yıkımını azaltır ve düzeyini yükseltir. Ayrıca VPA GABA'nın nöronal ve glial uptake'ini inhibe ettiği de gösterilmiştir, bu etki sonucu GABA'nın postsnaptik etkinliğini arttırabilir. Nöron membranındaki potasyum kanallarını direkt etkisi ile açarak hiperpolarizasyon yaptığı da gösterilmiştir (72).

Valproik asidin antiepileptik aktivitesi yağ asidi ya da karboksilik asit dizisi üyelerinden birine bağlıdır. Bu aktivite en çok beş ile sekiz karbon atom zincirli üyelerinde görülür. Dallanma veya doyma ilacın aktivitesini önemli ölçüde değiştirmez, ancak lipofilitesini arttırabilir, böylece etki süresini uzatır. Valproik

asidin amidleri ve esterleri de aktif antiepileptik maddelerdir. Fenitoin ve karbamazepin gibi valproat da tedavi bakımından uygun konsantrasyonlarda nöron kültürlerinde uzun süreli yüksek frekanslı tekrarlayan ateşlenmeleri bloke eder. Parsiyel nöbetlerde olan etkisi, büyük olasılıkla Na⁺ kanalları üzerinde bu etkinin bir sonucudur. Bununla birlikte ilgilerin çoğu valproatın GABA üzerindeki etkisine yönelmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda, valproat beyinde GABA-T'yi inhibe eder, böylece GABA'nın süksinik semialdehite dönüşümünü engelleyerek GABA düzeylerini artırır. VPA kemiricilerin beyininden aspartat miktarında bir azalmaya neden olur, fakat bu etkinin antikonvulzan etkiye ilgisi bilinmemektedir. Mide-barsak kanalından hızlı absorbe edilir. Yemekten sonra alınırsa absorpsiyonu yavaşlar, fakat azalmaz (73).

Valproatın kullanılmakta olan üç kimyasal formu vardır.

1. Serbest asitler
2. Sodyum tuzu
3. VPA kompleksinin ve valproik asidin 1:1 oranında bileşiminden elde edilen divalproex sodyum

Bu kimyasal bileşenlerin hepsinin değişik formları ve dozajları bulunmaktadır. Şurup formu (asit veya sodyum tuzu), tablet (asit veya sodyum tuzu), kapsül (asit formu), enterik kaplı tabletler (sodyum tuzu ve divalproex) ve yavaş salınımlı tabletler (divalproex veya sodyum tuzu) şeklinde kullanım şekilleri mevcuttur. Ayrıca hızlı yanıt almak için intravenöz formları da bulunmaktadır. Şurup, konvansiyonel tablet formu veya serbest asit içeren yumuşak jelatin kapsüllerin (depakin) absorpsiyonu hızlıdır; yiyeceklerden etkilenmez ve pik plazma konsantrasyonlarına 2 saatten daha az sürede ulaşırlar. Enterik kaplı tabletler ise pik plazma konsantrasyonlarına 3 ile 5 saatte ulaşırlar. Gün boyunca kararlı bir serum konsantrasyonu sağlamak için yavaş salınımlı valproat formları son yıllarda Avrupa'da ve Amerika'da kullanıma girmiştir. Yine bu formda da yiyecekler absorpsiyonu engellemezler. Plazma proteinlerine %90-95 oranında bağlanır. Aspirin bağlanma oranını azaltır ve serbest fraksiyonunun konsantrasyonunu artırır, ayrıca metabolizmasını inhibe eder. Bu etkileşmenin klinik önemi belli değildir. VPA mutad dozlarda verildiğinde plazma yarılanma ömrü 7-10 saattir. Aşırı dozda alındığında bu süre 30 saate çıkabilir. VPA'nın pH'sı 4,7 dir ve bu yüzden fizyolojik

plazma pH'sında tamamen iyonizedir. Hem yüksek oranda iyonize olduğu hem de yüksek oranda proteine bağlandığı için, dağılımı extraselüler sıvıya sınırlı olup, dağılım hacmi yaklaşık 0,15 l/kg'dır (70).

İlacın yaklaşık %20'si valproatın direkt konjugatı olarak atılır. Kalanı beta ve omega oksidasyonu ile birkaç bileşiğe metabolize olur, bunlar da daha sonra konjuge olur ve atılırlar.

Valproik asit ağız yolundan başlangıçta günde 10-15 mg/kg dozunda uygulanır. Günlük doz giderek 30 mg/kg düzeyine çıkarılır. Bazı hastalarda 60 mg/kg gibi oldukça yüksek bir doz düzeyine çıkmak gerektiği bildirilmiştir. VPA başlangıçtan itibaren yüksek dozda uygulanırsa belirgin sedasyon, somnolans ve hatta koma oluşturabilir. İlacın sedasyon yapıcı etkisine karşın birkaç haftada tolerans geliştiğinden dozun giderek yükseltilmesi halinde söz konusu etkiler genellikle önemli bir sorun oluşturmazlar (72).

Valproik asit tedavi düzeyleri 50 ile 100 mg/ml arasında değişmektedir. Bazı hastalar 100 mg/ml'den fazla düzeylere hem gereksinim duyarlar hem de tolerans gösterirler. VPA'nın en sık görülen yan etkileri doza bağımlı olarak bulantı, kusma, karın krampı, diyare, mide yanması gibi gastrointestinal şikayetlerdir. Bu semptomları önlemek için ilaç tedricen arttırılmalıdır, dozda geçici bir azaltma problemleri genellikle hafifletebilir ve hasta sonuçta daha yüksek dozları tolere edebilir. Sedasyon ve uyuşukluk hali oluşturabilir. Az sayıda hastada görülen reversibl diğer yan etkiler arasında kilo artışı, iştah artışı ve saç dökülmesi yer almaktadır. Yine yüksek dozlarda ince bir tremor görülebilir. VPA'nın hepatotoksik etki potansiyeli vardır, nadir de olsa fatal hepatit yapabilir. Bu yan etkiler doza bağlı değildir, idiosinkratiktir. En büyük risk 2 yaşın altında ve birden çok ilaç alan hastalar içindir. Başlangıçta aspartat amino transferaz değerleri yükselmemiş olabilmekle birlikte sonradan anormal olabilmektedir. İlaça başlarken karaciğer fonksiyonunun dikkatli takip edilmesi önerilir, eğer ilaç kesilirse bazı olgularda hepatotoksisite reversibl olabilmektedir. Karaciğer koenzim A'yı bağlayarak yağ asitlerinin β -oksidasyonunu inhibe eder; buna bağlı olarak ketoasidoz yapabilir. Ayrıca karaciğerde üre sentezini inhibe ederek, yatkınlığı olan kimselerde hiperamonyemi ve buna bağlı olarak ensefalopati yapabilir. Fibrinojen düzeyini

düşürür. VPA ile gözlenen diğer bir idiosinkratik bir yanıt, anormal kanama olguları belgelenmemiş olmasına rağmen, trombositopenidir(71,74).

Antidepresan ilaçlarla etkileşme gösterir, onları potansiyalize eder.

VPA çalışmaları gebelik sırasında ilaç alan kadınların bebeklerinde spina bifida insidansının arttığını göstermektedir. Stauntan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada tek başına VPA alan 31 gebe kadından 3'ünde spontan düşük olduğu ve doğan bebeklerin 3'ünde dismorfi, spina bifida, belirgin immatürite ve diğer molformasyonlar bulunduğu bildirilmiştir (75) .



3. MATERYAL VE METOD

Temmuz 2003 ile Mayıs 2004 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başağrısı Polikliniği'ne başvuran primer KGB tanı kriterlerini karşılayan (en az altı aydır ayda 15 gün veya daha fazla sayıda, günde 4 saati geçen başağrısı) hastalar randomize olarak çalışmaya alındı. Hastalar KM ve KGTB olarak alt gruplara ayrıldı. Diğer nadir görülen primer KGB alt gruplarından HC ve YGPB tanı kriterlerini karşılayan hastalar yeterli sayıda olmadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamız, prospektif, randomize ve çift kör olarak yürütülmüştür. Çalışmamıza alınan hastalara bilgi verilmiş ve onayları alınmış olup, SDÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından da onaylanmıştır.

Hastalara başağrılarına yönelik ayrıntılı bir anket uygulandı (Ek-1). Bir hastada birden fazla ağrı tipi olduğu durumlarda, her tip ağrı için bu sorular ayrıca soruldu. Tedavinin etkinliğini ölçmek için ağrı şiddeti vizüel analog skala (VAS) kullanılarak yapıldı. Genellikle yaşadığı ağrının VAS değeri (GnVAS), yaşadığı en şiddetli ağrının VAS değeri (EŞVAS), aydaki ağrılı gün sayısı, ağrıların süresi, gibi takip parametreleri değerlendirildi. VAS değerlendirmesi, hiç ağrısız durum:0, en şiddetli ağrı:10 olacak şekilde ağrı şiddetlerinin 10 cm lik bir çizgi üzerinde işaretlenmesinden oluşmaktadır. Ağrı sıklığı için bir aydaki toplam ağrılı gün sayısı dikkate alındı. Ayrıca ağrıların süresi sorgulandı. Her hastanın ayrıntılı fizik ve nörolojik muayenesi yapıldı. Sekonder sebepleri dışlamak amacıyla tüm hastalara rutin hemogram, AST, ALT, BUN, kreatinin, kan elektrolitleri, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, folik asit, ferritin içeren biyokimya incelemesi, gerek duyulan hastalara da iki yönlü servikal grafi ve bilgisayarlı beyin tomografisi incelemeleri yapıldı. Bu incelemeler sonucunda başağrısına sebep olabilecek organik patoloji tespit edilen hastalar malignite, anemi, kanama diatezi olan hastalar, hipotiroidi veya hipertiroidi, kontrolsüz hipertansiyon ve major depresif semptomları olan hastalar hariç tutuldu. Tedavi boyunca ağrı takvimi tutmaları istendi.

Hastalara IHS tanı kriterlerine göre KM ve KGTB tanıları kondu. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı, birinci gruba VPA, ikinci gruba aynı renk ve görünümde plasebo rastgele verildi. Araştırma süresi her hasta için toplam 12 hafta sürdü. İlk yedi gün hastalara birer tablet ilaç (depakin chrono 500 mg tablet veya plasebo) verildi. Tedavi başlangıcından dört hafta sonra kontrole çağrılan hastaların

serumVPA düzeyleri bakıldı. Bu dönemin sonunda hasta ile diğer bir araştırmacı görüştü.

Sonuçların değerlendirilmesinde ilk aşamada, ilaç ve plasebo alan kronik günlük başağrılı hastaların tedaviye cevapları değerlendirildi. İkinci aşamada VPA'nın KM'li ve KGTB'lı hastalarındaki etkinliği karşılatırıldı. İstatistik işlemleri bilgisayar ortamında Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) istatistik programında 'Independent Samples T Test', 'Paired Samples Test', 'Mann- Whitney U Test' ve 'Wilcoxon Signed Test'leri kullanılarak analiz edildi. İstatiksel olarak $P < 0.05$ altındaki değerler anlamlı sayıldı.



4. BULGULAR

VPA tedavisi verilen 43 hastanın 24'ünde KGTB, 19'unda KM tipi başağrısı mevcuttu VPA tedavisi verilen grupta 3 hasta, plasebo grubunda 1 hastada yan etki olduğu için tedavi yarıda kesildi ve çalışma dışı bırakıldı. VPA tedavisi verilen grupta kalan 40 hastanın 5'i erkek (%12.5), 35'i kadındı (%87.5). Plasebo grubundaki 31 hastanın 12'si KM, diğer 19'u ise KGTB idi. KGTB olan 1 hasta yan etkiden dolayı çalışma dışı bırakıldı. Kalan 30 hastanın 7'si erkek (%23.3), 23'ü kadındı (%76.7).

Tüm olguların en genci 14, en yaşlısı ise 76 yaşında olmak üzere yaş ortalaması 40.02 ± 13.5 idi. VPA tedavisi verilen grupta en genç hasta 14, en yaşlı hasta 76 yaşında olup yaş ortalaması 40.0 ± 14.5 idi. Plasebo grubunda ise en genci 14, en yaşlısı 66 yaşında olup yaş ortalaması 40.3 ± 12.8 idi. Yaş ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde VPA tedavisi verilen grup ile plasebo verilen grub arasında istatistiksel açıdan bir fark saptanmadı. ($p=0.929$).

VPA tedavisi alan grup hastalık süresi açısından değerlendirildiğinde ortalama hastalık süresi 68.4 ± 66.2 ay iken, plasebo grubunda bu 55.8 ± 41.8 ay idi. Tedavi grubunda minimum hastalık süresi 6 ay, maksimum hastalık süresi 240 ay iken; plasebo grubunda minimum hastalık süresi 6 ay, maksimum hastalık süresi ise 120 aydı. Toplam hastalık süreleri açısından karşılaştırıldığında tedavi grubu ile plasebo grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,337$).

VPA tedavisi verilen grub ile plasebo grupları tedavi öncesi GnVAS, EŞVAS ve ağrı sıklıkları açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak fark yoktu. (sırasıyla p değerleri:GnVAS için:0.05, EŞVAS İÇİN:0.06, Ağrı sıklığı için:0.89) ; ağrı süreleri ise VPA verilen grupta 22.32 ± 20.5 plasebo grubunda 10.1 ± 9.2 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Yani VPA alan grupta ağrı süreleri plasebo grubuna göre daha uzundu.

Tablo 3. VPA alan grup ve Plasebo Gruplarının Demografik Özellikleri

	VPA A n =40	Plasebo A. n = 30	p değeri
Yaş	40.0± 14.4	40.3±12.8	0.929
Hastalık süresi	68.4±66.4	55.8±41.8	0.364
GnVAS	6.8±1.1	6.1± 1.6	0.05
EŞVAS	8.9±0.9	8.4±1.1	0.064
Süre (saat/gün)	22.3±20.5	10.1±9.2	0,001*
Sıklık	22.8±6.3	22.6±6.5	0.890

GnVAS: Genellikle Olan Ağrının Vistüel Analog Skalası, EŞVAS:

En Şiddetli Ağrının Vistüel Analog Skalası, Sıklık: Aydaki Ağrılı Gün

Sayısı, VPA A: VPA alan grup, Plasebo A: Plasebo alan grup * p<0.05

Tedavi öncesi GnVAS, EŞVAS ve ağrı sıklığında gruplar arasında fark olmadığı için tedavinin etkinliği bu parametrelerin takibiyle yapıldı. İlaç alan grupta çalışma öncesi ağrı süresi plasebo grubuna göre uzun olduğu için, değerlendirme ağrı sürelerindeki azalmanın yüzde oranı esas alınarak yapıldı.

Tüm hastalara tedavinin 4. ve 12. haftasında karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve tam kan sayımları yapıldı. Tedavi süresi boyunca hastaların KCFT'lerinde ve tam sayımlarında anormallik saptanmadı.

Çalışma Sonuçları:

Valproik Asitin kronik günlük başağrısı tedavisinde etkili midir?

Valproik asit alan grup ile plasebo alan grup kendi arasında karşılaştırıldığında tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay GnVAS değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değilken, EŞVAS ve ağrı sıklıklarındaki azalma istatistiksel açıdan anlamlıydı. Yani VPA alan gruptaki hastalarda en şiddetli olan başağrılarında ve ağrı sıklıklarında anlamlı azalma kaydedilmişti. Genellikle olan ağrı skalasında ise anlamlı değişiklik yoktu. Tedavi öncesi ağrı sürelerindeki azalmada yüzde olarak değerlendirildi. Buna göre tedavi öncesi VPA alan grupta ağrı süresi ortalama 22.3 saatten 9.8 saate gerilemiş olarak bulundu. Plasebo alan grupta ise tedavi öncesi ağrı

süresi ortalama 10.1 iken, tedavi sonrası 9.4 saat olarak bulundu. Yani VPA tedavisi alan grupta ağrı sürelerinde ortalama % 56 lık bir azalma tespit edilirken, plasebo grubunda ise bu oran % 7 olarak bulundu. Sonuçta VPA'nın ağrı sürelerini plaseboya göre belirgin olarak azalttığı gözlemlendi.

Genel olarak KGB'li hastalarda, VPA tedavisi ağrının sıklığı, şiddeti ve süresi üzerine plaseboya göre anlamlı bir şekilde olumlu etki göstermiştir.

Tablo 4. VPA alan grup ve plasebo grupları arasında tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay GnVAS, EŞVAS, Sıklık ve Süre Açısından Karşılaştırılması

	VPA A n=40	Plasebo A n=30	p değeri
GnVAS (1. ay)	4.0±2.1	4,2±1.5	0.545
GnVAS (3. ay)	3.5±2.0	4.1±1.6	0.198
EŞVAS (1. ay)	5.2±2.5	6.4±1.7	0.020
EŞVAS (3. ay)	4.8±2.5	6.0±1.9	0.028
Sıklık (1. ay)	10.1±6.0	22.4±6.4	0.000
Sıklık (3. ay)	8.3±6.1	22.3±6.4	0.000

Kısaltmalar:Tablo 3'de belirtildiği gibi

KGBA'lı hastaların tedavisinde Plasebonun etkinliği nedir?

Plasebo verilen grupta tedavi öncesi ortalama GnVAS ve EŞVAS değerleri sırasıyla 6.1±1.6 ve 8.4±1.2 idi. Tedavi sonrası 1. ayda GnVAS ve EŞVAS değerleri sırasıyla 4.2±1.5 ve 6.4±1.7 idi. Üçüncü ayda GnVAS ve EŞVAS değerleri sırasıyla 4.1±1.6 ve 6.0±1.9 du. Plasebo alan hastalar arasında tedavi öncesi GnVAS ve EŞVAS değerleri ile tedavi sonrası GnVAS ve EŞVAS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p=0.000) Tedavi sonrası 1. ve 3. ay GnVAS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.255).

Plasebo verilen grupta tedavi öncesi ağrı sıklığı ve ağrı süreleri sırasıyla ortalama 22.6±6.5 ve 10.1±9.2; tedavi sonrası 1. ayda ağrı sıklığı ve süreleri sırasıyla 22.4±6.4 ve 9.9±9.4; tedavi sonrası 3. ayda ağrı sıklığı ve süreleri sırasıyla 22.3±6.4 ve 9.8±9.4 idi. Plasebo alan hastalar arasında tedavi öncesi ağrı sıklığı ve süreleri ile

tedavi sonrası ağrı sıklığı ve süreleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Sonuç olarak plasebo alan gruptaki hastalarda da ağrı şiddetlerinde bir miktar azalma gözlenirken, ağrı sıklıklarında ve sürelerinde değişiklik yoktu. Ayrıca tedavinin 1. ve 3. aylarında genelde olan ağrı şiddetinde anlamlı değişiklik olmamasıyla tedaviye alınan cevabın tedavinin ilerleyen zamanlarında değişiklik göstermediği sonucuna varılmıştır.

Tablo 5. Plasebo grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ağrı şiddeti, sıklığı ve süresinin karşılaştırılması

	TÖ	TS 1. ay	TÖ-TS 1.ay p değeri	TS 3. ay	TÖ-TS 3. ay p değeri
GnVAS	6.1±1.6	4.2±1.5	0.008	4.1±1.6	0.000
EŞVAS	8.4±1.1	6.4±1.7	0.000	6.0±1.9	0.000
Sıklık	22.6±6.5	22.4±6.4	0.083	22.3±6.4	0.09
Süre	10.1±9.2	9.9±9.4	0.06	9.8±9.4	0.09

Kısaltmalar: Tablo 3’de belirtildiği gibi

Valproik Asit tedavisinin KM’de plasebo ile karşılaştırıldığında etkisi nasıldır?

Valproik asit alan KM’li hastalar ile plasebo alan KM’li hastaların 1.ay kontrollerinde elde edilen değerler karşılaştırıldığında EŞVAS ve ağrı sıklığındaki azalma plasebo alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlıydı.(sırasıyla $p=0.01$ ve $p=0.000$) Üçüncü ay kontrollerinde ise VPA alan KM’li hastaların GnVAS, EŞVAS, ağrı süreleri ve yine ağrı sıklığında azalma plasebo alan KM’li hastaların GnVAS, EŞVAS, ağrı süreleri ve ağrı sıklığı değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Mann-Whitney U testi, sırasıyla: GnVAS için $p=0.03$, EŞVAS için $p=0.006$, ağrı sıklığı için $p=0.000$, ağrı süresi için $p=0.008$)(Tablo 4)

Sonuçta; VPA alan KM’li grupta, plaseboya göre, GnVAS, EŞVAS, ağrı süreleri ve ağrı sıklığı değerlerinde tedavinin erken dönemlerinde başlayan ve ilerleyen dönemlerinde daha da belirginleşen anlamlı bir azalma mevcuttu

Tablo 6. VPA alan grup ve plasebo grupları arasında tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay GnVAS, EŞVAS, Sıklık ve Süre Açısından Karşılaştırılması

	VPA A KM'li grup n=17	Plasebo A KM'li grup n=12	p değeri
GnVAS (1. ay)	3.1±1.6	4.3±1.4	0.08
GnVAS (3. ay)	2.7±1.6	4.2±1.6	0.03
EŞVAS (1. ay)	4.5±2.4	6.8±2.03	0.01
EŞVAS (3. ay)	4.2±2.3	6.6±2.0	0.006
Sıklık (1. ay)	7.0±4.8	22.3±6.9	0.000
Sıklık (3. ay)	5.2±5.0	22.3±6.9	0.000
Süre (1. ay)	9.6±16.9	11.9±12.7	0.180
Süre (3. ay)	9.6±16.9	11.8±12.8	0.008

Kısaltmalar:Tablo 3'de belirtildiği gibi

Valproik Asit Tedavisinin KGTB Hastalarda etkinliği nedir?:

VPA alan 23 KGTB lı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası tedavi izlem parametreleri karşılaştırıldığında GnVAS, EŞVAS, ağrı sıklığı ve ağrı sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş kaydedildi.

Tablo:7 VPA alan 23 alan KGTB'lı hastaların tedavi öncesi ve sonrası ağrı şiddeti, sıklığı ve süresinin karşılaştırılması

	TÖ	TS 1. ay	TÖ-TS 1.ay p değeri	TS 3. ay	TÖ-TS 3. ay p değeri
GnVAS	6.8±1.1	4.6±2.2	0.000	4.1±2.2	0.000
EŞVAS	8.9±0.9	5.6±2.5	0.000	5.3±2.6	0.000
Sıklık	23.4±6.1	12.5±5.7	0.000	10.5±6.0	0.000
Süre	14.6±14.7	9.9±15.0	0.003	8.7±15.2	0.000

Kısaltmalar:Tablo 3'de belirtildiği gibi

Plasebo alan 18 KGTB'lı hastanın tedavi takip parametreleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında; tedavi sıklığında anlamlı değişiklik yoktu. Diğer parametrelerde ise azalma vardı. (Tablo 7)

Tablo:8 Plasebo alan 18 alan KGTB'lı hastaların tedavi öncesi ve sonrası ağrı şiddeti, sıklığı ve süresinin karşılaştırılması

	TÖ	TS 1. ay	TÖ-TS 1.ay p değeri	TS 3. ay	TÖ-TS 3. ay p değeri
GnVAS	6.2±1.4	4.2±1.5	0.001	4.0±1.6	0.001
EŞVAS	8.2±1.3	6.1±1.5	0.001	5.6±1.7	0.001
Sıklık	22.8±6.4	22.5±6.2	0.083	22.3±6.2	0.102
Süre	8.7±6.2	8.5±6.3	0.157	8.5±6.3	0.046

Kısaltmalar:Tablo 3'de belirtildiği gibi

Valproik asit alan 23 KGTB lı hasta ile plasebo grubundaki 18 KGTB lı hastanın tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ve sonrası GnVAS, EŞVAS, ağrı süresinin 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Mann-Whitney U Testi $p>0.050$). VPA alan KGTB'lı hastanın tedavi öncesi ağrı sıklığı $23.44±6.1$, tedavi sonrası 1. ayda $12.5±5.7$; 3. ayda ise $10.5±6.09$ saptandı. (1. ay $p=0.000$, 3. ay $p=0.000$) Plasebo grubundaki 18 KGTB lı hastanın tedavi öncesi ağrı sıklığı $22.83±6.4$, tedavi sonrası 1. ayda $22.5±6.2$, 3. ayda

22.3±6.2 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi.(1. ay p=0.083 ve 3.ay p=0.102). Yani KGTB'lı hastalarda VPA tedavisi sadece ağrı sıklığı üzerine etkili bulunmuştur.

Tüm bu sonuçlara göre VPA kronik günlük başağrılı hastalarda etkilidir, fakat KM'i olan hastalarda etkisi daha fazla iken KGTB'si olanlarda ise sadece ağrı sıklığını azaltması yönünden etkili olduğu bulunmuştur.

Tablo 9. VPA alan KGTB grubu ve plasebo grupları arasında tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay GnVAS, EŞVAS, Sıklık ve Süre Açısından Karşılaştırılması

	VPA A KGTB n=17	Plasebo A KGTB n=12	p değeri
GnVAS (1. ay)	4.6±2.2	4.2±1.5	0.455
GnVAS (3. ay)	4.1±2.2	4.0±1.6	0.915
EŞVAS (1. ay)	5.6±2.5	6.1±1.5	0.416
EŞVAS (3. ay)	5.3±2.6	5.6±1.7	0.577
Sıklık (1. ay)	12.5±5.7	22.5±6.2	0.000
Sıklık (3. ay)	10.5±6.0	22.3±6.2	0.000
Süre (1. ay)	9.9±15.0	8.6±6.2	0.239
Süre (3. ay)	8.7±15.2	8.5±6.3	0.045

Kısaltmalar:Tablo 3'de belirtildiği gibi

İlacın yan etkileri:

Tedaviyi yarım bırakan 3 hastadan birisi 56 yaşında bayan hastaydı. KGTB ve ilaç aşırı kullanımı mevcuttu. VPA kullanımının 2. haftasında aşırı halsizlik, sersemlik hissi ve ellerde hafif tremor gibi şikayetlerle tedavi kesildi. Tedaviyi yarım bırakan ikinci hasta 34 yaşında erkekti ve KGTB nedeniyle tedavi başlanmıştı. Tedavi başlandıktan 1 ay sonra impotans şikayeti geliştiğini ifade eden hastanın ilacı kesildi. İlaç kesildikten 1 ay sonra tekrar kontrole çağrıldı ve şikayetinin düzeldiğini belirtti. Üçüncü hasta 27 yaşında erkekti ve KM nedeniyle tedavi başlanmıştı. Tedavinin 2. ayında saç dökülmesi nedeniyle ilaç kesildi. İlk 2 aylık tedaviye yanıtı sorgulandı. Ağrı sıklığı ayda 15 günden 4 güne, ağrı süresi 7-8 saatten 1-2 saate ;

yine tedavi öncesi GnVAS ve EŞVAS değerleri sırasıyla 7 ve 10 iken tedavi sonrası 3 ve 5'e gerilediğini ifade etti.

VPA alan 40 hastanın 12'sinde ilaç aşırı kullanım öyküsü mevcuttu. Bu 12 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası GnVAS, EŞVAS, ağrı sıklıkları ve süreleri ilaç aşırı kullanım öyküsü olmayan 28 hasta ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı cevap elde edilmedi. Fakat bu 12 hasta ile yapılan görüşmelerde VPA tedavisi sonrası analjezik gereksinimlerinde belirgin azalmanın olduğunu ifade etmişlerdir.

VPA tedavisi alan hastalara hasta memnuniyeti belirlemek üzere 3 aylık tedavi sonrası tedavi öncesi duruma göre şu anki şikayetlerinin yüzde kaç iyileştiği soruldu ve 40 hastadan 2'si tam, 2'i ise % 90 ve 95 iyileştiklerini belirttiler. Tam düzelme olduğunu ifade eden hastalardan birisinde KM ve ilaç kötüye kullanımı, birisinde KGTB mevcuttu. İki hasta ise hiç düzelme olmadığını ifade etti. KM'li hastalarda ortalama iyileşme oranı 64.1 ± 23.5 iken KGTB'lı hastalarda ise iyileşme oranı 49.75 ± 25.22 ' idi.

5. TARTIŞMA

Kronik günlük baş ağrısı; ayda en az 15 gün veya daha fazla, günde en az 4 saat devam eden baş ağrısı tipidir. Klinik çalışmalar kronik günlük baş ağrısı'nın polikliniklerdeki baş ağrısıyla ilişkili nöroloji sevkleri arasında tedavi açısından karşılaşılan en güç durum olduğunu ortaya koymaktadır. Teşhis konusundaki görüş farklılıkları yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesini sınırlamaktadır. Ayrıca kronik günlük baş ağrılı hastaların bazen baş ağrısı ilacını aşırı kullanması ve bunun da sık baş ağrısı oluşturması veya devam ettirmesi teşhisi daha karmaşık hale getirmektedir.

Yapılan değişik çalışmalarda genel populasyonda KGB prevalansının %4-5 olduğunu bunların da çoğunluğunun KM hastalarından oluştuğunu belirtilmektedir (76-78) ve baş ağrısı kliniklerine başvuran baş ağrılı hastaların %30 ile 84'nü oluşturmaktadır. Bizim çalışma grubumuzda ise 70 hastanın 29'unda (%41.4) KM mevcuttu. KM'li bir çok hastada 20-30 yıl öncesinden migren öyküsü vardır. Aralıklı migren atakları olan bu hastalarda sonrasında hafif orta şiddette günlük yüz ve boyun ağrılarını da içeren ağrılar oluşmaktadır. KM'li hastalarda ilaç aşırı kullanımı yaklaşık %80'inde mevcuttur. Bizim hastalarımızdan KM'lilerde % 29.4 oranında ilaç aşırı kullanımı mevcuttu.

Avrupa baş ağrısı merkezlerinde ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı sıklığı genel olarak % 5-10 oranında bildirilmiştir. 4000 hastadan oluşan bir araştırmada KGB oranı % 3.0 bulunmuştur (79).

Ayrıca kronik günlük baş ağrısına eşlik eden anksiyete, depresyon ve diğer bazı psikolojik rahatsızlıklar teşhiste güçlük çıkartıp tedavi gerektirmektedir (80).

Kronik günlük baş ağrısı tedavisinde; öncelikli olarak tedavi edilebilen nedenlerin ekarte edilmesi, iyi bir analjezik kullanım öyküsünün alınması ve primer baş ağrısı tipinin belirlenmesi gerekmektedir. Analjeziklerin kesilmesi genellikle yararlı olmaktadır. Proflaktik amaçla trisiklik (sıklıkla amitriptilin) ve diğer antidepressanlar, VPA, gabapentin, topiramet gibi antikonvülsanlar ve beta blokerler kullanılabilir. Ayrıca tedavide sıcak ve soğuk kompres, ultrason, biofeedback, transkütan elektriksel sinir stimülasyonu gibi non-farmakolojik yöntemler önerilmektedir (81). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar akupunktur

tedavisinin özellikle migren tipi baş ağrılarında etkili olduğu vurgulanmaktadır (82-85).

Antikonvulzanlardan özellikle migren profilaksisinde en etkili olanı VPA'dır. GABA üzerinden etkili ajanlar üzerinde ilgi 1975 yılında Welch ve arkadaşlarının BOS'da GABA düzeylerinin migren epizotlarında değiştiğinin saptanması ile artmıştır (86) Yapılan çift kör plasebo kontrollü dört çalışmada VPA'nın migren tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir(5,87-89). VPA etkisini GABA reseptörleri üzerinden göstermektedir. Beyinde GABA seviyelerini arttırmakta, dorsal raphe nükleuslarındaki serotonerjik hücrelerin ateşlenme oranlarını düşürmektedir. Ayrıca deneysel çalışmalarda trigeminal stimülasyonla indüklenen meninkslerdeki nörojenik inflamasyonu azaltmaktadır. Kortekste migren ilişkili olayları ve nörojenik inflamasyonu baskılamaktadır (90).

Valproik asitin migren profilaksisindeki etkinliği bilinmesine karşın yapılan bir çok çalışmada optimum doz konusunda görüş birliği sağlanamamıştır. Her çalışmada farklı VPA tedavisi uygulanmıştır. Buna paralel olarak Taylor ve Goldstein yüksek doz VPA ile düşük doz VPA'nın migren profilaksisindeki etkisi üzerine bir olgu sunumu yapmışlardır. Yirmidört yaşında KMli bayan hasta 1000 mg/günVPA almıştır. Baş ağrıları 2 ay içinde gerilemiş ve kendi isteğiyle ilacı bırakmış. Fakat ağrıları ilacı bıraktıktan bir süre sonra geri dönmüştür ve bu sefer hasta 500 mg/gün VPA almıştır. Yine baş ağrılarında 1000 mg/gün dozunda olduğu gibi ağrılarında aynı oranda gerileme olmuştur. Bu vakadan yola çıkarak Taylor ve arkadaşı düşük doz VPA tedavisinin de yüksek dozlara paralel etki yapabileceğini ve bunun için kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamışlardır (91).

Yine bu amaçla Klapper ve arkadaşları divalproex sodyumun migren profilaksisindeki etkisini doz kontrollü bir çalışma ile yapmışlardır. Migrenli hastalarda profilaktik olarak monoterapi şeklinde divalproex sodyum vererek etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırmışlardır. Auralı veya aurasız en az 6 aydır ve en az iki migren tipi baş ağrısı atağı olan 176 hasta çalışmaya dahil edilmiş. 44 hastaya plasebo, 132 hastaya divalproex sodyum tedavisi verilmiş. Bunlardan 45'ine 500 mg, 43'üne 1000 mg, 44'üne 1500 mg divalproex sodyum verilmiş. 176 hastanın 5'i (2'si plasebo grubunda, 3 hasta divalproex sodyum alan)yeterli bilgi vermediği için çalışmadan çıkarılmış. Plasebo grubundan 4 hasta tedavi etkisiz olduğu için

bırakmış, 27 hasta (2'si plasebo grubunda) ilaca intolerans nedeniyle, 8 hastada kişisel sebeplerden dolayı çalışmayı yarıda bırakmış. Dört hafta sonunda atak sıklıkları kaydedilmiş. Plasebo grubunda 6.1; 500 mg, 1000 mg 1500 mg divalproex sodyum alan grupta ise sırasıyla 4.5, 4.7 ve 4.7 olarak kaydedilmiş. Oniki hafta sonunda tekrar değerlendirildiğinde ayda migren atak sıklıkları 500 mg alan grupta 1.7, 1000 mg alan grupta 2.0 ve 1500 mg alan grupta 1.7, plasebo grubunda ise 0.5 oranında azalmış olarak bulunmuş. Bu azalma oranları plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. ($p<0.05$) Divalproex sodyum alan 44 hastada (yaklaşık %45'i) plasebo alanlara göre migren atak sıklığında %50'den fazla azalma saptanmış. 500 mg, 1000 mg ve 1500 mg divalproex alanlardaki iyileşme oranlarında istatistiksel olarak fark saptanmamış. Bu verilere göre günlük 500 mg VPA tedavisi önerilmiş. Bazı vakalarda da daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabileceği belirtilmiş. Yan etkiler açısından da değerlendirildiğinde plaseboya benzer yan etkiler görülmüş. Farklı olarak hem 500 mg hem 1500 mg VPA alanlarda bulantı, sersemlik ve tremor gibi yan etkiler kaydedilmiş. Sonuç olarak divalproex sodyumun migren profilaksisinde etkili olduğu ve iyi tolere edildiği belirtilmiş (89).

Freitag 642 kronik günlük baş ağrısı tanısı olan hastayı retrospektif olarak incelemişler ve bunların 138 tanesinin divalproex sodyum aldıklarını tespit etmişlerdir. Bu 138 hasta KM ve KGTB tanılarında oluşmaktaymış. Hiç birinde HC ve YGPB saptanmamış. 37'si erkek, 101'i kadınımış. Ortalama tedavi süresi 3 ay ile 71 ay arasında değişmekteymiş ve günlük 1000 mg divalproex sodyum verilmiş. Hastaların %21'i yan etkilerinden dolayı tedaviyi bırakmış. En sık yan etki alopesi ve tremor olarak belirlenmiş. Bu çalışmada divalproex sodyum kullanan hastaların yaklaşık %50'sinde ağrı sıklığında azalma olduğu ifade edilmiş. Yani 138 hastanın 93'ünde baş ağrısı sıklığında en azından %50 gerileme olduğu belirtilmiş. Tedaviye yanıt ile yaş, cinsiyet, tedavi süresi, divalproex sodyum dozu arasında anlamlı korelasyon bulunmamış (92).

Bizim çalışmamızda VPA tedavisi verilen grupta 40 hastanın 5'i erkek (%12.5), 35'i kadını (%87.5). Tedavi öncesi aylık ağrı sıklığı ve süresi sırasıyla 22.85 ± 6.3 ve 22.3 ± 20.5 değerlerinden tedavi sonrası 1. ayda ağrı sıklığı ve ağrı süreleri 10.17 ± 6.0 ve 9.8 ± 15.6 'ya, tedavi sonrası 3. ayda ağrı sıklığı ve ağrı süreleri 8.3 ± 6.1 ve 8.4 ± 15.8 'e gerilemiştir ve istatistiksel olarak da anlamlı

bulunmuştur.($p<0.05$) Yine 1. ve 3. ay arasındaki ağrı sıklığı ve sürelerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yine hasta memnuniyetini tespit etmek amacıyla yüzde kaç iyileştikleri sorulduğunda KM'li hastalarda ortalama iyileşme oranı 64.1 ± 23.5 , KGTB'lı hastalarda ise iyileşme oranı 49.75 ± 25.2 ' idi.

Valproik asit tedavisi verilen grupta tedavi öncesi GnVAS, EŞVAS değerleri ile 1.ve 3. ay GnVAS, EŞVAS değerleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşme kaydedildi. ($p=0.000$) Benzer şekilde 1. ve 3. ay arasındaki GnVAS, EŞVAS değerlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı.

Üç hastada (%6.9) yan etki nedeniyle tedavi yarıda kesildi. Bir hastada saç dökülmesi, 1 hastada tremor ve bir erkek hastada ise impotans gelişmesi nedeniyle tedavi sonlandırıldı.

Rothrock ve arkadaşları 20 kronik günlük başağrılı hastada 12 hafta boyunca 500-1500 mg/gün dozunda divalproex sodyum tedavi sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Bu hastaların 17'si kadın, 3'ü erkek ve yaş ortalamaları 35.6 olarak bulunmuş. İlk bir ay sonunda bu hastaların 15'i (%75'i) divalproex sodyum tedavisinden fayda gördüklerini belirtmiş. Özellikle baş ağrısı sıklığı ayda ortalama 5 gün veya daha az düzeye gerilemiştir (93). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde VPA alan grupta plasebo alan gruba göre yukarıda değerleri belirtildiği gibi ağrı sıklığı açısından önemli düşüş saptanmış, istatistiksel olarak da oldukça anlamlı bulunmuştur.

Lenaerts ve arkadaşları 35 migren tipi, 7 kronik gerilim tipi ve 14 kombine baş ağrılı 56 hasta üzerinde VPA tedavisinin sonuçlarını değerlendirmişlerdir. 6 aylık tedavi uygulamışlar, tedavinin 1. ayı ve 6. aylarında serum VPA düzeylerine bakmışlardır. Sonuçta migrenli hastaların %60 ında ağrı sıklığında ve şiddetinde %75'in üzerinde iyileşme saptamışlardır. KGTB'lı hastalarda ise kaydedeğer bir iyileşme gözlememişlerdir. Kombine başağrılı hastalarda ise ılımlı bir iyileşme kaydedilmiştir (94).

Bizim çalışmamızda VPA alan 23 KGTB lı hasta ile plasebo grubundaki 18 KGTB lı hastanın tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ve sonrası GnVAS, EŞVAS, ağrı süresinin 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. VPA alan 23 KGTB lı hastanın tedavi öncesi ağrı sıklığı 23.44 ± 6.1 , tedavi sonrası 1. ayda 12.5 ± 5.7 ; 3. ayda ise 10.5 ± 6.09 saptandı. Ağrı

sıklığındaki bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlıydı. Plasebo grubundaki 18 KGTB lı hastanın tedavi öncesi ağrı sıklığı 22.83 ± 6.4 , tedavi sonrası 1. ayda 22.5 ± 6.2 , 3. ayda 22.3 ± 6.2 olarak bulundu. Yani plasebo alan hastalarda ağrı sıklıklarında belirgin fark yoktu. Yine VPA alan hastaların 1. ay kontrollerinde ağrı sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, 3. ay kontrollerinde ağrı sürelerinde anlamlı azalma tespit edildi.

Valproik asit alan gruptaki 17 KM li hastanın tedavi öncesi 1. ve 3. ay kontrollerinde elde edilen değerler karşılaştırıldığında GnVAS, EŞVAS, ağrı sıklığı ve ağrı süreleri açısından anlamlı düşüş saptandı. Yine bu parametrelerin 1. ve 3. ay değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Yani KM li hastalarda sodyum VPA tedavisine yanıt KGTB hastalardan daha iyiydi.

Rothrock ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada 75 kronik başağrılı hasta üzerinde divalproex sodyum tedavisi denemişlerdir. Hastaları sık migren, KM ve gerilim tipi başağrısı olarak üç gruba ayırmışlardır. Tüm hastalar en az 2 ay boyunca 15 gün başağrısı çekmekteymiş. Tüm hastalara başağrısı takvimi tutmaları söylenmiş. Hastalara 6 hafta boyunca günde 2 kez 500 mg divalproex sodyum verilmiş. Tedavi başlangıcından 2 hafta sonra kan sayımları ve serum divalproex seviyelerine bakılmış. Toplam 77 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 2 hasta tedaviyi yarım bırakmış. Kalan hastaların 18'i sık migren, 43 hasta transforme migren, 14 hasta gerilim tipi başağrısı olarak değerlendirilmiş. Hastaların yaş ortalaması 42 bulunmuş. Beşi gerilim tipi, 35'i transforme migren, 18'i sık migren grubuna dahil edilmiş. Divalproex sodyum dozu 500 mg ile 2000 mg arasında tutulmuş. Divalproex serum düzeyleri ile tedavinin etkinliği ve yan etkileri yönünden fark bulunmamış. Ellisekiz hasta başağrısı sıklığında %50 azalma bildirmişlerdir. Üç grup hastada en iyi iyileşme oranı sık migrenli grupta belirtilmiştir. Onsekiz hastanın 11'inde (%61) belirgin iyileşme kaydedilmiş. Transforme migrenli grupta orta düzeyde bir iyileşme tespit edilmiş. Yani 43 hastanın 22'sinde (%51) orta seviyede düzelme saptanmış. Gerilim tipi başağrısında ise en az cevap elde edilmiştir. 14 hastanın 3'ünde iyileşme gözlenmiş (95).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmanın sonuçlarına paralel sonuçlar elde edilmiştir. Hastalarımıza ortalama günde 1000mg VPA tedavisi uygulandı. Tedaviden ortalama 4 hafta sonra serum VPA düzeyi bakıldı. Çalışmamıza dahil

edilen ve KM'li hastalarda tedaviye daha iyi yanıt elde edilirken kronik gerilim tipi başağrısı olan grupta tedavi etkinliği daha sınırlı bulunmuştur. Bu verilerin ışığında VPA, kronik günlük başağrılı hastalarda uygun subgruplara verildiğinde tedaviye cevap şansı artmaktadır.

Mathew ve arkadaşları 30 kronik günlük başağrılı hastada VPA tedavisi denemişlerdir. Diğer farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen 30 hastada divalproex sodyum kullanmışlardır. Bu 30 hastanın hepsinde öncesinde migren hikayesi mevcutmuş ve transforme migren tanısı konmuş. Onsekizinde aşırı analjezik veya ergotamin kullanım öyküsü mevcutmuş. Tedavi öncesi tüm hastalardan detaylı hikaye alınmış ve fizik muayene yapılmış. Karaciğer fonksiyon testlerine bakılmış. VPA günde 2 kez 250 mg dan başlanmış ve 2 gün içinde günde 2 kez 500 mg dozuna çıkılmış. Kan VPA düzeyleri bir hasta sonra bakılmış. Ortalama VPA dozu günlük 1000 mg ile 2500 mg'a kadar çıkılmış. Kan VPA düzeyleri 75-100 mcg /ml arasında tutulmuş. Başağrısı takvimi ve semptomatik ilaç kullanımını 12 hafta boyunca takip edilmiş. Hastada haftalık başağrısı indeksi (haftalık atak sıklığı şiddeti), başağrısı için semptomatik ilaç kullanımını, haftalık fonksiyon kaybına yol açan gün sayısı ve ağrısız gün sayıları dikkate alınarak izlenmiş. Bu 30 hastanın yaşları 35 ile 58 yaş arasındaymış, 28'i kadın, 2'si erkekmiş. Bunlardan 27'si çalışmayı tamamlamış, 3 hasta şiddetli bulantı ve kusma nedeniyle VPA'ı tolere edememiş. Yirmiyedi hastanın 13'ünde (%48.11) başağrısı indekslerinde %75 veya daha fazla azalma saptanmış. Beş hastada (%18.5) %50-75 oranında azalma, 18 hastada (%66.6) %50 veya daha az azalma kaydedilmiş. En sık yan etkiler sersemlik, şiddetli veya orta derecede bulantı ve kusma, saç dökülmesi ve kilo artışı olarak belirlenmiş (96) .

Bizim hastalarımızda da benzer yan etkiler görülmüştür. Bir hastada ise farklı olarak impotans gelişmiştir. Literatürde VPA kullanımına bağlı impotans yan etkisi bildirilmemekle beraber ilaç kesildikten kısa bir süre sonra hastanın şikayeti düzelmiştir. Sonuç olarak Mathew NT ve arkadaşları yaptıkları bu çalışmada KM'li hastaların yaklaşık 2/3'ünde kaydedeğer bir iyileşme gözlemlediklerini belirtmişlerdir.

Jackson MC başağrısı tedavisi konusunda yayınladığı bir makalesinde VPAı migren profilaksisinde önermektedir ve klinik yanıtının mükemmel olduğunu vurgulamaktadır (97).

Proflaksinin yanısıra analjezik kötüye kullanımı ile birlikte olan KGB tedavisinde intravenöz VPA tedavisi analjezik kesiminin başlangıç döneminde önerilmektedir. Schwartz HT ve arkadaşları kronik günlük başağrısının akut dönem tedavisinde bu amaçla intravenöz VPA kullanmışlardır. KGB subgrubundan KM'ne analjezik aşırı kullanımı da eşlik ediyorsa ilaç bırakma döneminin daha zor olduğu dolayısıyla bu dönemde tedavinin gerekebileceği vurgulanmıştır. İntravenöz dihidroergotamin tedavisinin kontrendike olduğu 10 hastaya başlangıçta 15 mg/kg dozunda 30 dk da , takip eden her 8 saatte bir de 5 mg/kg dozunda 15 dakikada infüzyon şeklinde intravenöz VPA verilmiş. Tedaviden 12 saat sonra ve 48 saat sonra bu 10 hastanın 8'inde başağrılarında iyileşme gözlenmiştir. Dördünde tam, 4'ünde tama yakın düzelme bildirilmiştir. Cevap alınamayan 2 hastadan birinde intravenöz VPA tedavi protokolü tamamlanamamış, ağrı depresyonu olduğu için psikiyatri servisine transfer olmuş. Diğerinde ise 6. VPA dozundan sonra başağrılarında bir değişiklik olmadığı için tedavi devam ettirilmemiş. Bu hastalarda yan etki görülme insidansı da oldukça düşük bulunmuş. Sonuçta analjezik aşırı kullanımı ile birlikte olan KM'de intravenöz VPA tedavisi etkili bulunmuş (98).

Benzer şekilde Stillman ve arkadaşları 106 hasta üzerinde intravenöz VPA tedavisi denemişlerdir. Vizüel analog skala kullanılarak (ağrı şiddeti 1 ile 10 arası) 4 puan ve üzeri şiddet bildiren hastalar tedaviye alınmış. 33 hasta episodik migrenli, 45 hasta KGB'lı, 22 hasta sınıflandırılmayan kronik başağrılı, 2 hasta epizodik küme başağrılı ve 4'ü kronik gerilim tipi başağrılı imiş. 300 mg ile 1200 mg intravenöz VPA tedavisi uygulanmış ve sonuçta intravenöz VPA, primer kronik günlük ve episodik başağrılarına etkili ve güvenli bulunmuş (99). Benzer şekilde Mathew ve arkadaşları akut migren ataklarında intravenöz VPA tedavisini etkili ve güvenli bulmuşlardır (100) .

Özetle bu çalışmanın tüm sonuçlarını yorumlarsak VPA genel olarak KGB'lı hastalarda etkilidir. Bu etki KM'i olan hastalarda daha fazla parametre üzerine iken, kronik gerilim tipi başağrısında sadece ağrı sıklığını azaltması yönünde idi.

ÖZET

VPA Tedavisinin Kronik Günlük Başağrısı Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

Kronik günlük baş ağrısı; oldukça sık görülen, sınıflandırma ve tedavisi konusunda henüz bir fikir birliğine varılmamış olan tedaviye dirençli bir baş ağrısı tipidir. Tedavi oldukça zor ve uzun sürelidir.

Birçok çalışmada VPA'nın migren tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır. Bundan dolayı VPA FDA tarafından migren tedavisinde kullanılması için onaylanmıştır. Fakat KGB'da kullanımıyla ve etkinliği ilgili yeterli çalışma yoktur. Çalışmamızın amacı kronik günlük baş ağrısında VPA tedavisinin sonuçlarını plasebo kontrollü olarak değerlendirmektir.

Çalışmaya kronik günlük baş ağrısı tanı kriterlerini karşılayan 70 hasta dahil edilmiştir. Tanı amacıyla hastalar ayrıntılı bir ankete tabii tutuldular. Hastaların 40'na VPA 30'una plasebo tedavi verildi.

Tedavi sonucunda VPA alan grupta plasebo grubuna göre ağrı şiddetleri, ağrı sıklıkları ve süreleri, analjezik ilaç alımı oranlarında belirgin azalma saptandı. Plasebo alan gruptaki hastalarda da ağrı şiddetlerinde bir miktar azalma gözlenirken, ağrı sıklıklarında ve sürelerinde değişiklik yoktu. Ayrıca tedavinin 1. ve 3. aylarında genelde olan ağrı şiddetinde anlamlı değişiklik olmamasıyla tedaviye alınan cevabın tedavinin ilerleyen zamanlarında değişiklik göstermediği sonucuna varılmıştır.

Kronik migrenli ve kronik gerilim tipi başağarılı alt grupları karşılaştırdığımızda ise, VPA alan kronik migrenli grupta, plaseboya göre geneldeki ağrı şiddeti, en şiddetli ağrı seviyesi, ağrı süreleri ve ağrı sıklığı değerlerinde tedavinin erken dönemlerinde başlayan ve ilerleyen dönemlerinde daha da belirginleşen anlamlı bir azalma mevcuttu. Kronik migrenli hastalarda, VPA'nın etkinliği plasebo grubundakine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkili bulundu.

Anahtar Sözcükler: Kronik günlük başağrısı, Kronik migren, Kronik gerilim tipi başağrısı, valproik asit, plasebo

SUMMARY

Evaluation of the Effects of Sodium Valproate Treatment on Chronic Daily Headache

Chronic Daily Headache is a type of intractable headache that is seen frequently. The lack of universal agreement about classification and treatment makes it difficult to classify patients. Also its treatment is long and difficult.

In many studies confirmed that sodium valproate is effective in migraine treatment. So Valproate is approved for migraine treatment by FDA. But there is not enough study for using and efficiency in chronic daily headache (CDH).

The aim of this study is to evaluate the results of sodium valproate treatment in chronic daily headache with placebo controlled. Seventy patient, who fulfilled the criteria of chronic daily headache, included in this study. A detailed questionnaire for each patient is applied for the diagnosis. Sodium valproate is applied in 40 patients and placebo in 30 patients.

After the therapy, there was a significant difference between the sodium valproate given and placebo groups by means of the pain frequency and severity and drug usage rates. There was also an improvement in pain severity in placebo group, however no change was found in pain frequency and severity. Moreover, as there was no change in overall pain severity at first and 3rd months of treatment, it has been concluded that response to treatment does not alter by the time.

When chronic migraine and chronic tension type headache subgroups were compared, there was a progressive improvement in sodium valproate given chronic migraine subgroup by means of general pain severity, the most severe pain level, pain durations and frequency than the placebo in the beginning and later courses of treatment. In patients with chronic migraine, the effectiveness of sodium valproate was found statistically higher than the placebo subgroup.

Key words: Chronic daily headache, chronic migraine, chronic tension type headache, valproic acid, placebo.

KAYNAKLAR

1. Koehler PJ, Isler H. The early use of ergotamine in migraine. Edward Woakes' report of 1868, its theoretical and practical background and its international reception. *Cephalalgia*. 2002;22(8):686-691.
2. Gobel H. Classification of headaches. *Cephalalgia*. 2001 Sep;21(7):770-773.
3. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near- daily headache: a field study of revised IHS criteria. *Neurology* 1996;47:871-875.
4. Pfaffenrath V, Kellhammer U, Pollmann W. Combination headache: practical experience with a combination of a beta-blocker and an antidepressive. *Cephalalgia*. 1986;6 Suppl 5:25-32.
5. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD. Prophylaxis of migraine headaches with divalproex sodium. *Arch.Neurol* 1995;52;281-286.
6. Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis. International Headache Society criteria. *Neurology*. 1994 ;44(6 Suppl 4):S6-10.
7. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1991 ;11(3):129-134.
8. Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: psychosocial factors. *Int J Epidemiol*. 1992 ;21(6):1138-1143.
9. Iversen HK, Langemark M, Andersson PG, Hansen PE, Olesen J. Clinical characteristics of migraine and episodic tension-type headache in relation to old and new diagnostic criteria. *Headache*. 1990;30(8):514-519.
10. Inan LE, Tulunay FC, Guvener A, Tokgoz G, Inan N. Characteristics of headache in migraine without aura and episodic tension-type headache in the Turkish population according to the IHS classification. *Cephalalgia*. 1994 ;14(2):171-173.
11. 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.
12. Solomon S, Lipton RB, Newman LC. Clinic features of chronic daily headache. *Headache* 1992; 32:325-329.
13. Solomon S, Lipton RB, Newman LC. Evaluatin of chronic daily headache- comparison to criteria for chronic tension- type headache. *Cephalalgia* 1992; 12:365-368.
14. Mongini F, Bava M, Deflippi N, İbertis F. Chronic daily headache. A clinic and psychological profil. *Cephalalgia* 1997; 17:387-412.
15. Monzon MJ, Lainez MJ, Morales F, Sancho J. Clinical characteristics of chronic daily headache (Abstract). *Cephalalgia* 999;
16. Zarifoğlu M. Gerilim tipi baş ağrıları.: Oğul E. Klinik Nöroloji, I.Baskı. Bursa: Nobel & Güneş, 121-122, 2002
17. Özmenoğlu M. Türkiye Klinikleri Nöroloji Vol:1 ;No:2 2003; 133-139
18. Russell MB, Ostergaard S, Bendtsen L, Olesen J. Familial occurrence of chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 1999;19(4):207-10.
19. Goadsby PJ, Boes Chronic daily headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:Suppl2:ii6-ii9.
20. Vanast WJ. New Daily Persistent Headache 1986; definition of a benign syndrome. *Headache* 1986; 26:317

21. Newman LC, Lpton RB, solomon S. Hemicrana continua: 7 new cases and literature review. *Headache* 1993; 32:267
22. Mathew NT. Drug-induced headache. *Neurol Clin* 1990; 8:903-912
23. Saper JR. Chronic headache syndromes. *Neurol Clin* 1989;7:387-412
24. Rapoport AM. Analgesic rebound headache 1988;28:662-665
25. Silberstein SD, Welch KM. Painkiller headache. *Neurology*. 2002 ;8;59(7):972-974.
26. Katsarava Z, Limmroth V, Fritsche G, Diener HC. Drug induced headache following the use of Zolmitriptan or naratriptan. *Cephalalgia* 1999;19:414.
27. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Fritsche G, Diener H, Limmroth V. Medication overuse headache; rates and predictors for relapse in a 4 year prospective study. *Cephalalgia* 2005;25 (1): 12-15
28. Jensen R. Peripheral and central mechanism in tension-type headache. *Cephalalgia* 2003;23 Suppl:149-152
29. Inan L. Gerilim tipi Başağrıları. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Vol:1; No:2* 2003;127-32
30. Sandrini G, Antonaci F, Pucci E. Comparative study with EMG, pressurealgometry and manuel palpation in tension-type headache and migraine. *Cephalalgia* 1994;14:451-457.
31. Sakai F, Ebihara S, Akiyama M, Horikawa M. Pericranial muscle hardness in tension-type headache: a non-invasiv measurement method and its clinical application. *Brain* 1995;2:523-531.
32. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular analgesic use. *Cephalalgia* 2000;20:294.
33. Martinez-Martin P, Raffaelli E Jr, Titus F, Despuig J, Frago YD, Diez-Tejedor E, Liano H, Leira R, Cornet ME, van Toor BS, Camara J, Peil H, Vix JM, Ortiz P; Co-operative Study Group. Efficacy and safety of metamizol vs. acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study. *Cephalalgia*. 2001;21(5):604-610.
34. Manzoni GC, Granella F, Sandrini G, Cavallini A, Zanferrari C, Nappi G. Classification of chronic daily headache by International Headache Society criteria: limits and new proposals. *Cephalalgia*. 1995;15(1):37-43.
35. Diaz-Mitoma F, Vanast WJ, Tyrrell DL. Increased frequency of Epstein-Barr virus excretion in patients with new daily persistent headaches. *Lancet*. 1987 21;1(8530):411-415.
36. Schoenen J, Jamart B, Gerard P, Lenarduzzi P, Delwaide PJ. Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in chronic headache. *Neurology*. 1987;37(12):1834-1836.
37. Lipchik GL, Holroyd KA, O'Donnell FJ, Cordingley GE, Waller S, Labus J, Davis MK, French DJ. Exteroceptive suppression periods and pericranial muscle tenderness in chronic tension-type headache: effects of psychopathology, chronicity and disability. *Cephalalgia*. 2000;20(7):638-646.
38. Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomised crossover trial. *Lancet*. 1999 ;23;353(9149):287-289.
39. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000;20(5):486-508.
40. Srikiatkhachorn A, Maneesri S, Govitrapong P, Kasantikul V. Derangement of serotonin system in migrainous patients with analgesic abuse headache. *Headache* 1998;38:43-49.

41. Srikiatkachorn A, Anthony M. Platelet serotonin in patients with analgesic-induced headache. *Cephalalgia* 1996;16:423-426.
42. Fusco BM, Colantoni O, Giacobazzo M. Alteration of central excitation circuits in chronic headache and analgesic misuse. *Headache* 1997;37:486-491.
43. Hering R, Gardiner I, Catarci T, et al. Cellüler adaptation in migraineurs with chronic daily headache. *Cephalalgia* 1993;13:261-266.
44. Igarashi H, Sakai F. Natural history of cluster headache. *Cephalalgia* 1996;16:390-391.
45. Diener HC, Dichgans J, Scholz E, et al. Analgesic-induced chronic daily headache: long-term results of withdrawal therapy. *Neurology* 1989;236:9-14.
46. Lassen LH, Jacobsen VB, Petersen P, et al. Human calcitonin gene-related peptide (hCGRP)- induced headache in migraineurs. *Eur J Neurol* 1998;5(suppl 1):S63
47. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, et al. Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache. *Neurology* 2000;55:1335-1339.
48. Peters BH, Fraim CJ, Masel BE. Comparison of 650 mg aspirin and 1,000 mg acetaminophen with each other, and with placebo in moderately severe headache. *Am.J.Med.*1983;14;74(6A):36-42.
49. Dahlof CG, Jacobs LD. Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache. *Cephalalgia*. 1996;16(2):117-23.
50. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ, Smith RT. Headache in Primary Care, Session 2: Primary Headache Disorders, Chapter 8: Chronic Daily Headache, diagnosis and treatment, Isis Medical Media 1999. S:93-104.
51. Raskin NH. Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology*. 1986;36(7):995-997.
52. Cerbo R, Barbanti P, Fabbrini G, Pascali MP, Catarci T. Amitriptyline is effective in chronic but not in episodic tension-type headache: pathogenetic implications. *Headache*. 1998;38(6):453-457.
53. Erdine S, Ağrı, Nobel Tıp Kitabevi 2000:510-521
54. Silberstein SD. Preventive treatment of headaches. *Curr Opin Neurol*. 2005 18(3):289-292.
55. Edwards K, Santarcangelo V, Shea P, Edwards J. Intravenous valproate for acute treatment of migraine headaches(Abstract). *Cephalalgia* 1999;19:356
56. Capuano A, Vollono C, Mei D, Pierguidi L, Ferraro D, Di Trapani G. Antiepileptic drugs in migraine prophylaxis: state of the art. *Clin Ter*. 2004 ;155 (2-3):79-87.
57. Silberstein SD; Lipton RB, Goadsby PJ: Headache in clinical practice. Isis medical media Oxford;1998
58. Miller DS, Talbot CA, Simpson W, Korey A. A comparison of naproxen sodium, acetaminophen and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache*. 1987;27(7):392-396.
59. Koyuncuoğlu HR, Kutluhan S. Baş ağrılarında ilaç tedavisi. *Galenos* 2003;76, p:47-56
60. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ, Smith RT. Headache in Primary Care, Session 2: Primary Headache Disorders, Chapter 8: Chronic Daily Headache, diagnosis and treatment, Isis Medical Media 1999. S:93-104.

61. Ekblom K, Hardeo JE. Cluster headache: aetiology, diagnosis and management. *Drugs* 2002;62(1):61-69(Abstract)
62. Schulte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study. *Eur J Med Res.* 1999;26;4(5):183-186.
63. Wheeler AH. Botulinum toxin A, adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. *Headache.* 1998;38(6):468-471.
64. Relja M, Korsic M. Treatment of tension-type headache by injections of botulinum toxin type A: double-blind placebo controlled study. *Neurology* 1999;52:A203
65. Klapper J.A, Mathew N.T, Klapper A, Kailasam J. Botulinum toxin type A for prophylaxis of chronic daily headache. *Cephalalgia*, 2000;20, 291-295
66. Saper JR, Lake AE 3rd, Cantrell DT, Winner PK, White JR. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache.* 2002;42(6):470-482.
67. Hammill JM, Cook TM, Rosecrance JC. Effectiveness of a physical therapy regimen in the treatment of tension-type headache. *Headache.* 1996 ;36(3):149-155
68. Burton BS (1882) on the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetate. *Am Chem J* 3:385-395
69. Meunier H, Carraz G, Neunier Y, Eymard P, Aimard M. Pharmacodynamic properties of N-dipropylacetic acid. *Therapie.* 1963;18:435-8.
70. Parnham MJ, Bruinvels J. Valproate 1999; Birkhauser Verlag, Germany p:1-3.
71. Rotiroti D, Palella B, Losi E, Nistico G, Caputi AP. Evidence that a GABAergic mechanism influences the development of DOCA-salt hypertension in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1982 ; 10;83(1-2):153-154.
72. Kayaalp SO, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 5.Baskı. Ankara: Cilt2. 2059-2060, 1990.
73. Katzung GB. *Basic and Clinical Pharmacology.* Appleton&Lange 4 th ed p:295-298,1989
74. Gilman GA, Rall WT, Nies SA, Taylor P. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Pergamon Press 8 th ed.p:450-453,1990
75. Staunton H. Valproate, spina bifida, and birth defect registries. *Lancet.* 1989 18;1(8634):381.
76. Bigal ME, Lipton RB, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD. Primary chronic daily headache and its subtypes in adolescents and adults. *Neurology.* 2004;14;63(5):843-847.
77. Scher A, Stewart WF, Liberman J. et al. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998;38:497-506.
78. Castillo J, Muñoz p, Guitera V, et. Al. Epidemiology of chronic daily headache in general population. *Headache* 1999;39:190-196.
79. Ulrich V, Russell BM, Jensen R, Olesen J. A comparison of tension-type headache in migraineurs and in Non-migraineurs :a population-based study. *Pain*,67:1996;501-506
80. Wang SJ, Juang KD. Psychiatric comorbidity of chronic daily headache: impact, treatment, outcome, and future studies. *Curr Pain Headache Rep.* 2002;6(6):505-510.
81. Jensen R, Olesen J. Is there an effect of physiotherapy in tension-type headache? *Cephalalgia* 1995;15:
82. Melchart D, Thormaehlen J, Hager S, Liao J, Linde K&Weidenhammer W. Acupuncture versus placebo versus sumatriptan for early treatment of migraine attacks: a randomized controlled trial. *J of Int Med* 2003;253:181-182.

83. Linde M, Fjell A, Carlsson J & Dahlöf C. Role of the needling Per se acupuncture as prophylaxis for menstrually related migraine: a randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004.
84. Hu J. Acupuncture Treatment of migraine in Germany. *Tradit Chin Med*. 1998;18:99-101.
85. Sözen A. Kronik Günlük Baş ağrısında Akupunktur Tedavisinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi. 2004; Tez Çalışması
86. Welch KM, Chabi E, Bartosh K, Achar VS, Meyer JS. Cerebrospinal fluid gamma aminobutyric acid levels in migraine. *Br Med J*. 1975; 30;3(5982):516-517.
87. Jensen R, Brinck T, Olensen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura. *Neurology* 1994;44:647-651.
88. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 1992;12(2):81-84.
89. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia*. 1997;17(2):103-108.
90. Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*. 1997;17(2):93-100.
91. Taylor K, Goldstein J. High-dose versus low-dose valproic acid as a prophylactic medication. *Headache*. 1996;36(8):514-515.
92. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, Mathew N, Winner PK, Deaton R, Sommerville K; Depakote ER Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002 11;58(11):1652-1659.
93. Rothrock JF, Mendizabal JE. An analysis of the "carry-over effect" following successful short-term treatment of transformed migraine with divalproex sodium. *Headache*. 2000;40(1):17-19.
94. Lenaerts M, Bastings E, Sianard J, Schoenen J. Sodium valproate in severe migraine and tension-type headache: an open study of long-term efficacy and correlation with blood levels. *Acta Neurol Belg*. 1996;96(2):126-129.
95. Rothrock JF, Kelly NM, Brody ML, Golbeck A. A differential response to treatment with divalproex sodium in patients with intractable headache. *Cephalalgia*. 1994;14(3):241-244.
96. Mathew NT, Ali S. Valproate in the treatment of persistent chronic daily headache. An open label study. *Headache*. 1991;31(2):71-74.
97. Jackson JM. Effective headache management. *Postgraduate medicine*, Vol 104; No:5; 1998
98. Schwartz TH, Karpitskiy VV, Sohn RS. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache*. 2002;42(6):519-522.
99. Stillman MJ, Zajac D, Rybicki LA. Treatment of primary headache disorders with intravenous valproate: initial outpatient experience. *Headache*. 2004;44(1):65-69
100. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L, Chernyshev O, Gentry P. Intravenous valproate sodium (depacon) aborts migraine rapidly: a preliminary report. *Headache*. 2000;40(9):720-723.

EK

KİMLİK BİLGİLERİ

Protokol:	Dosya:	İlk başvuru tarihi:	Gönderen:	
Ad:	Soyad:	Baba adı:	Cinsiyet:	
Doğum tarihi:	yeri:	YAŞ: İlk başvuruda:	Şimdi:	Medeni hal:
Adres:				
Yaşadığı yer:	Ekonomik durum:	Eğitim:	Tif-1:	
Sosyal güv.:	Yıllık toplam gelir:	Tif-2:		
Meslek:	Çalışan:	Uğraşı:		
Kardeş sayı:	Çocuk sayı:	Kız:	Erkek:	<input checked="" type="radio"/> hiçbiri <input type="radio"/> kendi <input type="radio"/> eşi <input type="radio"/> kendi ve eşi <input type="radio"/> diğer aile bireyi

ÖYKÜ

Nörolojik:	<input type="checkbox"/>
Psikiyatrik:	<input type="checkbox"/>
Başka hastalık:	<input type="checkbox"/>
Ailede hastalık:	
Ailede başağrılı:	<input type="checkbox"/>
Anababa akrabalığı:	<input type="checkbox"/> Akrabalık derecesi:
(açıklama):	
Oykuda:	

BASAĞRISI BİLGİSİ - I

Basağrısı Ne zamandır?:	<input type="text"/> gün <input type="text"/> ay <input type="text"/> yıl	SEYİR: <input checked="" type="radio"/> ? <input type="radio"/> ataklı <input type="radio"/> sürekli	Daha önce başağrısı için muayene?: <input checked="" type="radio"/> ? <input type="radio"/> yok <input type="radio"/> var
-------------------------	---	--	---

Basağrının öyküsü:					
<input type="checkbox"/> MIDAS grade:	<input type="text"/>	Son 3 Ay Kayıp Gün:	<input type="text"/>	Son 3 ayda ağrılı gün:	<input type="text"/>
Sık ağrı kesici alımı?:	<input checked="" type="radio"/> ? <input type="radio"/> yok <input type="radio"/> var	Ayda ortalama tablet sayısı:	<input type="text"/>		

BASAĞRISI BİLGİSİ

Ağrı tip - 1

Ağrı tipi:			
Genellikle olan ağrı: VAS:	<input type="text"/>	Şiddeti:	<input type="text"/>
En şiddetli ağrı: VAS:	<input type="text"/>	Şiddeti:	<input type="text"/>
Başlama yaşı:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Zonklayıcı ağrı	
		<input type="checkbox"/> Fonofobi ve/veya Fotofobi	
		<input type="checkbox"/> Bulantı ve/veya Kusma	
		<input type="checkbox"/> Hareketle artan ağrı	
		<input type="checkbox"/> Adet dolayında başağrısı	
		<input type="checkbox"/> Gebelik sırasında düzelme	
		<input type="checkbox"/> Uykudan uyandıran başağrısı	

Ağrı tip - 2

Ağrı tipi:			
VAS:	<input type="text"/>	Şiddeti:	<input type="text"/>
VAS:	<input type="text"/>	Şiddeti:	<input type="text"/>
<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> Zonklayıcı ağrı	
		<input type="checkbox"/> Fonofobi ve/veya Fotofobi	
		<input type="checkbox"/> Bulantı ve/veya Kusma	
		<input type="checkbox"/> Hareketle artan ağrı	
		<input type="checkbox"/> Adet dolayında başağrısı	
		<input type="checkbox"/> Gebelik sırasında düzelme	
		<input type="checkbox"/> Uykudan uyandıran başağrısı	

Ağrının sıklığı:	<input type="text"/>
Süresi (tedavisiz):	<input type="text"/>
Süresi (tedavili):	<input type="text"/>
Başlama zamanı:	<input type="text"/>
Başladığı yer:	<input type="text"/>
Yerleşimi:	<input type="text"/>
Başlama şekli:	<input type="text"/>
Ağrının şekli:	<input type="text"/>
Aura:	<input type="text"/>
Prodrom:	<input type="text"/>
Postdrom:	<input type="text"/>
İş-güce etkisi:	<input type="text"/>
Ağrıyı tetikleyen / arttıranlar:	<input type="text"/>
Ağrıyı azaltanlar:	<input type="text"/>
Ağrıya sırasındaki belirtiler:	<input type="text"/>

Ağrının sıklığı:	<input type="text"/>
Süresi (tedavisiz):	<input type="text"/>
Süresi (tedavili):	<input type="text"/>
Başlama zamanı:	<input type="text"/>
Başladığı yer:	<input type="text"/>
Yerleşimi:	<input type="text"/>
Başlama şekli:	<input type="text"/>
Ağrının şekli:	<input type="text"/>
Aura:	<input type="text"/>
Prodrom:	<input type="text"/>
Postdrom:	<input type="text"/>
İş-güce etkisi:	<input type="text"/>
Ağrıyı tetikleyen / arttıranlar:	<input type="text"/>
Ağrıyı azaltanlar:	<input type="text"/>
Ağrıya sırasındaki belirtiler:	<input type="text"/>

SİSTEM VE NÖROLOJİK BAKI

SİSTEMİK BAKI yok normal patolojik Nabız/dk: Tansiyon max: min: Kilo: Boy:

NÖROLOJİK BAKI yok normal patolojik Motor gecikme Mental gerilik

Göz dibi bakışı: (-) normal patolojik ??

Açıklama:

Sinüs bakıları: (-) normal patolojik ??

Açıklama:

Servikal spazm: ? yok var

Açıklama:

Boyun hareket kısıtlılığı: ? yok var

Büyük oksipital sinir hassas. ? yok var

Faset eklemler hassasiyeti: ? yok var

Superior orbital sinir palp. hassas. ? yok var

YARDIMCI İNCELEMELER

(-) (n) (a)

Direk Graf ⊙ ○ ○	
BT ⊙ ○ ○	
Hemogram ⊙ ○ ○	
Biyokimya ⊙ ○ ○	
Diğer İnceleme	

(-): tetkik yok , (n) : tetkik normal , (a) : tetkik anormal

İLAÇ VE DİĞER TEDAVİ ÖYKÜSÜ

PROFİLAKSİ için ilaç	Jenerik isim	Sema	Yarat
Süre(ay)	Yan etki ve açıklamalar		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

ATAK için ilaç	Jenerik isim	Sema	Yarat
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Başka başağrı ilacı:	
Ağrı dışı ilaç:	
İlaç alerjisi:	<input type="checkbox"/>
Aldığı tansiyon:	
Kullandığı ilaçlar:	
Yararlı olmuş:	

Tedavi öykü:	
--------------	--