

**T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İLAÇ AŞIRI KULLANIMI BAŞ AĞRISINDA BÜYÜK
OKSİPİTAL SİNİR BLOKUNUN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. DİDEM ER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. TANER ÖZBENLİ

SAMSUN-2011

**T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İLAC AŞIRI KULLANIMI BAŞ AĞRISINDA BÜYÜK
OKSİPİTAL SİNİR BLOKUNUN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. DİDEM ER

SAMSUN-2011

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	i
Teşekkür	iii
Kısaltmalar	iv
Tablo Listesi	v
Şekil Listesi	vi
Özet	vii
Abstract	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İlaç aşırı kullanım baş ağrısı	2
2.1.1. Tanım ve sınıflama	2
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Risk faktörleri	4
2.1.4. Klinik özellikler	6
2.1.5. Patofizyoloji	6
2.1.5.a. Endokrin ve nörotransmitterlerle ilgili faktörler	9
2.1.5.b. Genetik faktörler	10
2.1.6. Ayırıcı tanı	10
2.1.7. Tedavi	12
2.1.8. Prognoz	15
2.2. Büyük oksipital sinir bloku	15
2.2.1. Tarih	16
2.2.2. Büyük oksipital sinir blokunun etki mekanizması	17
2.2.3. Büyük oksipital sinir anatomisi ve blok tekniği	19
2.2.4. Endikasyonları	20
3. HASTALAR VE YÖNTEM	23
3.1. İstatistiksel analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	30
SONUÇLAR	34

KAYNAKLAR

35

EKLER

42

TEŐEKKÖR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalıőmam süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı danışman hocam Prof. Dr. Taner ÖZBENLİ'ye, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarıma, tezimi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr. Sevgi CANBAZ'a, beş yılını severek paylaőtıđım tüm asistan arkadaşlarıma, beni yetiőtiren ve her zaman destekleyen anne ve babama, eğitimim ve tez hazırlama dönemimdeki tüm yorgunluk ve mutlulukları benimle paylaşan hayat arkadaşım Dr. Birol M. Er'e, oğlum Yağız ER'e sonsuz sevgi, saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Didem ER

KISALTMALAR

5 HT 2_A	: 5 hidrokxi triptamin 2 _A
BOs	: Büyük oksipital sinir
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
C2	: İkinci servikal vertebra
CGRP	: Calcitonin gen-related peptide
CRF	: Corticotropin releasing factor
D	: Bir aydaki baş ağrılı günlerin sayısı
GABA	: Gaba aminobütirik asit
GBA	: Gerilim baş ağrısı
IHS	: International Headache Society
İAB	: İlaç aşırısı kullanımını baş ağrısı
KGB	: Kronik günlük baş ağrısı
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NO	: Nitrik oksit
NSAİ	: Nonsteroid antienflamatuvar ilaç
OSBB	: Oksipital sinire basmakla baş ağrısı
PAG	: Periaquaduktal gri madde
SYB	: Sürekli yarım baş ağrısı
TAİ	: Total ağrı indeksi
TKN	: Trigeminal kaudal nukleus
TSH	: Tiroidi stimüle eden hormon
V₁	: Trigeminal sinirin 1. dalı
VAS	: Vizüel analog skala
VAS1	: Enjeksiyon öncesindeki vizüel analog skala değeri
VAS3	: Üçüncü enjeksiyondaki vizüel analog skala değeri
VAS_t	: Birinci enjeksiyondan sonra 15. dakikadaki vizüel analog skala değeri
VAS1.ay	: Birinci ay sonundaki vizüel analog skala değeri
YGSB	: Yeni başlayan günlük süregen baş ağrısı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	İlaç aşırı kullanım baş ağrısı tanı kriterleri	3
Tablo 2:	İlaç aşırı kullanım baş ağrısı için gözden geçirilmiş tanı kriterleri (2006)	4
Tablo 3:	VAS ortanca değerleri	25
Tablo 4:	Aşırı kullanılan ilaca göre total ağrı indeksinde azalma	28
Tablo 5:	Oksipital bölge duyarlılığı ve total ağrı indeksi	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Büyük oksipital sinir anatomisi ve blok tekniği	19
Şekil 2:	Büyük oksipital sinir blok tekniği	20
Şekil 3:	Hastaların VAS1 ve VAS1 değerlerinin karşılaştırması	26
Şekil 4:	Hastaların VAS1 VAS3 ortanca değerlerinin karşılaştırması	26
Şekil 5:	Hastaların VAS1 ve VAS1.ay ortanca değerlerinin karşılaştırması	27
Şekil 6:	Hastaların blok öncesi ve 1. ay sonundaki total ağrı indeksi ortanca değerlerinin karşılaştırması	27

ÖZET

Giriş ve amaç: İlaç aşırı kullanımı baş ağrısı (İAB) kronik günlük baş ağrısının en önemli nedenlerindedir. Nedeni belirsiz olan İAB'nin santral sensitizasyona bağlı olması mümkündür. Çalışmanın amacı büyük oksipital sinir (BOs) blokunun İAB'deki etkinliğini değerlendirmektir.

Hastalar ve yöntem: Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Baş Ağrısı Polikliniğine başvuran, 18-65 yaş aralığında olan ve İAB tanı kriterlerini karşılayan 38 hasta alındı. Tedavi etkinliğini değerlendirmek için vizüel analog skala (VAS) ve aylık total ağrı indeksi (TAİ) hesaplandı. İlk enjeksiyonda prilokain uygulandı. On beşinci dakikadaki VAS değerlerinden yarar gördüğü anlaşılan hastalara ikinci ve üçüncü enjeksiyonlar bupivakain ile yapıldı. Dört hafta sonra hastaların VAS ve TAİ değerleri hesaplandı.

Bulgular: Tedavi öncesi VAS ortanca değeri ile ilk enjeksiyondan 15 dakika sonraki VAS ortanca değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Blok öncesi VAS ortanca değerleri ile dört hafta sonraki VAS ortanca değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,000$). TAİ değerlerindeki en büyük azalma ergotamin+kafein kullanıcılarında görüldü.

Sonuç: Bu çalışmada BOs blokunun İAB detoksifikasyon sürecinde etkin olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: oksipital sinir bloku, ilaç aşırı kullanım baş ağrısı, migren.

ABSTRACT

Aim: Medication overuse headache (MOH) is the most important reason of the chronic daily headache. The cause of MOH is unknown. It might be caused by the central sensitization. The aim of the study was to evaluate the effect of greater occipital block (GON) block in MOH.

Patients and method: Thirty-eight patients between the ages of 18 and 65 who meet the diagnosis criterion of MOH was accepted to the Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Headache Center. In order to evaluate the effects of the treatment, patients' pain levels, visual analog scale (VAS) and monthly total pain index (TPI) were measured. In the first injection prilocaine was applied. For the patients who benefit from the VAS values on the fifteenth minute, second and third injections of bupivacaine was applied. After four weeks, VAS and TPI values of patients were measured.

Results: The difference between fifteen minutes after the first injection VAS median value and before the treatment VAS median values was found statistically significant. ($p < 0.05$). The difference between before the treatment VAS median value and after four weeks VAS median values was found significant ($p = 0.000$).

Ergotamine + caffeine consumers showed the highest drop in the TAI values.

Conclusion: In conclusion, our study was showed that in the MOH detoxification process the GON block was effective.

Key words: occipital nerve block, medication overuse headache, migraine.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İlaç aşırı kullanımı baş ağrısı (İAB), kronik günlük baş ağrısının (KGB) en sık görülen nedenidir ve yetişkin nüfusun yaklaşık %3'ünü etkiler (Colas ve ark. 2004). İAB'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.

Tablonun önemli özelliklerinden biri, hastanın kullanmakta olduğu ilaçlardan uzak kaldığında baş ağrısında artış (tepki baş ağrısı), yorgunluk, uykusuzluk, gastrointestinal bozukluklar ve nöbet ile belirlenen yoksunluk tablosunun olmasıdır. İAB düşünülen hastalarda tedavinin ilk adımı hastaların alışkanlık halinde kullandığı ilaçların ortaya çıkarılmasıdır. Böyle bir alışkanlık varsa, bu durumun baş ağrısının kötüleşmesindeki önemi ve oluşabilecek yan etkileri açısından hastanın bilgilendirilmesi gerekir. Eğer aşırı ilaç kullanma alışkanlığı sürdürülecek olursa tedaviye yönelik uygulamaların da sonuçsuz kalacağı vurgulanmalıdır. (Dobson ve ark. 2004).

Migrenin kronik formuna dönüşümündeki en önemli etken aşırı analjezik kullanımıdır. Her baş ağrısı deneyiminde analjezik alan hasta, belli bir süre sonra migren formunda olmayan baş ağrıları için de analjezik kullanımına yönelmekte ve giderek KGB hastası durumuna dönüşmektedir. Kronik baş ağrısı çekmek hastaların bir kısmında psikolojik sorunlara yol açmakta ve tedavisi en zor olan hasta grubu ortaya çıkmaktadır.

İlaç kesimi dönemindeki şiddetli baş ağrılarında dihidroergotamin, triptan veya steroid önerilebilir (Diener ve ark. 2004). İlaç kesiminden üç hafta önce veya ilaç kesildikten bir hafta sonra önleyici tedavi başlanır. Önleyici amaçla trisikliklik antidepressifler (sıklıkla amitriptilin), valproat, gabapentin, topiramet gibi antikonvülzanlar ve beta blokerler kullanılabilir (Leinisch-Dahlke ve ark. 2005).

Oksipital sinir bloku, baş ağrılarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır ve genellikle sistemik etkileri olmayan, güvenli bir tedavidir. Etkinliğin başlangıcı 5 dakika kadar kısa bir süre içinde olabilmektedir (Tobin ve ark. 2009).

İAB tedavisinde büyük oksipital sinir (BOs) blokunun etkili olduğunu gösteren az sayıda kanıt vardır. Bu çalışmanın amacı, BOs blokunun İAB'deki etkinliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İlaç Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı

2.1.1 Tanım ve sınıflama

Baş ağrısının akut tedavisinde kullanılan nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİ), ergotamin, triptanlar veya analjeziklerin çok sık alınmalarına bağlı olarak, eğilimi olan kişilerde baş ağrısının süreklilik kazanması durumuna ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı (İAB) denir. İAB, kronik baş ağrılarının en sık görülen nedenidir. İAB'ye neden olan ilaçların kullanımı kültürel faktörlerin etkisiyle ülkeden ülkeye değişiklik gösterir. Epidemiyolojik çalışmalar, Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya'da genel toplumun yaklaşık % 4'ünün İAB tanısı aldığını göstermiştir (Colas ve ark. 2004; Diener ve ark. 2004). Colas ve arkadaşlarının (2004) çalışmasında genel popülasyonun % 1-3'ünün her gün, % 7'sinin en az haftada bir gün analjezik kullandığı bildirilmiştir. KGB'si olan olguların % 50-86'sında sık analjezik kullanımı tanımlanmıştır. Asetil salisilik asit, parasetamol, NSAİ, opioidler, ergo türevleri ve triptanların sık kullanımı İAB'ye yol açar (Colas ve ark. 2004; Diener ve ark. 1999). Bu durum ilk kez İsviçre'de farmakoloji endüstrisinde çalışanlara verilen fenasetin isimli ağrı kesicinin aşırı kullanımı sonucunda tanımlanmıştır (Isler ve ark. 1982). Daha sonra 1950 yılında Peters ve Horton tarafından sık ergotamin kullanan migrenli hastalarda, tedaviye dirençli kronik baş ağrısı geliştiği bulunmuştur. Klinik serileri 1980 yılından sonra yayınlanmaya başlayan İAB olgularında düzenli kullanılan ilacın kesilmesinden sonra kronik baş ağrısının kaybolduğu görülmüştür. International Headache Society (IHS)'nin 1988 yılında yayınladığı ilk sınıflamada, migren veya gerilim baş ağrısı (GBA) olan hastalarda, baş ağrısı ilaçlarının aşırı kullanımı sonrası gelişen ve ilacın kesilmesi sonrası 1 ay içinde kaybolan kronik baş ağrıları "ilacın neden olduğu baş ağrısı" olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflamada en az 3 ay boyunca, ayda en az 15 gün ya da daha fazla analjezik veya ergo preparatı kullanımı, ilaç aşırı kullanımı olarak kabul edilmiştir. Triptan grubu ilaçların 1990'lı yıllarda kullanılmaya başlanmasıyla, ayda 10 gün ve üzeri triptan alımının da kronik baş ağrısına yol açabildiği görülmüştür (Limmroth ve ark. 2002). Bunun üzerine, triptanlar da 2004 yılında yayınlanan IHS baş ağrısı sınıflamasında, İAB'ye neden olan ergotamin, analjezik, opioid ve kombine ilaçlar arasına eklenmiştir.

IHS 2004 kriterlerine göre İAB, baş ağrısının bir ayda 15 gün veya daha fazla sürmesi, 3 aydan daha uzun süreli analjezik, triptan ya da ergo bileşiği kullanımının olması, ilaç kullanımı sırasında baş ağrısının kötüleşmesi, baş ağrısının aşırı kullanılan ilacın kesilmesinden sonraki 2 ay içinde belirgin olarak iyileşmesi ya da önceki baş ağrısı tipine dönmesi olarak belirlenmiştir (Tablo 1) (Subcommittee of the International Headache Society, 2004). Bazı hastalarda aşırı kullanılan ilacın kesilmesine rağmen, baş ağrılarında düzelme olmaması, bu kriterlerin klinik uygulamada kullanışlı olmadığını düşündürmüştür. Bunun üzerine IHS, Haziran 2006'da kriterlerin gözden geçirilmiş biçimini yayınlamaya, aşırı kullanılan ilaç kesildikten sonra baş ağrılarında düzelme olması koşulunu İAB tanı kriterleri arasından çıkarmıştır (Olesen ve ark. 2006) (Tablo 2). Bu yeni kriterlerin kullanımı, İAB hasta sayısının beklenenden daha fazla olduğunu göstermiştir (Zeeberg ve ark. 2008).

Analjezik, ergotamin, triptan, opioid aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı tanı kriterleri Ek 1'de verilmiştir.

Baş ağrısı polikliniklerine başvuran bu hastalar, ilaç aşırı kullanımına son verilmeksizin başlanan profilaktik tedavilere genellikle yanıt vermezler ve bu nedenle tanınmaları çok önemlidir (Diener ve ark. 2009).

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

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

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

A. Ayda ≥ 15 gün baş ağrısı
B. Bir veya daha fazla sayıda akut/semptomatik tedavi ilaçlarını düzenli olarak 3 aydan uzun süre kullanma: <ol style="list-style-type: none">1. Düzenli olarak, 3 aydan uzun süre, ayda ≥ 10 gün ergo alkaloidlerinin, triptanların veya kombine ağrı kesicilerin kullanılması2. Basit ağrı kesicilerin veya ergo alkaloidlerinin, triptanların ya da analjeziklerin, düzenli olarak, 3 aydan uzun süre, ayda ≥ 15 gün kullanılması
C. Baş ağrısının, ilaç aşırı kullanımı süresince ortaya çıkması veya belirgin olarak kötüleşmesi

2.1.2 Epidemiyoloji

İAB ile ilgili prevalans ve insidans araştırmaları sınırlıdır. Farklı ülkelerde İAB prevalans oranları benzer olarak bulunmuştur. Almanya’da yapılan bir çalışmada İAB’nin 6 aylık prevalansı %1’dir ve kadınlar (%76) erkeklere (%24) göre daha sık etkilenmiş olup, ortalama görülme yaşı 53 olarak bulunmuştur (Straube ve ark. 2009). Diğer ülkelerde de farklı yöntemler ve farklı periyotları kullanılmasına rağmen, prevalans oranları benzer bulunmuştur (% 1.1-3.1) (Straube ve ark. 2009; Lu ve ark. 2001; Zwart ve ark. 2004). Popülasyon temelli çalışmalarda İAB insidansı belirsizdir. Avrupa’da baş ağrısı merkezlerindeki hastaların %30’dan fazlası, Amerika Birleşik Devletlerin’de ise %50’den daha fazlası İAB hastalarıdır (Jensen ve ark. 2008; Bigal ve ark. 2004).

2.1.3 Risk Faktörleri

Migren ve GBA’sı olan hastaların semptomatik ilaçları aşırı kullanmaları kronik baş ağrısına yol açarken, artrit gibi başka hastalıklara bağlı analjezik aşırı kullanımı olan hastalarda İAB görülmez. Küme baş ağrısı olan hastalarda, günlük triptan kullanımı olsa bile, İAB görülmesi enderdir (Bahra ve ark. 2003). Norveç’ te yapılan popülasyon temelli prospektif bir klinik çalışmada 32,067 baş ve sırt ağrılı hasta kronik baş ağrısı gelişme riski açısından izlenmiştir. Hastalar çalışmaya alındıktan 11 yıl sonra tekrar değerlendirilmiş ve sonuçta günlük veya haftalık analjezik kullanımı olan

hastalarda en çok kronik migren baş ağrısı (rölatif risk=13.3) ortaya çıkmıştır. Bunu kronik non-migren tipi baş ağrısı (rölatif risk=6.2) ve kronik boyun ağrısı (rölatif risk=2.4) izlemiştir. (Zwart ve ark. 2003).

Popülasyon temelli prospektif başka bir çalışmada, epizodik baş ağrısı olan bireylerin %3'ünün her yıl baş ağrısının kronikleştiği ve kronikleşme için en önemli risk faktörlerinin baş ağrısı sıklığının fazlalığı ve ilaç aşırı kullanımı olduğu gösterilmiştir (Scher ve ark. 2004a).

Katsavara ve ark. (2004), epizodik migrenli hastaları (baş ağrısı sıklığı <15 gün/ay) bir yıl boyunca kronikleşme insidansı ve olası risk faktörleri açısından izlemiştir. Bir yıl içinde baş ağrısı kronikleşme insidansı %14 olarak hesaplanırken, ayda 10 günden fazla ilaç kullanan hastalarda, ilaç alım sıklığı < 5 gün/ay olan hastalara göre İAB gelişme riski 20 kat fazla bulunmuştur.

İAB gelişimiyle ilgili bir başka risk faktörü düşük sosyoekonomik durumdur. Almanya'ya göç etmiş birinci jenerasyon Türk uyruklularda kronik baş ağrısı prevalansı (%21), Alman uyruklulara (%3,1) göre 7 kat fazla bulunmuştur. Buna karşılık, ikinci jenerasyon Almanya doğumlu Türk göçmenlerde İAB prevalansının %3,6 olması ilginçtir (Kavuk ve ark. 2006).

Pek çok kombinasyon analjeziğin içerdiği barbitürat ve kafeinin yarattığı fiziksel ve psikolojik bağımlılık ve ilaç kesilmesi sırasında yaşanan tepki baş ağrısı, bu hastalarda sık rastlanan sorunlardır. Popülasyon temelli bir çalışmada, kafeinin kronik baş ağrısı gelişiminde orta derecede bir risk faktörü olduğu ve bu hastalarda kafein içeren kombine ilaçlardan kaçınılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (Kendir ve ark. 2009).

İAB'de psikolojik faktörler önemlidir. Migren olguları sık atak geçirmemelerine rağmen migrenin iş, güç kaybına neden olmasından ya da sosyal aktivitelerini engellemesinden korktukları için gereksiz ilaç kullanmaktadır (Scher ve ark. 2004b). Epizodik migrenli hastalarla İAB'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 İAB hastalarında daha sık bulunduğu gösterilmiştir (Ferrari ve ark. 2007).

2.1.4 Klinik Özellikler

İAB, öncesinde epizodik baş ağrısı yakınması olan hastalarda, akut baş ağrısını tedavi etmek için kullanılan ilaçların aşırı kullanımı sonucu ortaya çıkar. 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. İAB'si olan hastalarda, baş ağrısı eşiği düşmeye eğilimlidir. İAB hastaları, genellikle baş ağrısı ile uyanır ve ağrı için aldığı ilaçlardan yalnızca kısa süreli yarar görür.

İAB'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 (Diener ve ark. 1999). Bu meta-analize göre, İAB kadınlarda erkeklere göre 3.5 kat daha sık görülmektedir (1533 kadın, 442 erkek). Ortalama primer baş ağrısı süresi 20.4 yıl, ilaç aşırı kullanımı süresi ise ortalama 10.3 yıldır. Bu hastaların tuttuğu baş ağrısı günlüklerinden, ortalama olarak 2.5-5.8 (1-14) farklı, eş zamanlı farmakolojik ajan kullandıkları görülmüştür (Diener ve ark. 1999).

Bir prospektif çalışmada, aşırı kullanılan farklı baş ağrısı ilaçlarına göre İAB özellikleri araştırılmıştır. Bu çalışmada, triptanların yüksek maliyetine rağmen, ergo preparatlarına göre çok daha sık kullanıldığı görülmüştür. Bu çalışmaya alınan migren hastalarında aşırı triptan kullanımı olan hastalarda, migren benzeri günlük baş ağrısı (unilateral, otonomik bulguların eşlik etmesi, pulzatil baş ağrısı) ergotamin veya analjezik aşırı kullanımı olan hastalara göre daha sık görülmektedir. Çalışmada bulunan bir diğer önemli sonuç, triptanların diğer semptomatik baş ağrısı ilaçlarına göre, daha çabuk ve daha düşük dozda İAB gelişimine yol açmasıdır (Limmroth ve ark. 2002). Ülkemizde triptanlar için uygulanan kota uygulaması ve sadece uzmanlara reçete etme yetkisinin tanınması nedeniyle, triptan kullanımına bağlı kronik baş ağrıları Batı ülkelerinden daha az görülmektedir.

2.1.5 Patofizyoloji

Aşırı ilaç kullanımının İAB'ye yol açması ile ilgili olarak birçok mekanizma tartışılmıştır. Psikolojik ve davranışsal faktörler, biyolojik yatkınlık, genetik faktörler, eşlik eden depresyon ve anksiyete gibi koşullar, İAB oluşumundan sorumlu olabilir.

Tepki fenomeni kavramı, epizodik baş ağrılarının tedavisinde ilaçların yoğun kullanımıyla baş ağrılarının sürmesini açıklar. İlaçla tedavi esas olarak ağrıyı azaltır, fakat ilaç kan düzeyi düştüğü için ağrı tekrar oluşur. Hastalar doğal olarak, artan ilaç kullanımı döngüsüne neden olacak şekilde, sürekli ağrının baskılanmasını isterler.

Son zamanlarda en sık üstünde durulan mekanizma, İAB'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. Nosiseptörlerin artan sayısı analjeziklerin kan düzeylerinin azalmasıyla, ağrının algılanmasının artmasına neden olabilir (Pini 2003; Bigal ve ark. 2002). KGB hastalarında analjezik kullanımının ikincil ya da nedensel faktör olduğunun belirlenmesi önemlidir.

Welch ve arkadaşları (2001), dokularda hem-dışı demir birikimini gösteren yüksek rezolüsyonlu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanarak, auralı ve aurasız epizodik migren ve KGB hastalarında, periakuaduktal gri maddede (PAG) doku demir düzeylerinin arttığını bildirmiştir. Atak yükünün ve hastalık süresinin artması ile PAG'de demir birikimi çoğalmakta ve bu durum, kısır döngü şeklinde nöronal işlev bozukluğunu artırmaktadır. Bu birikimin nedeni, tekrarlayan migren atakları sırasındaki hiperoksinin yol açtığı demirle katalizlenen serbest radikaller ve bunların yol açtığı hücre zedelenmesi olabilir (Welch ve ark. 1998). Mezensefalondaki PAG, "aqueductus sylvius" çevresinde yerleşmiş, yoğun olarak tabakalanmış nöronlardan oluşan, anatomik olarak heterojen yapıda ve işlevsel açıdan da farklılıklar içeren bir bölgedir. Frontal korteks ve hipotalamustan girdi alan ve rostral ventromedial medullaya, buradan da medüller ve spinal arka boynuza projekte olan PAG, trigeminal sistem üzerinde de düzenleyici etkileri olan güçlü bir anti-nosiseptif ağın merkezini oluşturur.

Raskin (1987) ve Karen (2001) kronik ağrı için PAG elektrodu uygulanan hastalarda, bazen migreni andıran baş ağrılarının gözlenmesi üzerine, ilk kez migrende olası bir PAG işlev bozukluğuna dikkat çekmiştir. Baş ağrısı nedeni olarak, normal anti-nosiseptif etkilerin kesintiye uğramasıyla, doğrudan PAG işlev bozukluğunu ileri sürmek mantıklıdır (Raskin ve ark. 1987). Ventrolateral PAG nöronları, normalde trigeminal nukleus kaudalinde trigeminovasküler nosiseptif aktiviteyi baskılar. PAG nöronlarının ayrıca, talamusa giden çıkıcı ağrı uyarılarını da sınırlaması, migrende

gözlenen karşı taraf mezensefalon yarısındaki aktivasyon artışını kısmen açıklayabilir (Knight ve ark. 2001). PAG işlev bozukluğu, supraspinal bir trigeminal ağrı iletimi düzenleyicisi olarak, ikincil nöron düzeyinde ağrı duyarlılığında artış eğilimine yol açar. Anormal PAG işlevi, baş ağrısı ‘tetikleyicisi’ olarak görev yapabilir (Van den Berg ve ark. 1987, Wöber C ve ark. 2006). Bu durumda, PAG aktivasyonu ağrı iletimindeki açma/kapama (on/off) nöronları arasındaki dengeyi bozarak ağrı kolaylaştırıcı ağın işlevini artırır. Bu durum, ağrının süreklilik kazanmasında önemli rol oynayabilir (Goadsby ve ark. 2002). Welch (2001) PAG demir düzeylerinin epizodik migren ve KGB hastalarında eşit oranda yükseldiğini bildirmiştir. KGB hastalarında günlük baş ağrısı başlamadan önceki epizodik migren dönemi, progresif PAG demir artışı ile ilişkili değildir. Buna karşılık, PAG demir düzeylerinin progresif artışı, toplam hastalık süresinin artmasıyla giderek çoğalır. Bu durum, baş ağrısının kronikleşmesinden önce demir birikimi için gerekli kritik bir zaman eşiği bulunduğunu düşündürür. PAG işlev bozukluğunun, migren ağrısının daha sık tetiklenmesine yol açtığı ve migren hastalarının ilaca bağlı tepki baş ağrısı veya KGB’ye yatkınlıklarını artırabildiği söylenebilir (Welch ve ark. 2002).

Analjezik aşırı kullanımı ile giden kronik baş ağrıları ile ‘calsitonin gen-related peptide’ (CGRP) arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Migren atağı sırasında CGRP düzeyinin juguler venöz kanda artmış olduğu gösterilmiştir (Ashina ve ark. 2000a). Ayrıca GBA’da CGRP düzeylerinin normal bulunduğu, sadece zonklayıcı baş ağrısı atakları sırasında arttığı gösterilmiştir (Ashina ve ark. 2000b). Powell ve arkadaşları (2000), CGRP’nin medulla spinalis modelinde morfin toleransına yol açtığı ve CGRP inhibisyonunun morfin toleransını tersine çevirdiğini göstermiştir. CGRP, belki de migrenin analjezikle kötüleşmesi ile opiatlar arasındaki bağlantıyı kuran maddedir. Analjezik kullanmaya bağlı olan baş ağrısındaki artışın daha fazla CGRP üretimine yol açması, bunun da opiat toleransına yol açarak, doz artımını uyarması, giderek daha fazla baş ağrısı olması ve böylece döngünün sürüp gitmesine yol açabilir. Bu döngünün sonunda oluşan sık migren ağrıları, bir CGRP antagonisti olan BIBN 4096 ile engellenebilir (Welch ve ark. 2002, Olesen J ve ark. 2004).

İlaç aşırı kullanımı olan hastalarda; azalmış trombosit serotonin düzeyleri, artmış trombosit nitrik oksit (NO) üretimi, 5 HT-2_A reseptörlerinin artması, beyin omurilik sıvısında (BOS) P maddesi ve sinir-büyüme faktör düzeylerinde artış bulunması, ağrı kontrol sisteminin baskılandığının kanıtlarıdır (Ayzenberg ve ark. 2008). Hayvan

modellerinde, analjezikleri uzun süre kullanmanın, santral sinir sisteminde hem serotonin içeriğini hem de 5 HT-2_A reseptör yoğunluğunu etkilediği gösterilmiştir (Dobson ve ark. 2004). İlacın kesilmesinden bir ay sonra, analjezik kökenli baş ağrısının azalması ile birlikte kan serotonin düzeyinde artış saptanmıştır.

Kronik analjezik aşırı kullanımı olan migrenli hastalarda yapılan yeni bir fluorodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografi çalışması, özellikle kombine analjezik aşırı kullanan hastalarda santral ağrı şebekeleri ile ilgili beyin bölgelerinde metabolizmanın azaldığını ve analjezik kesildikten sonra hızla tekrar aktive olduğunu göstermiştir (Fumal ve ark. 2006). Ayrıca, orbitofrontal korteks, özellikle kombine ilaç aşırı kullananlarda, ilaç kesilmesinden sonra 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 (Fumal ve ark. 2006; Bradley ve ark. 2008). Orbitofrontal korteksin azalmış aktivitesi, tekrarlanan ilaç alımı sonucu olabileceği gibi, altta yatan ilaç aşırı kullanımına yol açan genetik yatkınlıkla da ilişkili olabilir.

İAB patogenezi ile ilgili görüşler aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Medulla spinalis dorsal horn hücrelerinde hipersensitivite
- Santral prostaglandin ve santral ağrı düzenleyici (serotonerjik, endorfinerjik) sistemlerde değişiklikler (5-HT 2_A'da artma)
- Periferik nosiseptörlerde artmış uyarılma
- Santral sensitizasyon
- NO hiperaktivitesi
- Beyin sapında “on” hücre aktivasyonunda artma, “off” hücre aktivasyonunda azalma
- “Ateşleme” fenomeni sonucu ortaya çıkan spontan santral ağrı
- Yukarıdaki faktörlerin birden fazlasının bir arada bulunması

2.1.5a Endokrin ve nörotransmitterlerle ilgili faktörler

İAB'si olan hastalara yapılan BOS incelemelerinde, oreksin A ve “corticotrophin releasing factor” (CRF) artışı ile ve ilaç alımı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (Sarchielli ve ark. 2008).

BOS glutamat düzeyi triptan aşırı kullanımı olan hastalarda daha düşüktür (Vieira ve ark. 2007). Ayrıca, endokrin stimülasyon testlerinde İAB hastalarında büyüme hormonu ve tiroid stimüle eden hormon (TSH) düzeyleri azalırken, CRF düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Vieira ve ark. 2007).

2.1.5b Genetik faktörler

Son yıllarda moleküler genetik faktörler, İAB patofizyolojisinde ilgi odağı haline gelmiştir. Beyin kökenli nörotropik faktördeki Val66Met polimorfizmi, davranışsal değişiklikler gösteren, ağrı kesici aşırı tüketimine bağlı baş ağrısı ile ilişkilidir (Di Lorenzo ve ark. 2009).

İAB ve epizodik migreni olan hastalar arasında yapılan bir karşılaştırma çalışmasında, dopamin transporter gen 10. alelinin (SLC6A3DAT1) İAB'si olan hasta grubunda baskın olduğu gösterilmiştir (Cevoli ve ark. 2006).

2.1.6 Ayırıcı Tanı

Kronik baş ağrısına yol açabilen bütün bozukluklar, İAB'nin ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Günlük baş ağrıları ile başvuran hastalarda sekonder KGB düşündürülen klinik özelliklerin ve belirtilerin mutlaka araştırılması gerekir. Hastaların özgeçmişlerinde ateş, kilo kaybı, mental durum değişikliği, gebelik veya lohusalık, antikoagülan kullanımı, uyku bozuklukları, travma, kanser öyküsü ve semptomatik baş ağrısı ilaçlarının aşırı kullanımı gibi özellikler sorgulanmalıdır. Baş ağrısı sıklığı ve şiddeti günler veya haftalar içinde giderek artan, 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 (Maizels ve ark. 2004).

Ayırıcı tanıda kronik migren, kronik GBA, sürekli yarım baş ağrısı (SYB), yeni başlayan günlük süregen baş ağrısı (YGSB) ile venöz sinüs tıkanıklığı ve temporal arterit gibi diğer olasılıklar da düşünülmelidir (Diener ve ark. 2004).

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 GBA hem de migrene benzer özellikler taşıyan baş ağrılarında yakınırlar. Gözden geçirilmiş kriterlere göre, kronik migren tanımı, ayda 15 gün veya daha fazla baş ağrısı olan ve ilaç aşırı kullanımı olmadan, ayda en az 8 atağı olan hastalar için kullanılmalıdır (Moschiano ve ark. 2003; Olesen ve ark. 2006).

Kronik GBA'da, epizodik olan formdan farklı olarak, baş ağrısı her gün ya da gün aşırı tekrarlar veya devamlı olabilir. Tabloya hafif bulantı eşlik edebilir, ancak orta şiddette veya şiddetli bulantı olmaz. Ağrı genellikle bilateraldir, hafif veya orta şiddettedir ve başın tepesine, arka tarafına ve/veya enseye yerleşmiştir. Kronik GBA'ya epizodik migren atakları eşlik edebilir. Epizodik GBA zamanla kronik forma dönüşebilir. Bu hastalarda kronik migren hastalarında olduğu gibi semptomatik ilaç aşırı kullanımının mutlaka sorgulanması gerekir. IHS kriterlerine göre, kronik GBA tanısı için en az 3 aylık bir sürede, ayda 15 gün veya daha sık (yılda 180 gün veya daha fazla) baş ağrısının olması gereklidir (Diener ve ark. 2004).

Yeni günlük süregen baş ağrısı (YGSB), ani başlayan ve yatışmayan baş ağrısının gelişimidir. Ağrının başlangıcının tarih olarak hatırlanması tipiktir. Subaraknoid kanama, menenjit, apse, BOS basınç değişikliklerine sekonder olabileceği gibi, bazen primer olarak da görülür. YGSB baş ağrısına genellikle postviral sendrom neden olur ve kronik migrene göre daha genç hastalarda görülür. Gelişimi 3 günden kısa sürer. YGSB, migren benzeri veya gerilim tipi baş ağrılarında olduğu gibi özelliksiz olabilir. Baş ağrısının şiddeti hafif-orta düzeydedir. Erkeklerin % 70, kadınların % 90'ında yaşamın belli dönemlerinde GBA bulunması nedeniyle, öyküde baş ağrısı bulunmamasına dayalı YGSB sınıflandırması yapmak zordur. Bu tabloya ilaç aşırı kullanımı eşlik edebilir. Düşük BOS basıncı nedeniyle oluşmuşsa tedavisi güçtür. YGSB, kronik baş ağrılarının yaklaşık % 5-10'unu oluşturur (Moschiano ve ark. 2003).

SYB, tek taraflı ve başın hep aynı tarafında yerleşen kronik bir baş ağrısıdır (Newman ve ark. 1993; Peres ve ark. 2001). Genellikle orta şiddette olmakla birlikte, zaman zaman şiddetlenmeler gösterebilir, ancak hiçbir zaman tamamen geçmez (Diener ve ark. 2006). İndometasine yanıt vermesi önemli bir özelliğidir. Tabloya idyopatik saplanma baş ağrısı eşlik edebilir. Ağrının şiddetlendiği dönemlerde ağrı ile aynı tarafta pitöz, miyozis, gözde yaşarma veya terleme gibi otonomik belirtiler eşlik eder. Servikojenik baş ağrısından farklı olarak boyun hareketleriyle tetiklenmez, ancak boyunda duyarlı noktalar bulunabilir. Fonofobi, fotofobi veya bulantı eşlik edebilir.

İndometasin yanıtı geçici olan veya hiç yanıt vermeyen hastalarda tanıyı gözden geçirmek gerekir.

2.1.7 Tedavi

İAB tedavisi zordur ve uygun yaklaşım gerektirir. Tedavide iki ana amaç vardır:

1. Baş ağrısını tamamen ortadan kaldırmak veya azaltmak
2. Hem akut hem de profilaktik amaçlı kullanılan baş ağrısı ilaçlarına verilen hasta yanıtını artırmak

İAB hastalarının tedavisinde 6 basamaklı bir yaklaşım önerilmektedir (Dodick ve ark. 2008).

1. Hastanın bilgilendirilmesi ve eğitimi: Hastaya ilaç aşırı kullanımı sonlanmadan ve arınma dönemi tamamlanmadan hiçbir ilacın tam etkinlik göstermeyeceği açıkça anlatılmalıdır.

2. Hastanın aşırı kullanmakta olduğu ilacın kesilmesi: Barbitürat ve opioid dışında aşırı kullanılan ilaçların ani kesilmesi gereklidir. Eğer ayaktan detoksifikasyon zor olacaksa, hastanın hastaneye yatırılması gerekebilir.

3. Kesilme semptomları için uygun tedavi başlamak: İlaç kesilmesinin erken döneminde görülen kesilme belirtilerinin tedavisiyle ilgili kontrollü klinik çalışmalar yoktur. Analjezikler, ergo türevleri ve triptanların kısa süreli kullanımları kesilme semptomlarını azaltabilir. Bu ilaç gruplarından aşırı kullanılmayan herhangi biri kesilme semptomlarının tedavisinde kullanılabilir.

4. Önleyici tedavi başlamak: Önleyici tedavi semptomatik tedaviye gereksinimi azaltmayı sağlar. Hastanın bireysel özellikleri dikkate alınarak, propranolol, valproat, topiramet, amitriptilin veya başka bir migren önleyici tedavi seçeneği kullanılabilir. Gerekli olduğunda ilaç dışı destek tedavisi başlanabilir

5. Akut tedavi için ilaç kullanımına sınır koyulması: İlaç aşırı kullanımı tedavi edildikten sonra, hastaların atak tedavileri haftada en fazla iki gün ile sınırlanmalıdır. Eğer hasta haftada iki günden fazla semptomatik ilaç kullanma ihtiyacı duyarsa, o zaman önleyici tedavi kaçınılmazdır.

6. Hastanın uygun aralıklarla izlenmesi: Hastalar kesilme dönemi sırasında en azından ayda bir, izleyen yıl içinde 3 ayda bir görülmelidir.

Zeeberg ve ark.'nın (2006) yaptığı bir çalışmada, aşırı kullanılan ilacın kesilmesinin; migren sıklığını %51, GBA sıklığını %18 ve hem migren hem GBA'sı

olan hastalarda ağrı sıklığını % 33 azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın da gösterdiği gibi, sadece aşırı kullanılan ilacın kesilmesi bile hastaların bir bölümünde düzelme sağlayabilir.

İAB hastalarında önleyici tedaviye ne zaman başlanması gerektiği tartışmalıdır. Kimi yazarlar ilaç kesilmesi sırasında, kimileriye kesilmeden sonra bu tedavinin başlanmasını önermektedir. Kesilme semptomları genellikle 2-10 gün (ortalama 3.5 gün) sürer. Kesilme sırasında baş ağrısı, bulantı, kusma, arteriyel hipotansiyon, taşikardi, uyku bozuklukları, huzursuzluk, anksiyete ve sinirlilik görülebilir. Sadece triptan aşırı kullanımı olan hastalarda kesilme dönemi, ergotamin ve NSAİ aşırı kullanımı olan hastalardan daha kısa sürebilir (Katsavara ve ark. 2001). Pek çok baş ağrısı uzmanı, barbitürat veya trankilizan aşırı kullanımı olan hastalar dışındaki İAB hastalarının ayaktan izlenmesini önermektedir. Bununla birlikte trankilizan, kodein veya barbitürat aşırı kullanımı olan, ayaktan izlenmesine rağmen, önerilen ilaç kesimini yapamayan ve ciddi depresyonu bulunan hastaların hastaneye yatırılması gerekebilir.

İlaç kesilmesinin akut evresinde, çeşitli çalışmalarda değişik ilaçlar önerilmektedir. Sıvı replasmanı, analjezikler, trankilizanlar, nöroleptikler, amitriptilin, valproat, intravenöz dihidroergotamin, oksijen ve elektriksel stimülasyon önerilen tedaviler arasındadır. Bir çalışmada, analjezik aşırı kullanımı olan migren hastalarında; hastayı bilinçlendirme, düzenli izlem, amitriptilin (gece 10 mg) ve naproksen (500 mg) kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edildiği yayınlanmıştır (Diener ve ark. 2004). KGB veya İAB tanıları olan 400 hastayı içeren bir çalışmada, tepki baş ağrısını da içeren kesilme semptomları için kortizon kullanımının oldukça etkili olduğu görülmüştür (Pageler ve ark. 2008).

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

Profilaktik tedavide bazı ilkelere uymak önemlidir (Goadsby ve ark. 2002):

- Profilaktik tedavi, ilk seçenek ilaçlar arasından, yan etki profiline ve birlikte bulunan hastalıkların varlığına göre seçilir.
- İlaça düşük dozlardan başlanmalı ve kademeli olarak artırılmalıdır.
- Bir profilaktik seçenek başarısız olursa, başka bir gruptan bir ilaca geçilmelidir.
- Gerek varsa kombine tedavilerden kaçınılmamalıdır.
- Hasta ile, gerçekçi olmayan beklentilerin oluşmasını önleyecek bir tartışma yapılmalıdır.

Depresyonu ve anksiyetesi bulunan KGB (kronik migren, kronik GBA ve YGSB) hastalarının tedavisinde antidepressifler 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 direklerindedir ve KGB için de kullanılabilir. Klinisyenler beta blokerlerin depresyonu daha kötü hale getirmesinden çekinirler, ancak bu düşünce kesinlik kazanmamıştır. Depresyon varlığında beta blokerler antidepressanlarla birlikte kullanılabilir. Beta blokürler; bronşial 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 (Freitag ve ark. 2001). KGB tedavisi için 1200-1500 mg'a kadar kullanılabilmesine rağmen, 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 bulantı, hepatotoksisite, kilo alma, tremor, saç dökülmesi ve polikistik over sendromu gibi yan etkiler oluşturabilir (Capuano ve ark. 2004).

Topiramate İAB 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. (Diener ve ark. 2009). 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 (Kaniecki R., 2008). Günde 100 mg topiramate kullananların

yaklaşık %7'sinde somnolans, uykusuzluk, bellek ve konsantrasyon bozuklukları, dil problemleri ve duygudurum değişiklikleri görülür. Böbrek taşı öyküsü olan hastalarda topiramet kullanılmamalıdır (Colombo ve ark. 2008; Diener ve ark. 2009).

NSAI'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 NSAI'lerden ketoprofen, mefenamik asit, fenoprofen, ibuprofen ve Türkiye'de bulunmayan tolfenamik asit de bir tedavi seçeneği olabilir.

Yapılan çalışmalar, gabapentinin de KGB için etkili olabileceğini, fakat daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir. (Diener ve ark. 2009; Diener ve ark. 2006). Kalsiyum kanal antagonisti verapamil, önleyici tedavide başka bir seçenektir (Ramadan ve ark. 2000).

2.1.8 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 relaps görülmüştür. Primer baş ağrısının tipi ve düzenli alınan ilacın kullanım süresinin uzun olması, kronik baş ağrılarının tekrar ortaya çıkışı ile ilişkili bulunmuştur. GBA veya mikst tip baş ağrısı olan hastalarda baş ağrılarının geri dönmesi oranı daha yüksek bulunmuştur. Triptan aşırı kullanımının relaps riski daha düşüktür (Dowson ve ark. 2005).

İAB 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 Büyük Oksipital Sinir Bloku

Baş ve yüz ağrılarının tedavisinde bölgesel sinir bloku tekniklerinin önemli bir yeri vardır. Ağrı tedavisinde girişimsel yöntemler hiç bir zaman birinci basamak değildir, ancak diğer farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlere yeterli düzeyde yanıt vermeyen ya da bu yöntemlerin yan etki oluşturduğu hastalarda uygulanmalıdır.

Kronik baş ağrılı hastaların tedavisindeki sinir blokları, tanısal veya tedavi amacıyla yapılabilir. Tanısal bloklar hem tanıyı doğrulamak hem de daha sonraki tedaviye yön vermek açısından oldukça önemli yöntemlerdir. Özellikle nörodestürüktif yöntemler öncesinde, lokal anestetik ile tanısal blok yapılarak yanıt değerlendirilmelidir. Lokal anestetikler ve steroidler kullanılarak yapılan sinir blokları tanısal olmasının yanı sıra, inflamasyonu azaltarak sinir sıkışması veya tuzak nöropatiyi engellemek ve ağrı siklusunu kırmak gibi değişik amaçlarla yapılabilir.

2.2.1 Büyük Oksipital Sinir Blokunun Tarihi

Primer baş ağrılarında BOs bloku tarihi 23 yıl önce, James Lance, Peter Goadsby ve Michael Anthony gibi baş ağrısı biliminin temellerini atan bilim adamları ile başlar. Servikal ikinci kökün en distal dalı olan ve başlıca görevi, başın arkasındaki saçlı derinin duysal inervasyonu olan BOs'nin lokal anestetik ya da steroid ile infiltre edilmesinin nasıl bir mekanizma ile küme baş ağrısı ve migren ataklarını sonlandırdığı veya şiddetini azalttığı konusunda sadece bazı varsayımlar vardır (Anthony,1992).

BOs blokunun primer baş ağrılarında uygulanmasının etkin olup olmadığı günümüzde bir tartışma konusudur (Ashkenazi ve Levine, 2007). Bu tartışmanın sürmesinde, konu hakkında yeterli sayıda çalışmanın olmamasının da rolü vardır. Medline taramasında 80'li yıllarda BOs injeksiyonunun küme baş ağrısındaki etkisini araştıran tek makale Revue Neurologique (Bigo ve ark. 1989) kaynaklı olarak görülmektedir. Bigo ve ark'.nın (1989) elde ettikleri sonuçlar, bu yöntemin en azından küme baş ağrısında umut veren bir teknik olmadığı yönündedir.

Medline verilerine dayanarak, Bigo ve ark. (1989)'dan sonra küme baş ağrısında BOs blokunun etkisini araştıran ilk klinik çalışma, 2002 yılında Jefferson Baş Ağrısı Merkezi'nde yapılmıştır (Peres ve ark. 2002). Bu zaman aralığında, BOs bloku ile ilgili yayınlar çoğunlukla servikojenik baş ağrısı ve oksipital nevralji ile ilişkilidir (John ve ark. 2003; Bigo ve ark. 1989).

2.2.2 Büyük Oksipital Sinir Blokunun Etki Mekanizması

BOs blokunun etki mekanizmasını anlayabilmek için başın ağrı duyusunu taşıyan trigeminal siniri ve vasküler inervasyonu iyi bilmek önemlidir. Trigeminal sinir, oftalmik dalı aracılığıyla pia, araknoid ve dura materdeki damarları, intrakranyal damarların proksimalini yoğun bir biçimde inerve eder. Trigeminal aksonların ve ağrı

duyusunu algılayan reseptörlerin damar çevresindeki yerleşimi nedeniyle, meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı olduğu halde, trigeminal inervasyondan yoksun olan beyin parankimi ağrı duyusuna duyarlı değildir (Bolay ve ark. 2002). Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmı aksonal dallanma nedeniyle hem pia-araknoid (orta serebral arter) hem de dural damarları (orta meningeal arter) inerve eder (Mayberg ve ark. 1981).

Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu, ağrı duyusunu trigeminal gangliona ulaştırır. Trigeminal ganglionlara ulaşan ağrı duyusu da trigeminal sinirin santral aksonları aracılığıyla, sinirin ikinci nöronlarının bulunduğu ve ikinci servikal vertebra (C2) düzeyinden bulbusa kadar uzanan trigeminal kaudal nukleusa (TKN) iletilir. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak içerdiği nöropeptitlerin (CGRP, P maddesi, nörokinin A) perivasküler alana salınmasıyla vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonuna, sonuç olarak da nörojenik inflamasyona neden olur (Lassen ve ark. 1997). Bu vazodilatasyon ve ödem, perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve beyin sapındaki trigeminal nukleusta c-fos ekspresyonuna yol açarak ağrının artmasına neden olur.

Ataklar arasında CGRP düzeylerinin yüksek bulunması, periferik trigeminal aktivasyonun bir göstergesidir. Ağrının TKN'den ön beyin bölgelerine iletilmesi sırasında, beyin sapındaki çoklu sinaptik bağlantılar nedeniyle superior salivator nukleus uyarılmakta, ganglion ptergopalatinum ve otik ganglion aracılığı ile parasempatik aktivasyonla NO ve vazoaktif intestinal polipeptit salınmakta ve vazodilatasyon oluşmaktadır (45).

Ağrı duyusu, TKN'den çıkarak beyin sapında orta hattı çaprazlayıp trigeminal lemniskus içinde talamusa gittikten sonra, paryetal kortekte birincil duyu merkezine (3,1,2 Brodmann alanı) ve singulat kortekse ulaşır. Üst servikal köklerden gelen duyu lifleri TKN'deki duyu lifleri ile etkileşir. Böylece nosiseptif uyarılar boyun, yüz ve baştaki trigeminal reseptif alana yansır (Lassen ve ark. 1997).

Bu ilişki insanlarda, en açık olarak, Piovesan ve ark.nın (2001) basit bir deneyi ile ortaya konmuştur. Bu deneyde, taraf değiştirmeyen migren atakları olan üç hastanın sağ BOs'leri üzerine 2 ml steril su enjekte edilmiş ve ağrı şiddeti vizüel analog skala (VAS) ile, enjeksiyondan sonra 10. 30. ve 120. saniyelerde ölçülmüştür. Ağrı iki no'lu hastada sağ BOs bölgesinde lokalize kalırken, diğer iki hastada BOs bölgesinden, ipsilateral trigeminal sinir 1. dalı (V₁) tarafından inerve edilen alanlara doğru

yayılmıştır. Bir no.'lu hasta enjeksiyondan sonra 10. sn.'de sağ BOs bölgesi ve supraorbital bölgede şiddetli bir ağrı hissetmiştir. Otuzuncu saniyede dayanılmaz dereceye ulaşan bu ağrı, 2 dakika sonra V₁ alanından gerileyerek ve sadece sağ BOs bölgesine sınırlı kalmıştır. 3 no.'lu hastada ağrı, enjeksiyondan sonra ilk 10 sn.'de, sağ BOs bölgesinden sağ göze doğru, sağ V₁ kutanöz inervasyon alanına yayılmıştır. Piovesan ve ark.'larının yaptıkları bu çalışma, insanlarda servikal nosiseptif nöronların uzantılarının trigeminal nukleuslarda sinaps yaptığını göstermiştir.

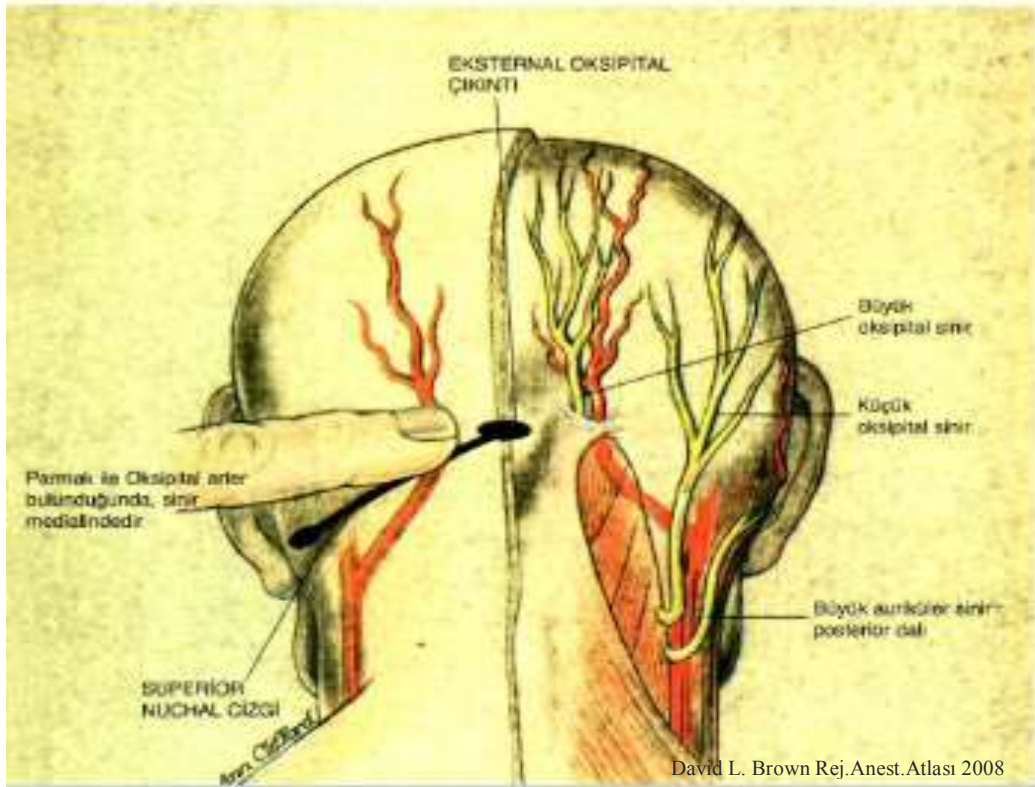
Bartsh ve Goadsby (2003), dura materi mustard oil ile uyardıktan sonra, servikal kasların mekanik ve BOs'nin elektriksel olarak uyarılması sonrasında, C2'deki konverjan nöronların eksitabilite ve reseptif alan değişikliklerini araştırmıştır. Dura materin önceden uyarılması ile sensitize edilen konverjan nöronların, BOs ve servikal kaslardan gelen uyarılara karşı yanıtlarının arttığı ve reseptif alanlarının genişlediği gözlenmiştir.

Trigeminal sinir ile, üst servikal spinal segmentler arasında fonksiyonel ortaklık, dorsal hornda ikinci sıra nöronlar düzeyindedir. Servikal bölgeden ve meninkslerden kalkan nosiseptif girdiler, C2 dorsal horndaki konverjan nöronlarda sensitizasyon oluşturmaktadır. BOs C2 kökünün bir dalıdır ve derin paraspinal kaslar gibi subokspital yapıların inervasyonundan sorumludur. Bu nedenle, oksipital sinirin bloke edilmesi, inerve ettiği bölgeden kalkan girdilerin durdurulması anlamına gelir. Küme baş ağrısı ve migren gibi primer baş ağrılarında, BOs blokunun mantığı, inerve ettiği bölgelerden gelen aferent trafiğin kesilmesine dayanır. Sonuç olarak, C2 dorsal horn konverjan nöronlarına olan girdi yükü hafifler ve nöronların sensitize olması engellenir (Selekler, 2008).

2.2.3. Oksipital Sinir Anatomisi ve Büyük Oksipital Sinir Bloku Tekniği

Üçüncü servikal sinirden de ince bir dal alan BOs, servikal sinirin ikinci dorsal ramusunda ayrılır ve arter boyunca fasyada dağılır. Verteksin anterioruna kadar baş derisinin posteriorunun medialini besler. Küçük oksipital sinir ise, ikinci ve üçüncü servikal sinirin primer ventral ramusundan ayrılır. Küçük oksipital sinir sternokleidomastoid kasın posterior kenarı boyunca kutanöz dallara ayrılarak yukarı doğru uzanır. Baş derisi posteriorunun lateralini ve kulak kepçesinin kranyal yüzünü inerve eder.

Oksipital sinir bloku, hasta oturur pozisyonda ve baş fleksiyonda iken uygulanır. Superior nukhal çizgi hizasında, eksternal oksipital çıkıntı ile mastoid arasındaki uzaklık üçe bölünür. İç 1/3 uzaklık BOs bloku için kılavuz nokta olarak kullanılır ve bu noktada oksipital arter palpe edilir. Oksipital arterin hemen medialinden 2,5 cm 24-26 G iğne ile, hafif kranyal açı verilerek girilir ve periosta temas edene kadar iğne ilerletilir. Kemik temasının ardından iğne hafifçe geri çekilir, negatif aspirasyondan sonra 3-5 ml lokal anestetik enjekte edilir (Young ve ark. 2008). Damarlanması çok yoğun bir bölge olduğu için mutlaka aspire edilmeli, blok sonrası hematoma gelişmemesi için bölgeye baskı uygulanmalıdır (Şekil 1,2).



Şekil 1. Büyük oksipital sinir anatomisi ve blok tekniği



Şekil 2. Büyük oksipital sinir blok tekniği

2.2.4 Büyük Oksipital Sinir Blokunun Endikasyonları

BOs bloku yönteminin baş ağrısı tedavisinde birkaç avantajı vardır. Genellikle sistemik etkileri olmayan güvenli lokal bir tedavidir (Young ve ark. 2008). Etkinliğinin görülmesi için gereken süre beş dakika kadar kısadır (Cook ve ark. 2006). Çift kör, randomize plasebo kontrollü çalışmalarda, servikojenik baş ağrısı, küme baş ağrısı ve oksipital nevraljide BOs bloğu ile değişen oranlarda olumlu yanıt alındığı gösterilmiştir (Young ve ark. 2008).

Servikojenik baş ağrısında BOs blokunun etkinliği, Naja ve ark.'nın (2006a) çift kör, randomize kontrollü klinik bir çalışması ile gösterilmiştir. Bu çalışmada hem BOs'ye hem de küçük oksipital sinire lidokain ve bupivakain kullanılarak blok uygulanmıştır. Aktif tedavi alan gruptaki hastaların, analjezik almadan ortalama 3,6 gün, kontrol grubundaki hastaların ise analjezik almadan ortalama 1,5 gün geçirdiği saptanmıştır.

Yine Naja ve ark.'nın (2006b) açık prospektif bir izlem çalışmasında, servikojenik hastalarda defalarca yapılan aktif ilaç enjeksiyonlarının etkileri değerlendirilmiştir. İki hafta boyunca izlenen hastalara, VAS değerleri 4'ün üzerindeyse veya haftada 3 kezden fazla analjezik alma gereksinimleri olmuşsa enjeksiyon yapılmıştır. Bu iki çalışmanın sonucunda 47 hastanın %96'sının ortalama 5,3 (1-13) enjeksiyonla 6 ay ağrısız dönem yaşadığı ve yapılan enjeksiyon sayısı arttıkça, ağrısız geçen zamanda da artış olduğu gösterilmiştir.

Servikojenik baş ağrısı olan 28 hastada yapılan bir çalışmada, C2-3 bloku ile BOs blokunun etkinliği karşılaştırılmış ve her iki yöntemin de 2 aylık çalışma süresince baş ağrısı sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (İnan ve ark. 2001).

Oksipital nevraljide BOs blokuna alınan yanıtın %85'in üzerinde olduğu yapılan iki klinik çalışma ile doğrulanmıştır. Çalışmalardan birinde daha az ilaç aşırı kullanımı olmuş ve etkinlik 2 ay kadar sürmüştür (İnan ve ark. 2001).

Yapılan tüm çalışmalar, küme baş ağrısı tedavisinde kullanılacak ana ilacın etkisi başlayıncaya kadar, sistemik steroid yerine köprü tedavisi olarak, BOs çevresine steroid enjeksiyonunun yarar sağlayabileceği göstermiştir (Busch ve ark. 2008). Bir çalışmada, kronik küme baş ağrısı olan 15 hastaya ağrı tarafındaki BOs'ye 50 mg prilokain ile blok uygulanmıştır. Hastalarla işlemin yapıldığı günün akşamı, ertesi gün ve bir hafta sonra görüşülmüş ve 15 hastanın 9'unun ataklarında minimal bir düzelme görülürken, yedi hastada enjeksiyon günü içinde bir daha atak olmamış, bir hastanın üç gün boyunca atakları kaybolmuştur. Enjeksiyondan bir hafta sonra, hastaların baş ağrılarının eski haline döndüğü saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarının diğer çalışmalar kadar iyi olmamasının nedeni olarak, enjeksiyon karışımında steroidin olmaması gösterilmiştir (Busch ve ark. 2008).

Afridi (2006), tedaviye dirençli bir popülasyonda 3 ml %2'lik lidokain ve 80 mg metilprednisolon kullanarak küme baş ağrılarının ortalama 17 gün içinde %45 oranında azaldığını göstermiştir.

Leinisch-Dahlke ve ark. (2007) tedaviye dirençli 15 kronik GBA'lı hastaya, 50 mg. prilokain ve 4 mg deksametazon ile, bilateral BOs bloku uygulamış ve hastaları üç hafta izlemiştir. On bir hasta, baş ağrısı sıklık ve şiddetinde herhangi bir azalma bildirmezken, dört hasta baş ağrısı şiddetinin azaldığını söylemiştir. Leinisch-Dahlke ve ark.'ları, BOs blokuna yanıt alınamamasını, GBA'nın oksipital bölgeden kalkan ağrılı girdilerin trigeminal sistemi aktive etmesinden farklı bir mekanizma ile oluşmasına bağlamışlardır.

Yayınlanmış kontrollü randomize çalışma olmamasına rağmen, çok sayıda gözlemsel çalışma migren için BOs blokunun kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir. Migrende allodini, semptomatik ilaç başarısızlığı ile ilişkilidir. İki çalışma migrende allodininin BOs bloku ile azaldığını göstermiştir (Joshua ve ark. 2009).

Afridi ve ark. (2006) kronik migren tanısı almış hastalarda 3 ml %2'lik lidokain ve 80 mg metilprednisolon ile yaptıkları 56 injeksiyondan %46'sının tam ya da kısmi yanıt verdiğini bildirmiştir. Tam yanıt iki gün içinde ortaya çıkmış, 30 gün boyunca da kısmi etkinlik sürmüştür.

Caputi ve Firetto (1997) toplam 27 migren hastasında, BOs ve supraorbital sinire lokal anestetik ile blok uygulamış ve hastaların %85'i tedaviye olumlu yanıt vermiştir. Toplam aylık atak sayısı ve analjezik kullanımı altı ay boyunca progresif olarak azalma göstermiştir.

Afridi ve ark. (2006), çeşitli tipteki baş ağrılarına uyguladıkları BOs bloku çalışmasında, tedaviye dirençli 101 KGB'li hastada (54 kronik migren, 19 küme baş ağrısı, 10 YGSB, 7 SYB, 11 diğer tipte baş ağrıları) BOs blokunun etkisini araştırmışlardır. Hastaların klinik özelliklerine göre, BOs bölgesine, unilateral olarak, %2'lik 3 ml lidokain ve 80 mg metilprednisolon enjeksiyonu yapılmıştır. Hastalar baş ağrısı günlüğü ile, enjeksiyondan bir hafta öncesinden dört hafta sonrasına kadar izlenmiştir. 26 hastanın atakları tamamen kesilirken, 36 hastanın ataklarının sıklık ve şiddeti %30'dan fazla azalmıştır. Bu çalışmanın diğer önemli bir sonucu, enjeksiyondan önce BOs bölgesinde orta veya ileri derecede duyarlılık olmasının tedaviye iyi yanıt alınması ile yakın ilişkili olmasıdır. Kronik migrenlilerde, triptan veya analjezikleri aşırı dozda kullananlar ile kullanmayan hastalar arasında BOs enjeksiyonuna alınan yanıtlarda fark olmadığını saptanması, bu yöntemin analjezik aşırı kullanımına bağlı baş ağrısının detoksifikasyon sürecinde de uygulanabileceğini düşündürmüştür (Afridi ve ark. 2006). Çalışmanın göze çarpan bir diğer özelliği, hastalarda enjeksiyondan sonra vazo-vagal senkop, dizziness, lokal alopesi, atipik ağrı oluşumu ve atağın şiddetlenmesi gibi bazı komplikasyonların az sayıda hastada gözlenmesidir (Afridi ve ark. 2006).

Aşırı miktarda ağrı kesici kullanımı nedeniyle kronikleşen migrenin tedavisinde güncel yaklaşım, kullanılan ilaçların tamamen kesilmesi şeklindedir. Profilaktik tedavi ile eş zamanlı olarak analjezik kullanımı, profilaktik ajanın etkisini engellemektedir. Farmakolojik yaklaşımların başarısız olduğu hastalarda tekrarlayan bloklara yanıt alınması mümkündür (Diener ve Silberstein, 2006).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Baş Ağrısı Polikliniğine Mayıs-Kasım 2010 arasında başvuran, İAB tanı kriterlerini karşılayan ve yaşları 18-65 arasında olan 38 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 32'si (% 84,2) kadın, 6'sı (%15,8) erkekti ve tümünde İAB, öyküde bulunan aurasız migren sonrasında gelişmişti. Birinci enjeksiyon sonrasında bulantı ve kusmanın eşlik ettiği vertigo atağı geçiren bir hasta çalışma dışı bırakıldı. Üç aydan daha kısa bir süre önce ve enjeksiyonlar sırasında profilaktik tedavi alan hastalar ile çalışma öncesinde beyin görüntülemeleri (MRG veya BT) ve biyokimyasal testleri normal olmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar, araştırmanın amacını ve yapılacak işlemleri anlatan onam formunu okuduktan ve içeriği sözlü olarak dinledikten sonra formları imzaladı. Çalışma için Merkez Etik Kurul onayı alındı.

Her hastanın ayrıntılı fizik ve nörolojik muayenesi yapıldı. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için VAS ve aylık total ağrı indeksi (TAİ) kullanıldı. Ayrıca, hastaların bir ayda içindeki baş ağrılı gün sayısı ve baş ağrılarının süresi değerlendirildi. VAS değerlendirmesinde, hiç ağrısız durum:0, en şiddetli ağrı:10 olacak şekilde, hastaların ağrı şiddetlerini 10 cm'lik bir çizgi üzerinde işaretlemeleri istendi.

Aylık TAİ, $(D1 \times 1) + (D2 \times 2) + (D3 \times 3)$ formülü kullanılarak hesaplandı. Bu formülde, D=Bir aydaki baş ağrılı saatlerin sayısını, 1=Hafif şiddetteki ağrıyı, 2=Orta şiddetteki ağrıyı (günlük aktiviteleri kısıtlayan, ancak yatakta kalmaya neden olmayan ağrı), 3=Şiddetli ağrıyı (günlük aktiviteleri belirgin kısıtlayan ve hastayı yatakta kalmaya zorlayan ağrı) göstermektedir.

İzlem süresi her hasta için toplam 7 hafta sürdü. Hastalara ilk enjeksiyonda 1ml %1'lik prilokain, ikinci ve üçüncü enjeksiyonlarda ise 1ml % 0,5'lik bupivakain ile bir hafta arayla üç kez BOs bloku yapıldı. İlk enjeksiyondan sonra 15. dakikada VAS değeri hesaplandı. Enjeksiyon bölgeleri, superior nukhal çizgi 1/3 medialinde, oksipital arter komşuluğunda dokunmaya en duyarlı alanların saptanması ile belirlendi. Dört hafta sonra yapılacak görüşmeye kadar hastanın baş ağrısı şiddetini, sıklığını ve kullandığı analjezikleri not etmesi istendi.

Son enjeksiyondan dört hafta sonra hasta ile görüşülerek, ağrı şiddetinin VAS değeri, bir aydaki ağrılı gün sayısı, analjezik alımı ve tedavinin varsa yan etkileri

kaydedildi. Hasta memnuniyetini belirlemek amacıyla, tedavi öncesine göre eğer bir iyileşme varsa yüzde kaç iyileştiği soruldu. Bir ay sonunda hesaplanan TAI değerinin % 50'nin altında olması anlamlı iyileşme olarak kabul edildi. İyileşme olan hastaların eski baş ağrılarının tekrar başlamasına kadar geçen süre remisyon dönemi olarak tanımlandı.

3.1 İstatistiksel analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortanca ve minimum-maksimum olarak verildi. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher Kesin testleri, ölçümle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uymadığı için Wilcoxon testi kullanıldı. Tüm gruplarda TAI değerindeki azalma oranı ile hastalık süresi arasındaki ilişki, Pearson Korelasyon Analiz Testi kullanılarak yapıldı. Korelasyon katsayısı $r=0,00-0,24$ zayıf, $0,25-0,74$ güçlü, $0,75-1,00$ çok güçlü olarak tanımlandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların tedavi öncesi ve enjeksiyonlardan sonra hesaplanan VAS ortanca değerleri Tablo 3'te belirtilmiştir.

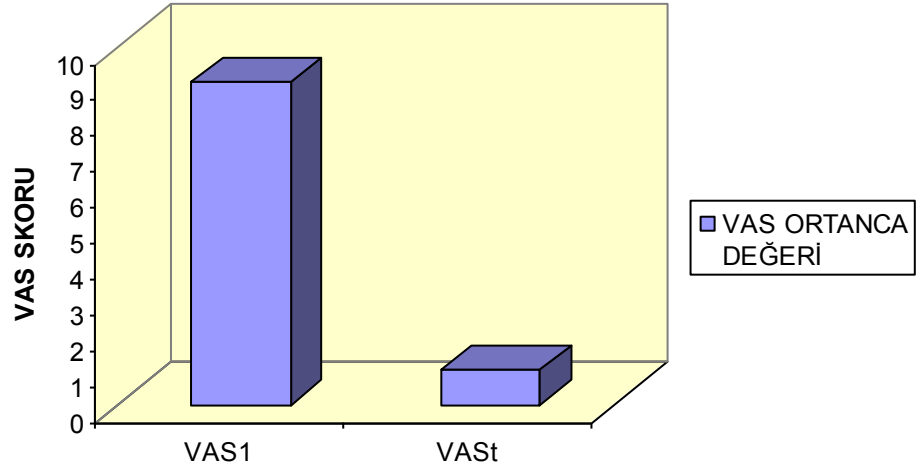
Tablo 3. VAS ortanca değerleri

	VAS Ortanca Değeri (min/max)
VAS _t	1,0 (0,0/7,0)
VAS ₁	9,0 (9,0/10)
VAS ₂	5,0 (2,0/9,0)
VAS ₃	1,0 (0,0/9,0)
VAS _{1.ay}	1,0 (0,0/9,0)

VAS: Vizüel analog skala

VAS_t: Birinci enjeksiyondan sonra 15. dakikadaki VAS değeri, VAS₁:Tedavi öncesindeki VAS değeri, VAS₂: İkinci enjeksiyondaki VAS değeri, VAS₃: Üçüncü enjeksiyondaki VAS değeri, VAS_{1.ay}: Birinci ay sonundaki VAS değeri

İlk enjeksiyondan 15 dakika sonra hesaplanan VAS ortanca değeri (VAS_t) ile tedavi öncesindeki VAS ortanca değeri (VAS₁) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 3).

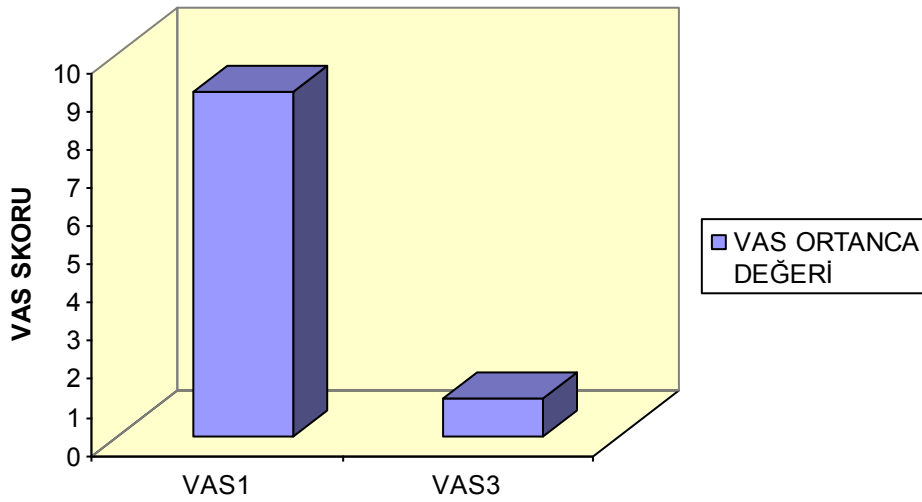


Şekil 3. Hastaların VAS1 ve VAS3 değerlerinin karşılaştırması

VAS: Vizüel analog skala

VAS1: Enjeksiyon öncesindeki VAS değeri, VAS3: Üçüncü enjeksiyondan sonra 15. dakikadaki VAS değeri

VAS1 ile üçüncü enjeksiyondaki VAS ortanca değeri (VAS3) arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.000$) (Şekil 4).

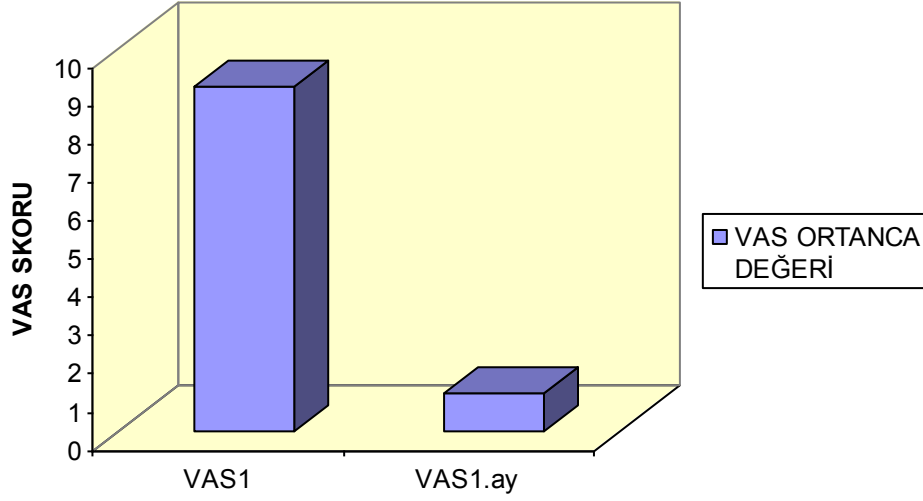


Şekil 4. Hastaların VAS1 ve VAS3 ortanca değerlerinin karşılaştırması

VAS: Vizüel analog skala

VAS1: Enjeksiyon öncesindeki vizüel analog skala değeri, VAS3: 3. enjeksiyondaki vizüel analog skala değeri

VAS1 ile VAS1.ay ortanca değeri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.000$) (Şekil 5).

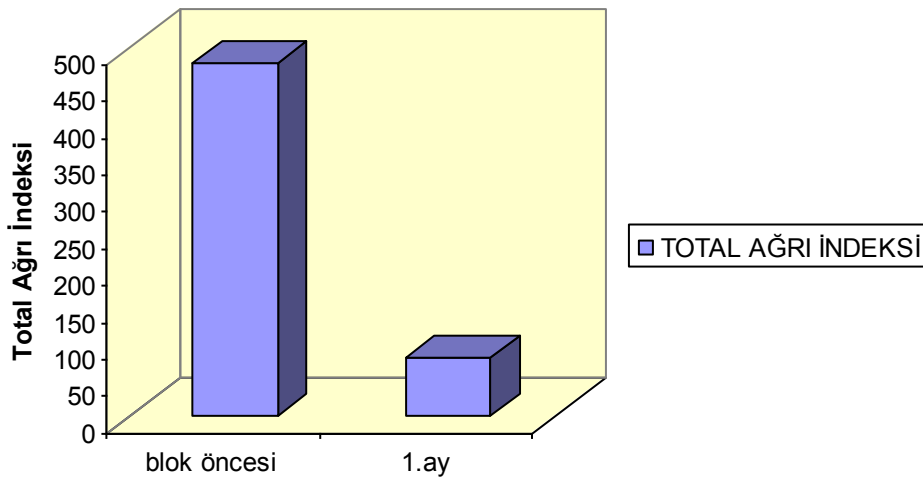


Şekil 5. Hastaların VAS1 ve VAS1.ay ortanca değerlerinin karşılaştırması

VAS: Vizüel analog skala

VAS1: Enjeksiyon öncesindeki vizüel analog skala değeri, VAS1.ay: Birinci ay sonundaki vizüel analog skala değeri

BOs bloku öncesindeki TAİ ortanca değeri 480,0 (368,0-960,0), BOs bloku sonrasında 1. aydaki TAİ ortanca değeri 80,0 (0,00-836) olarak hesaplandı. Bu iki değer arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 6).



Şekil 6. Hastaların blok öncesi ve 1. ay sonundaki total ağrı indeksi ortanca değerlerinin karşılaştırması

Hastalar aşırı kullandıkları ilaçlar açısından dört gruba ayrıldı:

- 1- Ergotamin + kafein kombinasyonu kullanan 8 hasta (%21,6)
- 2- Parasetamol kullanan 14 hasta (%37,8)
- 3- NSAİ kullanan 12 hasta (%32,4)
- 4- Triptan (Bir hasta frovatriptan, bir hasta eletriptan, bir hasta rizatriptan) kullanan toplam 3 hasta (%8,1)

Aşırı kullanılan ilaç alt gruplarında TAI'de %50'nin altında azalma olan 6 hasta (16,2) ve % 50'nin üzerinde azalma olan 31 (%83,8) hasta vardı. TAI'de %50'nin üzerinde azalma olan ilaç alt grupları kendi içinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Birinci ay sonundaki TAI değerlerinde en fazla azalma saptanan hasta grubu, ergotamin + kafein kombinasyonu tüketen hasta grubu idi (Tablo 4).

Tablo 4. Aşırı kullanılan ilaca göre total ağrı indeksinde azalma

	TAI'de azalma (%)	
	< % 50	≥ % 50
Ergotamin+kafein	1 (% 12,5)	7 (%87,5)
Parasetamol	2 (% 14,3)	12 (%85,7)
NSAİ	2 (% 16,7)	10 (%83,3)
Triptan	1 (%33,3)	2 (%66,7)
Toplam	6 (% 16,2)	31 (%83,8)

TAİ: Total Ağrı İndeksi, NSAİ: Non-steroid antiinflatuvar ilaç

BOs bloku uygulanan 9 hastada oksipital bölgede duyarlılık saptanmazken, 28 hastada oksipital bölgede duyarlılık vardı. Birinci ay sonunda TAI değerinde %50'den daha fazla azalma gösteren 31 hastanın 7'sinde (%77,8) oksipital bölgede duyarlılık bulunmazken, 24 hastada (%85,7) oksipital bölgede duyarlılık vardı. Bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen ($p > 0.05$), oksipital bölgesi duyarlı olan hasta grubunda TAI değerindeki azalma oranı daha yüksekti (Tablo 5).

Tablo 5. Oksipital bölge duyarlılığı ve total ağrı indeksi

Oksipital Bölgede Duyarlılık	TAİ'de azalma (%)	
	<%50	≥ %50
YOK	2 (%22,2)	7 (%77,8)
VAR	4 (%14,3)	24 (%85,7)

TAİ: Total ağrı indeksi

Hastalık süresi ile 1. ay sonunda TAİ değerlerindeki azalma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen ($p=0.951$), tedaviye yanıt vermeyen 6 hastanın hastalık süresinin iki yıldan uzun olduğu görüldü.

BOs bloku uygulanmasından sonra bir hastada 24 saat süren boyun ağrısı, bir hastada enjeksiyon yerinde 48 saat içinde geçen ağrı oldu. Birinci enjeksiyon sonrasında bulantı ve kusmanın eşlik ettiği vertigo atağı gelişen bir hasta çalışma dışı bırakıldı.

5. TARTIŞMA

Kronik baş ağrısı olan pek çok hasta, ağrılarının boyundan veya kafa tabanından başladığını söyler. Kafa tabanının bu bölgelerinde oksipital sinirler yer alır. Bu sinirler, migren ve diğer baş ağrılarını oluşturan ağrı sinyallerinin iletildiği yollardandır.

Oksipital sinir blokları ile küme baş ağrısında elde edilen olumlu sonuçlar, olasılıkla enjekte edilen kombinasyonda bulunan steroidin sistemik etkisi ile ilişkilidir. Kronik baş ağrıları bulunan hastalarda sinir blokları ile ilgili sınırlı veriler, GBA dışındaki hasta gruplarında cesaretlendirici olmuştur.

BOs blokunun etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Oksipital sinir bloklarının migren hastalarının önemli bir bölümünde baş ağrısını azaltması, trigemino-servikal komplekse gelen nosiseptif uyarıyı değiştirilmesi ile ilgili olabilir. Hem trigeminal aferentler hem de C1-C2 spinal aferentlerin, kaudal trigeminal nükleus ve üst servikal medulla spinalis dorsal horn nükleusları üzerinde yakınlığı, bu durumun nosiseptif akışın üst üste binmesiyle sonuçlandığı gösterilmiştir (Piovesan ve ark. 2001). Bu nedenle, BOs blokunun temeli trigeminal ve üst servikal duyu liflerinin TKN düzeyindeki anatomik ilişkileridir. Bu yollardaki nosiseptif işlem ve nöroplastik mekanizmalarda değişiklikler migrende ve diğer primer baş ağrılarının patofizyolojisinde önemli olabilir. Oksipital sinir bloklarının başarısı, en çok migren öyküsü olan hastalarda belirgindir. Naja ve ark.nın (2006b) servikojenik baş ağrısı hastalarında yaptığı çift kör, plasebo kontrollü BOs blokunun bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi gibi migrenöz belirtilerde anlamlı iyileşmeler yapması, yöntemin migren mekanizmalarını etkilediğini düşündürür. Trigeminoservikal komplekste sensitize nöronlara etkisinin baş ağrısını azaltıcı etkisi, ağrıyı inhibe eden kontrol mekanizmalarıyla ilgili olabilir (John ve ark. 2003; Selekler 2008).

BOs blokunun başarılı olması ile hastalık süresi arasındaki ilişki belirsizdir. Bizim sonuçlarımız, tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki birinci ayda değerlendirilen TAI'de azalma ile hastalık süresi arasında ilişki olmadığını gösterdi. Buna karşılık, tedaviye yanıt vermeyen altı hastanın hastalık sürelerinin iki yılın üzerinde olması dikkati çeken bir bulgudur.

Lokal anestezipler, sodyum kanallarını geri dönüşlü biçimde inhibe ederek iletimi baskırlar (Avi Askenazi ve ark. 2010). Baş ağrısı tedavisinde sinir bloku için en sık kullanılan lokal anestezipler, lidokain ve bupivakain'dir (Barrett ve ark. 2004).

Lokal anesteziğin etkilerini miyelinsiz C lifleri ve ağrıya aracılık eden ince miyelinli Aδ lifleri üzerinde göstermeleri, küçük liflere daha kolay yayılmaları ile ilgili olabilir. Sinir blokunun beklenen süresi bittikten sonra da, baş ağrılarının geri gelmemesi ya da azalmasının nedeni açık değildir (Avi Askenazi ve ark. 2010).

Hastaların BOs blokuna yanıt verme süresi değişkendir. Ashkenazi ve Young (2005), migren hastalarında BOs enjeksiyonundan 20 dakika sonra, hastaların %90'ında baş ağrısının azaldığını gösterdiler. Bizim çalışmamızda ise, ilk enjeksiyondan 15 dakika sonra hastaların %97.3'ünde baş ağrılarında anlamlı azalma oldu. Enjeksiyonlar sonrasında baş ağrısının azalması için geçen süre farkları, kullanılan anesteziğin ilacın uzun veya kısa süreli olması ile ilgili olabilir. Tobin ve Flitman (2009a) ilaç aşırı kullanımı olan hastaların enjeksiyonlardan ortalama 1.5 hafta sonra baş ağrılarında azalma olduğunu göstermişti. Afridi ve ark.'larının (2006) çalışmasında, BOs blokuna yanıtta ilaç aşırı kullanımı olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark bulunmaması, blok için seçilen ajanlar veya enjeksiyon sayısının az olması ile ilişkili olabilir. Literatürde analjezik veya triptan aşırı kullanımının, migren hastalarında BOs enjeksiyonlarına yanıtı değiştirmediğine ilişkin sonuçlar da vardır (Afridi ve ark. 2006; Tobin ve ark. 2009b). Bizim çalışmamızda olumlu yanıt, enjeksiyonların bitiminden 4 hafta sonra ortaya çıkmıştır. Literatürde daha uzun yanıt verme süreleri bildirilmiştir (Afridi ve ark. 2006; Naja ve ark. 2006b). Gözlemlere göre, kortikosteroid kullanımı yanıt verme süresini kısaltabilir.

Hastalarımız aşırı kullanılan ilaçlar açısından değerlendirildiğinde, en fazla tüketilen ilacın parasetamol olduğu görüldü. Triptan dışındaki aşırı ilaç kullanımlarında yanıt oranı %80'in üzerinde iken, triptan aşırı kullanımı olan grupta baş ağrılarının düzelme oranı %66.7 idi. Bu sonuçlar, BOs bloku etkinliğinin aşırı kullanılan ilaçlara göre değişmesinden çok, analjezik aşırı kullanımında kurtarma ilacının bir triptan, triptan aşırı kullanımında ise kurtarma ilacının bir NSAİ olması ile ilgili olabilir.

Bazı klinisyenler, BOs bloku için uygun hastaları saptamada oksipital sinirin palpasyonla duyarlılığını kullanır. Son kanıtlar, bu seçme ölçütlerinin servikojenik ve küme baş ağrılarında gerekli olmadığını düşündürmektedir (Bovim ve ark. 1992; Terzi ve ark. 2002; Selekler 2008). İnan (2002), Bovim ve Sand'ın (1992), BOs bloku serileri, oksipital sinire basmakla baş ağrısı (OSBB) ve oksipital sinirin palpasyonla duyarlılığını değerlendirme kriteri olarak almanın gerekmediğini gösterdi. Anthony (1992) ise, 383 migrenlinin %48'inde OSBB ve oksipital sinir duyarlılığı ile BOs bloku

arasında ilişki olduğunu bildirmişti. BOs blokunun migrenlilerdeki başarısını belirlemede, enjeksiyonlarına steroid eklenen olgularda oksipital sinirin palpasyonla duyarlılığını araştırmak gerekli değildir (Tobin ve ark. 2009a). Afridi ve ark.'larının (2006) KGB hastalarında yaptıkları BOs bloku sonuçları ise, oksipital sinir bölgesindeki duyarlılığın pozitif yanıtla yakından ilişkili olduğunu gösterdi. Oksipital nevraljide oksipital sinir duyarlılığı, BOs bloku başarısını önceden tahmin etmede yararlı olabilir (Anthony 1992; Ashkenazi ve ark. 2008). OSBB ve oksipital sinir duyarlılığı, olasılıkla oksipital sinir ve bağlantılarının ağrı jeneratörünün bir parçası olmasıyla ilgilidir (Selekler 2008). Çalışmamız, oksipital bölgede duyarlılık ile tedaviye alınan yanıt arasında ilişki olmadığını gösterdi.

Çalışmamızda BOs bloku yaparken ilk enjeksiyonda prilokain ve diğer enjeksiyonlarda bupivakain kullandık. Lokal anestezi maddelere başka bir ilacın eklenmesinin sonuçları iyileştirebileceğine ilişkin bir kanıt yoktur. Hastalara uygulanan BOs bloku sayısı ile prognoz arasındaki ilişki belirsizdir. Naja ve ark. (2006b), servikojenik baş ağrısı grubunda yaptığı ortalama 5.3 blok uygulamasının ağrıda altı ayın üzerinde iyileşme sağladığını göstermiştir. Bu sonuç, diğer kronik baş ağrısı kategorileri için fikir vermekten uzaktır.

Oksipital sinir bloklarının seyrek görülen yan etkileri hafif ve geçicidir. Poliklinik koşullarında uygulanması güvenlidir (Bovim ve ark. 1992; Ashkenazi ve ark. 2005). Literatürde steroid ve lidokain kullanılarak yapılan BOs bloklarında geçici baş dönmesi, senkop, baş ağrısının kötüleşmesi, kutanöz atrofi ve lokal alopesi gibi yan etkiler bildirilmiştir (Afridi ve ark. 2006; Shields ve ark. 2004). Bu yan etkilerin bir bölümü steroid kullanımı ile ilgilidir. Çalışmamızda oksipital blok uygulamalarından sonra bir hastada bir gün içinde geçen boyun ağrısı, bir hastada enjeksiyon yerinde ağrı, bir hastada enjeksiyonlar sonrasında bulantı ve kusmanın eşlik ettiği vertigo atağı görüldü. Boyun ağrısı yan etkisi, oksipital blok serilerinde daha önce bildirilmemiştir. Büyük ve küçük oksipital sinirler ile servikal dorsal ramus'un medial dalları ve C2'nin ventral ramus'unun ağrı iletiminden sorumlu olduğu düşünülürse, enjekte edilen maddelerin bası etkisinin bu yan etkiyi açıklaması mümkündür.

Bütün hastalarımızın öykülerinde aurasız migren vardı ve migren için semptomatik ilaç aşırı kullanımı sonunda baş ağrıları kronikleşmişti. Bu nedenle, çalışma popülasyonumuzun, göreceli olarak homojen olduğu söylenebilir. Çalışmamızın açık etiketli olması ve plasebo enjeksiyonların yapıldığı kontrol grubunun bulunmaması

gibi bazı sınırlılıkları vardır. Yıllarca sadece ilaç kullanmış bir baş ağrısı hastasında herhangi bir girişim baş ağrılarını azaltıcı sonuç verebilir. Baş ağrıları geçen hastaların başka yöntemlerle de aynı sonuca ulaşp ulaşamayacağı konusu belirsizdir. Ayrıca, İAB hastalarında sadece aşırı kullanılan ilacın kesilmesi, kronik baş ağrılarının kaybolmasına veya ağrı sıklığının ilaç aşırı kullanımı öncesine dönmesini sağlayabilir.

Baş ve yüz ağrılarının tedavisinde bölgesel sinir bloku tekniklerinin önemli bir yeri vardır. Ağrı tedavisinde girişimsel yöntemler hiç bir zaman birinci basamak değildir, ancak diğer yöntemlere yeterli yanıt vermeyen hastalarda girişimsel teknikler denenebilir.

Şimdiye kadar BOs blokunun ilaç aşırı kullanımı olan kronik hastalardaki etkinliği ile ilgili veriler, diğer kronik baş ağrıları ile birlikte yapılan uygulamalarda alt grup analizi olarak yer almıştır. Çalışmamız, BOs blokunun İAB detoksifikasyon sürecinde etkin olduğunu göstermiştir. Bundan sonra yapılacak çalışmalar, oksipital sinir blokları ile beyin sapı, talamus ve somatosensoryel korteks nöronlarında hangi değişikliklerin gerçekleştiğini ortaya çıkarmaya yönelik olmalıdır.

SONUÇLAR

1. İAB olgularında, %1'lik prilokain ile yapılan BOs bloku uygulaması sonrasında 15. dakikada saptanan VAS değeri, uygulama öncesindeki VAS değerinden anlamlı düzeyde düşüktür.
2. Üçüncü enjeksiyondan sonraki VAS değeri, ilk enjeksiyondan önce saptanan VAS değerinden anlamlı düzeyde düşüktür.
3. Enjeksiyonlardan sonra 1. ay sonundaki TAI değeri, enjeksiyonlardan önceki TAI değerinden anlamlı düzeyde düşüktür.
4. Aşırı kullanılan ilaç alt gruplarında (ergotamin + kafein, NSAİ, parasetamol, triptanlar) 1. ay sonunda TAI değerinde %50'nin üzerinde azalma saptanan hasta grupları kendi içlerinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.
5. Oksipital bölgede duyarlılığı olan hasta grubu ile duyarlılığı olmayan hasta grubu arasında, BOs blokuna alınan yanıtta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.
6. Hastalık süresi ile 1. ay sonunda TAI değerlerinde azalma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.
7. BOs blokundan sonra bir hastada 24 saat süren boyun ağrısı, bir hastada enjeksiyon yerinde 48 saat içinde geçen ağrı, bir hastada birinci enjeksiyon sonrasında bulantı ve kusmanın eşlik ettiği vertigo atağı gelişmiştir.

KAYNAKLAR

- Afridi SK, Shields KG, Bhola R, Goadsby PJ, 2006. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes – Prolonged effects from a single injection, *Pain*, 122: 126-129.
- Anthony M, 1992. Headache and greater occipital nerve, *Clin Neurol Neurosurg*, 94: 297-301.
- Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, et al., 2000a. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside attacks, *Pain*, 86: 133-138.
- Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, et al., 2000b. Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache, *Neurology*, 55:1335-1339.
- Ashkenazi A, Young WB, 2005. The effects of greater occipital nerve block and trigger point injection on brush allodynia and pain in migraine, *Headache*, 45: 350-354.
- Ashkenazi A, Matro R, Shaw JW, Abbas MA, Silberstein SD, 2008. Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: A randomised comparative study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79: 415-417.
- Avi Ashkenazi, MD; A. Blumenfeld, MD, 2010. Peripheral Nerve Blocks and trigger Point Injection in Headache Management, *Headache*, 50: 943-952.
- Ayzenberg I, Oberman M, Leineweber K, Franke L, Yoon M, Diener H, Katsarava Z, 2008. Increased activity of serotonin uptake in platelets in medication overuse headache following regular intake of analgesics and triptans, *J Headache Pain*, 9:109–112.
- Bigo A, Delrieu F, Bousser MG, 1989. Treatment of vascular pain of the face by methylprednisolone injection into the area of the greater occipital nerve: 16 cases *RevNeurol(Paris)*, 145:160-162.
- Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz A, 2002. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model, *Nature Medicine*, 8(2): 136-142.
- Bovim G, Sand T, 1992. Cervicogenic headache, migraine without aura and tension-type headache. Diagnostic blockade of greater occipital and supraorbital nerves, *Pain*, 51: 43-48.
- Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ, 2003. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache*, 43: 179-90.
- Bartsch T, Goadsby PJ, 2003. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater, *Brain*, 126: 1801-1813.

Bigal ME, Sheftell FD, Lipton RB, Rappoport AM, Tepper SJ, 2002. Evaluation of chronic daily headache: correlation between the International Headache Society and the proposed headache classification for chronic daily systems, *Neurology*, 58: A172.

Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB, 2004. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre-clinical characteristics and treatment outcomes, *Cephalalgia*, 24: 483–90.

Barrett J, Harmon D, Loughnane F, 2004. Lokal anesthetics, *Peripheral Nerve Blocks and perioperative Pain relief*, 12: 11-18.

Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Jankovic J. 2008. İlaç aşırı kullanım baş ağrısı. *Neurology in clinical practice.* (E. Tan, S. E. Özdamar), Veri Medikal Yayıncılık, Türkçe 5.Baskı, 2043-2044s, Ankara.

Busch V, Jakob W, Juergens T, Schulte-Mattler W, Kaube H, May A. 2007. Occipital nerve blockade in chronic cluster headache patients and functional connectivity between trigeminal and occipital nerves, *Cephalalgia*, 27: 1206-1214.

Capuano A, Vollono C, Mei D, Pierguidi L, Ferraro D, Di Trapani G, 2004. Antiepileptic drugs in migraine prophylaxis: state of the art. *Clin Ter*, 155 (2-3): 79-87.

Caputi CA, Firetto V, 1997. Therapeutic blockade of greater occipital and supraorbital nerves in migraine patients, *Headache*, 37: 174-179.

Cevoli S, Mochi M, Scapoli C, et al. 2006. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse, *Eur J Neurol*, 13:1009–13.

Colas R, Munoz P, Temprano R, Gomez C, Pascual J, 2004. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life, *Neurology*, 62 (8): 1338-42.

Colombo B, Libera DD, Annovazzi PO, Comi C., 2008. Headache therapy with neuronal stabilising drugs. *Neurol. Sci*, 29:131-136.

Cook BL, Malik SN, Shaw JW, 2006. Greater occipital nerve block successfully treats migraine within 5 minutes, *Neurology*, 66: A42.

Diener HC, Dahlof CGH, 1999. Headache associated with chronic use of substances, *The headaches*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p.871-8.

Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Sances G, et al. 2009. Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, *J Headache Pain*, 10: 349–55.

Diener HC, Limmroth V, 2004. Medication-overuse headache: a worldwide problem, *Lancet Neurol*, 3(8): 475-83.

- Diener H-C, Silberstein SD, 2006. Medication overuse headache. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. *The Headaches* 3rd. edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 971-979.
- Dobson CF, Tohyama Y, Diksic M, Hamel E, 2004. Effects of acute or chronic administration of anti-migraine drugs sumatriptan and zolmitriptan on serotonin synthesis in the rat brain, *Cephalalgia*, 24: 2–11.
- Doods H, Hallermayer G, et.al. 2000. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br J Pharmacol*. 129 (3): 420-423.
- Dowson AJ, Dodick DW, Limmroth V, 2005. Medication overuse headache in patients with primary headache disorders. Epidemiology, management and pathogenesis. *CNS Drugs*, 19(6): 483-497.
- Diener H-C, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, Mathew N, Ascher S, Morein J, Hulihan JF, Biondi DM, Greenberg SJ, 2009. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse, *Cephalalgia*, 29: 1021–1027.
- Ferrari A, Leone S, Vergoni AV, et al., 2007. Similarities and differences between chronic migraine and episodic migraine, *Headache*, 47: 65–72.
- Freitag FG, Diamond S, Diamond ML, 2001. Divalproex in the long term treatment of chronic daily headache, *Headache*, 41: 271-278.
- Fritsche, PhD; A. Eikermann, MD; H.-C. Diener, MD, PhD; and V, 2004. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine, *Neurology*, 62: 788–790.
- Fumal A, Laurey S, 2006. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine, *Brain*, 129: 543-50.
- Goadsby PJ, Boes C, 2002. Chronic Daily Headache, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72, (suppl II):ii6-ii9.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004. *The International Classification of Headache Disorders:2nd edition*, *Cephalalgia*, 24 (Suppl 1): 9-160.
- Hoskin KL, Bulmer DCE, Michele L, Anja J, Goadsby PJ, 2001. Fos expression in the midbrain periaqueductal grey after trigeminovascular stimulation. *J. Anat*, 198: 29-35.
- International Headache Society, 1988. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Headache Classification Committee of the International Headache Society*, *Cephalalgia*, 8 (Suppl 7): 1-96.
- International Headache Society, 2004. *The International Classification of Headache Disorders*, *Cephalalgia*, 24: 1-160.

- İsler H, 1982. Migraine treatment as a cause of chronic migraine. In: Rose CF, ed. *Advances in migraine research*. New York: Raven Press, 159–64.
- İnan N, Ceyhan A, İnan L, Kavaklioglu O, Alptekin A, Unal N, 2001. C2/C3 nerve block and greater occipital nerve block in cervicogenic headache treatment, *Funct Neurol*, 16: 239-243.
- Jensen R, Bendtsen L, 2008. Medication overuse headache in Scandinavia, *Cephalalgia*, 28: 1237–39.
- Kaniecki R, 2008. Neuromodulators for migraine prevention. *Headache*, 48: 586-600.
- Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V, 2001. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs, *Neurology*, 57: 1694–98.
- Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al., 2003. Analgesic use: the Head-HUNT study, *Neurology*, 61: 160-164.
- Kavuk I, Weimar C, 2006. One-year prevalence and socio-cultural aspects of chronic headache in Turkish immigrants and German natives, *Cephalalgia*, 26: 1177-81.
- Kendir A, Beckmann Y, Seçil Y, Eryaşar G, Başoğlu M, 2009. İlaç aşırı kullanım baş ağrısı klinik ve tedavi özellikleri, *Türkiye Klinikleri J Neur*. 4(3): 122-127
- Knight YE, Goadsby PJ, 2001. The periaqueductal gray matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine, *Neuroscience* 2001, 106: 793-800.
- Lassen LH, Ashine M, Christiansen I, Ulrich V, Olesen J, 1997. Nitric Oxide synthase inhibition in migraine, *Lancet*, 349: 401-402.
- Leinisch-Dahlke E, Jurgens T, Bogdahn U, Jakob W, May A, 2005. Greater occipital nerve block is ineffective in chronic tension type headache, *Cephalalgia*, 25: 704-708.
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC, 2002. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs, *Neurology*, 59: 1011–14.
- Lu SR, Fuh JL, Chen WT, Juang KD, Wang SJ, 2001. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors, *Cephalalgia*, 21: 980–986.
- Maizels M, 2004. The patient with daily headaches, *Am Fam Physician*, 70: 2299-306.
- Mayberg M, Langer RS, Zervas, NT. & Moskowitz, MA, 1981. Perivascular meningeal projections from trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headache in man, *Science*, 213: 228-30.

Moschiano F, D'Amico D, Schieroni F, Bussone G, 2003. Neurobiology of chronic migraine, *Neurol Sci*, 24:S94-S96.

Naja ZM, El-Rajab M, Al-Tannir MA, Ziade FM, Tawfik OM, 2006a. Occipital nerve blockade for cervicogenic headache: A double-blind randomized controlled clinical trial, *Pain Pract*. 6: 89-95.

Naja ZM, El-Rajab M, Al-Tannir MA, Ziade FM, Tawfik OM, 2006b. Repetitive occipital nerve blockade for cervicogenic headache: Expanded case report of 47 adults, *Pain Pract*. 6: 278-284.

Newman LC, Lipton RB, Solomon S, 1993. Hemicrania continua: 7 new cases and a literature review, *Headache*, 32: 237-8

Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U et al. 2004. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*, 350:1104–1037.

Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Jainez MJA, Lance JW, Lipton RW, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ, 2006. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine, *Cephalalgia*, 26: 742-746.

Özyalçın S, Dinçer S, 2009. Boyun ağrıları, *Hipokrat*, 18: 101-113.

Pageler L, Katsarava Z, Limmroth V, 2008. Prednisone in the treatment of medication withdrawal headache following medication overuse headache: a placebo controlled, double-blind, and randomized pilot study, *Cephalalgia*, 28: 152-6

Peres MF, Silberstein SD, Nahmias A, et al. 2001. Hemicrania continua is not that rare, *Neurology*, 57: 948-51.

Peres, MA, Stiles, HC Siow, TD Rozen, WB Young, SD Silberstein, 2002. Greater occipital nerve blockade for cluster headache, *Cephalalgia*, 22: 520-522.

Pini LA, 2003. Chronic daily headache: How to manage it ?*J Headache Pain*, 4: 1-6.

Piovesan EJ, Kowacs PA, Tatsui CE, Lange MC, Ribas LC, Werneck LC, 2001. Referred pain after painful stimulation of the greater occipital nerve in humans: evidence of convergence of cervical afferences on trigeminal nuclei, *Cephalalgia*, 21: 107-109.

Powell KJ, Ma W, Sutak M, Doods H, Quirion R, 2000. Blockade and reversal of spinal morphine tolerance by peptide and non-peptide calcitonin gene-related peptide receptor antagonists, *British Journal of Pharmacology*, 131: 875-884.

Ramadan M, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM, 2000. Evidence based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine, *Neurology*, 55: 213-219.

Raskin NH, Hosobuchi Y, Lamb S, 1987. Headache may arise from perturbation of brain, *Headache*, 27: 416-420.

Sarchielli P, Rainero I, Coppola F, et al. 2008. Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid, *Cephalalgia*, 28: 714–22.

Scher AI; Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB, 2004a. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a populationbased study, *Pain*, 106: 81-89.

Scher AI, Stewart WF, Lipton RB, 2004b. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study, *Neurology*, 63(11): 2022-2027.

Selekler M, 2008. Büyük oksipital sinir bloku: Trigeminoservikal sistem ve primer baş ağrılarındaki klinik uygulamalar, *Ağrı*, 20: 6-13.

Shields KG, Levy MJ, Goadsby PJ, 2004. Alopecia and cutaneous atrophy after greater occipital nerve infiltration with corticosteroid, *Neurology*, 63: 2193-2194.

Silberstein SD, 2002. Chronic daily headache: diagnosis and treatment. In: Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ, (eds). *Headache in Clinical Practice*. 2nd. London: Isis Medical Media, 101-114.

Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, et al., 2009. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany-the German DMKG headache study. *Cephalalgia*, published online June 1. DOI:10.1111/j.1468-2982.2009.01906.x.

Terzi T, Karakurum B, Üçler S, İnan L, Tulunay C, 2002. Greater occipital nerve blockade in migraine, tension-type headache and cervicogenic headache, *Headache Pain*, 3: 137–141.

Tobin JA, Flitman SS, 2009a. Occipital Nerve Blocks: When and What to Inject? *Headache*, 49: 1521-1533.

Tobin JA, Flitman SS, 2009b. Occipital nerve blocks: Effect of symptomatic medication overuse and headache type on failure rate, *Headache*, 49: 1479-1485.

Van den Berg V, Amery WK, Waelkens J, 1987. Triggers factor in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society, *Headache*, 27: 191-196.

Vieira DS, Naffah-Mazzacoratti Mda G, Zukerman E, Senne Soares CA, Cavalheiro EA, Peres MF, 2007. Glutamate levels in cerebrospinal fluid and triptans overuse in chronic migraine, *Headache*, 47: 842–47.

Welch KMA, Cao Y, Aurora S, et al. 1998. MRI of the occipital cortex, red nucleus, and substantia nigra during visual aura of migraine, *Neurology*, 51: 1465-1469.

Welch KMA, Nagesh V, Aurora S, Gelman N, 2001. Periaqueductal grey matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness, *Headache*, 41: 629-637.

Welch KMA, Goadsby PJ, 2002. Chronic Daily Headache: Classification and pathophysiology, *Current Opinion in Neurology*, 15: 287-295.

Wöber C, Holzhammer J, Zeitlhofer J, Wessely P, Birgül GW, 2006. Trigger factors of migraine and tension-type headache: experience and knowledge of the patients, *J Headache pain*, 7: 188-195

Young WB, Marmura M, Ashkenazi A, Evans RW, 2008. Expert opinion: Greater occipital nerve and other anesthetic injections for primary headache disorders, *Headache*, 48: 1122-1125.

Zeeberg P, Olesen J & Jensen R, 2006. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness, *Cephalalgia*, 26: 1192–1198.

Zeeberg P, Olesen J & Jensen R, 2008. Medication overuse headache and chronic migraine in a specialized headache centre: field-testing proposed new appendix criteria, *Cephalalgia*, 29: 214–220.

Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Stovner LJ, Holmen J, 2004. Analgesic overuse among subjects with headache, neck, and low-back pain, *Neurology*, 62: 1540–1544.

EKLER

EK 1

Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması

8.1 Bir maddeye veya bunun kesilmesine bağlı baş ağrısı

8.2 İlaç aşırı kullanım baş ağrısı

Ergotamin Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı Tanı Kriterleri

A. Ayda 15 günden çok, aşağıdaki özelliklerden en az biri ile C ve D kriterlerini karşılayan baş ağrısı:

- a. Bilateral
- b. Basınç tarzında / sıkıştırıcı nitelik
- c. Hafif veya orta şiddet

B. Düzenli şekilde 3 ay veya daha uzun süreden beri, ayda 10 gün veya daha fazla ergotamin alımı

C. Baş ağrısının, ergotamin aşırı kullanımı sırasında gelişmesi veya belirgin şekilde kötüleşmesi

D. Baş ağrısının, ergotamin kesildikten 2 ay sonra kaybolması veya önceki şekline dönmesi

Triptan Aşırı Kullanım Baş Ağrısı Tanı Kriterleri

- A.** Ayda 15 günden çok, aşağıdaki özelliklerden en az biri ile C ve D kriterlerini karşılayan baş ağrısı:
- a.** Daha çok tek yan
 - b.** Zonklayıcı nitelik
 - c.** Orta veya ağır şiddet
 - d.** Günlük fiziksel aktivite ile artma veya bu aktivitelerden (yürüme veya merdiven çıkma gibi) sakınmaya neden olma
 - e.** En az birinin eşlik etmesi:
 - 1.** Bulantı ve/veya kusma
 - 2.** Fotofobi ve fonofobi
- B.** Düzenli şekilde 3 ay ya da daha uzun süreden beri, ayda 10 gün ya da daha fazla, herhangi bir biçimde triptan alımı
- C.** Baş ağrısı sıklığının triptan aşırı kullanımı sırasında belirgin biçimde artması
- D.** Baş ağrısının triptan kesildikten sonra 2 ay içinde eski haline dönmesi
-

Ağrı Kesici Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı Tanı Kriterleri

- A.** Ayda 15 günden fazla olan, aşağıdaki özelliklerden en az biri ile C ve D kriterlerini karşılayan baş ağrısı:
1. Bilateral
 2. Basınç tarzında/sıkıştırıcı (zonklayıcı olmayan) nitelik
- B.** Basit ağrı kesicilerin 3 ay ya da daha uzun süreden beri, ayda 15 gün veya daha fazla alımı
- C.** Baş ağrısının, ağrı kesici aşırı kullanımı sırasında gelişmesi veya belirgin biçimde kötüleşmesi
- D.** Baş ağrısının, ağrı kesiciler kesildikten sonra 2 ay içinde kaybolması veya önceki şekline dönmesi
-

Opioid Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı Tanı Kriterleri

- A.** Ayda 15 günden çok aşağıdaki özelliklerden en az biri ile C ve D kriterlerini karşılayan baş ağrısı
- B.** Üç aydan daha uzun bir süre ayda 10 ya da daha fazla opioid alımı
- C.** Baş ağrısının, opioid aşırı kullanımı sırasında gelişmesi veya belirgin şekilde kötüleşmesi
- D.** Baş ağrısının, opioid kesildikten sonra 2 ay içinde kaybolması veya önceki biçimine dönmesi
-

Kombine İlaç Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı Tanı Kriterleri

- A.** Ayda 15 günden çok aşağıdaki özelliklerden en az biri ile C ve D kriterlerini karşılayan baş ağrısı
- a.** Bilateral
- b.** Basınç tarzında / sıkıştırıcı (zonklayıcı olmayan) nitelik
- c.** Hafif veya orta şiddet
- B.** Üç aydan uzun süreden beri, kombine ilaçların ayda 10 gün ya da daha fazla alımı
- C.** Baş ağrısının, kombine ilaç aşırı kullanımı sırasında gelişmesi veya belirgin şekilde kötüleşmesi
- D.** Baş ağrısının, kombine ilaçlar kesildikten sonra 2 ay içinde kaybolması veya önceki şekline dönmesi
-

Diğer İlaçların Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı Tanı Kriterleri

- A.** Ayda 15 günden çok aşağıdaki özelliklerden en az biri ile C ve D kriterlerini karşılayan baş ağrısı
 - B.** Üç aydan uzun bir süreden beri, yukarıda tanımlananlar dışında bir ilacın düzenli olarak aşırı kullanımı
 - C.** Baş ağrısının, ilaç aşırı kullanımı sırasında gelişmesi veya belirgin şekilde kötüleşmesi
 - D.** Baş ağrısının, aşırı kullanılan ilaç kesildikten sonra 2 ay içinde kaybolması veya önceki şekline dönmesi
-

Olası İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı Tanı Kriterleri

- A.** Yukarıdaki alt biçimlerden herhangi biri için, A-C kriterlerini karşılayan baş ağrısı
 - B.** Aşağıdakilerden biri:
 - a.** Aşırı kullanılan ilacın henüz kesilmemesi
 - b.** İlaç aşırı kullanımının son 2 ay içinde kesilmesi; ancak baş ağrısının henüz kaybolmaması veya eski şekline dönmemesi
-