



TC

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**İLAÇ AŞIRI KULLANIM BAŞAĞRISI OLGULARINDA TRACT BASED
SPATIAL STATISTICS VE VOKSEL TABANLI MORFOMETRİ
YÖNTEMLERİYLE NÖRORADYOLOJİK DEĞERLENDİRME**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevgin Gündoğan

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Yeşim Beckmann

İZMİR

TEMMUZ - 2016

TC
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

İLAÇ AŞIRI KULLANIM BAŞAĞRISI OLGULARINDA TRACT BASED
SPATIAL STATISTICS VE VOKSEL TABANLI MORFOMETRİ
YÖNTEMLERİYLE NÖRORADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevgin Gündoğan




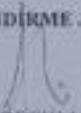
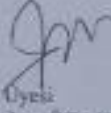
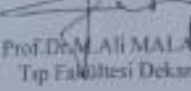

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Yeşim Beckmann

İZMİR

OCAK –2016

KABUL VE ONAY

	T.C. Saglık Bakanligi İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği	
TEZ SINAV TUTANAĞI		
I-UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı Soyadı : Dr. Sevgin GÜNDOĞAN	Tarih : 03 / 08 / 2016	
Anabilim / Bilim Dalı : Nöroloji		
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Yeşim BECKMANN		
II-TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: "Baş Ağrı Kullanım Baş Ağrısı Olgularında Tract Based Spatial Statistics ve Voksel Tabanlı Morfometri Yöntemleriyle Nöroradyolojik Değerlendirme"		
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi		
Kaçınca tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
1- Sayfa Sayısı	: 73	
2- Tablo Sayısı	: 7	
3- Şekil Sayısı	: 0	
4- İstatistik Sayısı	: 3	
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	: 132	
6- Yazı Tertibi	: Uygun	
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	: Yetli	
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	: Yetli	
9- Original Olup Olmadığı	: Original	
III-KARAR		
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıp Uzmanlık Tezi" olarak		
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne		
<input type="checkbox"/> Reddine		
Düzeltilmesi gerektiğinden sonra tekrar değerlendirilmesine		
Oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.		
IV-ACIKLAMALAR		
Lütfen tezin reddi veya düzeltilme istenmesi durumunda gerekli açıklamaları buraya yazınız.		
TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ		
 Jüri Başkanı Prof. Dr. Tülay KURT İNCESU İzmir Katip Çelebi Üniv. Atatürk Eğit. Araş. Hast. Nöroloji ABD Öğrt. Üyesi Egt. Sorm.	 Jüri Üyesi Doç. Dr. Yeşim BECKMANN İzmir Katip Çelebi Üniv. Atatürk Eğit. Araş. Hast. Nöroloji Klın. Egt. Gör.	 Jüri Üyesi Prof. Dr. Serkan ÖZAKBAS İzmir Dokuz Eylül Üniv. Nöroloji ABD Öğrt. Üyesi
ONAY ... / ... / 2016		
 Prof. Dr. Ali MALAKLI Tıp Fakültesi Dekanı		
		

ÖNSÖZ

Asistanlık sürecim boyunca bilgi birikimi, hekimlik yaklaşımı, çalışkanlığıyla her zaman örnek aldığım, bir hoca yanında bir abla olarak kişiliğiyle bana örnek olan, desteğini her zaman hissettiğim, tezimin yürütülmesi ve yazımında büyük emeği geçen, tez danışmanım ve hocam Doç Dr. Yeşim Beckmann'a,

İhtisasım süresince eğitim alma şansına sahip olduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Tülay Kurt İncesu, Doç. Dr. Mehmet Çelebisoy, Uzm. Dr. Behiye Gönenç Özer ve Prof. Dr. Galip Akhan'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, ihtiyacım olduğu her an bilgi ve tecrübeleriyle desteklerini benden esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Nevin Gürgör Kanat, Doç Dr. Yaprak Seçil, Yard. Doç. Dr. Hatica Sabiha Türe, Dr. Ayşegül Noyan Karatepe, Dr. Şehnaz Arıcı, Dr. Şule Peker'e,

Asistanlığımın ilk günü tanıştığım, kliniğimizin bir parçasıymışcasına özveriyle bize destek olan, tezimin yürütülmesi ve yazımında büyük emeği geçen, mütevazı kişiliği ve çalışkanlığıyla örnek aldığım hocam Prof. Dr. M. Fazıl Gelal'e,

Tanımaktan mutluluk duyduğum, tez sürecinin her aşamasında ihtiyaç duyduğum her an kapısını rahatlıkla çalabildiğim hocam Dr. Nabi Zorlu'ya,

Tez yazım aşamasında yaptığı katkılardan dolayı Prof. Dr. Serkan Özakbaş'a,

Asistanlığa başladığım ilk günden bu yana benimle olan, hastanede ve özel yaşamımda mutlu ve hüzünlü her anımı paylaştığım, canım dostum, arkadaşım, eşkıdemlim Dr. Elif Bihter Öztürk Yılmaz'a,

Asistanlık süresince birçok nöbeti, yoğunluğu birlikte göğüslediğimiz, bolca keyifli anı biriktirdiğimiz tüm asistan hekim arkadaşlarım ve zorlandığım zamanlarda her zaman yardımına koşan kıdemlilerim Dr. Aysel Çoban, Dr. Tuğçe Mengi'ye,

Bana ilham veren, dürüstlüğü ve çalışkanlığı aşılayan sevgili annem, babam, abime ve hep en yakınım olan, eşsiz desteğini arkamda hep hissettiğim biricik eşim Onur'a sonsuz teşekkürlerimi etmeyi bir borç bilirim.

Dr. Sevgin Gündoğan

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	iii
ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER, GRAFİKLER.....	ix
TABLolar.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	2
2.1.2. Sınıflama.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	6
2.1.4. Risk Faktörleri.....	7
2.1.5. Klinik Özellikler.....	10
2.1.6. Patofizyoloji.....	12
2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	15
2.1.8. Tedavi.....	16
2.1.9. Prognoz.....	21
2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	22
2.2.1. Voksel Bazlı Morfometri.....	22
2.2.2. Tract Based Spatial Statistics.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25

3.1. Beyin Görüntüleme.....	27
3.1.1. Voksel Bazlı Morfometri.....	27
3.1.1.1. Görüntülerin Elde Edilmesi.....	27
3.1.1.2. Görüntülerin İşlenmesi.....	27
3.1.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme.....	28
3.1.2.1. Görüntülerin Elde Edilmesi.....	28
3.1.2.2. Görüntülerin İşlenmesi.....	28
3.2 İstatistiksel İşlemler.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri.....	30
4.2.Yapısal Görüntülerin Karşılaştırılması	32
4.3. Difüzyon Tensör Görüntülerin Analizi	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	33
6. ÖZET	37
7. SUMMARY	39
8. KAYNAKLAR	40
9. EK-1 (ETİK KURUL ONAYI).....	53

KISALTMALAR

AD: Aksiyel Difüzivite

CGRP: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid

DHE: Dihidroergotamin

DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme

EFNS: Avrupa Nöroloji Derneği Federasyonu (European Federation of Neurological Society)

FA: Fraksiyonel Anizotropi

FDG PET: Fluoro-deoxyglucose Pozitron Emisyon Tomografi

fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

FMRIB: Oxford Centre for Functional fMRI of the brain

FSL: FMRIB's Functional Library

GTBA: Gerilim Tipi Baş Ağrısı

HT: Hidroksitriptamin

ICHD: Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflaması (International Classification of Headache Disorders)

IHS: Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society)

İAKB: İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı

İKÇÜ: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

MNI: Montreal Neurological Institute

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NSAİİ: Non-steroid Antienflamatuvar İlaçlar

RD: Radyal Difüzivite

ROI: İlgil Alanı Analizi (Region of Interest)

SYB: Sürekli Yarım Baş Ağrısı

TBSS: Tract Based Spatial Statistics

VBM: Voksel Bazlı Morfometri

YGSB: Yeni Günlük Süreğen Baş Ağrısı



ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil-1: Hasta ve kontrol grubunun ortalama FA iskeleti	31
Grafik 1: Hasta ve Kontrol Grubunun Sigara Kullanım Oranları	33
Grafik 2: Hasta grubunda primer baş ağrısı tipi oranları	34



TABLÖLAR

Tablo 1: İlaç aşırı kullanımını baş ağrısı tanı kriterleri (IHS 2004)	3
Tablo-2: İlaç aşırı kullanım baş ağrısı için gözden geçirilmiş tanı Kriterleri (IHS 2006)	4
Tablo-3: İAKB sınıflaması (IHS 2013, ICDH-3 beta versiyon)	5
Tablo-4: İlaç aşırı kullanım baş ağrısı tanı kriterleri (IHS 2013, ICHD-3 beta versiyon)	5
Tablo-5: İAKB’de ilaç tipleri ve kullanım süreleri(IHS 2013).	11
Tablo- 6: İAKB için tedavi protokolü	22
Tablo-7: Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri	33

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Baş ağrısının akut tedavisinde kullanılan nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ), ergotamin, triptanlar veya basit analjeziklerin çok sık kullanılmalarına bağlı olarak, duyarlı olgularda baş ağrısının süreklilik kazanması durumuna ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı (İAKB) denir. Migren ve gerilim tipi baş ağrısı gibi primer baş ağrısı yakınması olan hastalar, İAKBA gelişimi açısından risk altındadırlar. Epidemiyolojik çalışmalar baş ağrılı hastalarda analjezik aşırı tüketiminin gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde giderek yaygınlaştığını göstermektedir. İAKB giderek sıklığı artan toplumsal bir sorun haline gelmektedir (1).

İlaç aşırı kullanım baş ağrısı patofizyolojisi henüz net olarak aydınlatılmamıştır. Genetik faktörler, biyodavranışsal faktörler, santral ve periferik sensitizasyon, kortikal yayılan depresyon, nörotransmitter seviyelerindeki değişiklikler İAKB patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülen faktörlerdir (2).

Tract Based Spatial Statistics (TBSS), difüzyon tensor görüntüleme (DTG) verilerini voksel tabanlı olarak değerlendirerek beyaz cevher demetlerinin bütünlüğünü gösteren radyolojik bir yöntemdir. Voksel Bazlı Morfometri (VBM), 3 boyutlu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) verilerini kullanarak voksel düzeyinde gri ve beyaz cevher hacimlerini ortaya koyar.

Biz çalışmamızda; Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) 2013 beta versiyon kriterlerine göre İAKB tanısı alan hastaların, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda yapılan MRG'lerini, TBSS ve VBM yöntemlerini kullanarak, normal kontrol grubuyla karşılaştırarak TBSS ile beyaz cevher demetlerinin bütünlüğünü ve subvoksel düzeyindeki organizasyonunu, VBM ile gri ve beyaz cevher hacmini ve olası hasarları belirlemeyi amaçladık. İAKB'deki olası nöroradyolojik değişiklikleri değerlendirmek için geniş hasta grupları içeren ve yeni yöntemlerin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Elde ettiğimiz sonuçlar İAKB patofizyolojisinin anlaşılması konusunda literatüre katkı sağlayacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Baş ağrısının akut tedavisinde kullanılan NSAİİ, ergotamin, triptanlar veya basit analjeziklerin çok sık kullanılmalarına bağlı olarak, duyarlı olgularda baş ağrısının süreklilik kazanması durumuna İAKB denir. İAKB baş ağrısı tedavisinin kendisinin yaptığı bir baş ağrısı bozukluğudur (1). İlk olarak Peter ve Horton tarafından 1951'de bildirilmiştir. Migren ve gerilim tipi baş ağrısı olgularında ilaçların kesilmesiyle hafifleyen bir kronik baş ağrısı tanımlamışlardır. Ergotamin alan hastalarda görüldüğünden bu baş ağrılarına ergotamin baş ağrısı adını koymuşlardır (3). 1960'lı yıllarda kafein ve barbitürat kullanan hastalarda ilaç kullanımıyla ilgili baş ağrısı tanımlanmıştır (4).1980'lerde basit ve kombine analjeziklerle de baş ağrısı gelişimi başka çalışmalarla da gösterilmiştir. İlacın tetiklediği baş ağrısı birçok baş ağrısı ve tedaviyi içerecek şekilde yeniden tanımlanmıştır (2). Bu güne kadar ilaçla indüklenen baş ağrısı, rebound baş ağrısı, ilaç kötüye kullanım baş ağrısı gibi terminolojiler kullanılmıştır.

2.1.2.Sınıflama

İAKB'ye, IHS'nin 1988 yılında yayınladığı ilk sınıflamada olan Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflamasında (ICHD) kronik madde kullanımı ya da maruziyetiyle indüklenen baş ağrısı bozukluğu adı verilmiştir. Bu sınıflamada hastalarda en az 3 ay süresince, belirli minimum dozda ilaç kullanımı olması ve 1 ay boyunca ilaç kesilmesi sonrası düzelen, ayda en az 15 gün baş ağrısı olması gerektiği belirtilmiştir (5). 1990'larda triptanların popüler olmasıyla, triptan kullanımının da kronik baş ağrısına yol açabildiği görülmüştür (2,6). 2004 yılında ICHD-2 yayınlanmış ve ilk kez, "ilaç aşırı kullanım baş ağrısı" terminolojisi kullanılmıştır (1,7). Bu sınıflamada triptanlar da İAKB'ye neden olan ergotamin, opioid, analjezik ve kombine ilaçlar arasına eklenmiştir. IHS 2004 kriterlerine göre İAKB, baş ağrısının bir ayda 15 gün veya daha fazla sürmesi, 3 aydan daha uzun süreli analjezik, triptan ya da ergo bileşiği kullanımının olması, ilaç kullanımı sırasında baş

ağrısının kötüleşmesi, baş ağrısının aşırı kullanılan ilacın kesilmesinden sonraki 2 ay içinde belirgin olarak iyileşmesi ya da önceki baş ağrısı tipine dönmesi olarak belirlenmiştir (7) (Tablo 1).

Tablo 1: İlaç aşırı kullanımı baş ağrısı tanı kriterleri (IHS 2004) (7)

A. Ayda >15 gün baş ağrısı
B. Bir veya daha fazla sayıda akut/semptomatik tedavi ilaçlarını düzenli olarak 3 aydan uzun süre kullanma: 1. Düzenli olarak, 3 aydan uzun süre, ayda >10 gün ergo alkaloidlerinin, triptanların veya kombine ağrı kesicilerin kullanılması 2. Basit ağrı kesicilerin veya ergo alkaloidlerinin, triptanların ya da analjeziklerin, düzenli olarak, 3 aydan uzun süre, ayda >15 gün kullanılması
C. Baş ağrısının ilaç aşırı kullanımı ile ortaya çıkması ya da artması
D. İlaç kesiminden sonra 2 ay içinde baş ağrısının düzelmesi ya da önceki baş ağrısı paternine dönmesi

Bunun üzerine IHS, Haziran 2006'da kriterlerin gözden geçirilmiş biçimini yayınlayarak, aşırı kullanılan ilaç kesildikten sonra baş ağrılarında düzelme olması koşulunu İAKB tanı kriterleri arasından çıkarmıştır (8) (Tablo 2). Bu yeni kriterlerin kullanımı, İAKB hasta sayısının beklenenden daha fazla olduğunu göstermiştir (9).

Tablo 2: İlaç aşırı kullanım baş ağrısı için gözden geçirilmiş tanı kriterleri (IHS 2006) (8)

A. Ayda >15 gün baş ağrısı
B. Bir veya daha fazla sayıda akut/semptomatik tedavi ilaçlarını düzenli olarak 3 aydan uzun süre kullanma: 1. Düzenli olarak, 3 aydan uzun süre, ayda >10 gün ergo alkaloidlerinin, triptanların veya kombine ağrı kesicilerin kullanılması 2. Basit ağrı kesicilerin veya ergo alkaloidlerinin, triptanların ya da analjeziklerin, düzenli olarak, 3 aydan uzun süre, ayda >15 gün kullanılması
C. Baş ağrısının, ilaç aşırı kullanımı süresince ortaya çıkması veya belirgin olarak kötüleşmesi

Son olarak 2013 yılında IHS tarafından son sınıflandırma, ICHD-3 beta versiyon adıyla yayınlanmıştır (Tablo 3). Bu sınıflamada İAKB terminolojisi kullanılmış; daha önceden primer baş ağrısı tanısı alan hastalarda ilaç aşırı kullanımıyla ilişkili olarak baş ağrısının giderek kötüleşmesi, yeni tipte baş ağrısı gelişmesi olarak tanımlanmıştır (10). Kullanılan ilaç çeşidine göre İAKB alt tiplere ayrılmıştır. Bunlar; ergotamin, triptan, basit analjezik, opioid, kombinasyon, çoklu ilaç sınıflarının aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı, belirlenemeyen çoklu ilaç sınıflarının aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı, diğer ilaçların aşırı kullanımına bağlı baş ağrısıdır.

Baş ağrısı polikliniklerine başvuran bu hastalar, ilaç aşırı kullanımına son verilmeksizin başlanan profilaktik tedavilere genellikle yanıt vermezler ve bu nedenle tanınmaları çok önemlidir (11)

Tablo 3: İAKB sınıflaması (IHS 2013, ICDH-3 beta versiyon) (10)

8.2 İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı
8.2.1 Ergotamin Aşırı Kullanım Baş Ağrısı
8.2.2 Triptan Aşırı Kullanım Baş Ağrısı
8.2.3 Basit Analjezik Aşırı Kullanım Baş Ağrısı
8.2.3.1 Parasetamol (asetaminofen) Aşırı Kullanım Baş Ağrısı
8.2.3.2 Asetilsalisilik Asit Aşırı Kullanım Baş Ağrısı
8.2.3.3 Diğer Non-steroid Antiinflatuvar İlaçlar (NSAID Aşırı Kullanım Baş Ağrısı
8.2.4 Opioid Aşırı Kullanım Baş Ağrısı
8.2.5 Kombinasyon analjezik Aşırı Kullanım Baş Ağrısı
8.2.6. Çoklu İlaç Sınıflarının Aşırı Kullanımına Bağlı Baş Ağrısı
8.2.7 Belirlenemeyen Çoklu İlaç Sınıflarının Aşırı Kullanımına Bağlı Baş Ağrısı
8.2.8 Diğer İlaçların Aşırı Kullanımına Bağlı Baş Ağrısı

Tablo 4: İlaç aşırı kullanım baş ağrısı tanı kriterleri (IHS 2013, ICHD-3 beta versiyon) (10)

A. Önceden baş ağrısı tanılı hastada ayda ≥ 15 gün baş ağrısı olması
B. Baş ağrısının akut ve/veya semptomatik tedavisinde kullanılan bir veya birden çok ilacın düzenli olarak 3 ayın üzerinde kullanılması;
1. Ergo, triptan, opioidler ya da kombine analjeziklerin ayda ≥ 10 gün kullanılması
2. Basit analjeziklerin ayda ≥ 15 gün kullanılması
3. Baş ağrısının akut ve/veya semptomatik tedavisinde kullanılan ilaçların kombinasyonunun ayda ≥ 10 gün kullanılması
C. Baş ağrısının başka bir nedenle açıklanamaması

2.1.3. Epidemiyoloji

İAKBA sağlık sistemini ciddi biçimde etkileyen, giderek yaygınlaşan ve hastanın yaşam kalitesini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (2). İAKB'lı hastaların yaşam kalitesi epizodik baş ağrısı hatta kronik günlük baş ağrısı olan hastalardan daha kötüdür (12). İAKB topluma ekonomik olarak da zarar vermektedir (2). İş gücü kaybı, acil servis ve poliklinik başvurusu, gereksiz tetkikler ekonomik zarar gibi kayıplara yol açmaktadır (13).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalar, baş ağrısı nedeniyle analjezik tüketiminin yaygın olduğunu göstermektedir. Araştırmalara göre, genel nüfusun %1-3'ünün hergün, %7'sinin haftada en az bir kez analjezik kullandığı saptanmıştır ve genel nüfusun İAKB prevalansı %1-2'dir (14-17, colas 2004, katsavara 2013). Geçtiğimiz 20 yılda İAKB tanımında olan değişiklikler nedeniyle bu oran çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Prevelans erişkinlerde genellikle %0.5-2.5 arasında değişmektedir. Rusya ve İran'da bu değerlerin aksine sırasıyla %7.2, %4.9 olarak saptanmıştır (1,11,18,19). Üçüncü basamak merkezler ve baş ağrısı merkezlerinde prevalans baş ağrılı hastalar arasında Avrupa'da %30, ABD'de %50 gibi değerlere ulaşmaktadır (2). Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (16,19). Bu durum, migrenin kadın nüfusta daha yüksek prevalansa sahip olmasıyla ilişkili olabilir. İAKB en çok 40-45 yaş aralığında görülmekle birlikte her yaşta karşımıza çıkabilir (17). Çocukluk çağında İAKB, erişkinlere kıyasla daha az görülmektedir. Norveç ve Tayvan'da İAKB, erişkinlerin sırasıyla %1.0 ve %1.1'inde görülürken, ergenlerin %0.2 ve %0.3'ünde görülmektedir (1, 20-23). Almanya'da yapılan bir çalışmada İAKB'nin 6 aylık prevalansı %1'dir ve kadınlar (%76) erkeklere (%24) göre daha sık etkilenmiş olup, ortalama görülme yaşı 53 olarak saptanmıştır (24). Diğer ülkelerde de farklı yöntemler ve farklı periyotlar kullanılmasına rağmen, prevalansları benzer bulunmuştur (% 1.1-3.1) (23-25). İAKB ülkemizde nöroloji polikliniklerine baş ağrısı ile gelen hastaların %4 kadarında rastlanmaktadır (26). Bizim kliniğimizde Kendir ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hastaların %91.4'ü kadın, %8.6'sı erkek ve ortalama görülme yaşı 40.8 olarak saptanmıştır (27).

İAKB hem gelişmiş ve hem gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Kullanılan ilaç profiline bakıldığında finansal kaynakları yüksek olan ülkelerde triptan kullanımında artış olduğu gözlenmektedir (17). İlaç kullanımı yıllar içinde değişmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışma, 1990'dan 2005 yılına gelindiğinde ergotamin kullanımında azalma, triptan kullanımında artış olduğunu göstermiştir (28).

2.1.4. Risk Faktörleri

İAKB duyarlı olan hasta ve aşırı kullanılan analjezik arasında bir etkileşimin sonucudur. Migren ya da gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda İAKB geliştirme konusunda genetik yatkınlığın da önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İAKB en sık migren ve gerilim baş ağrısı olgularında bildirilmiştir (16,29). Başka hastalıklar örneğin artrit nedeniyle uzun süre ve yüksek doz analjezik kullanan hastalarda baş ağrısı insidansında artış saptanmamıştır, hatta ilginç olarak bu grupta İAKB gelişen olguların öncesinde migrenli olduğu dikkat çekmiştir (30,31). Ayrıca küme tipi baş ağrısı olan hastalarda da ailesinde migren öyküsü olanlar dışında günlük triptan kullanımına rağmen İAKB son derece nadir gelişmektedir (32).

Aile öyküsünde İAKB olan hastalarda, İAKB 3 kat fazla saptanmıştır. İAKB'li hastaların akrabalarında ilaç aşırı kullanımı ve madde kötüye kullanımı sorunları daha sık gözlenmektedir (33).

Kronik baş ağrısı gelişim insidansı ve risk faktörleriyle ilgili olarak çeşitli prospektif çalışmalar yapılmıştır. Popülasyon temelli prospektif bir çalışmada, epizodik baş ağrısı olan bireylerin, her yıl yaklaşık olarak %2-3'ünün baş ağrısının kronikleştiği ve kronikleşme için en önemli risk faktörlerinin baş ağrısı sıklığının fazlalığı ve ilaç aşırı kullanımı olduğu gösterilmiştir (34).

Katsavara ve arkadaşları, epizodik migrenli hastaları (baş ağrısı sıklığı <15 gün/ay) bir yıl boyunca kronikleşme insidansı ve olası risk faktörleri açısından izlemiştir. Bir yıl içinde baş ağrısı kronikleşme insidansı %14 olarak hesaplanırken, ayda 10 günden fazla ilaç kullanan hastalarda, ilaç alım sıklığı < 5 gün/ay olan hastalara göre İAKB gelişme riski 20 kat fazla bulunmuştur (35).

Norveç'te yapılan popülasyon temelli prospektif bir klinik çalışmada 32.067 baş ve sırt ağrılı hasta kronik baş ağrısı gelişme riski açısından izlenmiştir. Hastalar çalışmaya alındıktan 11 yıl sonra tekrar değerlendirilmiş ve sonuçta günlük veya haftalık analjezik kullanımı olan hastalarda en çok kronik migren baş ağrısı (rölatif risk=13.3) ortaya çıkmıştır. Bunu, kronik non-migren tipi baş ağrısı (rölatif risk=6.2) ve kronik boyun ağrısı (rölatif risk=2.4) izlemiştir (25).

Kronik kas iskelet sistemi, gastrointestinal sistem yakınmaları olan, depresyon ve anksiyete tanılı hastalar İAKB açısından 5 kat riske sahiptir (36). İAKB kronik kas iskelet sistemi ağrıları ile ilişkilidir; depresyon, anksiyete ve obsesif kompulsif bozuklukla birliktelik göstermektedir (38,37).

İAKB gelişimiyle ilgili bir başka risk faktörü düşük sosyoekonomik durumdur (39). Almanya'ya göç etmiş 1. jenerasyon Türk uyruklularda kronik baş ağrısı prevalansı (%21), Alman uyruklulara (%3,1) göre 7 kat fazla bulunmuştur. Buna karşılık, 2. jenerasyon Almanya doğumlu Türk göçmenlerde İAKB prevalansı %3,6 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar 1. jenerasyon Türk göçmenlerin sağlık hizmetine ulaşımında yaşadığı kısıtlılığın yüksek İAKB prevalansına neden olduğunu ortaya koymaktadır (40).

Epizodik migrenli hastalarla İAKB'si olan hastalar arasında yapılan bir karşılaştırma çalışmasında, kadın cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey, evli ve işsiz olmak, migrenin gebelik döneminde remisyonda olması, kronik kabızlığın olması, farklı hastalıklar nedeni ile çok sayıda ilaç kullanmak (özellikle sedatif hipnotikler ve antihipertansifler) gibi özelliklerin İAKB hastalarında daha sık bulunduğu gösterilmiştir (41).

Kronik baş ağrısı gelişiminde obezitenin de bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Scher ve arkadaşları; kronik baş ağrısı gelişim riskini obez bireylerde, normal ağırlıktaki bireylere göre 5 kat yüksek saptamıştır (34). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir başka çalışmada da obezite ve kronik baş ağrısı arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır (42).

Hagen ve arkadaşları İAKB risk faktörlerini belirlenmesi amacıyla yaptıkları çalışmada, sedanter yaşam ve sigara içiminin İAKB gelişim riskini arttırdığını saptamışlardır (39).

Çeşitli çalışmalar, İAKBA'lı hastalarda aile öyküsü ve komorbid hastalıkları değerlendirmiştir. Ailesinde kronik baş ağrısı ve ilaç alım öyküsü olan hastalarda İAKB gelişiminin daha sık olduğu gözlenmiştir (33). İAKB'li hastalarda insomni, temporomandibuler bozukluklar, duygudurum değişiklikleri, bağımlı kişilik özelliği, psikoaktif madde kullanımı daha sık olarak gözlemlenmiştir (43-46).

Analjezik ve migren ilaçlarının kullanımı veya aşırı kullanımı da bölgesel, psikososyal, medikal ve ekonomik faktörlere göre değişiklikler göstermektedir. Tüm dünyada hala en sık aşırı kullanılan ilaçlar basit analjeziklerdir (47-49). Triptan grubu ilaçların aşırı kullanımı ise daha nadirdir ve gelişmiş ülkelerde sık görülmektedir (18, 50, 51). Ülkemizde ise migren tedavisinde en sık %19.3 oranında basit analjezikler kullanılırken, triptanlar sadece %2,9 oranında kullanılmaktadır. Yine ülkemizde migrenli hastaların %8.2'sinde İAKB geliştiği görülmüştür. Sadece basit analjezik kullanan migrenlilerin %4.8'inde İAKB gelişirken ergotamin, analjezik ve triptan kombinasyonlarını kullanan migrenli hastalarda bu oran %3.3 bulunmuştur (50). Bazı ilaçların kullanımı İAKB riskini daha çok arttırmaktadır. Hagen ve arkadaşları, düzenli trankilizan kullanımının İAKB riskini 5 kat arttırdığını saptamışlardır (36). Barbitürat ya da opiat içeren ilaçlar kullanan insanlar tekli analjezik ya da triptan kullananlara göre 2 kat daha fazla İAKBA gelişim riskine sahiptirler (52). Gençlerde yapılan toplum kaynaklı bir olgu kontrol çalışması kafein tüketiminin kronik günlük baş ağrısı gelişiminde düşük bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (53).

Meskunas ve arkadaşları; Birleşik Devletlerdeki bir merkezde, 15 yılı aşkın süreli, aşırı kullanılan akut baş ağrısı ilaçlarını değerlendiren retrospektif bir çalışma yapmışlardır. Ergotamin aşırı kullanım baş ağrısı sıklığında (%18.6-%0) ve kombine analjezik aşırı kullanım baş ağrısı sıklığında (%42.2-%13.6) belirgin düşüş saptamışlardır. Triptan (%0-%21.6) , basit analjezik (%8.8-%31.8) ve akut ağrı ilaçları kombinasyonunun (%9.8-22.7) sıklığında ise belirgin artış bulmuşlardır. Bu durum 3. basamak ağrı merkezlerinde İAKB'nın önemli bir sorun olmaya devam

ettiğini ancak ilaç aşırı kullanım profilinin dramatik olarak değiştiğini göstermektedir (28).

2.1.5. Klinik Özellikler

İAKB tanı kriterleri, son olarak ICDH-3 beta versiyonda yayınlanmıştır. Buna göre; daha önceden baş ağrısı olan hastada ayda en az 15 gün baş ağrısının görülmesi, bir ya da daha fazla akut/semptomatik tedavi amacıyla kullanılan ilacın 3 aydan uzun süre kullanılması ve baş ağrısının başka bir nedenle açıklanamaması kriterleriyle İAKB tanısı konulmaktadır. Kullanılan ilaç tipine göre İAKB alt tiplere ayrılmıştır ve kullanım süreleri değişmektedir (10).

Tablo 5: İAKB’de ilaç tipleri ve kullanım süreleri (IHS 2013) (10).

İlaç Tipi	Kullanım Süresi
Ergotamin	≥10 gün/ay, en az 3 ay süresince
Triptan	≥10 gün/ay, en az 3 ay süresince
ASA	≥15 gün/ay, en az 3 ay süresince
NSAİİ	≥15 gün/ay, en az 3 ay süresince
Asetaminofen/Parasetamol	≥10 gün/ay, en az 3 ay süresince
Opioid	≥10 gün/ay, en az 3 ay süresince
Kombinasyon analjezikler	≥10 gün/ay, en az 3 ay süresince
Çoklu ilaç kullanımı	≥10 gün/ay, en az 3 ay süresince

İAKB’si olan 2612 hasta ile yapılan bir meta-analiz çalışmasında hastaların primer baş ağrıları sıklık sırası ile; %65 migren, %27 Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) ve %8 mikst ya da diğer tip baş ağrıları olarak bulunmuştur (29). Bu meta-analize göre, İAKB kadınlarda erkeklere göre 3.5 kat daha sık görülmektedir (1533 kadın, 442 erkek). Ortalama primer baş ağrısı süresi 20.4 yıl, ilaç aşırı kullanımı süresi ise

ortalama 10.3 yıldır. Bu hastaların tuttuğu baş ağrısı günlüklerinden, ortalama olarak 2.5-5.8 (1-14) farklı, eş zamanlı farmakolojik ajan kullandıkları görülmüştür (29).

İAKB başka nedenlerle analjezik kullanan baş ağrısına yatkın bireylerde görülebilir (54). Epizodik baş ağrısından İAKB'e geçiş yavaşça olur. Hastalar baş ağrısı sıklığı ve şiddetinde artış tarifler. Baş ağrılarının yeri, yoğunluğu ve tipi değişkendir, Zaman içinde baş ağrısı değişebileceğinden İAKB tanısı koymak zordur. Hastalar farklı tipte baş ağrılarında şikayetçi olsalar da, hekimlerine belirli bir tipi tarif ederler. Hastalar farklı ilaçlar kullandığından klinik görünüm de değişkenlik göstermektedir (55). İAKB'lilerin %90'i ağrılarını dindirmek için birden fazla formda ilaç kullanmaktadır (13). Sadece triptan kullanımıyla kıyaslandığında çoklu ilaç kullanımı, ilaç bağımlılığı, sürekli ve şiddetli baş ağrısı ve daha fazla fotofobi/fonofobiyle ilişkili bulunmuştur (56). Bir prospektif çalışmada, kullanılan farklı baş ağrısı ilaçlarına göre İAKB özellikleri araştırılmıştır. Bu çalışmada, triptanların yüksek maliyetine rağmen, ergo preparatlarına göre çok daha sık kullanıldığı görülmüştür. Bu çalışmaya alınan migren hastalarında aşırı triptan kullanımı olan hastalarda, migren benzeri günlük baş ağrısı (unilateral, otonomik bulguların eşlik etmesi, pulzatil baş ağrısı) ergotamin veya analjezik aşırı kullanımı olan hastalara göre daha sık görülmektedir. Çalışmada bulunan bir diğer önemli sonuç, triptanların diğer semptomatik baş ağrısı ilaçlarına göre, daha çabuk ve daha düşük dozda İAKB gelişiminin yol açmasıdır (6).

İAKB daha çok sabah saatlerinde görülme eğilimindedir. Bu durumun gece boyunca ilaç geri çekilmesi ve dinlendirici olmayan uykuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (13,55). Rinore lakrimasyon, postnazal akıntı gibi otonom belirtiler baş ağrısına eşlik edebilir (6).

Kliniğimizde 2014 yılında 77 İAKB'li hasta ile yaptığımız uzun dönem, klinik temelli bir çalışmada; İAKB, kadınlarda (% 87) erkeklerden (%13) daha sık olarak saptandı. Hastaların ortalama yaşı 40.7 olarak saptandı. Geçmiş baş ağrısı öyküsü temel alındığında İAKBA, migrenli (%75.3) hastalarda, GTBA (%24.7) olan hastalara göre daha yaygındı. Bu çalışmada hem migren hem GTBA hastalarında bilateral baş ağrısı daha sık görülmekteydi. En sık temporal bölgede ve baskı hissi

şeklinde ağrı hastalar tarafından tariflendi. Çoğu hasta ağrıyı orta yoğunlukta olarak tarifledi. Bulantı, kusma ağrıya en sık eşlik eden semptomlardı. Ağrı başlangıcı sıklıkla sabahı, çoğu hasta uyku ve uyanma sırasında başağrısı olduğunu bildirdi. Etiyolojilerinden bağımsız olarak İAKB'nin klinik görünümü her 2 grupta da benzerdi. Basit analjezikler (%54.5), basit analjezik ve ergot alkaloidleri kombinasyonu (%28.7) ve ergot alkaloidleri (%16.8) İAKB'ye en sık neden olan ilaçlar olarak saptandı. Bulgular, İAKB hastaları arası klinik görünüm açısından belirgin bir farklılık olmadığını ortaya koydu. Bu çalışmada triptan aşırı kullanımı olan hasta saptamadık. Bu durumun; sağlık sistemimizin triptanları sadece uzmanlara reçete etme yetkisinin tanınması, ayda 6 triptandan fazla kullanımı sınırlandırmasıyla ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Öte yandan hastalar ergot alkaloidleri ve basit analjeziklere hiçbir sınırlama olmadan kolayca ulaşabilmektedirler (57).

İAKB'li hastaların akut ya da koruyucu tedavi yanıtının kötü olduğu ve İAKB'li hastalara çoğu kez daha önceden başarısız tedaviler uygulandığı saptanmıştır (6). Yetersiz doz ve süreyle verilen koruyucu tedavilerin tedavi başarısızlığının sebebi olabileceği düşünülmektedir (58).

2.1.6. Patofizyoloji

İAKB patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik faktörler, biyodavranışsal faktörler, santral ve periferik sensitizasyon, kortikal yayılan depresyon, nörotransmitter seviyelerindeki değişiklikler, trigeminovasküler sistem aktivasyonu İAKB patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülen faktörlerdir.

İAKB patofizyolojisinde genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir (2). İAKB riski, aile öyküsünde İAKB olan kişilerde 3 kat İAKB'li hastaların akrabalarında ilaç aşırı kullanımı ve madde bağımlılığı problemleri daha sık görülmektedir (33). İAKB, migren gibi primer baş ağrısı olan hastalarda görülmektedir, bu da genetik predispozisyonu akla desteklemektedir (17). Artritli hastalarla yapılan bir çalışmada migreni olmayan hastalarda analjezik aşırı kullanımına rağmen baş ağrısının fazla görülmediği saptanmıştır (31). Benzer bir şekilde postoperatif ülseratif kolitli hastalarla yapılan bir çalışmada sadece migreni

olan hastalarda İAKB gözlenmiştir (54). Bir diğer olasılık da seratonin dopamin transporter polimorfizminin İAKB'e yol açtığıdır ancak bu bilgi tartışmalıdır (59).

İAKB biodavranışsal bir bozukluk olabilir. Ağrının geleceği korkusu, anksiyete, ilaç alma obsesyonu ve psikolojik ilaç bağımlılığı gibi davranışsal sorunlar nedeniyle ilaç alımı sürdürülebilir (60). İAKB'nin farkında olmamak, sonuçlarını bilmemek de ağrı nedeniyle devamlı ilaç kullanımına sebep olabilir. Bir fonksiyonel MR (fMR) çalışmasında İAKB hastalarında; mezokortikal dopamin döngüsünde, özellikle ventromedial prefrontal korteks, substansiya nigra/ventral tegmental alanda disfonksiyon olduğu saptanmıştır. İlaç bağımlılığında olduğu gibi, ventral tegmental alan beynin ödül döngüsünde rol almaktadır (61).

İAKB'li hastalarda yapılan başka bir Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET) çalışmasında bilateral talamus, anterior singulat girus, insula/ventral striatum, sağ inferior pariyetal lob ve orbitofrontal korteks gibi ağrı süreciyle ilişkili yapılarda hipometabolizma gösterilmiştir. Aşırı kullanılan ilacın geri çekilmesi tedavisi sonrası orbitofrontal korteks hariç tüm yapılarda hipometabolizma düzelmiştir (62).

Migren patofizyolojisinde görülen kortikal yayılan depresyonun İAKB'de de olduğu görülmektedir. Nörofizyolojik çalışmalar İAKB'li hastalarda somatosensöriyel ve vizüel korteks nöronlarında eksitabilite olduğunu göstermektedir (63). Ratlarda kronik asetaminofen ya da ergo kullanımı kortikal yayılan depresyon sıklığını arttırmaktadır (64, 65).

İAKB'de de kortikal değişiklikler gösterilmiştir. Median sinir duysal uyarılmış potansiyeli kullanılarak yapılmış çalışmada İAKB'li hastalarda duysal korteksin sensitizasyonu gösterilmiştir. NSAİİ kullanan hastalarda bu etki daha fazladır (63).

Fonksiyonel MRG'de İAKB'li hastalarda primer somatosensöriyel korteks ve ağrı süreci ile ilişkili yapılarda düşük aktivite saptanmıştır (64). İlaç geri çekme tedavisinden 6 ay sonra görüntüleme değişiklikleri eskiye dönmüştür (66). Bu yüzden somatosensöriyel korteksin değişen aktivitesi ve kortikal yayılan depresyonun MOH'a neden olabileceği düşünülmektedir.

İlaç aşırı kullanım baş ağrısında rol alan diğer bir mekanizmanın trigeminovasküler sistemle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Birinci sıra nöron; trigeminal gangliyonu kapsar ve kraniyal damarlar, meninksler, perikardial kaslar gibi ağrıya duyarı yapıları innerve eder. Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) salıvererek kraniyel damarları genişletir, perivasküler nosiseptörlerin duyarlılığını artırır. Uyarı, daha sonra sırasıyla 2. ve 3. sıra nöronda trigeminoservikal kompleks ve talamus posteromedial nukleusta sinaps yaparak somatosensoriyel kortekse gider. Trigeminovasküler sistemin kronik aktivasyonu sırasıyla periferik ve santral sensitizasyonla sonuçlanarak, trigeminal gangliyon ve trigeminoservikal komplekste proteinlerin transkripsiyonuna sebep olur (64). Ayzenberg ve arkadaşlarının yaptığı elektrofizyolojik çalışmalarda, İAKB’de trigeminal nosisepsiyonun etkilendiği gösterilmiştir (67). İAKB trigeminovasküler sistemi de uyarır. Triptan aşırı kullanımı olan ratlarda yapılan bir çalışmada artmış CGRP seviyesi ve kutanöz allodini olduğunu göstermiştir (68). Kronik ergo ve asetaminofen alımı trigeminal nosisepsiyonu kolaylaştırabilir (64,65). Opioidler, glial hücrelerde CGRP’e cevap olarak sitokin salın ve proinflatuvar duruma sebep olan Toll-like reseptör 4’ü aktive eder (69). Bu yüzden İAKB trigeminal ağrı yolu aracılığıyla periferik ve santral sensitizasyonu uyarabilir (64).

Nörotransmitterler de İAKB’de rol alır. İAKB bir serotonin tükenme durumu olarak tanımlanmıştır (64). İAKB’li hastalarda serum trombosit serotonin düzeyleri daha düşüktür ve ilaç geri çekme tedavisi sonrası yükselir (70,71). Serotonin sistemi kortikal yayılan depresyon ve trigeminovasküler sistemle yakın ilişkilidir. Düşük serotonin düzeyine sahip hayvanlar kortikal yayılan depresyona ve trigeminal nosisepsiyonun göstergesi olan trigeminoservikal komplekste yüksek c-Fos ekspresyonu seviyeleri ve artmış CGRP düzeyine daha yatkındırlar (64). Düşük serotonin düzeyinin İAKB gelişimine katkısıyla ilgili bir diğer mekanizma, pronosiseptif 5-hidroksitriptamin (HT) 2a reseptörlerinin upregulasyonudur. Analjezik ve asetaminofen aşırı kullanımı sırasıyla 5-HT₂ ve 5-HT_{2a} reseptörlerini artırabilir (72-75). Uzun süreli triptan kullanan hayvanlarda periakvaduktal gri cevher ve lokus sereleusta serotonin reseptör ve taşıyıcısında değişiklikler olduğu görülmüştür (64). Serotonin anormallikleri dışında İAKB hastalarında kannabinoid

seviyeleri de düşüktür. Kannabinoidler trigeminovasküler sistemi inhibe ederek analjezik etkisi yaratır ve yokluğu İAKB patogenezine katkıda bulunabilir (64,75).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Kronik baş ağrısına yol açabilen bütün bozukluklar, İAKB'nin ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Günlük baş ağrısı yakınması ile başvuran hastalarda sekonder kronik günlük baş ağrısı düşündüren klinik özelliklerin ve belirtilerin mutlaka araştırılması gerekir. Hastaların özgeçmişlerinde ateş, kilo kaybı, mental durum değişikliği, gebelik veya lohusalık, antikoagülan kullanımı, uyku bozuklukları, travma, kanser öyküsü ve semptomatik baş ağrısı ilaçlarının aşırı kullanımı gibi özellikler sorgulanmalıdır. Baş ağrısı sıklığı ve şiddeti günler veya haftalar içinde giderek artan, nörolojik semptomlar, fokal veya lateralize edici nörolojik bulgular veya papil ödemi olan, valsalva manevrası (öksürme, hapşırma veya ıkınma) ile baş ağrısı şiddeti artan, ani başlangıçlı veya 50 yaşından sonra başlayan kronik baş ağrısı olan hastalarda ilk olarak sekonder baş ağrısı olasılığı düşünülmelidir (76).

Ayırıcı tanıda kronik migren, kronik GTBA, sürekli yarım baş ağrısı (SYB), yeni başlayan günlük süregen baş ağrısı (YGSB) ile venöz sinüs tıkanıklığı ve temporal arterit gibi diğer olasılıklar da düşünülmelidir (77).

Kronik migreni olan hastaların çoğu kadındır ve büyük çoğunluğunda ikinci veya üçüncü dekatta başlamış olan aurasız migren öyküsü vardır. Hastalar tipik olarak, migren atak sıklıklarının aylar veya yıllar içinde giderek artarken, fonofobi, fotofobi ve bulantı gibi eşlik eden semptomların sıklığının veya şiddetinin giderek azaldığını söylerler. Bu hastalar her gün veya gün aşırı olan, hem GTBA hem de migrene benzer özellikler taşıyan baş ağrılarından yakınırlar. ICDH-3 beta versiyona göre; kronik migren tanımı en az 3 ay boyunca, ayda 15 gün veya daha fazla baş ağrısı olan, ayda en az 8 migren atağı olan hastalar için kullanılmaktadır. Bu hastalarda ilaç aşırı kullanımı da olması durumunda kronik migren ve İAKB tanıları birlikte kodlanmaktadır (10).

Kronik GTBA'da, epizodik olan formdan farklı olarak, baş ağrısı her gün ya da gün aşırı tekrarlar veya devamlı olabilir. Tabloya hafif bulantı eşlik edebilir, ancak orta şiddette veya şiddetli bulantı olmaz. Ağrı genellikle bilateraldir, hafif veya orta şiddettedir ve başın tepesine, arka tarafına ve/veya enseye yerleşmiştir. Kronik GTBA'ya epizodik migren atakları eşlik edebilir. Epizodik GTBA zamanla kronik forma dönüşebilir. Bu hastalarda kronik migren hastalarında olduğu gibi semptomatik ilaç aşırı kullanımının mutlaka sorgulanması gerekir. ICDH-3 beta versiyona göre, kronik GTBA tanısı için en az 3 aylık bir sürede, ayda 15 gün veya daha sık (yılda 180 gün veya daha fazla) baş ağrısının olması gereklidir (10).

YGSB, ani başlayan ve yatışmayan baş ağrısının gelişimidir. Ağrının başlangıcının tarih olarak hatırlanması tipiktir. Subaraknoid kanama, menenjit, apse, BOS basınç değişikliklerine sekonder olabileceği gibi, bazen primer olarak da görülür. YGSB baş ağrısına genellikle postviral sendrom neden olur ve kronik migrene göre daha genç hastalarda görülür. Gelişimi 3 günden kısa sürer. YGSB, migren benzeri veya gerilim tipi baş ağrılarında olduğu gibi özelliksiz olabilir. Baş ağrısının şiddeti hafif-orta düzeydedir. Erkeklerin % 70, kadınların % 90'ında yaşamın belli dönemlerinde GTBA bulunması nedeniyle, öyküde baş ağrısı bulunmamasına dayalı YGSB sınıflandırması yapmak zordur. Bu tabloya ilaç aşırı kullanımı eşlik edebilir. Düşük BOS basıncı nedeniyle oluşmuşsa tedavisi güçtür. YGSB, kronik baş ağrılarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur (78).

SYB, tek taraflı ve başın hep aynı tarafında yerleşen kronik bir baş ağrısıdır (79, 80). Genellikle orta şiddette olmakla birlikte, zaman zaman şiddetlenmeler gösterebilir, ancak hiçbir zaman tamamen geçmez (81). İndometasine yanıt vermesi önemli bir özelliğidir. Tabloya idiyopatik saplanma baş ağrısı eşlik edebilir. Ağrının şiddetlendiği dönemlerde ağrı ile aynı tarafta pitoz, miyozis, gözde yaşarma veya terleme gibi otonomik belirtiler eşlik eder. Servikojenik baş ağrısından farklı olarak boyun hareketleriyle tetiklenmez, ancak boyunda duyarlı noktalar bulunabilir. Fonofobi, fotofobi veya bulantı eşlik edebilir. İndometasin yanıtı geçici olan veya hiç yanıt vermeyen hastalarda tanıyı gözden geçirmek gerekir.

2.1.8. Tedavi

İAKB tedavisi hasta eğitimi ile başlar. Çalışmalar İAKB'nin azaltılmasında hasta eğitiminin yararlı olduğunu göstermiştir (82). Psikiyatrik bozuklukların eşlik etmediği, opioid kullanımının olmadığı daha kolay İAKB vakalarında hastaya hekim tarafından verilen güçlü mesaj, ayaktan detoksifikasyon programında etkili bulunmuştur (83). Hastanın ailesiyle yakın ilişki kurmak da önemlidir (84).

İkinci aşama hastanın ayaktan mı yoksa yatarak mı tedavi edileceğine karar vermektir. Sarper ve Lake, bu hastalar için bir sınıflama sistemi tasarlamışlardır. Hastalar 2 sınıfa ayrılmış. Tip 1 İAKB terimi; davranışsal sorunları olmayan, opioid ve barbitürat kullanmayan basit olgular, tip 2 İAKB terimi; davranışsal sorunları olan ya da opioid/barbitürat kullanan kompleks olgular için kullanılmıştır (84, 85). Tip 1 İAKB ayaktan takip edilebilir, tip 2 İAKB ise çekilme semptomları, ağrı yakınmasının fazlalığı, uyku ve duyu durum sorunları nedeniyle yatarak tedavi edilmesi gerekli olgular olarak değerlendirilmiştir (84).

Bazı İAKB hastaları multidisipliner programlarla izlenmelidir. Bu programlarda nörolog, ağrı uzmanı, birinci basamak hekimi, psikolog, hemşire ve fizyoterapist yer alır. Opioid, barbitürat ve benzodiazepin kullanan hastalar yakından izlenmelidir ve tedavi süreci özel bir ilgi gerektirir (55). Araştırmalar İAKB'ye multidisipliner yaklaşımın etkili olduğunu göstermektedir. Tip 2 İAKB hastaları gibi relaps açısından yüksek riskli hastalarda multidisipliner yaklaşımda bulunmak gereklidir (17, 55).

Öncelikle hastaların hangi gruba dahil olduğu belirlenmelidir. Daha aşırı kullanılan ilaç kesilmelidir. The European Federation of Neurological Societies (EFNS) 2011 klavuzu İAKB'nin en iyi tedavisinin geri çekme tedavisi olduğunu belirtmiştir (86, 87). Şu ana kadar ani geri çekme ya da kademeli geri çekme tedavisi arasındaki farklılıklar ile ilgili çalışma yapılmamış olsa ani geri çekme tedavisinin daha hızlı sonuç vereceği konusunda fikir birliği mevcuttur (86). Opioid, barbitürat ve benzodiazepinler için kademeli geri çekme tedavisi, çekilme semptomlarını önlemek için daha güvenli bir yaklaşım olabilir (86). İlacın kesilmesi sonrası baş ağrısının kötüleşmesi, anksiyete, yorgunluk, sinirlilik, uykusuzluk, taşikardi, hipotansiyon, kusma ve bulantı gibi bazı çekilme semptomları görülebilir. Bu

semptomlar genellikle 2-10 gün sürmektedir ancak 4 haftaya kadar devam edebilir (86). Nadiren nöbetler ve halusinasyonlar da görülebilmektedir (Katzavara 2013,17).

İAKB tedavisinin sonuçları izleyen hekimin pratisyen hekim ya da nörolog olmasına göre değişmemektedir. Bu nedenle hasta, aile hekimi tarafından izlenebilir (88).

Gerekli olduğu durumlarda kurtarma tedavileriyle çekilme semptomları azaltılmalıdır. Kurtarma tedavisinde İAKB'ye neden olan ilaçlar kullanılmamalıdır (84). Birçok ilaç köprü tedavisi olarak küçük çalışmalarda denenmiştir. Pascual ve arkadaşları uzun etkili bir NSAİİ olan naproksenin İAKB hastalarında kurtarma tedavisi olarak verilmesinin yararlı olabileceğinden bahsetmişlerdir (89). İAKB'de indometazin ve ketorolak gibi diğer NSAİİ'ler de kullanılabilir (84). Çalışmalarda, uzun etkili NSAİİ'lere ek olarak tizanidin kullanılmasının da yararlı olduğu gösterilmiştir (90). Başlangıçta umut vaad edici görünse de son kanıtlar, steroid tedavisinin belirgin etkisinin olmadığını göstermektedir. Bir çalışmada prednizon kullanan hastalarda baş ağrısı süresinin azalmadığı ancak kurtarma tedavisine duyulan ihtiyacın azaldığı saptanmıştır (91). Bir başka çalışmada steroid kullanan ve kullanmayan hastalar arasında farklılık saptanmamışken, üçüncü bir küçük çalışmada orta-şiddetli baş ağrısı sayısında azalma saptanmıştır (92, 93). Antiemetikler de İAKB tedavisinde kullanılırlar. Proklorperazin bir çalışmada etkili bulunmuştur (94). Difenhidramin ve klorpromazin, prometazin ve metoklopramid gibi diğer nöroleptikler de kullanılmıştır (84).

Daha kompleks olgularda infuzyon tedavisi de gerekli olabilmektedir (Saper 2013, 84). Sık kullanılan bir ilaç da dihidroergotamindir (DHE). Bu tedavi rejimi Raskin tarafından çalışılmış ve Raskin protokolü olarak adlandırılmaktadır. Raskin'in çalışmasında, 36'sı İAKB'li olan 55 hastaya 8 saatte bir, intravenöz DHE ve metoklopramid verilmiş. 38'i İAKB'li olan ve diazem tedavisi alan, 54 diğer hasta ile karşılaştırılmış. DHE ile tedavi edilen hastalardan 49'unun 48 saat içinde baş ağrısı düzelmiş ve faydanın 39 hastada 6 ay boyunca sürdüğü bildirilmiştir (95). Diazepam grubunda sadece 7 hastada 3-6 gün ağrısızlık sağlandığı gözlenmiştir. Bu yüzden DHE, İAKB tedavisinin detoksifikasyon fazında yararlıdır. Ancak vasküler hastalıkları olan hastalarda kullanılamamaktadır (55). DHE kullanılmayan

hastalarda lidokain infüzyonları faydalı olabilmektedir. Narkotik analjezikler dahil analjezik aşırı kullanım öyküsü olan hastalarla yapılan retrospektif bir çalışmada lidokain infüzyonuyla İAKB'li hastaların %90'ında ağrılarda düzelme, %97'sinde aşırı kullanılan ilacın bırakıldığı, %70'inde faydanın 6 ay boyunca sürdüğü gösterilmiştir (96). DHE etkisiz ise kullanılabilir bir diğer ilaç da valproattır. Kontrol grubu olmayan küçük bir çalışmada, valproat tedavisiyle İAKB hastalarının %80'inin baş ağrısının düzeldiği ve valproatın hastalar tarafından iyi tolere edildiği bildirilmiştir (97). İntravenöz NSAİİ, antiemetikler, hidrasyon ve magnezyum da İAKB tedavisinde faydalı olabilmektedir (84,98). Opioid, barbitürat ve trankilizan aşırı kullanımı olan hastalara detoksifikasyon sürecinde, geçiş döneminde uzun etkili opioid, barbitürat, ve trankilizan verilmesi gerekebilir (99).

İAKB tedavisine başlarken koruyucu tedaviler de başlanmalıdır (84). Tedavi seçimi, daha önceden kullanılan ilaçlara, hastanın tercihinine, primer baş ağrısı tipine, komorbiditelere, yan etkilere bağlı olarak yapılmalıdır (86). Migren koruyucu tedavisi için beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, trisiklik antidepressanlar ve antikongulzanlar uygun olabilir. Düşük dozla başlanıp zamanla titre edilmelidirler (84). Çalışmalarda, İAKB hastalarında topiramatin yararlı etkileri olduğu saptanmıştır (11). Topiramatin; İAKB'li olsun ya da olmasın kronik migren hastalarında bir ayda ortalama migren ataklı gün sayısını 15.5' dan 12' e azaltmaktadır (84). Bu yüzden topiramatin etkisi ılımlı ancak belirgindir (100). Kronik migren için botulinum toksin A ile PREEMPT 1 ve 2 çalışmaları yapılmıştır, bu çalışmalarda hastaların çoğu aynı zamanda İAKB'lidir (101,102). Primer sonlanım noktasında İAKB'li alt grupta baş ağrılı günlerde azalma bildirilmiştir. Botulinum toksin A ile baş ağrısı sıklığı ve şiddeti de azalmıştır (103). Bu çalışmalara narkotik aşırı kullanımı olan hastalar dahil edilmemiştir (101).

COMOESTAS grubu detoksifikasyon ve profilaksi uygulanan İAKB' li hastaların dizabilitesinde, depresyon ve anksiyetesinde azalma olduğu göstermişlerdir (104). Güncel, kanıtlara dayalı bir tedavi protokolü uygulamışlar ve etkinliğini değerlendirmişlerdir (Tablo 2) (99). Bu protokol Avrupa ve Latin Amerika'da 379 İAKB'li hastaya uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda, hastaların üçte ikisi ilaç kullanımını bırakmış, %46.5'inde daha önceki epizodik baş ağrısında

dönüşüm gözlenmiştir. Hem ayaktan hem yatarak uygulanan detoksifikasyon programı etkili olmuş, tedaviyi yarım bırakan hasta oranı ayaktan izlemde daha yüksek olarak saptanmıştır (99).

İAKB’de relapstan korunma ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Detoksifikasyon stratejileri ve koruyucu tedavi, prognoz ve relapsları etkilemiyor gibi görünmektedir, Eğitimin bir devamı olarak; devamlı destek, baş ağrısı günlüğüyle izlem, davranışsal tedaviler önemlidir (99).

Tablo 6: İAKB için tedavi protokolü (99).

<p>Ağrı günlüğü kullanmak</p> <p>1—Aşırı kullanılan ilacın kesilmesi (ilk gün)</p> <p>2A—Detoksifikasyon ve kurtarma tedavisi (1-7.günler)</p> <ul style="list-style-type: none">• Metoklopramid gibi antiemetikler 10mg intramüsküler (İM) ya da per oral (PO) (klorpromazin, proklorperazin, domperidon, levopromazin)• Analjezikler: Asetaminofen 1000 mg PO, PR ya da IV <p>Naproksen 500 mg PO</p> <p>İlk hafta içinde maksimum 3 gün kullan. Hasta daha önce aşırı kullanımda bulunduğu ilaçla aynı sınıfta ilacı kurtarma tedavisi olarak kullanmamalı.</p> <p>2B—Koruyucu tedavi (1-7. günler), isteğe bağlı</p> <p>Yan etkiler, komorbid durumlar, daha önceki tedavi deneyimi gibi durumlar göz önünde bulundurarak ilk sıra ilaçlardan biri seçilir.</p> <ul style="list-style-type: none">• Beta-blokerler—propranolol 80–240 mg/gün, atenolol 75–200 mg/gün, metoprolol 100–200 mg/gün• Valproik asit 500–1500 mg/gün• Topiramet 50–200 mg/gün• Flunarazin 5–10 mg/gün• Amitriptilin 20–100 mg/gün• Kandesartan 8–16 mg/gün
--

3—Baş ağrısı semptomatik tedavisi(8. gün ve sonrası)

Baş ağrısı ilaçlarını haftada maksimum 2 gün kullan. Daha önce aşırı kullanımda bulunduğu ilaçla aynı sınıf ilaç kullanılmamalı.

Seçim hastanın tıbbi öyküsü, baş ağrısı karakteri ve önceki tedavi deneyimi göz önünde bulundurularak yapılmalı.

2.1.9. Prognoz

İAKB tedavisinin uzun dönem sonuçlarıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Tedavi başarısı, baş ağrısının olmaması ya da baş ağrılı gün sayısında %50'den fazla azalma olması olarak tanımlanmıştır. Geri çekme tedavisine 1-6. aylar arası yanıt oranı %72.4 olarak hesaplanmıştır. Farklı 3 çalışmada 9-35. aylarda hastalar gözlenmiş, tedavi başarı oranı sırasıyla % 60, % 70, % 73 olarak saptanmıştır (105-107). Uzun dönem izlem çalışmalarında relaps riski %40-60 olarak saptanmıştır (108-112). Başarılı bir geri çekme tedavisi sonrası relaps göstergelerini saptamak güçtür. Primer baş ağrısının tipi ve düzenli alınan ilacın kullanım süresinin önemli olduğu düşünülmektedir. Gerilim tipi baş ağrısı ya da migren ve gerilim tipi baş ağrısının birlikte görüldüğü hastalarda relaps riski yüksektir. Triptan aşırı kullanımı olan hastalarda diğer ilaçlarla kıyaslandığında relaps riski daha düşüktür (17).

İAKB'nin önlenmesinde en önemli yaklaşım hastanın iyi bir şekilde bilgilendirilmesidir. Migren ve GTBA'nın birlikte görüldüğü miks tip baş ağrıları olan hastalar, antimigren ilaçlarının sadece migren atağı esnasında kullanılması konusunda uyarılmalıdır. Bağımlılığın önlenmesinde ergotamin dozlarının günlük (4 mg), haftalık (haftada en fazla 2 kez), aylık (20 mg'ı geçmemeli) kullanımının sınırlandırılması faydalıdır. Aynı şekilde triptanların kullanımı da atakla sınırlandırılıp, ayda 10 dozu geçmemelidir. Barbitürat, kafein, kodein içeren ilaçlar ya da trankilizanlar ve miks analjezikler gibi migren ilaçlarından kaçınılmalıdır. Uygun hastada uygulanan erken migren profilaksisi, medikal ve davranışsal tedaviler İAKB'nin önlenmesinde faydalı olmaktadır (17).

2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

2.2.1. Voksel Bazlı Morfometri

VBM istatistiksel parametrik haritalama yöntemini kullanarak beyin anatomisindeki fokal değişiklikleri saptamayı sağlayan bir nörogörüntüleme analizi tekniğidir. Geleneksel morfometri; ilgi alanı analiziyle (region of interest, ROI), tüm beyin ya da beyin bölümlerinin hacimlerini, tarayarak ve çevreleyerek hesaplar. Belirli alandaki hacimleri ölçer. Bu yöntem zaman alıcıdır ve daha geniş alanların hesaplanmasını sağlar. Hacimdeki küçük farklılıklar gözden kaçabilir.

VBM tüm beyinleri bir şablona oturtur ve insan beyinleri arasındaki büyük anatomik farklılıkları ortadan kaldırır. Her beyni aynı koordinatlara çeker. Deformasyon hesaba katılır. Beyin görüntüleri; her bir vokselin kendisi ve yanındaki ortalamasını yansıtması amacıyla yumuşatılır. Sonuç olarak beyinler arası görüntü hacmi voksel bazında karşılaştırılır.

Öte yandan VBM; beyin yapılarının yanlış hizalanması, doku tiplerinin yanlış sınıflandırılması, kortikal kalınlık ve katlantı paternlerindeki farklılıklar gibi artefaktlara da duyarlıdır (113). Tüm bunlar doğru volumetrik etki sensitivitesinde azalma, yanlış pozitiflik oranının artışı gibi durumlara yol açarak istatistiksel analizde kafa karışıklığına yol açabilmektedir. Serebral korteks için VBM ile saptanan hacim değişikliklerinin, kortikal kalınlıktan çok korteksin yüzey alanındaki farklılıkları yansıttığı gösterilmiştir (114, 115).

VBM ile yapılan ve dikkat çeken ilk çalışma, Londra'daki taksi şoförlerinin hipokampusünün incelenmesidir. VBM analizinde, taksi şoförlerinin posterior hipokampusünün arka parçasının anterior hipokampusüne ve kontrol grubuna göre daha geniş olduğu saptanmıştır. Bu sonuç; taksi şoförlerinin görsel uzamsal becerilerinin gelişmiş olması nedeniyle, hipokampusün görsel uzamsal becerilerle ilgili fonksiyonuna bağlanmıştır (116).

Başka bir VBM çalışması 465 normal erişkinle yapılmıştır. Yaşlanmanın gri cevher, beyaz cevher ve beyin omurilik sıvısı üzerine etkisi araştırılmıştır. Yaşla

birlikte özellikle erkeklerde, global gri cevherde lineer bir azalma olduğu gösterilmiştir (117).

2.2.2. Tract Based Spatial Statistics

DTG niceliksel olarak dokudaki su difüzyonunu saptamaya yarayan bir MR görüntüleme tekniğidir. Yolak bilgisini ve mikro düzeydeki yapısal değişiklikleri non-invaziv olarak sağlamasından dolayı avantajlı bir modalitedir.

Manyetik rezonans difüzyon görüntüleme suyun beyaz cevherdeki anizotropik difüzyonunu ölçerek beyindeki anatomik bağlantı yolakları hakkında bilgi edinmemizi sağlar. Yolak yönünü ölçmeye yarayan en önemli difüzyon datası fraksiyonel anizotropidir (FA). FA; beyin gelişimi, dejenerasyonu ve hastalıklarını incelemek amacıyla voksel bazlı istatistiksel analizlerde kullanılmaya başlanmıştır.

Suyun beyin dokuları arasında difüzyonu lokal doku mikro yapısından etkilenmektedir. Örneğin su, beyaz cevher lif demeti uzun eksenine paralel yönde hızlı difüzyon gösterirken dik yönde daha yavaş – kısıtlı difüzyon gösterir. Manyetik rezonans DTG, suyun difüzyon özelliğine duyarlıdır ve beyaz cevher yolakları gibi beyin dokularının özelliklerini araştırmak amacıyla geliştirilmiştir.

Difüzyonel anizotropi; FA'nın ölçülmesi yoluyla difüzyon yönü çeşitliliğini tanımlamaktadır. FA, 0 ile 1 arasında bir değere sahiptir. En yüksek değer olan 1, difüzyonun yalnızca bir yöne doğru olduğunu, en düşük değer olan 0 ise difüzyonun her yöne doğru eşit olduğunu gösterir. Ana beyaz cevher yolaklarında 1'e yakın değerler, gri cevherde ve beyin omurilik sıvısında ise sıfıra yakın değerler ölçülür. Yolak bütünlüğü için bir marker olarak FA kullanışlı bir niceliktir.

TBSS metodu kullanıcıdan bağımsız otomatik bir yöntem olup, birden fazla çoklu denekten alınan FA imgelerini sıralayıp, DTG verilerinin grup karşılaştırmalarının gerçekleştirilebilmesini sağlamaktadır. TBSS yöntemi kullanılarak, FA dışındaki DTG parametrelerinin karşılaştırılmasının gerçekleştirilmesi de mümkündür. Difüzyon görüntüleme ile beyaz cevher anizotropik difüzyonunun non-invaziv olarak saptanabilmesi sayesinde, beyindeki anatomik bağlantısallık hakkında bilgi elde edilebilmektedir. DTG literatüründe kabul görmüş karakteristik bir parametre olarak FA, yolak yön yapısının ne kadar

güçlü ve baskın olduğu hakkında bilgi aktarır. Voksel bazlı istatistik çalışmalarında, FA imgeleri kullanılmaya başlanmıştır. Dejenerasyon, gelişim ve hastalığa dayanan beyin doku değişimleri bu yolla tespit edilebilmektedir. Çoklu deneklerde, FA imgelerinin incelenmesi için TBSS yöntemi bağımsız yolak gösterimi imkanı sunmaktadır. TBSS yöntemi ile ortalama FA iskeleti hesaplanıp, imgelerin karşılaştırılma seçiminden bağımsız olarak yolak gösterimi gerçekleştirilmektedir (118).

FA değerlerinin hesaplanması bize beyaz cevher hasarının doğası hakkında tam olarak bilgi vermemektedir. FA değerlerinin hesaplanmasında kullanılan aksiyel difüzyivite (AD) ve radyal difüzyivite (RD) hesaplanması da gerekmektedir. AD değerlerindeki azalış bize aksonal dejenerasyonu düşündürürken, RD değerlerindeki yükselme bize myelin kılıf hasarını düşündürmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2014- Haziran 2016 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi (İKÇÜ) Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi radyoloji ve nöroloji kliniklerinde yapıldı. İKÇÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.07.2014 tarihinde etik kurulu onayı alındı. (Karar no: 111). Çalışma Bütçesi İKÇÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından karşılandı. Çalışmaya, nöroloji polikliniğine başvuran ve Uluslararası Baş Ağrısı Derneği 2013 ICHD beta versiyon kriterlerine göre İAKB tanısı alan, 20-60 yaş arası 35 hasta ile; yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve sigara kullanımı açısından eşleştirilen sağlıklı kontroller olmak üzere 2 grup alındı. Hasta grubundan 3 hasta izlemi bıraktığından ve 5 hasta da teknik sorunlar nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak çalışmaya 27 hasta, 27 sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm katılımcılara çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verildi, kişisel bilgilerin gizli kalacağı belirtildi ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı.

Hasta grubuna tedavi öncesi konvansiyonel MRG ve DTG yapıldı. İlk görüntüleme sonrası aşırı kullanılan ilacın kesilmesi tedavisine başlandı. Primer baş ağrısı tipi, komorbid durumlar ve tolerabilitelerine tüm hastalara profilaksi tedavisi uygulandı. Hastalar 6 ay boyunca 1. 3. ve 6. aylarda olmak üzere poliklinik kontrollerinde baş ağrısı günlükleriyle değerlendirildi. Tüm hastalar baş ağrısı günlüğü tuttu. Baş ağrısı günlüğüne ağrı sıklığı, ağrı süresi, şiddeti, karakteri, ağrı ile ilişkili faktörler ve ağrı için alınan analjezik sıklığı ve dozları kaydedildi. Tedavi yanıtı; ağrı sıklık ve şiddetinde %50'den fazla azalma olanlarda tam olarak, ağrı sıklık ve şiddetinde %50'den az soranda azalma olanlarda kısmi olarak değerlendirildi. Kontrol grubuna konvansiyonel MRG ve DTG yapıldı. Tüm katılımcılar için konvansiyonel MRG ve DTG ile elde edilen veriler TBSS ve VBM yöntemleri kullanılarak incelendi. Yapılan görüntülemeler; tedavi öncesi hasta grubu ve tedavi sonrası hasta grubu arasında, tedavi öncesi hasta grubu ve kontrol grubu arasında, tedavi sonrası hasta grubu ve kontrol grubu arasında olmak üzere karşılaştırıldı.

Çalışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Bilimsel

Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından tez projesi olarak onaylanarak gerekli finansal bütçe sağlandı.

Gruplara göre dâhil edilme ve dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

- ✓ Hastanemiz nöroloji polikliniğine başvurusu olması
- ✓ Çalışmaya katılmaya gönüllü, takip ve tedaviye uyumlu olması
- ✓ 20-60 yaş arasında olması
- ✓ Uluslararası Baş Ağrısı Derneği 2013 ICDH-3 beta versiyon kriterlerine göre İAKB tanısı alması

Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri:

- ✓ 20 yaşından küçük olması
- ✓ 60 yaşından büyük olması
- ✓ Beyin MR incelemesinde patolojik ya da olağan dışı bulgu saptanması
- ✓ Çalışmayı kabul etmemiş olması
- ✓ Gebelik veya laktasyon durumunun olması

Normal Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

- ✓ 20-60 yaş arasında olması
- ✓ Primer baş ağrısı tanısı olmayan sağlıklı birey olması
- ✓ Beyin MR incelemesinde patolojik ya da olağan dışı bulgu saptanmaması
- ✓ Çalışmaya katılım için gönüllü olması

Normal Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri:

- ✓ 20 yaşından küçük olmak
- ✓ 60 yaşından büyük olmak
- ✓ Beyin MR incelemesinde patolojik ya da olağan dışı bulgu saptanması
- ✓ Çalışmayı kabul etmemiş olması

3.1. Beyin Görüntüleme

Tüm katılımcılar için GE Optima 360 1.5 Tesla MR cihazı (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) ve 16 kanallı kafa sargısı kullanılarak aşağıdaki sekanslar alınmıştır:

- 1) Aksiyal 3D GRE T1 (BRAVO)
- 2) DTG 2 mm kesit kalınlığı ve 40 yön
- 3) Aksiyal FSE PD/T2
- 4) Aksiyal SE T1

Aksiyal FSE PD/T2 ve Aksiyal SE T1 sekansları, katılımcılar için dahil edilme kriterlerinin saptanması ve beyinde yapısal lezyon olasılığının araştırılması için kullanıldı.

3.1.1. Voksel Bazlı Morfometri

3.1.1.1. Görüntülerin Elde Edilmesi

VBM analizi için yüksek rezolusyonlu T1 yapısal görüntüler elde etmek amacıyla aksiyal 3D GRE T1 (BRAVO) sekansı kullanıldı. Bu sekansda voksel boyutu 1mm x 1mm x 1mm olarak ayarlandı ve izotropik vokseller elde edildi. Görüntülerin elde edilmesi sırasında kullanılan parametreler ise şöyledir: TR = 10.7 ms, TE = 4.3 ms, matrix = 256 x 256, kesit sayısı = 176, FOV = 256 x 256 mm², NEX=1, kesit kalınlığı = 1 mm.

3.1.1.2. Görüntülerin İşlenmesi

Görüntülerin işlenmesi için SPM8 (Statistical Parametric Mapping) yazılımı (Welcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK-www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) ve VBM8 Toolbox (<http://www.neuro.uni-jena.de/vbm/>) adlı araç kutusu kullanıldı. Ön işlemeden önce tüm görüntüler görüntü artefaktları ve yapısal anomaliler açısından incelendi. Daha sonra tüm görüntülerin MNI (Montreal Neurological Institute) koordinatları $x = 0$, $y = 0$, $z = 0$ olacak şekilde anterior kommissüre elle ayarlandı. Daha sonra VBM Toolbox'ın önceden ayarlanmış parametreleriyle görüntüler standart MNI-uzayına, yüksek boyutlu DARTEL

normalizasyon kullanılarak registre edildi (119). Analizlerde kullanılmak üzere gri madde, beyaz cevher ve beyin omurilik sıvısı olarak segmente edilen görüntüler modüle edildi. Daha sonra sapmış veriler olup olmadığı örneklem homojenitesiyle kontrol edildi. Sapmış data olmaması üzerine modüle edilmiş görüntüler FWHM 8 mm Gaussian kernel ile uzaysal olarak düzleştirildi.

3.1.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme

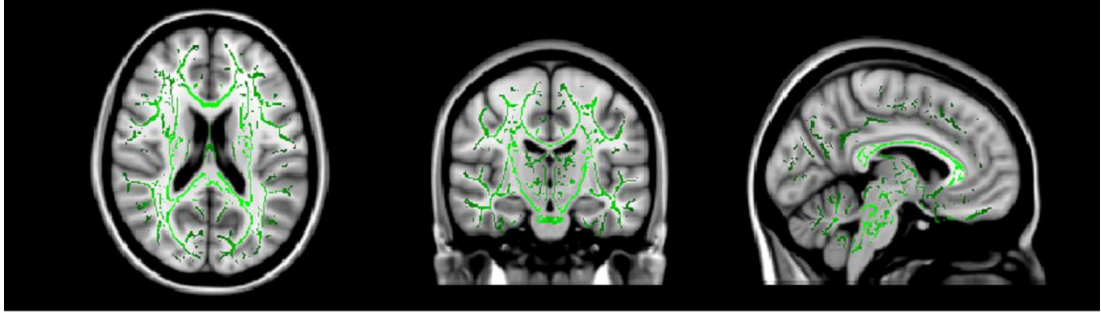
3.1.2.1. Görüntülerin Elde Edilmesi

Single shot eko planar yöntem ile difüzyon tensor görüntüler elde edildi. $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ olan difüzyona hassaslaştıran gradyanlar 40 yönde çalıştırıldı. İnceleme parametreleri şöyledir: TR = 17000 ms, TE = minimum, matrix = 128x128, FOV = 256x256 mm², kesit kalınlığı 2 mm, kesit sayısı 73, NEX = 2. Voksel boyutları 2mm x 2mm x 2 mm idi.

3.1.2.2. Görüntülerin İşlenmesi

DTG verileri FSL (FMRIB's Software Library) program paketinin bir parçası olan “FMRIB’s (Oxford Centre for Functional MRI of the Brain) Diffusion Toolbox” yazılımı ile analiz edildi (120). Hareket artefaktının düzeltilmesi için “FSL EDDY CORRECT” kullanıldı. FSL “Brain Extraction Tool” (121) kullanılarak difüzyon ağırlıklı olmayan görüntünün maskesi oluşturulup daha sonra FSL DTIFIT kullanılarak tüm beyin için FA, AD ve RD haritaları çıkartılarak TBSS analizinde kullanıldı. Voksel karşılaştırmalı istatistik analizler için TBSS yöntemi kullanıldı. Kişilerin FA verileri doğrusal olmayan regresyon algoritması kullanılarak (FSL FNIRT) MNI kalıbının içindeki 1x1x1 mm³ FA şablonuna normalize edildi ve her katılımcının uzaysal olarak normalize edilmiş görüntülerinden ortalama FA görüntüleri elde edilip, tüm katılımcılarda ortak olan yolakların iskeleti çıkarıldı. Daha sonra ortalama FA iskeletindeki FA eşik seviyesi, katılımcılar arasında anlamlı değişkenlik gösteren periferik yolakların ve gri cevhere ait voksellerin dışlanması amacıyla 0.2'nin üstüne yükseltildi ve her katılımcının FA görüntüleri ortalama FA iskeleti üzerine yansıtıldı (Bkz. Şekil 1). Ayrıca her katılımcı için AD ve RD

hesaplandı ve tüm hastaların difüzyon verileri (sırasıyla AD ve RD) standart şablona kaydedilerek, MNI şablonuna uyarlandı.



Şekil 1: Hasta ve kontrol grubunun ortalama FA iskeleti

3.2. İstatistiksel İşlemler

Tüm istatistiksel değerlendirmeler “SPSS for Windows 16.0” paket programı kullanılarak yapıldı. Yapılan tüm istatistiksel analizler için anlamlılık düzeyi “ $p < 0.05$ ” olarak kabul edildi. İki grup arasında yaş ve eğitim yılının karşılaştırılması için Student t-test ve cinsiyet karşılaştırılması için ise ki-kare testi kullanıldı.

DTG'den elde edilen FA, AD, RD değerlerinin ve T1 yapısal görüntülerden elde edilen hacimsel değerlerin karşılaştırılması için FSL-Randomize programı kullanılmıştır.

İstatistiksel karşılaştırmalar;

- 1- Tedavi öncesi hasta grubu ve tedavi sonrası hasta grubu arasında
- 2- Tedavi öncesi hasta grubu ve kontrol grubu arasında
- 3- Tedavi sonrası hasta grubu ve kontrol grubu arasında yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Uluslararası Baş Ağrısı Derneği 2013 ICHD beta versiyon kriterlerine göre İAKBA tanısı alan, yaşları 20 ve 60 arası değişen, dahil edilme kriterlerine uygun 27 hasta alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubu için kriterlere uygun 27 sağlıklı kontrol alınmıştır. Çalışmaya dahil olan tüm hastalar tedaviye uyumlu ve tedavi yanıtı tamdı.

4.1. Katılımcıların Sosyo-demografik Özellikleri

Hastaların ve sağlıklı kontrollerin sosyo-demografik verileri Tablo 7’de sunulmuştur. Hastalarda ve sağlıklı kontrollerde yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve sigara içme durumu eşleştirilmiştir. Gruplar arasında bu özellikler bakımından anlamlı fark saptanmamıştır.

Hasta ve kontrol grubunun değerlendirilmesi sonucunda hasta grubunun yaş ortalaması 35.9 ± 11.0 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 37.3 ± 7.9 yıl olarak saptanmış olup aradaki fark anlamlı değildir ($p = 0.583$).

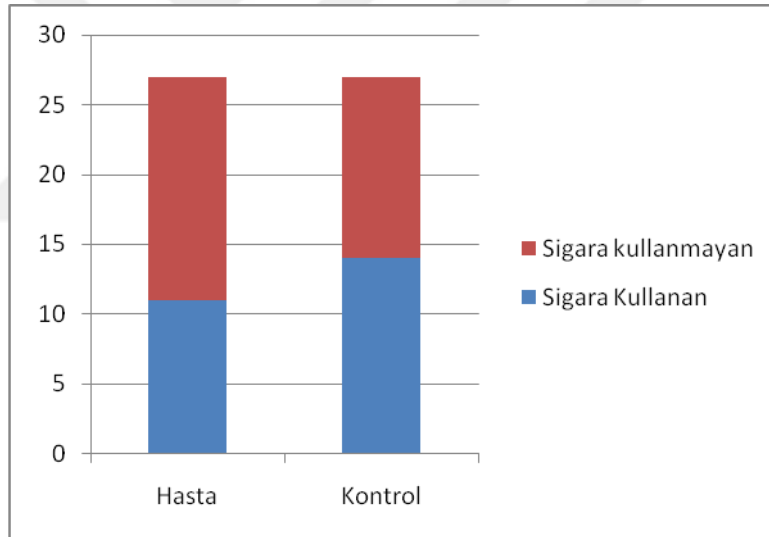
Cinsiyet durumu açısından bakıldığında hasta grubunun %77.8’ inin (21/27) kadın olduğu, %22.2’sinin (6/27) ise erkek olduğu görülmüştür. Kontrol grubundaki katılımcıların ise %82’sinin (22/27) kadın %18’sinin (5/27) erkek olduğu belirlenmiş olup aralarındaki fark anlamlı değildir ($p = 0.735$).

Hasta grubunun ortalama eğitim süresi 7.8 ± 4.3 , kontrol grubunun ortalama eğitim süresi 7.7 ± 2.8 yıl olarak saptanmış olup aradaki fark anlamlı değildir ($p = 0.881$).

Sigara kullanımları açısından da eşleştirilmiş olan iki gruptan hasta grubunda sigara içenler %41 (11/27), içmeyenler %59 (16/27) iken; kontrol grubunda sigara içenler % 52(14/27), içmeyenler %48 (13/27) olarak bulunmuş olup aradaki fark anlamlı değildir ($p = 0,413$) (Bkz. Grafik 1).

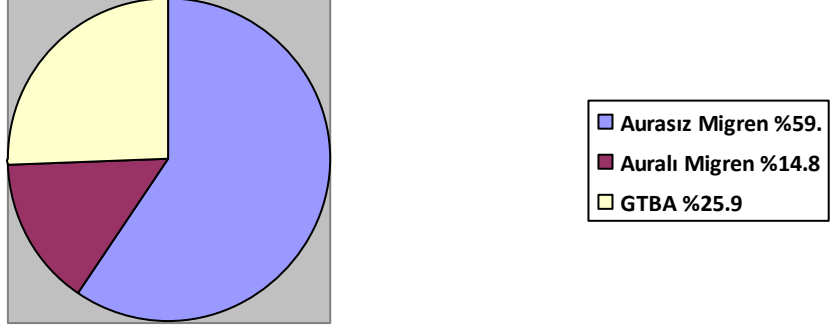
Tablo7: Hasta ve kontrol grubunun sosyo-demografik verileri

	Hasta	Sağlıklı Kontrol	İstatistik
Yaş (ort., SD)	35.9±11.0	37.3±7.9	t = 0.553 p= 0.583
Eğitim Yılı (ort., SD)	7.8± 4.3	7.7± 2.8	t = 0.150 p = 0.881
Cinsiyet	%77.8 kadın %22.2 erkek	%82 kadın %18 erkek	$\chi^2=0.114$ p=0.735
Sigara: içiyor/içmiyor	%41 içiyor % 59 içmiyor	%52 içiyor %48 içmiyor	$\chi^2=0.670$ p=0.413



Grafik 1: Hasta ve Kontrol Grubunun Sigara Kullanım Oranları

Hasta grubunun primer baş ağrısı tipine bakıldığında; aurasız migren %59.3 (16/27), auralı migren %14.8 (4/27), GTBA %25.9 (7/27) oranında saptandı (Grafik2).



Grafik 2: Hasta grubunda primer baş ağrısı tipi oranları

Hasta grubunda % 96.3 (26/27) oranında basit analjezik, %3.7 (1/27) oranında kombine analjezik aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı mevcuttu.

Hasta grubunda tüm hastalar izlem ve tedaviye uyumluymdu ve tüm hastaların tedavi yanıtı tam olarak saptandı.

4.2. Yapısal Görüntülerin Karşılaştırılması

Çalışmamızda yapılan karşılaştırmalarda, hasta grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası ($p= 0.381$), hasta grubu tedavi öncesi ve sağlıklı kontroller ($p= 0.463$), hasta grubu tedavi sonrası ve sağlıklı kontroller ($p= 0.278$) arasında yapısal görüntülerde hacimsel açıdan herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

4.3. Difüzyon Tensor Görüntülerin Analizi

Çalışmamızda yapılan karşılaştırmalarda, hasta grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası FA ($p= 0.236$), RD ($p= 0.371$), AD ($p= 0.354$) değerleri arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Hasta grubu tedavi öncesi ve sağlıklı kontroller ($p= 0.583$) arasında FA ($p= 0.339$), RD ($p= 0.239$) ve AD ($p= 0.443$) değerleri arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Hasta grubu tedavi sonrası ve sağlıklı kontroller arasında FA ($p= 0.396$), RD ($p= 0.427$) ve AD ($p= 0.282$) değerleri arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İlaç aşırı kullanım baş ağrısı giderek sıklığı artan kısıtlılığa yol açan ve daha büyük sorunlara yol açabilecek bir kronik baş ağrısıdır. Şu an için dünya üzerindeki migren ve gerilim tipi baş ağrılarını izleyerek en sık 3. baş ağrısı tipi olması ve iyatrojenik kökenli olması önemlidir. Bu hastalığın bilinmesi, öncelikle gelişiminin önlenmesi açısından; eğer gelişti ise de erkenden tanınarak tedavinin yapılması açısından önem taşımaktadır. Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi İAKB'nin de kişiye ve ülkelere mali yükü giderek artmaktadır. Hastaların çok yönlü olarak ele alınarak komorbid hastalıklarının da tedavi edilmesi hem tedavi şansını arttıracak hem de nüks riskini azaltacaktır.

İAKB günlük yaşamı oldukça kısıtlayıcı, patofizyolojisi iyi anlaşılabilirse önlenebilir ve tedavi edilebilir bir sağlık sorunudur. Ancak patofizyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Genetik faktörler, biyo-davranışsal faktörler, santral ve periferik sensitizasyon, kortikal yayılan depresyon, nörotransmitter seviyelerindeki değişiklikler, trigeminovasküler sistem aktivasyonunun patofizyolojide etkili olduğu düşünülmektedir. İAKB patofizyolojinin aydınlatılması ve tedavi sonrası fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin saptanmasına yönelik olarak literatürde Pozitron Emisyon Tomografi (PET), fonksiyonel MRG (fMRG) ve VBM yöntemleriyle yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (122-127). Bildiğimiz kadarıyla tıp literatüründe, İAKB hastalarında beyaz cevher demetlerinin bütünlüğünü ve voksel düzeyinde gri ve beyaz cevher hacimlerini ortaya koyan, TBSS ve VBM yöntemlerinin birlikte kullanıldığı nöroradyolojik bir çalışma mevcut değildir ve çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamızda İAKB hastaları tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ayda yapısal görüntüleme ve DTG ile izlenmiştir. Bu görüntüler sağlıklı kontrol grubunun görüntüleriyle karşılaştırılmıştır. İAKB hastalarında beyaz cevherde meydana gelebilecek olası geri dönüşümlü ya da dönüşümsüz hasarı ve gri cevher hacminde meydana gelebilecek değişikliklerin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Fumal ve arkadaşlarının 16 epizodik migren ve İAKB tanılı hastalarda 18-FDG PET ile yaptığı çalışmada, tedavi öncesi ve analjezik kesme tedavi sonrası 3. haftadaki FDG PET görüntüleri normal kontrol grubu görüntüleriyle karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi bilateral talamus, orbitofrontal korteks, anterior

singulat girus, insula/ventral striatum, sağ inferior parietal lobta hipometabolizma, serebellar vermiste hipermetabolizma saptanmış ve 3 haftalık tedavi sonrası orbitofrontal korteks hariç tüm dismetabolik alanların normale döndüğü görülmüştür. Bu çalışma; diğer kronik baş ağrılarında olduğu gibi İAKB’de de orbitofrontal korteks hariç ağrı süreci ile ilişkili yapılarda geri dönüşümlü metabolik değişikliklerin olduğunu ve orbitofrontal korteks hipometabolizmasının İAKB gelişimini kolaylaştırıcı etkisi olduğunu düşündürmektedir (62).

İAKB’li hastalarda yapılan bir fMRG çalışmasında sağlıklı kontrol grubu ve hasta grubuna, sol elden mekanik basınç uyararı verilmiş. A ve C ağrı lifleri uyarılarak fMRG yapılmış. Sağlıklı kontrol grubuna göre İAKB olan migren hastalarında sağ inferior parietal korteksin aktivasyonunda farklılık olup, özellikle sağ supramarginal girus ve sağ inferior ve süperior parietal kortekste azalmış aktivasyon saptanmıştır. Bu bulgular Fumal ve arkadaşlarının yaptığı epizodik migrenli İAKB hastalarında ağrı matriksinin bazı bölgelerinde azalmış metabolizmayı gösteren FDG-PET çalışması ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (62, 122). Bu çalışmadan sonra yapılan başka bir çalışmada da kronik migrenli İAKB’li hastalar 6 ay boyunca izlenmiştir. Hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda, sol elden tonik mekanik basınç uyararı verilerek fMRG yapılmıştır. Görüntülemeler sağlıklı kontrol grubuna aynı yöntemle yapılan fMRG ile karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi yapılan fMRG’de sağ supramarginal girus, sağ inferior ve superior parietal kortekste sağlıklı kontrol grubuna göre düşük aktivasyon saptanmıştır. Tedavi sonrası yapılan fMRG’de bu aktivitenin normale döndüğü gösterilmiştir. Bu sonuçlar; lateral ağrı sistemindeki hipoaktivitenin, İAKB’ye genetik yatkınlığı yansıtılabileceğini ve İAKB açısından riskli hastaların saptanmasında kullanılabileceğini düşündürmüştür (123).

İAKB’li hastalarda yapılan bir başka fMRG çalışmasında hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda, ağrılı uyararı verilerek fMRG’ si çekilmiştir. Sağlıklı kontrollere ağrılı uyararı verilerek çekilen fMRG ile karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi hasta grubunda primer somatosensoriyel korteks inferior parietal lob, supramarginal girus gibi ağrı matriksinin lateral ağrı yollarında ağrı ile ilişkili aktivitenin azaldığı gösterilmiştir (66). Tedavi sonrası 6. ayda bu bölgelerdeki

aktiviteler normale dönmüş, bu durum İAKB'de geri dönüşümsüz değişikliklerin olmadığını göstermiştir.

Migreni olan İAKB'li hastalarda yapılan bir VBM çalışmasında hasta grubunun gri cevher hacmi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Total gri cevher hacimleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bölgesel olarak değerlendirildiğinde periakvaduktal gri cevherde belirgin olmak üzere, bilateral talamus ve ventral striatumda hacim artışı saptanmıştır. Orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, sol ve sağ insula ve prekuneusta ise gri cevher hacminde azalma saptanmıştır (124).

Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubunda gri cevher hacmi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. İlgili alanı analizleri yapılamadığından bölgesel farklılıklar değerlendirilememiştir. Ancak hacim farklılığının olmaması İAKB'de yapısal olarak bir değişiklik olmamasından kaynaklanıyor olabilir. İlgili alanı analizi yapılarak bölgesel yapısal değişiklikler saptanabilir.

Literatürde DTG verilerinin TBSS yöntemiyle analiz edilerek beyaz cevher değişikliklerinin incelendiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Migrenli hastalarda yapılan birçok DTG çalışmasında anormal beyaz cevher değişiklikleri bildirilmiştir (125-129). Küme baş ağrısı tanılı hastalarda da DTG ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. Szabo ve arkadaşlarının küme baş ağrısı hastaları ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığı bir DTG çalışmasında frontal, temporal, parietal ve oksipital beyaz cevherde; ortalama, aksiyel ve perpendiküler difüzyivite değerlerinde artış saptanmıştır. Ağrının olduğu tarafın kontralateralinde frontal ve parietal bölgede ve korpus kallosumda bazı beyaz cevher yolaklarında FA değerleri düşük olarak saptanmıştır (130). Küme baş ağrısı tanılı hastalarda aynı analiz yöntemi kullanılarak yapılan bir başka çalışmada ise FA değerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (131).

Michel ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı bir çalışmada kronik ağrı bozukluklarında İAKB'dekine benzer yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin olup olmadığını değerlendirilmesi amacıyla; İAKB'li hastalar, kronik miyofasiyal ağrılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna DTG ve fMRG yapılmış. İAKB'li hastaların

DTG verileri TBSS yöntemiyle analiz edilmiş, kronik miyofasiyal ağrılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. İstatistik olarak çoklu karşılaştırma açısından düzeltilmiş sonuçlarda gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır (132).

Bu çalışmanın amacı öncelikli olarak İAKB tanılı hastalarda ileri nöroradyolojik yöntemlerle beyin beyaz cevher demetlerinin bütünlüğünü ve organizasyonunu, gri ve beyaz cevher hacimlerini belirlemek ve aşırı kullanılan ilaçların neden olabileceği olası hasarları değerlendirmektir. Literatürde yapılan çeşitli çalışmalarda İAKB hastalarında fonksiyonel açıdan değişiklikler saptanmasına rağmen bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre; ilaç aşırı kullanımının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir organik değişikliğe yol açmadığı görülmüştür. Bu çalışma, bu önemli sağlık sorununda yapılan ilk çalışma olduğundan ve eksik bir alanı değerlendirdiğinden, tıp literatürüne ışık tutacağını düşündüğümüz önemli bir çalışmadır.

6. ÖZET

Amaç: İlaç aşırı kullanım baş ağrısı (İAKB) patofizyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamasına rağmen sıklığı giderek artan evrensel bir sorundur. Bu çalışmanın amacı öncelikli olarak İAKB tanılı hastalarda ileri nöroradyolojik yöntemlerle beyin beyaz cevher demetlerinin bütünlüğünü ve organizasyonunu, gri ve beyaz cevher hacimlerini belirlemek ve aşırı kullanılan ilaçların neden olabileceği olası hasarları değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya, nöroloji polikliniğine başvuran ve Uluslararası Baş Ağrısı Derneği 2013 ICHD (Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflaması) beta versiyon kriterlerine göre İAKB tanısı alan, 20-60 yaş arası 27 hasta ile; yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve sigara kullanımını açısından eşleştirilen 27 sağlıklı kontrol olmak üzere 2 grup alındı. Hasta grubuna tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. ayda ve kontrol grubuna kraniyel konvansiyonel MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ve DTG (Difüzyon Tensor Görüntüleme) yapıldı. Görüntülemelerden elde edilen veriler TBSS (Tract Based Spatial Statistic) ve VBM yöntemleri kullanılarak gruplar arasında karşılaştırmalı olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, eğitim yılı ve sigara kullanımını açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunda aurasız migren %59.3 (16/27), auralı migren %14.8 (4/27), gerilim tipi baş ağrısı %25.9 (7/27) oranında saptandı. Hasta grubunda % 96.3 (26/27) oranında basit analjezik, %3.7 (1/27) oranında kombine analjezik aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı mevcuttu. Hasta grubunda İAKB'ye neden olan ilacı kullanım süresi ortalama 56.7 ± 63.5 ay olarak saptandı. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda yapısal görüntülerde ve DTG analizinde herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Tartışma: Bildiğimiz kadarıyla tıp literatüründe, İAKB hastalarında beyaz cevher demetlerinin bütünlüğünü ve voksel düzeyinde gri ve beyaz cevher hacimlerini ortaya koyan, TBSS ve VBM yöntemlerinin birlikte kullanıldığı nöroradyolojik bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızın sonuçlarına göre; ilaç aşırı kullanım baş ağrısının, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir organik değişikliğe yol açmadığı görülmüştür.

Anahtar sözcükler: İlaç aşırı kullanım baş ağrısı, voksel bazlı morfometri, tract based spatial statistics,



8. SUMMARY

Objective: Medication overuse headache (MOH) is an universal experience and among the most common disorder although its pathophysiology still remains unclear. The primary aim of this study was to evaluate the possible alterations or damage of the grey and white matters caused by medication overuse. The secondary aim was to identify the integrity and volume of the brain grey and white matter with the advanced neuroradiological methods.

Material and Methods: 27 patients with MOH diagnosed with the criteria of International Classification of Headache Disorders (ICHD) 2013-beta version were consecutively admitted. A prospective study of 27 patients with MOH and 27 age-, sex-, and education-matched healthy adults were evaluated. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) and DTI (Diffusion Tensor Imaging) scans were obtained in MOH patients before and 6 months later after the treatment and in control group. TBSS (Tract Based Spatial Statistics) and VBM (Voxel Based Morphometry) were used to analyze the the changes in the grey and white matters. The data in MOH patients before and after treatment and between MOH patients and control group were compared.

Results: No correlation was found between age, gender, education and smoking in both groups. The patients with MOH reported having migraine without aura 9.3%, migraine with aura 14,8%, and tension-type headache 25.9%. The most commonly used medication were simple analgesics, (96,3%) and combined analgesics (3.7%). The mean duration of the history of medication overuse and headaches was 56.7 ± 63.5 months. Both volume and FA, RD, AD analyses obtained from DTI showed no significant relationship between groups.

Conclusion. To our knowledge, this is the first study investigating the integrity and volume of the brain grey and white matter from the radioneurological aspect in MOH patients Our data suggest that MOH is not associated with morphological alterations within brain networks.

Key words: Medication overuse headache, voxel based morphometry, tract based spatial statistics.

9. KAYNAKLAR

1. Westergaard ML, Hansen EH, Glumer C, Olesen J, Jensen RH. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia*. 2014 May;34(6):409-25.
2. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol*. 2010;9 (4):391–401.
3. Peters GA, Horton BT. Headache: with special reference to the excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1951;26(9):153–61.
4. Horton BT, Peters GA. Clinical manifestations of excessive use of ergotamine preparations and management of withdrawal effect: report of 52 cases. *Headache*. 1963;2:214–27.
5. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Headache Classification Committee of the International Headache Society, Cephalalgia*,1988; 8 (Suppl 7): 1-96.
6. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs, *Neurology*, 2002; 59: 1011–14.
7. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): 9-160.
8. Olesen J, Boussier MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine, *Cephalalgia*, 2006; 26: 742-746.
9. Zeeberg P, Olesen J & Jensen R. Medication overuse headache and chronic migraine in a specialized headache centre: field-testing proposed new appendix criteria, *Cephalalgia*, 2008; 29: 214–220.
10. International Headache Society 2013. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition(beta version), *Cephalalgia*, 2013; 33: 629–808

11. Diener H-C, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse, *Cephalalgia*, 2009; 29: 1021–1027.
12. Lanteri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. *Cephalalgia*. 2011;31(7): 837–50.
13. Da Silva AN, Lake 3rd AE. Clinical aspects of medication overuse headaches. *Headache*. 2014;54(1):211–7.
14. Schwarz A, Farber U, Glaeske G, Keller F, Offerman G, Pommer W et al. Analgesics consumption and analgesic induced nephropathies in West Germany. *Offentl Gesundheitswes*. 1985 Jul;47(7):298-300.
15. Gutzwiller F, Zemp E. Der Analgetikakonsum in der Bevölkerung und socioökonomische Aspekte des Analgetikaabusus. In: Mihatsch MJ, editor. *Das Analgetikasyndrom*. Stuttgart: Thieme, 1986:197.
16. Colas R, Munoz P, Temprano R, Gomez C, Pascual J. Chronic Daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology*. 2004;62(8):1338–42.
17. Katsarava Z, Obermann M. Medication-overuse headache. *Curr Opin Neurol*. Broad updated review of MOH. 2013;26(3):276–81.
18. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, Chernysh M, Osipova V, Tabeeva G, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012;32(5):373–81.
19. Shahbeigi S, Fereshtehnejad SM, Mohammadi N, Golmakani MM, Tadayyon S, Jalilzadeh G, et al. Epidemiology of headaches in Tehran urban area: a population-based cross-sectional study in district 8, year 2010. *Neurol Sci*. 2013;34(7):1157–66.
20. Linde M, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. Time trends in the prevalence of headache disorders. The Nord-Trøndelag Health Studies (HUNT 2 and HUNT 3). *Cephalalgia*. 2011;31(5):585–96.

21. Dyb G, Holmen TL, Zwart JA. Analgesic overuse among adolescents with headache: the Head-HUNT-Youth Study. *Neurology*. 2006;66(2):198–201.
22. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology*. 2006;66(2):193–7.
23. Lu SR, Fuh JL, Chen WT, Juang KD, Wang SJ. Chronic Daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia*. 2001;21(10):980–6.
24. Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, Meisinger C, Hoffmann W, Fendrich K, et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany - the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 2010;30(2):207-13.
25. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Stovner LJ, et al. Analgesic overuse among subjects with headache, neck, and low-back pain, *Neurology*, 2004; 62: 1540-1544.
26. Baykan B, Ertaş M, Karlı N, Akat-Aktaş S, Uzunkaya O, Zarifoğlu M, et al. The burden of headache in neurology outpatient clinics in Turkey. *Pain Pract* 2007;7:313-323.
27. Kendir A, Beckmann Y, Seçil Y, Eryaşar G, Başoğlu M. İlaç aşırı kullanım baş ağrısı klinik ve tedavi özellikleri, *Türkiye Klinikleri J Neur*. 2009;4(3): 122-127.
28. Meskunas CA, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD, Bigal ME. Medications associated with probable medication overuse headache reported in a tertiary care headache center over a 15-year period. *Headache*. 2006;46(5):766–72.
29. Diener HC, Dahlof CG. Headache associated with chronic use of substances. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM, eds. *The Headaches*. 2nd ed Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.p.871-8Waxman SG. *Correlative Neuroanatomy*. Lange Medical Books, 1999: 168-172.
30. Lance F, Parkes C, Wilkinson M. Does analgesic abuse cause headaches de novo? *Headache* 1988; 28(1): 61-2.
31. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache* 2003; 43(3): 179-90.

32. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache *Neurology*. 2006 Jul 11;67(1):109-13.
33. Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, Pierangeli G, Zanigni S, Nicodemo M, et al. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification. *Headache*. 2009;49(3):412–8.
34. Scher AI; Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a populationbased study, *Pain* 2003; 106: 81-9.
35. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsch G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004; 62(5): 788-90.
36. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart JA. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. *The Nord-Trondelag Health Studies. Pain*. 2012;153(1):56–61.
37. Curone M, Tullo V, Savino M, Proietti-Cecchini A, Bussone G, D’Amico D. Outcome of patients with chronic migraine with medication overuse and depression after duloxetine: influence of coexisting obsessive compulsive disorder. *Neurol Sci*. 2013;34 Suppl 1:S175–7.
38. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Zwart JA, Stovner LJ. The bidirectional relationship between headache and chronic musculoskeletal complaints: an 11-year follow-up in the Nord-Trondelag Health Study (HUNT). *Eur J Neurol*. 2012;19(11):1447–54.
39. Hagen K, Vatten L, Stovner LJ, Zwart JA, Krokstad S, Bovim G. Low socio-economic status is associated with increased risk of frequent headache: a prospective study of 22718 adults in Norway. *Cephalalgia*. 2002;22(8):672–9.
40. Kavuk I, Weimar C, Kim BT, Gueneyli G, Araz M, Klieser E, et al. One-year prevalence and socio-cultural aspects of chronic headache in Turkish immigrants and German natives. *Cephalalgia*, 2006; 26: 1177-81.
41. Ferrari A, Leone S, Vergoni AV, Bertolini A, Sances G, Coccia CP, et al. Similarities and differences between chronic migraine and episodic migraine, *Headache*, 2007 ;47: 65–72.

42. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine. A population study. *Neurology* 2006;66:545-50.
43. Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, Nicodemo M, Pierangeli G, Zanigni S, et al. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache* 2010;50(9):1464-72.
44. da Silva Jr A, Costa EC, Gomes JB, Leite FM, Goez RS, Vasconcelos LP, et al. Chronic headache and comorbidities: a two-phase, population-based, cross-sectional study. *Headache* 2010;50:1306-12.
45. Grande RB, Aaseth K, Saltyte-Benth J, Gulbrandsen P, Russell MB, Lundqvist C, et al. The Severity of Dependence Scale detects people with medication overuse: the Akershus study of chronic headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 Jul;80(7):784-9.
46. Radat F, Créac'h C, Swendsen JD, Lafittau M, Irachabal S, Dousset V, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia* 2005;25:519-22.
47. Muzina DJ, Chen W, Bowlin SJ. A large pharmacy claims-based descriptive analysis of patients with migraine and associated pharmacologic treatment patterns. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:663-72.
48. Jonsson P, Linde M, Hensing G, Hedenrud T. Sociodemographic differences in medication use, health-care contacts and sickness absence among individuals with medication-overuse headache. *J Headache Pain*. 2012 Jun;13(4):281-90. doi: 10.1007/s10194-012-0432-y.
49. Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, Christiaens T, Van Bortel LM, Van Tongelen I, et al. Self-medication of regular headache: a community pharmacy-based survey. *Eur J Neurol*. 2012 Aug;19(8):1093-9.
50. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*. 2012 Mar;13(2):147-57.

51. Lucas C, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Henry P, et al. Use and misuse of triptans in France: data from the GRIM2000 population survey. *Cephalalgia*. 2004 Mar;24(3):197-205.
52. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB.. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48(8):1157-68.
53. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic Daily headache: a population-based study. *Neurology*, 2004; 63(11): 2022-7.
54. Wilkinson SM, Becker WJ, Heine JA. Opiate use to control bowel motility may induce chronic daily headache in patients with mi-graine. *Headache*. 2001;41(3):303–9.
55. Tepper SJ. Medication-overuse headache. *Continuum (Minneap Minn)*. 2012;18(4):807–22.
56. Creac'h C, Radat F, Mick G, Guegan-Massardier E, Giraud P, Guy N, et al. One or several types of triptan overuse headaches? *Headache*. 2009;49(4):519–28.
57. Beckmann Y, Seçil Y, Gökçe S, İnceoğlu A, Arıcı Ş. İlaç Aşırı Kullanım Baş ağrısı: 13 yıllık deneyimimiz. *Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri Kitabı*. Aralık 2014.
58. Valerie C, Farnaz A, Esmâ D. Medication Overuse Headache Review . *Curr Neurol Neurosci Rep* (2015) 15:509
59. Onaya T, Ishii M, Katoh H, Shimzu S, Kasai H, Kawamura M, et al. Predictive index for the onset of medication overuse headache in migraine patients. *Neurol Sci*.2013;34(1):85–92.
60. Saper JR, Hamel RL, Lake 3rd AE. Medication overuse headache (MOH) is a biobehavioural disorder. *Cephalalgia*. 2005;25(7):545–6.
61. Ferraro S, Grazi L, Muffatti R, Nava S, Ghielmetti F, Bertolino N, et al. In medication-overuse head-ache, FMRI shows long-lasting dysfunction in midbrain areas. *Headache*. 2012;52(10):1520–34.
62. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, Boly M, Bohotin V, Vandenheede M, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain*. 2006;129(Pt 2):543–50.

63. Coppola G, Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16(1):93–100.
64. Srikiatkachorn A, le Grand SM, Supornsilpchai W, Storer RJ. Pathophysiology of medication overuse headache—an update. *Headache.* 2014;54(1):204–10.
65. Supornsilpchai W, le Grand SM, Srikiatkachorn A. Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache. *Cephalalgia.* 2010;30(9):1101–9.
66. Ferraro S, Grazi L, Mandelli ML, Aquino D, Di Fiore D, Usai S et al. Pain processing in medication overuse headache: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Pain Med.* 2012;13(2):255–62.
67. Ayzenberg I, Obermann M, Nyhuis P, Gastpar M, Limmroth V, Diener HC, et al. Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia.* 2006;Sep;26(9):1106–14.
68. De Felice M, Ossipov MH, Wang R, Lai J, Chichorro J, Meng I, et al. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. *Ann Neurol.* 2010;67(3):325–37.
69. Johnson JL, Hutchinson MR, Williams DB, Rolan P. Medication-overuse headache and opioid-induced hyperalgesia: a review of mechanisms, a neuroimmune hypothesis and a novel approach to treatment. *Cephalalgia.* 2013;33(1):52–64.
70. Srikiatkachorn A, Anthony M. Platelet serotonin in patients with analgesic-induced headache. *Cephalalgia.* 1996;16(6):423–6.
71. Hering R, Glover V, Pattichis K, Catarci T, Steiner TJ. 5HT in migraine patients with medication-induced headache. *Cephalalgia.* 1993;13(6):410–2.
72. Srikiatkachorn A, Anthony M. Serotonin receptor adaptation in patients with analgesic-induced headache. *Cephalalgia.* 1996;16(6): 419–22.
73. Ayzenberg I, Obermann M, Leineweber K, Franke L, Yoon MS, Diener HC, et al. Increased activity of serotonin uptake in platelets in medication overuse headache following regular intake of analgesics and triptans. *J Headache Pain.* 2008 Apr;9(2):109-12.

74. Supornsilpchai W, le Grand SM, Srikiatkachorn A. Involvement of pro-nociceptive 5-HT_{2A} receptor in the pathogenesis of medication-overuse headache. *Headache*. 2010;50(2):185–97.
75. Rossi C, Pini LA, Cupini ML, Calabresi P, Sarchielli P. Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(1):1–8.
76. Maizels M, 2004. The patient with daily headaches, *Am Fam Physician*, 70: 2299-306.
77. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol* 2004; 3(8): 475-83
78. Moschiano F, D'Amico D, Schieroni F, Bussone G. Neurobiology of chronic migraine, *Neurol Sci*, 2003.24:S94-S96.
79. Newman LC, Lipton RB, Solomon S, Hemicrania continua: 7 new cases and a literature review, *Headache*, 1993. 32: 237-8.
80. Peres MF, Silberstein SD, Nahmias A, Shechter AL, Youssef I, Rozen TD, et al. Hemicrania continua is not that rare, 2001. *Neurology*, 57: 948-51.
81. Diener H-C, Silberstein SD, 2006. Medication overuse headache. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. *The Headaches* 3rd. edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 971-979.
82. Grande RB, Aaseth K, Benth JS, Lundqvist C, Russell MB. Reduction in medication overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache. *Eur J Neurol*. 2011;18(1):129–37.
83. Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, Cesarino F, Nappi G. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in trans-formed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia*. 2006;26(9):1097–105.
84. Saper JR, Da Silva AN. Medication overuse headache: history, features, prevention and management strategies. *CNS Drugs*. 2013;27(11):867–77. Updated review on MOH including prevention and treatment approach.
85. Saper JR, Lake 3rd AE. Medication overuse headache: type I and type II. *Cephalalgia*. 2006;26(10):1262.

86. Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache—guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011;18(9): 1115–21.
87. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia*. 2006;26(10):1192–8.
88. Boe MG, Salvesen R, Mygland A. Chronic daily headache with medication overuse: predictors of outcome 1 year after withdrawal therapy. *Eur J Neurol*. 2009;16(6):705–12.
89. Pascual J, Berciano J. Daily chronic headache in patients with migraine induced by abuse of ergotamine-analgesics: response due to a protocol of outpatient treatment. *Neurologia*. 1993;8(7):212–5.
90. Smith TR. Low-dose tizanidine with nonsteroidal anti-inflammatory drugs for detoxification from analgesic rebound headache. *Headache*. 2002;42(3):175–7.
91. Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2013;33(3):202–7.
92. Boe MG, Mygland A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology*. 2007;69(1):26–31.
93. Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2008;28(2):152–6.
94. Lu SR, Fuh JL, Juang KD, Wang SJ. Repetitive intravenous prochlorperazine treatment of patients with refractory chronic daily headache. *Headache*. 2000;40(9):724–9.
95. Raskin NH. Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology*. 1986;36(7):995–7.
96. Williams DR, Stark RJ. Intravenous lignocaine (lidocaine) infusion for the treatment of chronic daily headache with substantial medication overuse. *Cephalalgia*. 2003;23(10):963–71.
97. Schwartz TH, Karpitskiy VV, Sohn RS. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache*. 2002;42(6):519–22.

98. Trucco M, Meineri P, Ruiz L, Gionco M. Medication overuse headache: withdrawal and prophylactic therapeutic regimen. *Headache*. 2010;50(6):989–97.
99. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, De Icco R, Sances G, Katsarava Z et al. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia*. 2014 Feb 20;34(9):645-655.
100. Russell MB, Lundqvist C. Prevention and management of medication overuse headache. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(3):290–5.
101. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, De Gryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010 Jul;30(7):793-803.
102. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, De Gryse RE, Lipton RB, et al. On a botulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010 Jul;30(7):804-14.
103. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *Neurol Sci*. 2013;331(1–2):48–56.
104. Bendtsen L, Munksgaard S, Tassorelli C, Nappi G, Katsarava Z, Lainez M, et al. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project). *Cephalalgia* 2014 May;34(6):426-33.
105. Baumgartner C, Wessely P, Bingol C, Maly J, Holzner F. Longterm prognosis of analgesic withdrawal in patients with drug-induced headaches. *Headache* 1989; 29:510 –514.
106. Diener HC, Dichgans J, Scholz E, Geiselhart S, Gerber WD, Bille A. Analgesic-induced chronic headache: long-term results of withdrawal therapy. *J Neurol* 1989; 236:9–14.

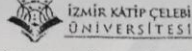
107. Schnider P, Aull S, Baumgartner C, Marterer A, Wöber C, Zeiler K, et al. Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal: five-year follow-up. *Cephalalgia* 1996; 16:481–485.
108. Evers S, Suhr B, Bauer B, Grotemeyer KH, Husstedt IW. A retrospective long-term analysis of the epidemiology and features of drug-induced headache. *J Neurol* 1999; 246:802–809.
109. Fritsche G, Eberl A, Katsarava Z, Limmroth V, Diener HC. Drug-induced headache: long-term follow-up of withdrawal therapy and persistence of drug misuse. *Eur Neurol* 2001; 45:229–235.
110. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Fritsche G, Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 2005; 25:12–15.
111. Pini LA, Cicero AF, Sandrini M. Long-term follow-up of patients treated for chronic headache with analgesic overuse. *Cephalalgia* 2001; 21:878–883.
112. Tribl GG, Schnider P, Wober C, Aull S, Auterith A, Zeiler K, et al. Are there predictive factors for long-term outcome after withdrawal in drug-induced chronic daily headache? *Cephalalgia* 2001; 21: 691-696.
113. Ashburner J. Computational anatomy with the SPM software. *Magnetic Resonance Imaging* October 2001;27 (8): 1163–74.
114. Voets NL, Hough MG, Douaud G, Matthews PM, James A, Winmill L, et al. Evidence for abnormalities of cortical development in adolescent-onset schizophrenia. *NeuroImage* 2008; 43 (4): 665–75.
115. Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, Almasy L, Zilles K, Fox PT, et al. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *NeuroImage* 2010; 53 (3): 1135–46.
116. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000; 97 (8): 4398–4403.
117. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RS. A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *NeuroImage* July 2001; 14 (1): 21–36.

118. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. "Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data," *NeuroImage*, 2006; sayı31, cilt 4 1487–50.
119. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*. 2007;38(1):95-113.
120. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004;23 Suppl 1:S208-19.
121. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping*. 2002;17(3):143-55.
122. Chiapparini L, Grazzi L, Ferraro S, Mandelli ML, Usai S, Andrasik F, et al. Functional-MRI evaluation of pain processing in chronic migraine with medication overuse. *Neurol Sci*. 2009 May;30 Suppl 1:S71-4.
123. Grazzi L, Chiapparini L, Ferraro S, Usai S, Andrasik F, Mandelli ML, et al. Chronic migraine with medication overuse pre-post withdrawal of symptomatic medication: clinical results and FMRI correlations. *Headache*. 2010 Jun;50(6):998-1004.
124. Riederer F, Martı M, Luechinger L, Lanzenberger R, Von Meyenburg J, Gantenbein AR, et al. Gray matter changes associated with medication overuse: Correlation with disease related disability and anxiety. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2012; 13: 517-525.
125. Rocca M, Pagani E, Colombo B, Tortorella P, Falini A, Comi G, et al. Selective diffusion changes of the visual pathways in patients with migraine: A tractography study. *Cephalalgia* 2008; 28: 1061–1068.
126. Granziera C, DaSilva AFM, Snyder J, Tuch DS, Hadjikhani N. Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura *PLoS medicine* 2006; 3:e402.
127. Li XL, Fang YN, Gao QC, Lin EJ, Hu Sh, Ren L, et al. A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of corpus callosum from adult patients with migraine complicated with depressive/anxious disorder. *Headache* 2011; 51: 237–245.

128. Rocca MA, Colombo B, Pagani E, Falini A, Codella M, Scotti G, et al. Evidence for cortical functional changes in patients with migraine and white matter abnormalities on conventional and dif-fusion tensor magnetic resonance imaging. *Stroke* 2003;34: 665–670.
129. Yu D, Yuan K, Qin W, Zhao L, Dong M, Liu P, et al. Axonal loss of white matter in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. *Cephalalgia*. 2013 Jan;33(1):34-42.
130. Szabó N, Kincses ZT, Párdutz Á, Tóth E, Szok D, Csete G, et al. White matter disintegration in cluster headache. *The Journal of Headache and Pain*2013:64
131. Absinta M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Comi G, Filippi M. Selective decreased grey matter volume of the pain-matrix network in cluster headache. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2012,32(2):109–115.
132. Michels L, Christidi F, Steiger VR, Sándor PS, Gantenbein AR, Landmann G, et al. Pain modulation is affected differently in medication-overuse headache and chronic myofascial pain – A multimodal MRI study. *Cephalalgia*. 2016 Jun 1. pii: 0333102416652625.



EK-1



**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU**

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR
	TELEFON	0 232 245 04 38 --- 0 232 244 44 44 / 1234
	FAKS	0 232 245 04 38
	E-POSTA	ikcetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İlaç aşırı kullanım baş ağrısı olgularında tract based spatial statistics ve voksel tabanlı morfolometri yöntemleriyle nöroradyolojik değerlendirme			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mustafa Fazıl GELAL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Katip Çelebi Üniversitesi İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI	
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 111	Tarih: 09.07.2014
	<p>Katip Çelebi Üniversitesi İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı hekimlerinden Doç. Dr. Mustafa Fazıl GELAL sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda bilgileri verilen "İlaç aşırı kullanım baş ağrısı oligularında tract based spatial statistics ve veksel tabanlı morfolometri yöntemleriyle nöroradyolojik değerlendirme" adlı araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p>*Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</p>	

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Burin Nuri DÜNDAR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Burin N. DÜNDAR /Başkan	Çocuk Sağ ve Hast.	İKÇÜTF	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. H. Sabiha TÖRE / Başkan Yrd.	Nöroloji	İKÇÜTF	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Raportör	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İ. Muhinin ŞENER	Ort. ve Trav.	İKÇÜTF	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof. Dr. Mehmet OZEREN	Kadın Hast. ve Doğ.	Tepecik EAH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Abdi SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. M. İsa KARA	Ağız-Diş-Çene Cer	İKÇÜDHF	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sibel AYIK (OKTEM)	Göğüs Hast.	İKÇÜTF	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Cemal KAHYA	Biyofizik	İKÇÜTF	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mehmet DEMİREL	Deontoloji	İKÇÜTF	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Uzm. Dr. Asya Bznu TOPUZOĞLU	Halk Sağlığı	İzmir İl Sağlık Müdürlüğü	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Av. Fatma GÜLMEZOĞLU	Avukat	İKÇÜ	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ömür AKYILDIZ	Sivil	İKÇÜAEAH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

*:Toplantıda Bulunma