



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İLAÇ AŞIRI KULLANIMI BAŞ AĞRISI HASTALARININ TEDAVİ
ÖNCESİ VE SONRASI DİFÜZYON TENSÖR MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME – FİBER TRAKTOGRAFI
YÖNTEMLERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat POLAT

**Samsun
Ocak-2018**



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İLAÇ AŞIRI KULLANIMI BAŞ AĞRISI HASTALARININ TEDAVİ
ÖNCESİ VE SONRASI DİFÜZYON TENSÖR MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME – FİBER TRAKTOGRAFI
YÖNTEMLERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat POLAT

**Danışman
Prof. Dr. Hüseyin Alparslan ŞAHİN**

**Samsun
Ocak-2018**

ÖNSÖZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Hüseyin Alparslan ŞAHİN'e, Prof. Dr. Taner ÖZBENLİ'ye, Prof. Dr. Kemal BALCI'ya, Prof. Dr. Nilgün CENGİZ'e, Prof. Dr. Musa Kazım ONAR'a, Prof. Dr. Gülten TUNALI'ya, Prof. Dr. Dursun AYGÜN'e, Prof. Dr. Hacer ERDEM TILKI'ye, Doç. Dr. Ayşe Oytun BAYRAK'a, Doç. Dr. İbrahim Levent GÜNGÖR'e, Doç. Dr. Murat TERZİ'ye ve Doç. Dr. Hande YİĞİTDİNÇ TÜRKER'e

Birlikte çalıştığım doktor, hemşire, personel tüm nöroloji ailesine,

Tezimin görüntü ve istatistik analizlerinde sınırsız yardımlarından dolayı sayın Gözde KIZILATEŞ ve Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul SUNAN'a,

Görüntüleme planlama ve değerlendirme ile ilgili teknik katkılarından dolayı Radyoloji AD'den Uzm. Dr. Pınar GÜNBEY ve Yrd. Doç. Dr. Kerim ASLAN'a, MR randevu ve çekimlerindeki yardımlarından dolayı radyoloji teknisyen ve sekreter ekibine,

Bana sevgi ve fedakarlığı öğreten anne ve babama, saygı, özveri ve alçak gönüllülüğü aşıl原因an ablalarım,

Her zaman yanımda olan desteğini esirgemeyen, hayatını ailesine adayan sevgili eşim Sehergül'e, varlıklarıyla neşe kaynağım olan kızım Arya ve oğlum Ataalp'e sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Murat POLAT

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
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	4
2.1.4. Risk Faktörleri.....	5
2.1.5. Klinik Özellikler	7
2.1.6. Patofizyoloji	9
2.1.7. Ayırıcı Tanı	11
2.1.8. Tedavi.....	13
2.1.9. Prognoz.....	17
2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	17
2.2.1. Difüzyon Tensör Görüntüleme	17
2.2.2. Tract Based Spatial Statistics	21
3. HASTALAR VE YÖNTEM	23
3.1. Beyin Görüntüleme	24
3.1.1. Difüzyon Tensör Görüntüleme.....	24
3.1.1.1. Görüntülerin Elde Edilmesi	24
3.1.1.2. Görüntülerin İşlenmesi	24
3.2. İstatiksel İşlemler	25

4. BULGULAR	26
4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri	26
4.2. Difüzyon Tensör Görüntülerin Analizi	28
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	32
6. KAYNAKLAR	38
7. EKLER	46



KISALTMALAR

5 HT 2A : 5 hidroksi triptamin 2A

AD: Aksiyel Difüzivite

ALS: Amyotrofik Lateral Skleroz

AN: Anorksiya Nevroza

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CGRP: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (Calcitonin Gen-Related Peptide)

DHE: Dihidroergotamin

DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme

FA: Fraksiyonel Anizotropi

FDG PET: Fluoro-deoxyglucose Pozitron Emisyon Tomografi

fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

FMRIB: Oxford Centre for Functional MRI of the brain

FSL: FMRIB's Functional Library

FT: Fiber Traktografi

GABA: Gama Aminobutirik Asit

GMV: Gri Madde Hacmi

GON: Büyük Oksipital Sinir(Greater Oksipital Nerve)

GTB: Gerilim Tipi Baş Ağrısı

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

KGB: Kronik Günlük Baş Ağrısı

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

MD: Medial Difüzivite
MNI: Montreal Neurological Institute
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS: Multiple Skleroz
NSAİİ: Non steroid Antiinflamtuvar İlaçlar
PAG: Periaquaduktal Gri Madde
PH: Parkinson Hastalığı
RD: Radyal Difüzivite
ROI: İlgi Alanı Analizi(Region of Interest)
SCA3: Spinoserebellar Ataksi tip 3
SYB: Sürekli Yarım Baş Ağrısı
TBSS: Tract Based Spatial Statistics
VBM: Voxel Bazlı Morfometri
YGSB: Yeni Günlük Süreğen Baş Ağrısı

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

- Tablo-I** : İAKB sınıflaması (IHS 2013, ICHD-3 beta versiyon)
- Tablo-II** : İAKB Tanı Kriterleri (IHS 2013, ICHD-3 beta versiyon)
- Tablo-III** : İAKB’de ilaç tipleri ve kullanım süreleri (IHS 2013 , ICHD-3 beta versiyon)
- Tablo –IV** : DTG (diffüzyon tensör görüntüleme) sonuçları
-
- Şekil-I** : Hasta grubumuzdan örnek aksiyal renksiz ve renkli FA haritalama
- Şekil II** : Hasta grubumuzdan örnek korpus kallosumdan geçen yolakların traktografi ile görüntülenmesi
- Şekil III** : Cinsiyet Dağılımı
- Şekil IV** : Gruplara göre sigara içimi
- Şekil V** : Hasta grubu primer baş ağrı dağılımı
- Şekil VI** : Primer baş ağrı ve ilaç aşırı kullanımı süresi
- Şekil-VII** : FA İskeleti Hasta<Sağlıklı olan kırmızı alanlar (Sağ superior longutinal fasikulus, sağ ve sol internal kapsül arka bacak)
- Şekil- VIII** : FA İskeleti Hasta<Sağlıklı olan kırmızı alanlar (sol ve sağ serebellum, sol ünsinat fasikulus + sol inferior longitudinal fasikulus)
- Şekil- IX** : FA İskeleti Sağlıklı<Hasta olan mavi alanlar (sağ ve sol anterior korona radiata, sağ ve sol internal kapsül arka bacak, sağ ve sol superior korona radiata)
- Şekil-X** : FA İskeleti Sağlıklı<Hasta (sol korpus kallosum forseps major)

ÖZET

Amaç: İlaç aşırı kullanımı baş ağrısı (İAKB) gelişimine yol açan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışma İAKB hastalarında beyinde bazı bölgelerde spesifik metabolik değişiklikler olabileceğini nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri ile ortaya çıkarmayı ve olası hasarlanmış alanları saptamayı amaçlamıştır.

Hastalar ve yöntem: Çalışmaya Nöroloji Baş Ağrısı Polikliniğine başvuran Uluslararası Baş Ağrısı Derneği(IHS) 2013 Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflaması(ICHD) beta versiyon kriterlerine göre İAKB tanısı alan yaşları 18-60 arasında olan 16 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuyla eşleşen 16 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastalara Hamilton Depresyon Skalası uygulandı. Hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayında ağrısız dönemlerinde ve sağlıklı gruba Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) ve Diffüzyon Tensör Görüntüleme(DTG) yapıldı. Hamilton Depresyon Skalası 10'un üzerinde olan hastalar ve MRG'de patolojik bulgu olan katılımcılar çalışmaya dahil edilmedi. Görüntülemeler ile elde edilen veriler Tract Based Spatial Statistics(TBSS) yöntemi ile gruplar arası farklılıklar açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunda aurasız migren %68,75 (11/16), auralı migren %12,50 (2/16), gerilim tipi baş ağrısı %18,75 (3/16) oranında saptandı. Hasta grubunda % 56,25 (9/16) oranında basit analjezik, %43,75 (7/16) oranında kombine analjezik aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı mevcuttu. Hastaların primer baş ağrısı süreleri ortalama 14,6±5,6 yıl, ilaç aşırı kullanım süreleri ortalama 3,6±1,4 yıl olarak saptandı. Hasta grubu Hamilton Depresyon Skalası ortalama değeri 5,2±1,9 hesaplandı. Hasta, sağlıklı ve kontrol grubu fraksiyonel anizotropi(FA), aksiyel difüzyivite(AD), medial difüzyivite(MD) ve radyal difüzyivite(RD) iskeletlerinin TBSS yöntemi ile kıyaslamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05). Hasta ve sağlıklı grup kıyaslamasında FA değerlerinde azalma görülen alanlar hasta grubunda; sağ ve sol superior longitudinal fasikulus, sol inferior longitudinal fasikulus, sol inferior frontooksipital fasikulus, sağ ve sol internal kapsül arka bacakları, sol ünsinat fasikulus ve bilateral serebellum belirlenirken kontrol grubunda; sağ ve sol anterior ve superior korona radiata, sağ ve sol internal kapsül arka bacakları ve sol korpus kallosum forseps major belirlenmiştir.

Sonuç: İAKB hasta grubu tedavi öncesi, tedavi sonrası ve sağlıklı bireylerde yapılan kıyaslamalarda hasta ve sağlıklı grup arasında FA değerlerinde belli bölgelerde kalitatif olarak farklılıklar saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Difüzyon tensör görüntüleme; fraksiyonel anizotropi; ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı; migren; tract based spatial statistics

Murat POLAT, Uzmanlık Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Ocak-2018



ABSTRACT

Introduction and objective: The mechanisms leading to medication overuse headache are not very clear. This study aimed to detect damaged areas and uncover the possible specific metabolic changes in some brain regions in drug overuse headache patients by using neuroradiological imaging methods.

Materials and Methods: This study included sixteen patients (aged between 18-60) that are diagnosed as medication overuse headache by International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders (ICHD) 2013 beta version and sixteen healthy volunteers as control group that matches by age and gender with patient group. Hamilton depression scale performed for patient group. Magnetic resonance imaging (MR) and diffusion tensor imaging (DTI) is performed to healthy group and to patient group before and after 3 months of medical treatment when they are free from pain. Patients who has an over ten points from Hamilton depression scale and ones who has pathology in their MRI are not included. The data by imaging findings are analyzed by Tract Based Spatial Statistics (TBSS) for differences between two groups.

Results: In this study we did not detect any statistical significant difference between age, sex and smoking rates for two groups. The migraine without aura in patient group was %68.75(11/16), migraine with aura was %12.50(2/16), tension type headache was %18.75(3/16). In patient group medication over use headache was caused by simple analgesics use %56.25 (9/16) and combined analgesics use %43.75 (7/16). The mean period of primary headache was 14.6 ± 5.6 years and the period of medication over use 3.6 ± 1.4 in patient group. The mean value of Hamilton Depression scale rates in patient group was 5.2 ± 1.9 . By using TBSS there has not detected any statistical significant difference detected in patient, control and healthy group for fractional anisotropy (FA), axial diffusivity (AD), mean diffusivity (MD) and radial diffusivity (RD) skeletons ($p > 0.05$). The areas that FA depletion found in patient group were right and left superior longitudinal fasciculus, left inferior longitudinal fasciculus, left inferior frontooccipital fasciculus, left and right internal capsule posterior limbs, left uncinate fasciculus and bilateral cerebellum. The FA depletion found areas in control group were when compared to healthy group right and left anterior and superior corona radiata, right and left internal capsule posterior limbs left corpus callosum forceps major.

Cocnclusion: In comparisons between patient gorup before and after treatment of medication over use headache and healthy individuals we detected some qualytative differences in some particular regions.

Key Words: Diffusion tensor imaging; fractional anisotropy; medication overuse headache; migraine; tract based spatial statistics



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Baş ağrısı nöroloji klinik başvuru nedenleri arasında en sık görülen semptomlardan biridir. Primer ve sekonder olarak iki ana başlıkta sınıflandırılmaktadır. Primer baş ağrısına sahip hastalarda, ağrı kesici sık kullanımına bağlı sekonder baş ağrısı sınıflamasında yer alan ‘İlaç Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı’ (İAKB) gelişebilmektedir. Günümüzde ilaca ulaşılabilirliğin artmasının da etkisiyle ağrı kesici ilaçların sık ve düzenli kullanımıyla İAKB sıklığı giderek artmaktadır.

İAKB patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik faktörler, biyodavranışsal faktörler, santral ve periferik sensitizasyon, kortikal yayılan depresyon, nörotransmitter düzeylerindeki değişiklikler İAKB patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülen faktörlerdir (1).

Difüzyon tensör görüntüleme(DTG) ile beyaz cevher demetlerinin bütünlüğü Tract Based Spatial Statistics (TBSS) adlı radyolojik yöntemle gösterilebilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile elde edilen görüntülerin analizi ile bir veri haritası çıkarılabilmektedir.

Biz çalışmamızda İAKB tanısı konulan hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası üçüncü ayında MRG verilerini ve sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslamasını yaparak olası nöroradyolojik farklılıkları ortaya koymayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Akut ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların çok sık kullanılmasına bağlı, duyarlı olgularda ağrının süreklilik kazanmasına ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı denir. İAKB, kronik günlük baş ağrısının(KGB) en sık nedenlerindedir. İAKB'nin tanısı için, hastaların ayda 15 günden daha fazla baş ağrısı olması, en az 3 aylık akut baş ağrısı ilacının düzenli aşırı kullanımı ve baş ağrısının ilaç aşırı kullanmaya bağlı olarak ortaya çıkması veya belirgin olarak kötüleşmesi gereklidir(2, 3).

Baş ağrısı tanımlama şeması ilk olarak 1962 de United States (US) National Institutes of Health tarafından tanımlanmıştır. Bu tanımlama içinde ilaç aşırı kullanımından bahsedilmemiştir(4). Yirmi yıl sonrasında bir uzman grup 1986 da ilaçla ilişkili başağrısını tanımlamıştır(5).

1988 de ilk Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflaması-1 (ICHD-1, International Classification of Headache Disorders) yayınlandı ve 'kronik madde kullanımı veya maruziyeti ile ortaya çıkan baş ağrısı' tanımlanmıştır(6). Silberstein ve arkadaşları 1994'de primer başağrıların dört tipini ilaç aşırı kullanımı olan ve olmayan olarak sınıflandırmıştır(7). ICHD 2 yeni tanı olarak 2004 de 'ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı' nı tanımlamıştır(8). 2005,2006 ve 2009'da revize edilmiştir(9-11). ICHD 3 beta 2013'de yayınlanmıştır(12).

2.1.2.Sınıflama

En yakın olarak 2013 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society- IHS) tarafından son sınıflandırma, ICHD-3 beta versiyon adıyla yayınlanmıştır (Tablo I). 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, tanı kriterleri tablo

II’de gösterildiği gibi üç maddeden oluşmaktadır(12). 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 kullanımını sonlandırılmadan başlanan profilaktik tedavilere genellikle yanıt vermezler ve bu sebeple tanınmaları çok önemlidir(13).

Tablo-I. İAKB sınıflaması (IHS 2013, ICHD-3 beta versiyon) (12)

8.2 İlaç Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı
8.2.1 Ergotamin Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı
8.2.2 Triptan Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı
8.2.3 Basit Analjezik Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı
8.2.3.1 Parasetamol (asetaminofen) Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı
8.2.3.2 Asetilsalisilik Asit Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı
8.2.3.3 Diğer Non-steroid Antiinflatuvar İlaçlar (NSAİİ) Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı
8.2.4 Opioid Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı
8.2.5 Kombinasyon analjezik Aşırı Kullanımı 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-II. İAKB Tanı Kriterleri (IHS 2013, ICHD-3 beta versiyon) (12)

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

İAKB giderek yaygınlaşan, hastanın yaşam kalitesini bozan ve sağlık sistemini ciddi biçimde olumsuz etkileyen, önemli bir sağlık sorunudur. Bununla birlikte topluma ekonomik olarak da zarar vermektedir(1). Epidemiyolojik çalışmalarda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde baş ağrısı nedeniyle analjezik tüketiminin yaygın olduğu, genel nüfusun %1-3'ünün hergün, %7'sinin haftada en az bir kez analjezik kullandığı saptanmıştır ve genel nüfusun İAKB prevalansı %1-2'dir(2, 14-16). Bazı ülkelerde Rusya, Brezilya ve İran'da bu değerlerden fazla olarak prevalansları sırasıyla %7.2, %6 ve %4.9 olarak saptanmıştır(13, 17-20). Üçüncü basamak merkezler ve baş ağrısı merkezlerinde prevalans baş ağrılı hastalar arasında Avrupa'da %30, ABD'de %50 gibi değerlere ulaşmaktadır(1).

İAKB ülkemizde nöroloji polikliniklerine baş ağrısı ile gelen hastaların %4 kadarında rastlanmaktadır (21).

Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (2, 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 (16). Kendir ve arkadaşlarının

yapmış olduğu bir çalışmada hastaların %91.4'ü kadın, %8.6 'sı erkek ve ortalama görülme yaşı 40.8 olarak saptanmıştır (22). Ülkemizde ev görüşmeleri ile erişkinler arasında yapılan bir çalışmada ise prevalans kadınlarda %2,2, erkeklerde %0,6 olarak saptanmıştır(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 bulunmuştur(24). Çocukluk ağında 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'nde görülmektedir(17, 25-28).

Analjezik ve migren ilaçlarının kullanımı veya aşırı kullanımı da bölgesel, kültürel ve ekonomik faktörlere göre değişiklikler göstermektedir. Tüm dünyada en sık aşırı kullanılan ilaçlar basit analjeziklerdir (29-31). Triptan grubu ilaçların aşırı kullanımı ise daha nadirdir ve gelişmiş ülkelerde sık görülmektedir (18, 23, 32). Ve zamanla finansal kaynakları yüksek olan ülkelerde triptan kullanımında artış olduğu gözlenmektedir (16).

Ülkemizde ise migren tedavisinde en sık %19,3 oranında basit analjezikler kullanılırken, triptanlar %2,9 oranında kullanılmaktadır. Yine lkemizde 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 (23).

2.1.4. Risk Faktörleri

İAKB duyarlı olan hasta ve aşırı kullanılan analjezik arasında bir etkileşimin sonucudur. Migren ya da gerilim tipi baş ağrısı(GTB) olan hastalarda İAKB geliştirme konusunda genetik yatkınlığın da önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İAKB en sık migren ve GTB olgularında bildirilmiştir(2, 33).

Başka hastalıklar örneğin artrit nedeniyle yüksek doz ve uzun süre analjezik kullanan hastalarda baş ağrısı insidansında artış saptanmamıştır, ayrıca dikkat çeken diğer durum bu grupta İAKB gelişen olguların öncesinde migren tanısı olduğudur(34, 35). Ayrıca küme tipi baş ağrısı olan hastalarda da ailesinde migren öyküsü olanlar dışında günlük triptan kullanımına rağmen İAKB son derece nadir gelişmektedir(36). İAKB gelişiminde en önemli risk faktru ilaçların aşırı alımıdır. Her türlü ağrı kesici kronik başağrısı

gelişimine yol açmaktadır. Ancak neden bazı ilaçlarla bu riskin daha fazla olduğu aydınlatılamamıştır. Populasyon temelli çalışmalar kafeinin kronik baş ağrısı gelişimi için orta derecede riskli olduğunu göstermiştir(37). Kafein içeren kombine preparatlarda da İAKB gelişme riski artmaktadır Depresyon ve anksiyete gibi komorbid psikiyatrik hastalıklarda da risk artmaktadır(38, 39).

Kronik kas iskelet sistemi, gastrointestinal sistem yakınmaları olan, depresyon ve anksiyete tanılı hastalar İAKB açısından 5 kat riske sahiptir(38). İAKB kronik kas iskelet sistemi ağrıları ile ilişkilidir; depresyon, anksiyete ve obsesif kompulsif bozuklukla (OKB) birliktelik göstermektedir(40, 41). İAKB gelişimiyle ilgili sayılabilecek bir diğer risk faktörü düşük sosyoekonomik durumdur(42). Almanya'ya göç etmiş 1. jenerasyon Türk uyruklularda KGB 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 olabileceğini ortaya çıkarmaktadır(43). Epizodik migrenli hastalarla İAKB'si olan hastalar arasında yapılan bir karşılaştırma çalışmasında, kadın cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey, evli ve işsiz olmak, migrenin gebelik döneminde remisyonunda 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(44). Kronik baş ağrısı gelişiminde obezitenin de bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Bir diğer çalışmada kronik baş ağrısı gelişim riski obez bireylerde, normal ağırlıktaki bireylere göre 5 kat yüksek saptanmıştır(45). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan benzer sonucun ortaya çıktığı çalışmada da obezite ve kronik baş ağrısı arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır(46). Hagen ve arkadaşları İAKB risk faktörlerini belirlenmesi amacıyla yaptıkları çalışmada, sedanter yaşam ve sigara içiminin İAKB gelişim riskini arttırdığını göstermişlerdir(42). Çeşitli çalışmalar, İAKB'li hastalarda aile öyküsü ve komorbid hastalıkları değerlendirmiştir. Ailesinde kronik baş ağrısı ve ilaç alım öyküsü olan hastalarda İAKB gelişiminin daha sık olduğu gözlenmiştir(47). İAKB'li hastalarda insomni, temporomandibuler bozukluklar, duygudurum değişiklikleri, bağımlı kişilik özelliği, psikoaktif madde kullanımı daha sık olarak gözlemlenmiştir(48-51). Bazı ilaçların kullanımı İAKB riskini daha çok arttırmaktadır. Yine Hagen ve arkadaşları, düzenli trankilizan kullanımının İAKB riskini

5 kat arttırdığını saptamışlardır(38). Barbitürat ya da opiat içeren ilaçlar kullanan insanlar tekli analjezik ya da triptan kullananlara göre 2 kat daha fazla İAKB gelişim riskine sahiptirler(52). Birleşik Devletlerdeki bir merkezde, 15 yılı aşkın süreli, aşırı kullanılan akut baş ağrısı ilaçlarını değerlendiren retrospektif bir çalışma yapılmıştır. 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'nin önemli bir sorun olmayı sürdürdüğünü ancak ilaç aşırı kullanım profilinin belirgin olarak değiştiğini göstermektedir(53).

Kronik baş ağrısı gelişim insidansı ve risk faktörleriyle ilgili 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(45). Bir çalışmada epizodik migrenli hastaları (baş ağrısı sıklığı <15 gün/ay) bir yıl boyunca kronikleşme insidansı ve olası risk faktörleri açısından izlenmiş ve 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(54). 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 ortaya çıkmıştır. Bunu, kronik non-migren tipi baş ağrısı ve kronik boyun ağrısı izlemiştir(55).

2.1.5. Klinik Özellikler

İAKB tanı kriterleri, son olarak ICHD-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(12).(Tablo III)

Tablo-III : İAKB’de ilaç tipleri ve kullanım süreleri (IHS 2013) (12)

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

Ağrının şiddeti, lokalizasyonu ve baş ağrısı tipi değişkendir. Baş ağrısı, giderek her gün ya da hemen her gün olmaya başlar. Baş ağrısına bulantı, halsizlik, huzursuzluk, endişe, konsantrasyon güçlüğü, unutkanlık ve panik bozukluk gibi semptomlar eşlik edebilir.

Baş ağrısı, zihinsel veya fiziksel aktivite ile tetiklenebilir. İAKB’si olan 2612 hasta ile yapılan bir meta-analiz çalışmasında hastaların primer baş ağrıları sıklık sırası ile; % 65 migren, % 27 GBA ve % 8 mikst ya da diğer tip baş ağrıları olarak bulunmuştur. Bu meta-analize göre ortalama primer baş ağrısı süresi 20.4 yıl, ilaç aşırı kullanımı süresi ise ortalama 10.3 yıldır(33).

Bir prospektif çalışmada, aşırı 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 aşırı triptan kullanımı olan hastalarda, migren benzeri günlük baş ağrısı (unilateral, otonomik

bulguların eşlik etmesi, pulsatil baş ağrısı) ergotamin veya analjezik aşırı kullanımı olan hastalara göre daha sık görülmektedir. Ayrıca triptanların diğer semptomatik baş ağrısı ilaçlarına göre, daha çabuk ve daha düşük dozda İAKB gelişimine yol açtığı görülmüştür (56).

Ülkemizde triptanları sadece uzmanlar tarafından reçete etme yetkisi olması nedeniyle, triptan kullanımına bağlı kronik baş ağrıları Batı ülkelerine oranla daha az görülmektedir.

2.1.6. Patofizyoloji

İAKB patofizyolojisi henüz bilinmemektedir(57). Genetik faktörler, biyodavranışsal faktörler, santral ve periferik sensitizasyon, kortikal yayılan depresyon, nörotransmitter seviyelerindeki değişiklikler, trigeminovasküler sistem aktivasyonu İAKB patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülen faktörlerdir(1).

İAKB riski, aile öyküsünde İAKB olan kişilerde 3 kat artmıştır ve İAKB'lı hastaların akrabalarında ilaç aşırı kullanımı ve madde bağımlılığı problemleri daha sık görülmektedir(47). Cargnin ve arkadaşlarının genetik faktörler ile ilgili yapılmış çalışmaları sistematik derlemesi sonucu öne çıkanlar dopaminerjik genlerin (DRD4, DRD2, SLC6A3) veya ilaç bağımlılık yolları ile ilişkili genlerin (WSF1, BDNF, ACE, HDAC3) polimorfik varyantlarının sırasıyla İAKB'ye yatkınlık faktörü ya da aylık ilaç alımının belirleyicisi olarak potansiyel bir rolü olduğunu göstermesidir(58-64).

Üzerinde sıkca durulan diğer hipotez İAKB'nin migren gibi, santral sensitizasyon sonucu ortaya çıkmasıdır. Bu hastalarda, santral uyarıcı yollarda değişkenlik olduğu görülmüştür. Kronik analjezik kullanımı, endojen opioid sistemleri baskılayarak ağrı eşiğini düşürür ve uyarılmış baş ağrısı stimulusunu daha da artırır. Santral nosiseptif aktiviteyi kronik olarak baskı altına alan analjezikler, postsinaptik nosiseptif reseptörleri artırır. Nosiseptif reseptörlerin artan sayısı analjeziklerin kan düzeylerinin azalmasıyla, ağrının algılanmasının artmasına neden olabilir(65, 66).

Migren patofizyolojisinde görülen bir diğer durum olan kortikal yayılan depresyonun İAKB'de de olduğu görülmektedir. Nörofizyolojik çalışmalar İAKB'li hastalarda somatosensöriyel ve vizüel korteks nöronlarında eksitabilite olduğunu göstermektedir(67).

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme(fMRG)'de İAKB'li hastalarda primer somatosensoriyel korteks ve ağrı süreci ile ilişkili yapılarda düşük aktivite saptanmıştır(68). İlaç geri çekme tedavisinden 6 ay sonra tekrarlanan görüntülemelerde değişiklikler eskiye dönmüştür(69). Bu yüzden somatosensoryel korteksin değişen aktivitesi ve kortikal yayılan depresyonun İAKB'ye neden olabileceği düşünülmektedir.

İAKB' nin biyodavranışsal bir yanı da vardır. İlaçla tedavi esas olarak ağrıyı azaltır, fakat ilaç kan düzeyi düştüğü için ağrı tekrar oluşur. Hastalar doğal olarak, artan ilaç kullanımını döngüsüne neden olacak şekilde, sürekli ağrının baskılanmasını isterler. Ağrının geleceği korkusu, anksiyete, ilaç alma obsesyonu ve psikolojik ilaç bağımlılığı gibi davranışsal sorunlar nedeniyle ilaç alımı sürdürülebilir(70). Bir fMRG 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(69). İAKB'li hastalarda yapılan başka bir Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET) çalışmasında santral ağrı şebekeleri ile ilgili bölgelerde (bilateral talamus, anterior singulat girus, insula/ventral striatum, sağ inferior pariyetal lob ve orbitofrontal korteks) hipometabolizma gösterilmiştir. Aşırı kullanılan ilacın geri çekilmesi tedavisi sonrası orbitofrontal korteks kalıcı hipometabolizma göstermiştir. Metabolik değişikliklerle ilgili veriler ve orbitofrontal korteksin madde kullanımındaki rolü dikkate alınarak, orbitofrontal korteks hipometabolizmasının analjeziklerin sürekli kullanımına yol açtığı ve ilaç kesilmesinden sonra baş ağrılarının tekrarlama olasılığının bulunduğu ileri sürülmüştür(71). Orbitofrontal korteksin azalmış aktivitesi, tekrarlanan ilaç alımı sonucu olabileceği gibi, altta yatan ilaç aşırı kullanımına yol açan genetik yatkınlıkla da ilişkili olabilir.

Periaquaduktal gri madde(PAG) ağrıya olan davranışsal, affektif ve fizyolojik yanıtların entegrasyonundan sorumlu beyin sapı merkezidir. PAG frontal korteks ve hipotalamustan girdi alır ve rostral ventromedial medullaya, buradan da medüller ve spinal arka boynuza projekte olur, trigeminal sistem üzerinde de düzenleyici etkileri olan güçlü bir antinociseptif ağrı merkezini oluşturur. PAG işlev bozukluğu, supraspinal bir trigeminal ağrı

iletisi düzenleyicisi olarak, ikincil nöron düzeyinde ağrı duyarlılığında artış eğilimine yol açar. Anormal PAG işlevi, baş ağrısı tetikleyicisi olarak görev yapabilir(72, 73).

İAKB ile calcsitonin gen-related peptide (CGRP) arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Migren atağı sırasında CGRP düzeyinin juguler venöz kanda artmış olduğu gösterilmiştir(74).

Powell ve arkadaşları, CGRP'nin medulla spinalis modelinde morfin toleransına yol açtığı ve CGRP inhibisyonunun morfin toleransını tersine çevirdiğini göstermiştir(75). Triptan aşırı kullanımı olan ratlarda yapılan bir çalışmada artmış CGRP seviyesi ve kutanöz allodini olduğunu göstermiştir(76). İAKB trigeminal ağrı yolu aracılığıyla periferik ve santral sensitizasyonu uyarabilir(68).

İAKB hastalarında; azalmış trombosit serotonin düzeyleri, artmış trombosit nitrik oksit üretimi, 5 hidroksi triptamin 2A (5HT-2A) reseptörlerinin upregülasyonu, beyin omurilik sıvısında (BOS) P maddesi ve sinir-büyüme faktör düzeylerinde artış bulunması, ağrı kontrol sisteminin baskılandığının kanıtlarıdır(77). Hayvan modellerinde, analjezikleri uzun süre kullanmanın, santral sinir sisteminde hem serotonin içeriğini hem de 5 HT-2A reseptör yoğunluğunu etkilediği gösterilmiştir. İlacın kesilmesinden bir ay sonra, analjezik kökenli baş ağrısının azalması ile birlikte kan serotonin düzeyinde artış saptanmıştır(78).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Kronik baş ağrısına yol açabilen bütün bozukluklar, İAKB 'nin ayırıcı tanısını oluşturmaktadır. Günlük baş ağrıları ile başvuran hastalarda sekonder baş ağrısı düşündürülen semptomların ve muayene bulgularının araştırılması gerekir. Hastaların öyküsünde ateş, kilo kaybı, mental durum değişikliği, gebelik veya lohusalık, uyku bozuklukları, antikoagülan kullanımı, travma, kanser ve semptomatik baş ağrısı ilaçlarının aşırı kullanımı gibi özellikler sorgulanmalıdır. Baş ağrısı sıklığı ve şiddeti günler veya haftalar içinde giderek artan, ek 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(79).

Ayırıcı tanıda KGB yapabilen primer ya da sekonder baş ağrısı sebepleri sayılabilir. Ayırıcı tanıda primer baş ağrısı sık görülen subtipleri; kronik migren, kronik GTB, hemikrania kontinua(sürekli yarım baş ağrısı- SYB), yeni başlayan günlük süregen baş ağrısı (YGSB) sayılabilir. Diğer kronik günlük baş ağrısı ile başvurabilen primer baş ağrıları; küme baş ağrısı, tek taraflı göz yaşarması ve kızarmasının eşlik ettiği kısa süreli nevraljiform ağrılar (SUNCT), hipnik baş ağrısı, nümüler baş ağrısı ve kronik paroksizmal hemikraniadır. Sekonder baş ağrısı sebeplerinden haberci baş ağrısı, serebral ven tıkanıklığı ve temporal arterit gibi diğer olasılıklar da akılda tutulmalıdır(3).

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 GTB hem de migrene benzer özellikler taşıyan baş ağrılarından yakınır. ICHD-3 beta versiyona göre; kronik migren tanımı ayda 15 gün veya daha fazla baş ağrısı olan, ayda en az 8 migren atağı olan en az 3 ay boyunca bu şekilde olan hastalar için kullanılmaktadır(10, 12, 80).

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

SYB, tek taraflı ve başın hep aynı tarafında yerleşen kronik bir baş ağrısıdır(81, 82). Genellikle orta şiddette olmakla birlikte, zaman zaman şiddetlenmeler gösterebilir, ancak hiçbir zaman tamamen geçmez. İndometazine yanıt vermesi önemli bir özelliğidir. Tabloya idyopatik 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. İndometazin yanıtı geçici olan veya hiç yanıt vermeyen hastalarda tanıyı gözden geçirmek gerekir(83).

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 GTB'de olduğu gibi özelliiksiz olabilir. Baş ağrısının şiddeti hafif-orta düzeydedir. Erkeklerin % 70, kadınların % 90'ında yaşamın belli dönemlerinde GTB bulunması nedeniyle, öyküde baş ağrısı bulunmamasına dayalı YGSB sınıflandırması yapmak zordur. Bu tabloya ilaç aşırı kullanımı eşlik edebilir. YGSB, kronik baş ağrılarının yaklaşık % 5-10'unu oluşturur(80).

2.1.8. Tedavi

İAKB tedavisinde ilk basamağı hasta ve hasta yakını eğitimi almaktadır. Çalışmalar İAKB'nin azaltılmasında hasta eğitiminin yararlı olduğunu göstermiştir(84).

Takip eden basamakta barbitürat ve opioid dışında aşırı kullanılan ilaçların ani kesilmesi gereklidir. Ayaktan mı yatarak mı tedavinin yapılacağı hastanın kliniğine göre ayarlanmalıdır.

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(85). Araştırmalar İAKB'ye multidisipliner yaklaşımın etkili olduğunu ve relaps riskini azaltabileceğini göstermektedir(16, 85).

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(16). Analjezikler, ergo türevleri ve triptanların kısa süreli kullanımları kesilme semptomlarını azaltabilir. Bu ilaç gruplarından aşırı kullanılmayan herhangi biri kesilme semptomlarının tedavisinde kullanılabilir.

Çalışmalarda, uzun etkili NSAİİ'lere ek olarak tizanidin kullanılmasının da yararlı olduğu gösterilmiştir(87). Bir çalışmada prednizon kullanan hastalarda baş ağrısı süresinin azalmadığı ancak kurtarma tedavisine duyulan ihtiyacın azaldığı saptanmıştır(88). Bir başka çalışmada steroid kullanan ve kullanmayan hastalar arasında farklılık saptanmamışken, üçüncü bir küçük çalışmada orta-şiddetli baş ağrısı sayısında azalma saptanmıştır(89, 90). Antiemetikler de İAKB tedavisinde kullanılırlar. Proklorperazin bir çalışmada etkili bulunmuştur(91). Difenhidramin ve klorpromazin, prometazin ve metoklopramid gibi diğer antiemetik, antihistaminik ve nöroleptikler de kullanılmıştır. Daha kompleks olgularda infüzyon tedavisi de gerekli olabilmektedir(92). Sık kullanılan bir ilaç da dihidroergotamindir (DHE). 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(93). 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(85). 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 düzelmeye, %97'sinde aşırı kullanılan ilacın bırakıldığı, %70'inde faydanın 6 ay boyunca sürdüğü gösterilmiştir(94). DHE etkisiz ise kullanılacak 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(95). İntravenöz NSAİİ, antiemetikler, hidrasyon ve magnezyum da İAKB tedavisinde faydalı olabilmektedir(92, 96). Opioid, barbitürat ve trankilizan aşırı kullanımı olan hastalara detoksifikasyon sürecinde, geçiş döneminde uzun etkili opioid, barbitürat, ve trankilizan verilmesi gerekebilir(97).

Kronik baş ağrıları olan hastaların profilaktik ilaç kullanmaları tedavi başarısını artırır. Tedavi etkilerinin ortaya çıkabilmesi için, genellikle 3-6 haftaya ihtiyaç vardır.

Depresyonu ve anksiyetesi bulunan KGB (kronik migren, kronik GTB ve YGSB) hastalarının tedavisinde antidepresifler tercih edilebilir. Bu amaç için en çok kullanılan ilaç amitriptilindir. Yatmadan önce 10-25 mg ile başlanır ve yavaş yavaş doz yükseltilir. Doksepin ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden fluoksetin diğer seçeneklerdir. Fluvoksaminin analjezik özelliklerinin olduğu ve etkili olabileceğine ilişkin gözlemler vardır. Diğer selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve yeni selektif noradrenalin-serotonin geri alım inhibitörlerinin (venlafaksin ve MAO inhibitörleri) tedavi başarıları kanıtlanmamıştır. Sık kullanılan örneği propranolol olan beta blokerler, migren tedavisinin temel taşlarından ve KGB için de kullanılabilir. Klinisyenler beta blokerlerin depresyonu daha kötü hale getirmesinden çekinirler, ancak bu düşünce kesinlik kazanmamıştır. Depresyon varlığında beta blokerler antidepresanlarla birlikte kullanılabilir. Beta blokerler; bronşiyal astım, Reynaud fenomeni ve kan şekeri kontrolü sağlanamayan diyabet hastalarında göreceli olarak kontrendikedir. Bazı antikonvülzanlar migren ve KGB tedavisinde etkilidir. Valproat, KGB için kullanılan diğer ilaçların etki etmediği hastalarda bile başarı kazanabilen önemli bir ilaçtır. Çift- kör plasebo kontrollü bazı çalışmalar, valproatın migrendeki, daha küçük açık çalışmalar da kronik migrendeki etkisini göstermiştir(98). KGB tedavisi için epilepsi için kullanılan dozdan daha düşük dozlar (günde 2-3 defa 250 mg) yeterli olabilir. Valproat epilepsi ve manik depresif bozukluğun eşlik ettiği hastalarda tercih edilir. Beyinde gama aminobütirik asit (GABA) konsantrasyonunu artırır ve sinir membran aktivasyon eşliğini stabilize eder. Karaciğer hastalığı ve kanama bozukluğu olanlarda kullanılmaması gerekir ve yan etkiler olarak bulantı, hepatotoksisite, kilo alımı, tremor, saç dökülmesi ve polikistik over sendromu sayılabilir(99).

Topiramate İAKB tedavisinde etkin olan başka bir antikonvülzandır. Zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörü olan topiramate voltaja bağlı sodyum ve kalsiyum kanallarını bloke ederek, GABA'nın inhibisyon etkisini artırarak etki gösterir(13). Etkin dozu 25-100 mg/gün arasındadır. En sık karşılaşılan yan etkiler, parestezi ve kilo kaybıdır. Paresteziler rahatsız edici hale geldiğinde, hastaya ek potasyum verilmesi bu semptomu kontrol altına alabilir. Günde 100 mg topiramate kullanan hastaların ortalama %50'sinde paresteziler

oluşur ve %5-10 hastada ilacın kesilmesini gerektirir(100). Günde 100 mg topiramet kullananların yaklaşık %7'sinde somnolans, uykusuzluk, bellek ve konsantrasyon bozuklukları, dil problemleri ve duygudurum değişiklikleri görülür. Böbrek taşı öyküsü olan hastalarda topiramet kullanılmamalıdır(13, 101). NSAİİ'ler, KGB'nin tedavisi için hem semptomatik hem de önleyici olarak kullanılabilir. Naproksen sodyum günde iki kere 275 mg olmak üzere migren profilaksisinde etkilidir. Diğer NSAİ'lerden ketoprofen, mefenamik asit, fenoprofen, ibuprofen ve tolfenamik asit de bir tedavi seçeneği olabilir. Yapılan çalışmalar, gabapentinin de KGB için etkili olabileceğini, fakat daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir(13, 83).

Kalsiyum kanal antagonisti verapamil, önleyici tedavide başka bir seçenektir(102).

İAKB de yapılan bir çalışmada Botulinum toksin A ile baş ağrısı sıklığı ve şiddeti de azaldığı bildirilmiştir(103).

Afridi ve arkadaşları, tedaviye dirençli 101 KGB'li hastada (54 kronik migren, 19 küme baş ağrısı, 10 YGSB, 7 SYB, 11 diğer tipte baş ağrıları) Büyük oksipital sinir (GON) blokajı uygulamışlardır, 4 hafta sonra 26 sında ataklar tamamen kesildiği, 36 tanesinde %30 oranında azaldığını saptamışlardır(104).

İAKB tedavisi ve önleyici tedavi seçenekleri;

- Beta-blokerler(propranolol, atenolol, metoprolol)
- Valproik asit
- Topiramet
- Flunarazin
- Amitriptilin
- Kandesartan
- Verapamil
- Gabapentin
- GON blokajı
- Botulinum toksin A

2.1.9.Prognoz

Hastaların daha sonraki izlemlerinde baş ağrısının hiç görülmemesi veya baş ağrılı gün sayısının yarıdan daha fazla azalması tedavinin başarılı olduğunu gösterir. Yapılan çalışmalarda, ilaç kesilmesi kısa süreli izlemde (en fazla 35 aylık izlem) %60-73 oranında başarılı sonuçlar sağlarken, uzun dönemli izlemde (4-6 yıl) %40-60 oranında tekrarlama görülmüştür. Primer baş ağrısının tipi ve düzenli alınan ilacın kullanım süresinin uzun olması, kronik baş ağrılarının tekrar ortaya çıkışı ile ilişkili bulunmuştur. GTB veya mikst tip baş ağrısı olan hastalarda baş ağrılarının geri dönmesi oranı daha yüksek bulunmuştur. Triptan aşırı kullanımının relaps riski daha düşüktür(105).

Prospektif bir çalışmada 96 İAKB'li hasta izlenmiş 75 tanesinin düzenli 4 yıllık verileri oluşturulmuştur. 6 ay, 1 yıl ve 4 yıllık tekrarlama oranı sırasıyla % 31, %41 ve % 45 saptanmıştır(106).

İAKB gelişimini önlemek çok önemlidir. Öncelikle, kullanılan migren atak ilacının dozu sınırlandırılmalıdır. Özellikle mikst baş ağrısı olanlarda, sadece migren ağrıları için anti-migren ilacın kullanılması gerektiği vurgulanmalı ve sık atak geçiren hastalara erken dönemde uygun önleyici tedavi başlanmalıdır.

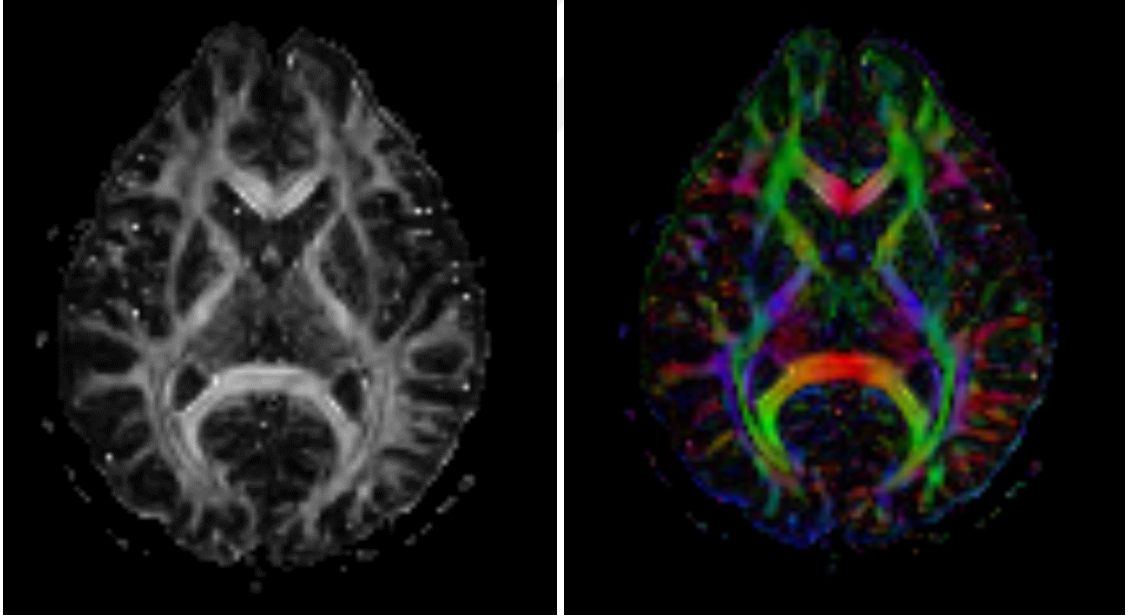
2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

2.2.1 Difüzyon Tensör Görüntüleme

DTG yontemi ilk kez 1996 yılında Pierpaoli ve ark. tarafından klinik bir uygulamada beyin görüntülenmesinde kullanılmıştır(107).

Difüzyon ağırlıklı MRG, moleküllerin tek bir yöndeki difüzyon hız bilgisini gösteren bir yöntemdir. Moleküllerin difüzyon hareketi MR sinyalinde kayba yol acar ve bu kaybın oranı difüzyon hızını gösterir. DTG tekniğinin temelinde ise su moleküllerinin difüzyon hızının ve yönünün ölçülerek doku yapısının saptanması vardır(108). Beyinde suyun difüzyonu dokuların mikroyapısal özelliklerinden etkilenmektedir. Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rastlantısal olarak her yönde oluşabilen hareketlerine difüzyon denir. Brownian hareket ise bir sıvıda yüzen ya da asılı duran parçacıkların rastlantısal hareketidir. MRG çalışma prensipleri bu temel hareketlere etki manyetizmanın etkisine

dayanır. Difüzyonun gerçekleşmesi ortam yoğunluklarının farklı olmasına bağlıdır. Bir maddenin her yanında aynı özelliği göstermesi (özelliklerin yönden bağımsız olma durumu) izotropi olarak tanımlanır. Anizotropide ise her yönde aynı özellikler görülmez. Sınırlayıcı bir yapı olmadığı sürece moleküller izotropik şekilde difüze olurlar. BOS her yöne molekül hareketi olabildiğinden izotropik harekete örnektir. Vücut içinde belirli yapılar (hücre zarı, miyelin kılıf, kan damarı vb.) içinde hareket eden moleküller ise bir yönde diğer yönler göre daha fazla anizotropik difüzyon gösterir. Suyun beyaz cevherdeki anizotropik difüzyonu ölçülerek anatomik bağlantı yolları hakkında bilgi edinmiş oluruz. 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. Aksonal bütünlüğün değerlendirilmesinde indeks değer olarak kabul edilmektedir. FA değeri 0 (izotropik) ile 1 (tamamen anizotropik) arasında değişir(109-111). Her hastaya ait FA haritalaması çıkarılabilmektedir(şekil-I).



Şekil-I: Hasta grubumuzdan örnek aksiyal renksiz ve renkli FA haritalama

FA değerinin elde edilmesini sağlayan özgün değerler (eigenvalues : $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$), hasarın nereden kaynakladığı konusunda bilgi edinilmesine yardımcı olur. Aksonun birincil eksenine paralel (λ_1) ve dik (λ_2, λ_3) difüzyon verileriyle, aksiyel difüzyivite (AD) ve radyal difüzyivite (RD) da saptanabilmektedir. RD değerlerindeki yükselme daha çok

demyelinizasyon/dismyelinizasyon gibi süreçleri düşündürürken, AD değerlerindeki azalma ise aksonal hasarı daha ön planda düşündürmektedir(112).

Difüzyon tensör verileri traktusların dağılımını gösterecek biçimde, Fiber traktografi(FT) olarakda gösterilebilir. FT beyindeki özgün beyaz cevher yolaklarının izlenmesi ve bunların özel grafik teknikleri kullanılarak üç boyutlu olarak gösterilmesi işlemidir (6, 18, 118, 132, 145). Farklı uygulama teknik ve algoritmaları olmakla birlikte traktografi gösterilmesinde çizgi izlem algoritması (line propagation) en çok kullanılan ve klinik olarak en çok örneği bulunan tekniktir. Bu yöntemle geliştirilen traktografi tabanlı DTG teknikleri, beyaz cevher yolaklarının gösterilmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Burada komşu vokseller arasındaki lokal tensör değişiklikleri izlenir. Kısaca bu yöntemin temeli her vokseldeki difüzyon tensörünün o vokseldeki traktus yönü ile paralel olduğu varsayımına dayanır(113-117).

Çalışmamızdaki katılımcımızlarından korpus kallosumu gösteren örnek FT(şekil I).



Şekil-II:Hasta grubumuzdan örnek korpus kallosumdan geçen yolakların traktografi ile görüntülenmesi

Tensör görüntülerinin ve yolakların oluşturulması için kullanılan program DiffusionKit : <http://diffusionkit.readthedocs.io/en/latest/> (118).

DTG verilerinin hesaplanmasında, manuel olarak çizilen 'region of interest' (ROI) ya da 'voksel based morfometri' (VBM) gibi yöntemler mevcuttur. ROI yöntemi, kesitsel görüntü üzerinde incelenecek alanın araştırmacı tarafından çizilmesine dayanır ve bu alan dışındaki alanlar karşılaştırmanın dışında bırakılır. Ancak bu yöntemin kısıtlılıklarının başında kişiler arası ve görüntüler arası çizimlerde farklılık ihtimalidir. Bir diğer problem ise ölçüm için çok zaman harcanmasıdır. Bu kısıtlılıklar çok sayıda hasta sayısına sahip gruplarda değerlendirme yapmayı zorlaştırmaktadır. Yalnızca ilgilenilen bölgenin çalışılması da ROI yönteminin eksik kalan yanlarından biridir. VBM yönteminin temelinde görüntülerindeki tüm voksellerin diğer görüntülerdeki aynı koordinatta bulunan vokseller ile karşılaştırılması yatar. İstatistiksel parametrik haritalama yöntemini kullanarak tüm beyinleri bir şablona oturtur ve insan beyinleri arasındaki büyük anatomik farklılıkları ortadan kaldırır. Her beyni aynı koordinatlamaya dahil eder ve deşormasyon hesaba katılır(119).

DTG yöntemleriyle sadece lezyon olan bölge değeril konvansiyonel yöntemlerle normal görüntülenen alanlarda da analiz yapılmaktadır. Örnek olarak Multiple Skleroz(MS) hastalarında yapılan DTG çalışmalarında sadece MS lezyonlarında değeril normal görünen beyaz cevherde de FA değerleride düşme olduğu gösterilmiştir(120). MS erken fazında ve klinik izole sendrom hastalarında gri madde hacim(GMV) değerikliği saptanamazken, primer progresif MS hastalarında yaygın FA düşüklüğu ile beraber GMV azalması izlenmiştir(121).

DTG ölçümleri ile hastalık progresyonu arasında bir korelasyon var mı değerlendirilebilir. Örneğin, VBM ve TBSS ile değerlendirilen amyotrofik lateral skleroz(ALS) hastalarında sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında frontotemporal lob ve bazal ganglionlarda GMV'de azalma ve motor korteks ve kortikospinal traktuslarda FA' de düşme gösterilmiştir. Çalışmaya alınan ALS hastaları ALS fonksiyonel derecelendirme ölçeğine göre 6 ay içerisinde progresyonuna göre üç gruba ayrılmıştır. Görüntülemelerdeki FA azalması ve GMV azalması hızlı progresyon gösteren ALS grubunda daha belirgin ortaya çıkmıştır. Bu şonuçlarla ALS progresyonu DTG ve VBM değeriklikleriyle paralel seyretmiştir(122).

2.2.2. Tract Based Spatial Statistics

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 difüzivitesinin 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. Çoklu deneklerde, FA değerlerinin incelenebilmesi için TBSS yöntemi bağımsız yolak gösterimi imkanı sunmaktadır. TBSS yöntemi ile ortalama FA iskeleti hesaplanıp, imgelerin çakıştırılma seçiminden bağımsız olarak yolak gösterimi gerçekleştirilmektedir(123)

FA değerlerinin hesaplanması bize beyaz cevher hasarının doğası hakkında tam olarak bilgi vermemektedir. FA değerlerinin hesaplanmasında kullanılan AD ve RD hesaplanması da gerekmektedir. Daha önce bahsettiğimiz gibi AD değerlerindeki azalış bize aksonal dejenerasyonu düşündürürken, RD değerlerindeki yükselme bize miyelin kılıf hasarını düşündürmektedir.

Daha önceden de bahsedildiği gibi DTG'nin hastalık derecesi ve progresyonu tahmin etmeye faydası araştırılan bir çalışmada; Spinoserebellar ataksilerden sık görülen otozomal dominant tip 3 hastalarının DTG , TBSS kullanılarak sağlıklı grupla kıyaslanmasında sol alt serebellar pedinkül ve üst serebellar pedinkülde azalmış FA ve artmış medial difüzivite(MD) değerleri elde edilmiştir. Spesifik olarak kapsula interna arka bacağı FA değerleri spinoserebellar tip 3(SCA3) hastalık süresi ile negatif korelasyon göstermiştir. Hasta grubu sağ medial lemnuskus ve üst serebellar pedinkül FA değerleri ile uluslararası ataksi derecelendirme ölçeği skorları negatif korelasyon göstermektedir. MD değerlerine bakıldığında ise orta serebellar pedinkül, sol internal kapsül ön bacağı, eksternal kapsül ve üst korona radiata ölçümleri sonucu SCA3 ve uluslararası ataksi değerlendirme ölçeği skorları arasında pozitif korelasyon ortaya

çıkmiştir. FA ve MD değerleri SCA3 hastalarının derecesi ve progresyonu hakkında fikir verebileceği görülmektedir(124).

Bir diğer DTG- TBSS çalışması 31 erken evre Parkinson Hastalığı(PH) tanısı olan hasta ve 22 sağlıklı kontrol grubunda yapılmıştır. Sonucunda dikkate değer bulgular korpus kallosum değerlerinde farklılık olmasıdır. PH'de bilateral motor kordinasyon disfonksiyonunun ve kognitif etkilenmenin sebebi korpus kallosum etkilenmesi olabileceği fikrini ortaya koymuştur. Diğer yolaklardaki değişiklikler ile UPDRS(unified Parkinson's disease rating scale) skorları ve hareket skorları ile ilişkili bulunamamıştır(125).

DTG, TBSS, VBM yöntemi ile birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta çalışma yapılmıştır. Patofizyolojiyi, hastalık derecesini, progresyonu ve tedavi yaklaşımlarına yardımcı olabilecek sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Baş Ağrısı Polikliniğine Ağustos 2016 – Ağustos 2017 arasında başvuran, IHS 2013 ICHD beta versiyon kriterlerine göre İAKB tanısı alan yaşları 18-60 arasında olan 23 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuyla eşleşen 23 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı.

Hasta grubundan 1 hasta gebe kaldığından, 4 hasta izlemi bıraktığından ve 2 hasta teknik sorunlar nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak çalışmaya 16 hasta, 16 sağlıklı dahil edildi. Tüm katılımcılara çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verildi, kişisel bilgilerin gizli kalacağı belirtildi ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı.

Hastalardan ayrıntılı öykü alındı, nörolojik ve fizik muayene yapıldı. Bütün hastalara Hamilton Depresyon Skalası uygulandı. Hastalara tedavi öncesi konvansiyonel MRG ve DTG yapıldı. MRG’de patolojik bulgu olanlar, Hamilton Depresyon Skalası 10’un üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Aşırı kullanılan ilaç kesildikten sonra başka bir gruptan kurtarma ilacı ve profilaktik tedavi başlandı. Profilaktik tedavi olarak dört hastaya valproik asit, ikişer hastaya propranolol, topiramet ve amitriptilin, bir hastaya flunarizin, birer hastaya valproik asit ile venlefaşin, propranolol ile valproik asit, propranolol ile topiramet kombine tedavileri başlanmıştır. İki hastada metilprednizolon ile detoksifikasyon tedavisi ile propranolol ve propranolol ile flunarizin kombine tedavileri verilmiştir. Hastalar aylık 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. Primer baş ağrısı olmayan, başka anlamlı hastalığı olmayan ve psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuna konvansiyonel MRG ve DTG yapıldı. MRG’de patolojik bulgu olanlar çalışmaya alınmadı. Hasta grubuna kronik baş ağrılarının azalmasından 3 ay sonra konvansiyonel MRG ve DTG tekrarlandı.

Tüm katılımcılar için konvansiyonel MRG ve DTG-FT ile elde edilen veriler TBSS yöntemi 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 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından B.30.2.ODM.0.20.08/186-295-696-1424 sayılı, OMÜ KAEK 2016/129 karar no ile onaylandı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından tez projesi (PYO.TIP.1904.16.009) olarak onaylanarak gerekli finansal bütçe sağlandı.

3.1. Beyin Görüntüleme

3.1.1. Difüzyon Tensör Görüntüleme

Tüm katılımcılar için Philips 3T Ingenia MR cihazı(Philips Healthcare Best The Netherlands) ve 16 kanallı kafa koili(sargısı) kullanılarak aşağıdaki sekanslar uygulanmıştır:

- 1) Aksiyal T2W_TSE
- 2) DTI_High_iso- 2mm kesit aralığı ve 32 yön
- 3) Aksiyal ST1W-3D-TFE

3.1.1.1. Görüntülerin Elde Edilmesi

Single shot eko planar yöntem ile difüzyon tensör görüntüler elde edildi. $b = 800 \text{ s/mm}^2$ olan difüzyona hassaslaştıran gradyanlar 32 yönde çalıştırıldı. İnceleme parametreleri şöyledir: TR = 4286 ms, TE = 99ms, matrix = 128x128, FOV = 224x224 mm², kesit kalınlığı 2 mm, kesit sayısı 60, NEX = 2. Voksel boyutları 2mm x 2mm x 2 mm idi.

3.1.1.2. Görüntülerin İşlenmesi

Difüzyon ağırlıklı görüntülerin analizi FMRIB (Oxford Centre for Functional MRI of the Brain) Diffusion Toolbox (FDT) ile yapıldı. FMRIB, FSL (FMRIB's Software

Library) programının bir araç kutusudur(126). Önışleme adımları olarak; hareket artefaktının düzeltilmesi için 'Eddy Current Correction', difüzyon ağırlıklı olmayan görüntünün maskesinin oluşturulması için 'Brain Extraction Tool (BET)' uygulandı(127, 128). Daha sonra FSL DTIFIT Reconstruct diffusion tensor ile her bir katılımcı için FA, λ_1 (AD) ve $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$ (RD) haritaları çıkarıldı ve TBSS analizinde kullanıldı. İstatistiksel analizler için TBSS yöntemi kullanıldı. Katılımcıların FA haritaları doğrusal olmayan regresyon algoritması (FSL FNIRT) kullanılarak Montreal Neurological Institute (MNI) kalıbının içindeki $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ FA şablonuna normalize edildi. Her katılımcının uzaysal olarak normalize edilmiş görüntülerinden ortalama FA görüntüleri elde edilip, tüm katılımcıların ortak yolaklarının maskeleri çıkarıldı. Daha sonra ortalama FA iskeletindeki FA eşik seviyesi, katılımcılar arasında anlamlı değişkenlik gösteren periferik yolakların ve gri cevhere ait voksellerin dışlanması için 0.2'nin üstüne yükseltildi ve her katılımcının FA görüntüleri ortalama FA iskeleti üzerine yansıtıldı. Ayrıca her katılımcı için AD ve RD hesaplandı. Tüm katılımcıların bu dataları standart şablona kaydedildi ve MNI şablona uyarlandı.

3.2. İstatiksel İşlemler

Demografik verilerin istatistiksel analizi için 'SPSS for Windows 21.0' paket programı ile yapıldı. İstatistiksel analizler için anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Hasta ve sağlıklı grupları arasındaki yaş karşılaştırılması için verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Veriler normal dağılım gösterdiği için bağımsız örnekler t-test kullanılmıştır. İki grup arasındaki sigara kullanımı karşılaştırılması için de ki-kare resti kullanılmıştır.

Difüzyon ağırlıklı görüntülerden elde edilen FA, AD ,RD ve MD değerlerin karşılaştırılması için FSL-Randomise komutu kullanılmıştır. İstatistiksel karşılaştırmalar aşağıdaki üç grup için yapılmıştır:

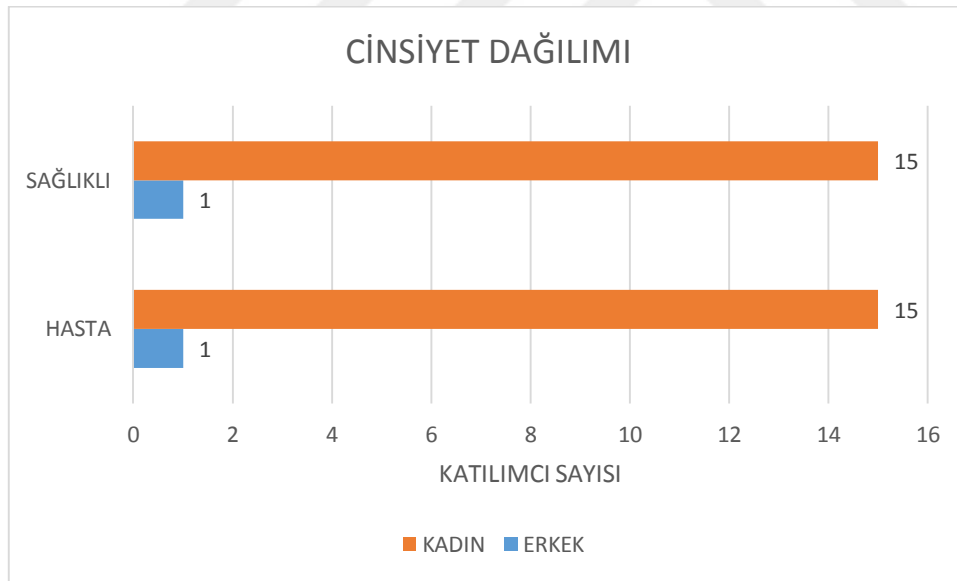
1. Hasta Grubu X Sağlıklı Grup (bağımsız örneklem t-testi)
2. Hasta Grubu X Tedavi Grubu (bağımlı örneklem t-testi)
3. Sağlıklı Grup X Tedavi Grubu (bağımsız örneklem t-testi)

4. BULGULAR

Çalışmamıza Uluslararası Baş Ağrısı Derneği 2013 ICHD beta versiyon kriterlerine göre İAKB tanısı alan, yaşları 18 ve 60 arası değişen, dahil edilme kriterlerine uygun 16 hasta alınmıştır. Kontrol grubu için kriterlere uygun 16 sağlıklı birey alınmıştır. Çalışmaya dahil olan tüm hastalar tedaviye uyumluydu ve ağrı sıklık ve şiddetlerinde %50'den fazla azalma gözlemlendi.

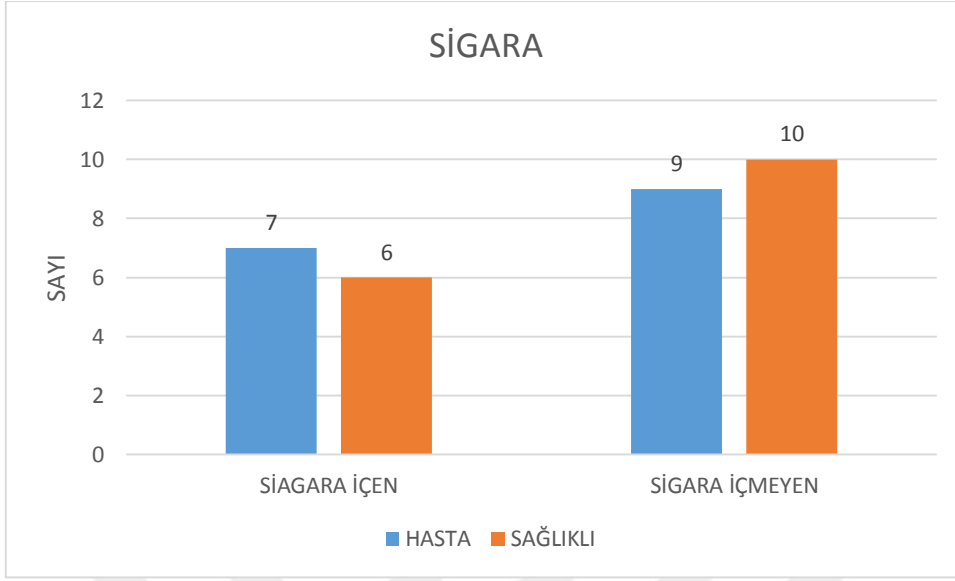
4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

Hastaların ve kontrol grubunun 15'i (% 93,75) kadın, 1'i (%6,25) erkekti(şekil-III). Hasta grubunda minimum 32 yaş maksimum 55 yaşında, kontrol grubunda minimum 29 maksimum 59 yaşında katılımcı vardır. Hasta ve kontrol grubunun yaş değerlendirilmesi sonucunda hasta grubu yaş ortalaması $42.13 \pm 7,14$ kontrol grubunun yaş ortalaması ise $36,94 \pm 8,57$ yıl olarak saptanmış olup aradaki fark anlamlı değildir ($p = 0,073$, $t=1,860$).



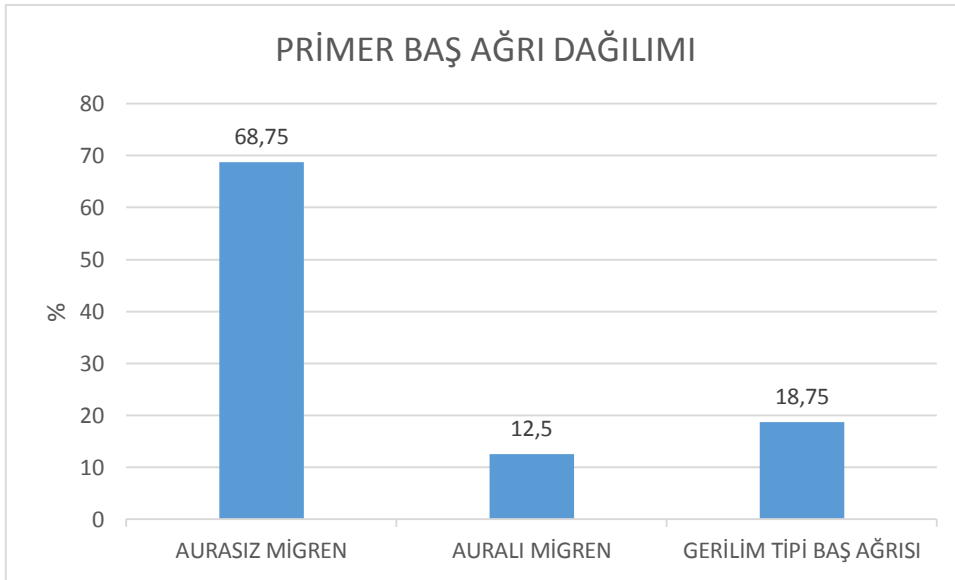
Şekil III: Cinsiyet Dağılımı

Sigara kullanımları açısından da eşleştirilmiş olan iki gruptan hasta grubunda sigara içenler %43,75 (7/16), içmeyenler %56,25 (9/16) iken; kontrol grubunda sigara içenler % 37,5 (6/16), içmeyenler %62,5 (10/16) olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir(ki kare testi ile $p=0,719$ ve ki kare $\chi^2 = 0,130$). (şekil-IV)



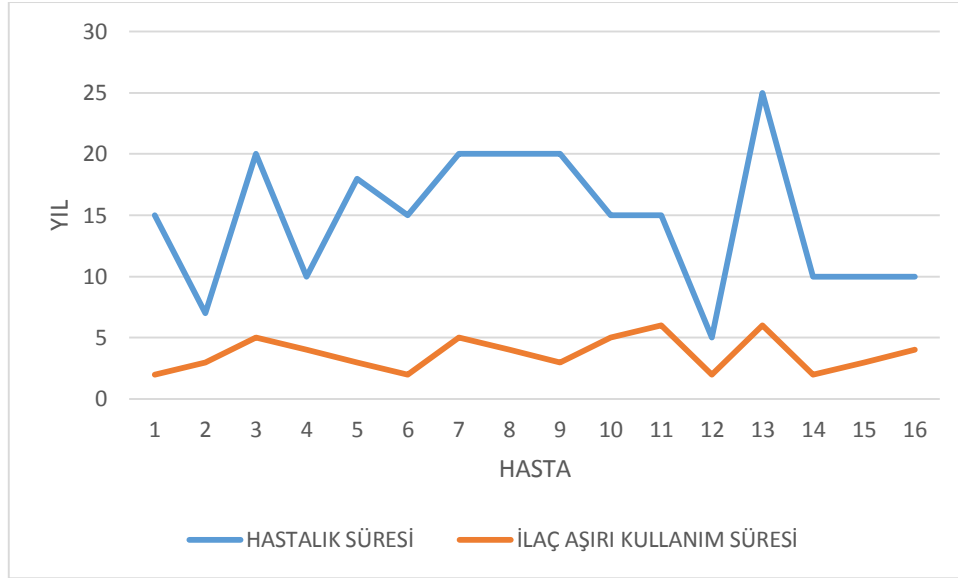
Şekil IV: Gruplara göre sigara içimi

Hasta grubunun primer baş ağrısı tipine bakıldığında; aurasız migren %68,75 (11/16), auralı migren %12,5 (2/16), GTB %18,75 (3/16) oranında saptandı(Şekil-V).



Şekil V: Hasta grubu primer baş ağrı dağılımı

Hastaların primer baş ağrısı süreleri ortalama $14,6 \pm 5,6$ yıl, ilaç aşırı kullanım süreleri ortalama $3,6 \pm 1,4$ yıl olarak saptandı.(Şekil VI)



Şekil VI: Primer baş ağrısı ve ilaç aşırı kullanımı süresi

Hasta grubunda % 56,25 (9/16) oranında basit analjezik (Non steroid antiinflatuar ilaç-NSAİİ, parasetamol) %43,75 (7/16) oranında kombine analjezik (4/16 ergotamin+ parasetamol, 2/16 parasetamol+ NSAİİ+ kafein, 1/16 triptan+NSAİİ) aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı mevcuttu.

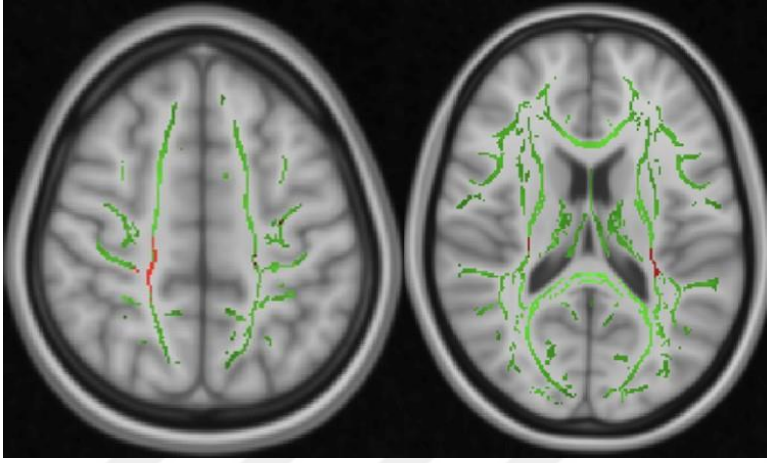
Hasta grubu Hamilton Depresyon Skalası ortalama değeri $5,2 \pm 1,9$ hesaplandı.

4.2. Difüzyon Tensör Görüntülerin Analizi

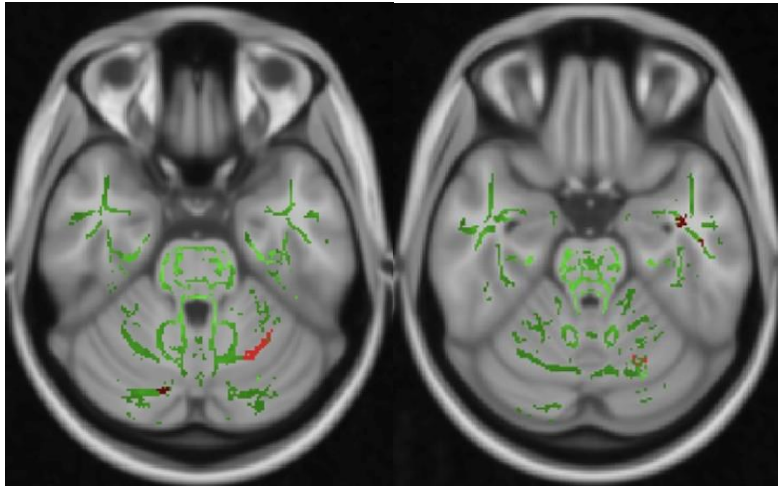
Hasta, sağlıklı ve tedavi olarak üç ayrı grup oluşturuldu. DTG görüntüleri kullanılarak gruplar içerisinde 16'şar ayrı FA, AD, RD VE MD haritası ortaya çıktı. Oluşan haritalar gruplar içinde birleştirilerek her değer için 4 ayrı iskelet analiz için kullanılmak üzere elde edildi.

FA, AD, RD ve MD değerlerinin gruplar arası TBSS ile kıyaslanması sonucu istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

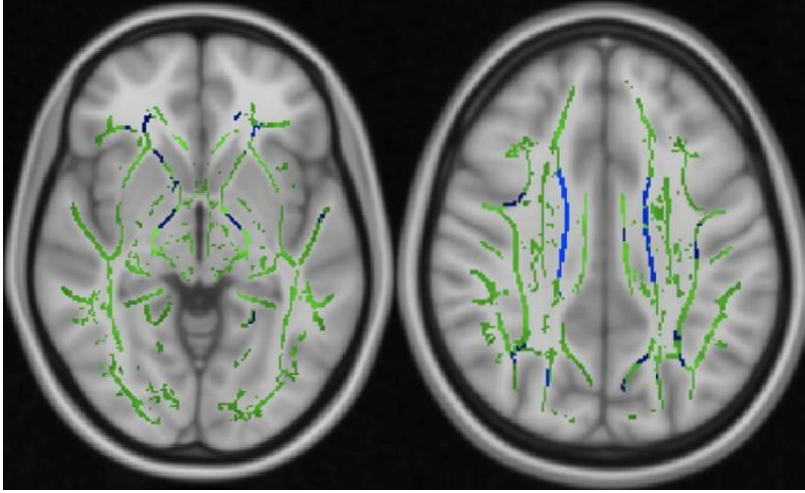
Kalitatif olarak hasta ve sağlıklı grup kıyaslamasında FA azalma görülen alanlar; sağ ve sol superior longitudinal fasikulus, sol inferior longitudinal fasikulus, sol inferior frontookspital fasikulus, sağ ve sol internal kapsül arka bacakları, sol ünsinat fasikulus ve bilateral serebellum olarak saptandı. Sağ ve sol superior korona radiata, sağ ve sol anterior korona radiata, sağ ve sol internal kapsül arka bacakları ve sol korpus kallosum forseps majorda ise sağlıklı grup FA değeri hasta grubuna göre azalmış olarak bulundu (şekil VII,VIII,IX,X, Tablo IV). Hasta grubunda ki FA azalma gösteren alanlar kontrol grubuna göre daha fazla ve farklı lokalizasyonda ve daha belirgindi.



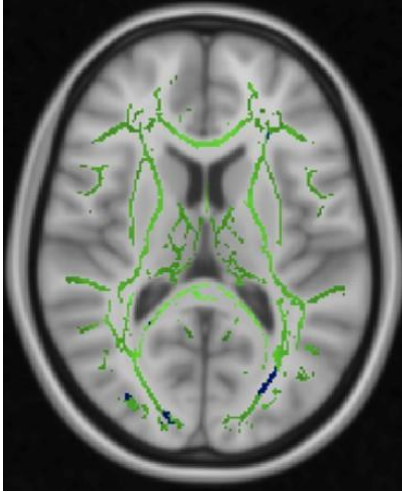
Şekil-VII: FA İskeleti Hasta<Sağlıklı olan kırmızı alanlar (Sağ superior longitudinal fasikulus, sağ ve sol internal kapsül arka bacak)



Şekil- VIII: FA İskeleti Hasta<Sağlıklı olan kırmızı alanlar (sol ve sağ serebellum, sol ünsinat fasikulus + sol inferior longitudinal fasikulus)



Şekil- IX: FA İskeleti Sağlıklı<Hasta olan mavi alanlar (sağ ve sol anterior korona radiata, sağ ve sol internal kapsül arka bacak, sağ ve sol superior korona radiata)



Şekil-X: FA İskeleti Sağlıklı<Hasta olan mavi alanlar (sol korpus kallosum forseps major)

Tablo –IV: DTG sonuçları

FA	ANATOMİK ALAN- FASİKULUS	MNI KORDİNAT		
		X	Y	Z
H<S	Superior longitudinal fasikulus			
	Sağ	21	-38	48
	Sol	-17	-27	53
	Sol inferior longitudinal fasikulus	-16	-80	19
	Sol inferior frontooksipital fasikulus	-14	-79	18
	İnternal kapsül arka bacak			
	Sağ	28	-25	16
	Sol	-27	-31	16
	Serbellum			
	Sağ	14	-76	-27
	Sol	-25	-58	-27
	Sol ünsinat fasikulus	-47	-16	-24
	Sol inferior longitudinal fasikulus	-37	-5	-24
	S<H	Superior korona radiata		
Sağ		15	-6	34
Sol		-16	-3	35
Anterior korona radiata				
Sağ		24	35	-4
Sol		-24	33	-4
İnternal kapsül arka bacak				
Sağ		14	-6	-3
Sol		-11	-7	-5
Sol korpus kallosum forseps major		-25	-73	12

(DTG:Difüzyon tensör Görüntüleme,FA:Fraksiyonel Anizotropi, H:Hasta, S:Sağlıklı, MNI:Montreal Neurological Institute)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İAKB'li hastalar baş ağrısı polikliniklerine başvuran en sık hasta gruplarından biridir. İlaça ulaşmanın kolaylaşması ile sıklığı giderek artmaktadır. Hastanın hayat kalitesinde büyük oranda azalmayla birlikte uzayan hastalık süresi, tanı ve tedavi gecikmeleriyle ülke ekonomisini de olumsuz yönde etkilemektedir. KGB'nin önemli ve sık nedenlerinden biridir. Hastalığın öncelikle oluşumunun engellenmesi için baş ağrısı hastalarının ve ailelerinin eğitimi İAKB'nin önüne geçmekteki ilk basamak olmalıdır. Eğer hastalık oluştu ise erken tanı ve etkin tedaviyle progresyon ve nüks riski azaltılması önemlidir(1, 2, 84).

İAKB oluşum mekanizması net bilinmemektedir. Öne sürülen olası mekanizmalar anlatıldığı gibi; genetik faktörler, biyodavranışsal faktörler, santral ve periferik sensitizasyon, kortikal yayılan depresyon, nörotransmitter seviyelerindeki değişiklikler, trigeminovasküler sistem aktivasyonudur(1, 57). Patofizyolojiyi açıklamaya yönelik PET, fMRG, VBM, DTG çalışmaları yapılmıştır. Hastalık oluşum mekanizması netleşirse önlemeye yardımcı olabileceği gibi hastalığın tekrarlaması, tedaviye cevabı gibi diğer durumlar hakkında bilgi edinmemizi veya öngörmemizi sağlayabilecektir.

Çalışmamızda hasta grubunda FA değerlerinde azalma görülen alanlar ilaç bırakılması sonrasında da değişiklik göstermemiştir. Ağrı sürecinde oluşan kalıcı değişiklikler nöroplastisite gelişmesiyle de bağlantılıdır. GABAerjik inhibisyon kaybı, glutamat aracılı uzun süreli değişiklikler, aksonal filizlenme gibi yapısal değişiklikler olmasıyla maladaptif plastisite gelişmektedir. Fantom ekstremitte ağrısının anlatıldığı çalışmada maladaptif plastisite sonucu ağrının devamlılığına dikkat çekilmiştir(129). Szabo arkadaşları migren hastalarında yaptıkları DTG çalışmasında sağ frontal beyaz cevherde FA değerinde azalma saptamışlardır ve bu alanın traktografi ile ağrı ağı bölgeleriyle (orbitofrontal korteks, insula, talamus, dorsal orta beyin) bağlantıları olduğunu göstererek, ortaya çıkmış olduğu varsayılan maladaptif plastisiteyi vurgulamışlardır(130).

İAKB ve epizodik migren tanılı 16 hastada FDG PET ile yapılan bir çalışmada, ağrılı dönemde ve aşırı kullanılan ilaç kesme ve 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 diğer alanların normale döndüğü görülmüştür. Orbitofrontal korteks hipometabolizmasının sebat etmesi haricinde diğer ağrı ile ilgili bölgelerdeki metabolik aktivitenin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. Bu çalışma; orbitofrontal korteks hipometabolizmasının İAKB gelişiminde etkisi olduğunu düşündürmektedir(71).

İAKB'li hastalarda yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu ve hasta grubuna, sol elden mekanik basınç uyararı ile A ve C ağrı lifleri uyarılarak fMRG yapılmış. Sağlıklılardan oluşan 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(131). Bu çalışmadan sonra yapılan başka bir çalışmada da kronik migrenli İAKB'li 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 öngörülmesine yardımcı olabileceğini düşündürmektedir(132). Bizim çalışmamız fonksiyonel bir görüntüleme ile yapılmamakla birlikte olası fasikulus değişikliklerinin tedavi sonrası ağrı kontrol altına alındıktan sonra hasta DTG'leri tekrarlanarak devam edip etmediğine bakılmıştır ve anlamlı farklılık saptanmamıştır.

2012'de yapılan diğer bir fMRG çalışmasında ağırlı uyaran verilerek tedavi öncesi, sonrası ve sağlıklı grup ile kıyaslanan İAKB hastalarında lateral ağrı yollarında(primer somatosensoriyel korteks, inferior parietal lob, supramarginal girus) ağrı ile ilişkili aktivitenin azaldığı gösterilmiştir(69).

Migren ve İAKB'li hastalarda yapılan bir VBM çalışmasında hasta grubunun gri madde hacmi(GMV) sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Total GMV arasında anlamlı farklılık saptanmamışken bölgesel olarak değerlendirildiğinde PAG'de belirgin olmak üzere, bilateral talamus ve ventral striatumda hacim artışı saptanmıştır. Orbitofrontal

korteks, anterior singulat korteks, sol ve sağ insula ve prekuneusta ise GMV’de azalma saptanmıştır(133).

Otuz üç ilaç aşırı kullanımı olan kronik migren hastası ve otuz üç ilaç aşırı kullanımı olmayan kronik migren hastası VBM alışmasında GMV değişikliği araştırılmış ve üç farklı alan saptanmıştır. Orbitofrontal korteks ve sol orta oksipital girusta GMV azalması, sol temporal kutup-parahipokampüsde GMV artması gözlemlenmiştir. İlaç aşırı kullanımı olan ve olmayan kronik migren hastaları ile sağlıklı grup (otuz üç kişi) kıyaslandığında; frontal, temporal ve oksipital loblarda , prekuneus ve serebellumda GMV düşüklüğü saptanmıştır. Ayrıca orbitofrontal korteks GMV değişikliği ilaç aşırı kullanım tedavi cevabını öngörmede yararlı olabileceği belirtilmiştir(134).

Migren , küme baş ağrısı, İAKB, kronik miyofasiyal ağrı tanılı hastalara birçok DTG ve TBSS alışmaları yapılarak anormal beyaz cevher özellikleri gösterilmeye çalışılmıştır. Primer baş ağrılardan olan küme baş ağrısı hastaları ve sağlıklı grup DTG, TBSS ile yapılan kıyaslamada fark olmayan çalışma olduğu gibi frontal, temporal, parietal ve oksipital loblarda MD, AD’de artma, ağrının olduğu tarafın karşı taraf hemisfer frontal, parietal loblar ve korpus kallosumda bazı yolaklarda FA değerleri azalmış olarak saptanan çalışma da vardır(135-137). Bizim alışmamızda da her iki hemisferde ve loblarda olmak üzere FA iskeletlerinde farklılıklar saptanmıştır.

Torta ve arkadaşları ilaç aşırı kullanımıyla birlikte olan ve olmayan baş ağrı hastalarında DTG ve fMRG çalışması yapmışlardır. TBSS’de gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. Yapılan fMRG’de nucleus accumbens ile insula, dorsalateral prefrontal korteks, orta singulat, precuneus, talamus, ikincil somatosensoriyal korteks bağlantılarında ve dorsal rostral putamen ile sensorimotor, premotor, anterior insula, orta singulat korteks arasındaki bağlantılarda gruplar arası farklılık saptanmıştır(138).

Michel ve arkadaşlarının 2016’da yaptığı bir çalışmada kronik ağrı bozukluklarında İAKB’dekine benzer yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin olup olmadığının 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. İnsular kortekste İAKB ve kronik miyofasiyal ağrılı hastalarda FA

değerlerinde artma, İAKB hastalarında sağ parietal operkulum FA değerinde azalma saptanmıştır. Ancak istatistik olarak çoklu karşılaştırma açısından düzeltilmiş sonuçlarda gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır(139). Bu çalışma bizim çalışmamıza benzer şekilde $p<0,05$ alındığında TBSS ile yapılan kıyaslamada anlamlı istatistiksel sonuç saptanmamasına rağmen belli alanlarda FA değişikliklerini ortaya koymuştur.

DTG ile yapılan diğer çalışmalara örnek verecek olursak; Anoreksiya Nervosa(AN) tanısı olan 17 hasta ve 18 sağlıklı kontrol grubunda DTG yapılarak FA ve MD haritaları TBSS ile kıyaslanmıştır. Fornikste hasta grubunun MD değerinde artış ve sol serebellumda azalmış FA değerleri saptanmıştır. Sonuçlar, forniks ve serebellumdaki beyaz cevher anormalliklerinin AN'nin patofizyolojisiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir(140). Bizim çalışmamızda da serebellumda hasta grupta FA değerlerinde azalma saptanmıştır. Serebellum motor öğrenmede rol oynar, ruh hali ve dilde önemi vardır. Ağrı ile ilgili rolü yeterince anlayamamıştır. Nosisepatif primer afferentlerden girdi almaktadır, modülasyonda etkisi olabileceği düşünülmektedir(141).

Bu yıl yayınlanan bir çalışmada borderline kişilik bozukluğu hastalarında yapılan DTG, TBSS sonucu singulum, inferior frontooksipital fasikulus ve inferior longitudinal fasikulusda düşük AD değerleri saptanmıştır. Singulumdaki AD değeri ile depresif duygu durum ile negatif korele, inferior frontooksipital fasikulus AD değeri depresyon ve anksiyete kognitif ölçeği ile pozitif korele saptanmıştır(142). Bizim çalışmamızda da inferior frontooksipital fasikulusta ve inferior longitudinal fasikulusta FA değerlerinde farklılıklar saptanmıştır. İnférieur frontooksipital fasikulus, oksipital, arka temporal ve orbitofrontal alanlarda direkt bağlantıyı sağlar. İnférieur longitudinal fasikulus ise nesne tanımada önemlidir, indirekt olarak önde ünsinat fasikulusa katılarak orbitofrontal alana benzer alanlardan bilgi taşımaktadır(143). Orbitofrontal bağlantıyı sağlamaları ağrının kronikleşme sürecinde önemli ipuçları vermektedir.

OKB hastalarıyla yapılan bir çalışmada 30 ilaç başlanmamış OKB hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubuna DTG ve TBSS analizi yapılmıştır. Hasta grubunda korpus kallosum gövde kısmındaki düşük FA değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca sağ singulum ve sol internal kapsul anterior bacağında FA değerlerinde düşme eğilimi gözlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(144). Bizim hasta grubumuzda da iki taraflı internal kapsul arka bacağında FA azalması ve sağlıklı grupta korpus kallosum forseps majorda FA azalması saptanmıştır. Avivi-Arber ve arkadaşları 2011 de çalışmalarında ağrının motor sistemleri etkilediğini ve onlarla etkileştiğini göstermişlerdir(145). OKB ile yapılan bir diğer çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanan TBSS sonuçlarında gruplar arasında fark saptanmamıştır. Ancak hastalık semptomlarına göre alt gruplandırma ROİ kullanarak yapılan analizlerde pozitif ve negatif korelasyonlardan bahsedilmiştir(146).

Yeni tanı ilaç kullanmamış 55 şizofreni hastası , 61 sağlıklı kontrol grubu ve 8 hafta sonra antipsikotik tedavi almış 25 hasta ve 31 kontrol grubuna DTG yapılmıştır. FA, AD, RD ve MD değerleri hesaplanmış ve TBSS ile kıyaslanmıştır. Korpus kallosum ön ve arka forseps, sol süperior longitudinal fasikulus, inferior frontooksipital fasikulus, sol kortikospinal yolak, sol ünsinat fasikulus, sol anterior talamik radyasyon ve iki taraflı inferior longitudinal fasikuluslarda azalmış FA, artmış MD ve RD değerleri saptanmıştır. 8 hafta sonraki değerlerde anlamlı fark saptanmamıştır. Şizofreni hastalarındaki FA değer değişiklikleri negatif semptomlar, çalışan bellek ve görsel öğrenme ile koreledir(147). Bizim bulduğumuz farklı alanlar bu çalışma ile büyük oranda benzerlik göstermektedir. Sıralayacak olursak superior longitudinal fasikulus, inferior frontooksipital fasikulus, kortikospinal yolak(internal kapsul), sol ünsinat fasikulus, inferior longitudinal fasikulus ve sağlıklı grupta FA değeri düşük bulunan korpus kallosum arka forseps olarak sayabiliriz. Superior longitudinal fasikulus diğer adıyla arkuat fasikulus Broaca ve Wernicke alanının arasındadır ve major dil yollarından biridir(148). Ünsinat fasikulus prefrontal ile anteromedial temporal lobları arasındadır. Fonksiyonu belirsiz olmakla birlikte limbik sistemin bir parçası olarak düşünülüyor. Epizodik bellekte önemlidir. Nöropsikiyatrik ve duygu durum bozuklukları hastalarında sağlıklılara göre farklılığı açıklamakta DTG'de ünsinat fasikulus değişikliği ile ipuçları saptanmıştır(149). Bizim çalışmamızda da hasta grubu FA değeri düşük saptanması önemlidir. Sensitizasyon, nosiseptif ağrı modelinin nöroplastik dönüşümüyle ortaya çıkar. Limbik olarak uzayan

ağrı sendromunda, 6nceden histerik olarak tanımlanan hastalardaki bellek problemleri, düşünmede yavaşlama, kalitesiz uyku, enerji ve konsantasyonda azalma, depresyon, öfke ve sosyal izolasyon gibi pek çok belirti vardır(150).

Çalışmamızda hasta grubunda FA değerlerinde azalma görölen bölgelerin orbitofrontal korteks ve limbik sistem ile bağlantılı alanlarda olması dikkat çekmektedir. Hasta grubunda gözlenen FA değerlerindeki azalmalar maladaptif nöroplastisitenin işareti olabilir. Bu durumun, aşırı kullanılan ilacın bırakılması sonrasında düzelmemesi, oluşan plastisitenin kalıcı olabileceğini düşündürür.



6.KAYNAKLAR

1. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *The Lancet Neurology*. 2010;9(4):391-401.
2. 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.
3. Diener H-C, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *The Lancet Neurology*. 2004;3(8):475-83.
4. Friedman AP, Finley KH, Graham JR, Kunkle EC, Ostfeld AM, Wolff HG. A classification of headache Ad Hoc Committee on Classification of Headache. *Neurology*. 1962;12(5):378-.
5. Scholz E, Diener H, Geiselhart S, Wilkinson M. Drug-induced headache: does a critical dosage exist. *Drug-induced headache Berlin: Springer-Verlag*. 1988:29-43.
6. Society HCCotIH. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8:1-96.
7. Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of Daily and Near-Daily Headaches: Proposed Revisions to the IHS Criteria. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1994;34(1):1-7.
8. Society HCSotIH. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2004;24:9.
9. Silberstein S, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, et al. The International Classification of Headache Disorders, (ICHD-II)—revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2005;25(6):460-5.
10. Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby P, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006;26(6):742-6.
11. Olesen J, Steiner T, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, et al. Proposals for new standardized general diagnostic criteria for the secondary headaches. *Cephalalgia*. 2009;29(12):1331-6.
12. Society HCCotIH. The international classification of headache disorders, (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
13. Diener HC, Dodick DW, Goadsby P, Bigal M, Bussone G, Silberstein S, 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(10):1021-7.
14. Schwarz A, Faber U, Glaeske G, Keller F, Offermann G, Pommer W, et al. Analgesics consumption and analgesic-induced nephropathies in West Germany. *Das Offentliche Gesundheitswesen*. 1985;47(7):298-300.
15. Gutzwiller F, Zemp E. Der Analgetikakonsum in der Bevölkerung und socioökonomische Aspekte des Analgetikaabusus. *Das Analgetikasyndrom Stuttgart: Thieme*. 1986;197.
16. Katsarava Z, Obermann M. Medication overuse headache. *Topics in Pain Management*. 2013;29(2):1-7.
17. Westergaard ML, Hansen EH, Glümer 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;34(6):409-25.
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 S-M, 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. *Neurological Sciences*. 2013;34(7):1157-66.
20. Queiroz L, Peres M, Kowacs F, Piovesan E, Ciciarelli M, Souza J, et al. Chronic daily headache in Brazil: a nationwide population-based study. *Cephalalgia*. 2008;28(12):1264-9.

21. Baykan B, Ertas M, Karli N, Akat-Aktas S, Uzunkaya O, Zarifoglu M, et al. The burden of headache in neurology outpatient clinics in Turkey. *Pain Practice*. 2007;7(4):313-23.
22. KENDİR Aİ, BECKMANN Y, SEÇİL Y, ERYAŞAR G, BAŞOĞLU M. İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı Klinik ve Tedavi Özellikleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology*. 2009;4(3):122-7.
23. 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. *The journal of headache and pain*. 2012;13(2):147-57.
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*. 2009.
25. Linde M, Stovner LJ, Zwart J-A, 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.
26. Dyb G, Holmen TL, Zwart J-A. Analgesic overuse among adolescents with headache The Head-HUNT-Youth Study. *Neurology*. 2006;66(2):198-201.
27. Wang S-J, Fuh J-L, Lu S-R, Juang K-D. Chronic daily headache in adolescents Prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology*. 2006;66(2):193-7.
28. Lu S, Fuh J, Chen W, Juang K, Wang S. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia*. 2001;21(10):980-6.
29. Muzina DJ, Chen W, Bowlin SJ. A large pharmacy claims-based descriptive analysis of patients with migraine and associated pharmacologic treatment patterns. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2011;7:663.
30. 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. *The journal of headache and pain*. 2012;13(4):281-90.
31. 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. *European journal of neurology*. 2012;19(8):1093-9.
32. Lucas C, Auray J-P, Gaudin A, Dartigues J, Duru G, Henry P, et al. Use and misuse of triptans in France: data from the GRIM2000 population survey. *Cephalalgia*. 2004;24(3):197-205.
33. Diener HC DC. *Headache associated with chronic use of substances*: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999. 871 p.
34. Lance F, Parkes C, Wilkinson M. Does analgesic abuse cause headaches de novo? *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1988;28(1):61-2.
35. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2003;43(3):179-90.
36. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu M, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology*. 2006;67(1):109-13.
37. 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.
38. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart J-A. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies. *Pain*. 2012;153(1):56-61.
39. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *The journal of headache and pain*. 2012;13(8):615-24.

40. 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. *Neurological Sciences*. 2013;34(1):175-7.
41. Hagen K, Linde M, Steiner T, Zwart JA, Stovner L. The bidirectional relationship between headache and chronic musculoskeletal complaints: an 11-year follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *European journal of neurology*. 2012;19(11):1447-54.
42. Hagen K, Vatten L, Stovner L, Zwart JA, Krokstad S, Bovim G. Low socio-economic status is associated with increased risk of frequent headache: a prospective study of 22 718 adults in Norway. *Cephalalgia*. 2002;22(8):672-9.
43. Kavuk I, Weimar C, Kim B, 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(10):1177-81.
44. Ferrari A, Leone S, Vergoni AV, Bertolini A, Sances G, Coccia CPR, et al. Similarities and differences between chronic migraine and episodic migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2007;47(1):65-72.
45. Scher A, Stewart W, Ricci J, Lipton R. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106(1):81-9.
46. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine A population study. *Neurology*. 2006;66(4):545-50.
47. 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: The Journal of Head and Face Pain*. 2009;49(3):412-8.
48. 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: The Journal of Head and Face Pain*. 2010;50(9):1464-72.
49. da Silva Jr A, Costa EC, Gomes JB, Leite FM, Gomez RS, Vasconcelos LP, et al. Chronic Headache and Comorbidity: A Two-Phase, Population-Based, Cross-Sectional Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2010;50(8):1306-12.
50. Grande RB, Aaseth K, Benth JS, Gulbrandsen P, Russell MB, Lundqvist C. The Severity of Dependence Scale detects people with medication overuse: the Akershus study of chronic headache. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009;80(7):784-9.
51. Radat F, Creac'h C, Swendsen J, Lafittau M, Irachabal S, Dousset V, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2005;25(7):519-22.
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: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(8):1157-68.
53. 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: The Journal of Head and Face Pain*. 2006;46(5):766-72.
54. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*. 2004;62(5):788-90.
55. Zwart J-A, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Stovner L, Holmen J. Analgesic overuse among subjects with headache, neck, and low-back pain. *Neurology*. 2004;62(9):1540-4.
56. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener H-C. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology*. 2002;59(7):1011-4.

57. Perrotta A, Serrao M, Sandrini G, Burstein R, Sances G, Rossi P, et al. Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache involves supraspinal pain control. *Cephalalgia*. 2009.
58. Cevoli S, Mochi M, Scapoli C, Marzocchi N, Pierangeli G, Pini L, et al. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *European Journal of Neurology*. 2006;13(9):1009-13.
59. Onaya T, Ishii M, Katoh H, Shimizu S, Kasai H, Kawamura M, et al. Predictive index for the onset of medication overuse headache in migraine patients. *Neurological Sciences*. 2013;34(1):85-92.
60. Di Lorenzo C, Sances G, Di Lorenzo G, Rengo C, Ghiotto N, Guaschino E, et al. The wolframin His611Arg polymorphism influences medication overuse headache. *Neuroscience letters*. 2007;424(3):179-84.
61. Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Grieco GS, et al. Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. *The journal of headache and pain*. 2009;10(5):349-55.
62. Lorenzo CD, Coppola G, Currà A, Grieco G, Santorelli FM, Lepre C, et al. Cortical response to somatosensory stimulation in medication overuse headache patients is influenced by angiotensin converting enzyme (ACE) I/D genetic polymorphism. *Cephalalgia*. 2012;32(16):1189-97.
63. Pisanu C, Caproni S, Congiu D, Cupini LM, Squassina A, Patrinos GP, et al. HDAC3 role in medication consumption in medication overuse headache patients: a pilot study. *Human genomics*. 2015;9(1):30.
64. Cargnin S, Viana M, Sances G, Tassorelli C, Terrazzino S. A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2017;0333102417728244.
65. Pini LA. Chronic daily headache: how to manage it? *The journal of headache and pain*. 2003;4(1):1-6.
66. Bigal M, Sheftell F, Lipton R, Rapoport A, Tepper S, editors. Evaluation of chronic daily headache: correlation between the International Headache Society and the proposed headache classification for chronic daily headache systems. *Neurology*; 2002: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
67. Coppola G, Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine. *Current pain and headache reports*. 2012;16(1):93-100.
68. Srikiatkachorn A, Grand SM, Supornsilpchai W, Storer RJ. Pathophysiology of medication overuse headache—an update. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2014;54(1):204-10.
69. Ferraro S, Grazi L, Muffatti R, Nava S, Ghielmetti F, Bertolino N, et al. In medication-overuse headache, fMRI shows long-lasting dysfunction in midbrain areas. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2012;52(10):1520-34.
70. Saper J, Hamel R, Lake A. Medication overuse headache (MOH) is a biobehavioural disorder. *Cephalalgia*. 2005;25(7):545-6.
71. 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*. 2005;129(2):543-50.
72. Bergh VVd, Amery WK, Waelkens J. Trigger factors in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1987;27(4):191-6.
73. Wöber C, Holzhammer J, Zeitlhofer J, Wessely P, Wöber-Bingöl Ç. Trigger factors of migraine and tension-type headache: experience and knowledge of the patients. *The journal of headache and pain*. 2006;7(4):188-95.

74. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain*. 2000;86(1):133-8.
75. Powell KJ, Ma W, Sutak M, Doods H, Quirion R, Jhamandas K. Blockade and reversal of spinal morphine tolerance by peptide and non-peptide calcitonin gene-related peptide receptor antagonists. *British journal of pharmacology*. 2000;131(5):875-84.
76. 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. *Annals of neurology*. 2010;67(3):325-37.
77. Ayzenberg I, Oberman M, Leineweber K, Franke L, Yoon M-S, Diener H-C, et al. Increased activity of serotonin uptake in platelets in medication overuse headache following regular intake of analgesics and triptans. *The journal of headache and pain*. 2008;9(2):109-12.
78. Dobson C, Tohyama Y, Diksic M, Hamel E. Effects of acute or chronic administration of anti-migraine drugs sumatriptan and zolmitriptan on serotonin synthesis in the rat brain. *Cephalalgia*. 2004;24(1):2-11.
79. Maizels M. The patient with daily headaches. *Am Fam Physician*. 2004;70(12):2299-306.
80. Moschiano F, D'amico D, Schieronni F, Bussone G. Neurobiology of chronic migraine. *Neurological Sciences*. 2003;24:s94-s6.
81. Newman LC, Lipton RB, Solomon S. Hemicrania continua Ten new cases and a review of the literature. *Neurology*. 1994;44(11):2111-.
82. Peres M, Silberstein S, Nahmias S, Shechter A, Youssef I, Rozen T, et al. Hemicrania continua is not that rare. *Neurology*. 2001;57(6):948-51.
83. Diener H-C SS. Medication overuse headache. Olesen J GP, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editor: Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
84. Grande R, Aaseth K, Benth J, Lundqvist C, Russell M. Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache. *European journal of neurology*. 2011;18(1):129-37.
85. Tepper SJ. Medication-overuse headache. *COntInUUM: Lifelong Learning in neurology*. 2012;18(4, Headache):807-22.
86. Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache—guideline of the EFNS headache panel. *European journal of neurology*. 2011;18(9):1115-21.
87. Smith TR. Low-Dose Tizanidine With Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Detoxification From Analgesic Rebound Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2002;42(3):175-7.
88. 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.
89. Bøe MG, Mygland Å, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache A randomized, double-blind study. *Neurology*. 2007;69(1):26-31.
90. Pageler L, Katsarava Z, Diener H, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2008;28(2):152-6.
91. Lu SR, Fuh JL, Juang KD, Wang SJ. Repetitive intravenous prochlorperazine treatment of patients with refractory chronic daily headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2000;40(9):724-9.
92. Saper JR, Da Silva AN. Medication overuse headache: history, features, prevention and management strategies. *CNS drugs*. 2013;27(11):867-77.
93. Raskin NH. Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology*. 1986;36(7):995-.
94. Williams D, Stark R. Intravenous lignocaine (lidocaine) infusion for the treatment of chronic daily headache with substantial medication overuse. *Cephalalgia*. 2003;23(10):963-71.

95. Schwartz TH, Karpitskiy VV, Sohn RS. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2002;42(6):519-22.
96. Trucco M, Meineri P, Ruiz L, Gionco M. Medication overuse headache: withdrawal and prophylactic therapeutic regimen. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2010;50(6):989-97.
97. 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;34(9):645-55.
98. Freitag FG, Diamond S, Diamond ML, Urban GJ. Divalproex in the Long-term Treatment of Chronic Daily Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2001;41(3):271-8.
99. Capuano A, Vollono C, Mei D, Pierguidi L, Ferraro D, Di GT. Antiepileptic drugs in migraine prophylaxis: state of the art. *La Clinica terapeutica*. 2004;155(2-3):79-87.
100. Kaniecki R. Neuromodulators for migraine prevention. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(4):586-600.
101. Colombo B, Dalla Libera D, Annovazzi PO, Comi G. Headache therapy with neuronal stabilising drugs. *Neurological Sciences*. 2008;29(1):131.
102. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. 2000.
103. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener H-C, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *Journal of the neurological sciences*. 2013;331(1):48-56.
104. Afridi S, Shields K, Bhola R, Goadsby P. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes—prolonged effects from a single injection. *Pain*. 2006;122(1):126-9.
105. Dowson AJ, Dodick DW, Limmroth V. Medication overuse headache in patients with primary headache disorders. *CNS drugs*. 2005;19(6):483-97.
106. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Fritsche G, Diener H, Limmroth V. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia*. 2005;25(1):12-5.
107. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of magnetic resonance imaging*. 2001;13(4):534-46.
108. Westin C-F, Maier SE, Mamata H, Nabavi A, Jolesz FA, Kikinis R. Processing and visualization for diffusion tensor MRI. *Medical image analysis*. 2002;6(2):93-108.
109. Sorensen AG, Wu O, Copen WA, Davis TL, Gonzalez RG, Koroshetz WJ, et al. Human acute cerebral ischemia: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging. *Radiology*. 1999;212(3):785-92.
110. Hasan KM, Alexander AL, Narayana PA. Does fractional anisotropy have better noise immunity characteristics than relative anisotropy in diffusion tensor MRI? An analytical approach. *magnetic Resonance in Medicine*. 2004;51(2):413-7.
111. Kubicki M, Westin C-F, Maier SE, Mamata H, Frumin M, Ersner-Hershfield H, et al. Diffusion tensor imaging and its application to neuropsychiatric disorders. *Harvard review of psychiatry*. 2002;10(6):324-36.
112. Harsan LA, Poulet P, Guignard B, Steibel J, Parizel N, Loureiro de Sousa P, et al. Brain dysmyelination and recovery assessment by noninvasive in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Journal of neuroscience research*. 2006;83(3):392-402.
113. Bammer R, Acar B, Moseley ME. In vivo MR tractography using diffusion imaging. *European journal of radiology*. 2003;45(3):223-34.
114. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic resonance in medicine*. 2000;44(4):625-32.

115. Lori N, Akbudak E, Shimony J, Cull T, Snyder A, Guillory R, et al. Diffusion tensor fiber tracking of human brain connectivity: acquisition methods, reliability analysis and biological results. *NMR in Biomedicine*. 2002;15(7-8):494-515.
116. Mori S, van Zijl P. Fiber tracking: principles and strategies—a technical review. *NMR in Biomedicine*. 2002;15(7-8):468-80.
117. Pajevic S, Pierpaoli C. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magnetic resonance in medicine*. 1999;42(3):526-40.
118. Xie S, Chen L, Zuo N, Jiang T. DiffusionKit: A light one-stop solution for diffusion MRI data analysis. *Journal of neuroscience methods*. 2016;273:107-19.
119. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends in molecular medicine*. 2001;7(3):115-21.
120. Roosendaal S, Geurts J, Vrenken H, Hulst H, Cover KS, Castelijns J, et al. Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. *Neuroimage*. 2009;44(4):1397-403.
121. Bodini B, Khaleeli Z, Cercignani M, Miller DH, Thompson AJ, Ciccarelli O. Exploring the relationship between white matter and gray matter damage in early primary progressive multiple sclerosis: an in vivo study with TBSS and VBM. *Human brain mapping*. 2009;30(9):2852-61.
122. Senda J, Atsuta N, Watanabe H, Bagarinao E, Imai K, Yokoi D, et al. Structural MRI correlates of amyotrophic lateral sclerosis progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017:jnnp-2016-314337.
123. 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;31(4):1487-505.
124. Wu X, Liao X, Zhan Y, Cheng C, Shen W, Huang M, et al. Microstructural alterations in Asymptomatic and Symptomatic Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 3: a TBSS study. *Frontiers in neurology*. 2017;8:714.
125. Li X-R, Ren Y-D, Cao B, Huang X-L. Analysis of white matter characteristics with tract-based spatial statistics according to diffusion tensor imaging in early Parkinson's disease. *Neuroscience letters*. 2017.
126. 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:S208-S19.
127. Andersson JL, Sotiropoulos SN. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *Neuroimage*. 2016;125:1063-78.
128. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping*. 2002;17(3):143-55.
129. Flor H. Maladaptive plasticity, memory for pain and phantom limb pain: review and suggestions for new therapies. *Expert review of neurotherapeutics*. 2008;8(5):809-18.
130. Szabó N, Kincses ZT, Párdutz Á, Tajti J, Szok D, Tuka B, et al. White matter microstructural alterations in migraine: a diffusion-weighted MRI study. *Pain*. 2012;153(3):651-6.
131. Chiapparini L, Grazi L, Ferraro S, Mandelli M, Usai S, Andrasik F, et al. Functional-MRI evaluation of pain processing in chronic migraine with medication overuse. *Neurological sciences*. 2009;30(1):71-4.
132. Grazi 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: The Journal of Head and Face Pain*. 2010;50(6):998-1004.
133. Riederer F, Marti M, Luechinger R, Lanzenberger R, von Meyenburg J, Gantenbein AR, et al. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with

- disease related disability and anxiety. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2012;13(7):517-25.
134. Lai T-H, Chou K-H, Fuh J-L, Lee P-L, Kung Y-C, Lin C-P, et al. Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2016;36(14):1324-33.
135. 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;33(1):34-42.
136. 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*. 2012;32(2):109-15.
137. 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;14(1):64.
138. Torta D, Costa T, Luda E, Barisone M, Palmisano P, Duca S, et al. Nucleus accumbens functional connectivity discriminates medication-overuse headache. *NeuroImage: Clinical*. 2016;11:686-93.
139. 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*. 2016:0333102416652625.
140. Nagahara Y, Nakamae T, Nishizawa S, Mizuhara Y, Moritoki Y, Wada Y, et al. A tract-based spatial statistics study in anorexia nervosa: abnormality in the fornix and the cerebellum. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014;51:72-7.
141. Moulton EA, Schmammann JD, Becerra L, Borsook D. The cerebellum and pain: passive integrator or active participator? *Brain research reviews*. 2010;65(1):14-27.
142. Ninomiya T, Oshita H, Kawano Y, Goto C, Matsushashi M, Masuda K, et al. Reduced white matter integrity in borderline personality disorder: a diffusion tensor imaging study. *Journal of affective disorders*. 2018;225:723-32.
143. Ashtari M. Anatomy and functional role of the inferior longitudinal fasciculus: a search that has just begun. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2012;54(1):6-7.
144. Nakamae T, Narumoto J, Sakai Y, Nishida S, Yamada K, Nishimura T, et al. Diffusion tensor imaging and tract-based spatial statistics in obsessive-compulsive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2011;45(5):687-90.
145. Avivi-Arber L, Martin R, Lee J-C, Sessle BJ. Face sensorimotor cortex and its neuroplasticity related to orofacial sensorimotor functions. *Archives of oral biology*. 2011;56(12):1440-65.
146. Yagi M, Hirano Y, Nakazato M, Nemoto K, Ishikawa K, Sutoh C, et al. Relationship between symptom dimensions and white matter alterations in obsessive-compulsive disorder. *Acta neuropsychiatrica*. 2017;29(3):153-63.
147. Zeng B, Ardekani BA, Tang Y, Zhang T, Zhao S, Cui H, et al. Abnormal white matter microstructure in drug-naive first episode schizophrenia patients before and after eight weeks of antipsychotic treatment. *Schizophrenia research*. 2016;172(1):1-8.
148. Kamali A, Flanders AE, Brody J, Hunter JV, Hasan KM. Tracing superior longitudinal fasciculus connectivity in the human brain using high resolution diffusion tensor tractography. *Brain Structure and Function*. 2014;219(1):269-81.
149. Bhatia K, Henderson L, Yim M, Hsu E, Dhaliwal R. Diffusion Tensor Imaging Investigation of Uncinate Fasciculus Anatomy in Healthy Controls: Description of a Subgenual Stem. *Neuropsychobiology*. 2017;75(3):132-40.
150. Ray AL. Neuroplasticity, sensitization, and pain. *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches*: Springer; 2013. p. 759-68.

7.EKLER

EK-1



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

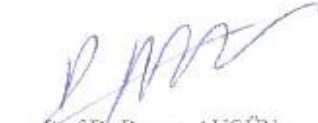
Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/186-295-696-1424

23.02.2018

Sayın Prof.Dr.Hüseyin A.ŞAHİN

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **İlaç Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı Hastalarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Difüzyon Tensor Manyetik Rezonans Görüntüleme – Fiber Traktografi Yöntemleriyle Değerlendirilmesi** başlıklı OMÜ KA EK 2016/129 Karar nolu **Radyoloji çalışması** nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 24.03.2016 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.


Prof.Dr.Dursun AYGÜN
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

EK-2; Hamilton Depresyon Skalası

1. Depresif ruh hali (kader, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)	0• Yok 1• Yalnızca sorular cevaparken anlatılıyor. 2• Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor. 3• Hasta bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlatıyor. 4• Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşmasız ve sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.
2. Suçluluk duyguları	0• Yok 1• Kendi kendini kırıyor, insanları üzdiğünü anlatıyor. 2• Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor. 3• Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hissetmiyor. 4• Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işliyor ve/veya kendini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.
3. İntihar	0• Yok 1• Hayatı yaşamaya değer bulmuyor. 2• Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceleri besliyor. 3• İntihar düşünüyor ya da bu düşüncesini heil eden jestler yapıyor. 4• İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ilaç girişim 4 puanı değerlendirebilir.)
4. Uykuya dalamamak	0• Bu konuda zorluk çekmiyor. 1• Bezen gece yatığında yarım saat kadar uyuymadığından şikayetçi. 2• Gece boyu gözünü bile kırkmadığından şikayet ediyor.
5. Gece yansı uyanmak	0• Herhangi bir sorunu yok. 1• Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi. 2• Gece yansı uyanıyor. Yatmadan kalkmak 2 puanı değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın)
6. Sabah erken uyanmak	0• Herhangi bir sorunu yok. 1• Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalar. 2• Sabah erkenden uyanıp sonra tekrar uyuymuyor ve yataktan kalkıyor.
7. Çalışma ve aktiviteler	0• Herhangi bir sorunu yok. 1• Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor. 2• Aktivitelerinde, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın fizikalik kendisi tarafından bildiriliyor ya da başka bir onun kayıtsız, kararsız, müdahale edilmediğini belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor). 3• Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite gösteremeyenlere 3 puan verilir. 4• Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yaşamı hastalığı servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite gösteremeyenlere ya da servis işlerini bile yetersiz yapamayanlara 4 puan verilir.
8. Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)	0• Düşünceleri ve konuşması normal. 1• Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor. 2• Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor. 3• Görüşmeyi yapabilmek çok zor. 4• Tam stuporla.

9. Ajitasyon	0• Yok 1• Eleriye oynuyor, saçlarını çekiyor. 2• Cini ovuşturuyor, tımak yiyor, dudaklarını ısırıyor.	
10. Psikik anksiyete	0• Herhangi bir sorun yok. 1• Subjektif gerilim ve irritabilite 2• Küçük şeylere üzülüyor. 3• Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşıyor. 4• Korkularını daha sorulmadan anlıyor.	
11. Somatik anksiyete	0• Yok 1• Hafif 2• İlinli 3• Şiddetli 4• Çok şiddetli	Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar: Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme Sindirim bozukluğu, kramp, geğirme Kardiyovasküler: Pansiyon, baş ağrısı Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme
12. Somatik semptomlar Gastrointestinal	0• Yok 1• İyileşmiş, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Kamının iş olduğunu söylüyor. 2• Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.	
13. Somatik semptomlar Genel	0• Yok 1• Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sirt ağrısı, baş ağrısı, kaslarda sızama. Enerji kaybı, kolayca yorulma. 2• Herhangi bir kriter için 2 puana değerlendirilir.	
14. Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozukluğu vb.)	0• Yok 1• Hafif 2• Şiddetli 3• Anıaglamad	
15. Hipokondriyakik	0• Yok 1• Kuruntulu 2• Aklını seçtik konularına takmış durumda 3• Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor. 4• Hipokondriyakik çözümlerini	
16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)	A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları) 0• Kilo kaybı yok 1• Önceki hastalığına bağlı olan zayıflama 2• Kızın (hastaya göre) kilo kaybı	B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde. 0• Haftada 0.5 kg'den daha az zayıflama 1• Haftada 0.5 kg'den daha fazla zayıflama
17. Durumu hakkında görüşü	0• Hasta ve depresyonda olduğunu bilincinde 1• Hastasını biliyor ama bunu ikime, kötü yiyecekleri, vitaminlere, istirahat etme ya da olduğuna bağlıyor. 2• Hasta olduğunu kabul etmiyor.	
Hastanın Adı/Soyadı →		Görüşme Tarihi →
Değerlendiren Dr. →		