

Primer Baş Ağrılarında Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Diagnosis and Treatment in Primary Cephalgia

ÖVÜNÇ ÖZÖN, HAYRUNNİSA BOLAY

Nöroloji Anabilim Dalı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara

Geliş Tarihi: 04.04.2003 ⇨ Kabul Tarihi: 16.06.2003

Baş ağrısı nörolojide sık karşılaşılan bir semptomdur ve toplumda herhangi bir nedenle baş ağrısı oluşma prevalansı %90'ın üzerindedir. Ateşle seyreden sistemik rahatsızlıklardan ciddi santral sinir sistemi hastalıklarına dek çeşitli nedenler baş ağrısına yol açabilir, ancak baş ağrılarının önemli bir kısmı altta yatan bir nedenin tanımlanamadığı primer baş ağrılarıdır.

Baş ağrılı hastada ilk aşama hastanın baş ağrısının primer veya sekonder baş ağrısı olup olmadığını ayırmasının yapılması, ikinci aşama ise eğer baş ağrısı primer ise bu gruptan hangi tipe uyduğunun ayırımının yapılmasıdır (1, 2). Burada dikkate alınması gereken önemli bir özellik sekonder baş ağrılarının kendine özgü ağrı tipinin olmaması ve her tür primer baş ağrısını taklit edebileceğidir. Öykü, anamnez, fizik ve nörolojik muayene veya gerektiğinde ileri tetkikler ile yapısal gösterilebilir bir nedenin veya sistemik bir hastalığın veya geçirilmiş kafa travmasıyla ilişkili ağrının dışlanabildiği baş ağrıları "primer baş ağrıları" olarak kabul edilmektedir (Tablo-1).

Tablo-1: Primer baş ağrılarının sınıflandırması

1. Migren
 - a. Auralı
 - b. Aurasız
2. Gerilim tipi baş ağrısı
3. Küme baş ağrısı
4. Kronik paroksizmal hemikrania
5. SUNCT

6. Hemikrania Kontinua
7. Yapısal lezyonlarla seyretmeyen değişik baş ağrıları

MİGREN

Klinik özellikler

Baş ağrılarının %15-20'si migren ağrısıdır, tek taraflı yerleşim gösteren (%75), zonklayıcı özellikte, kişinin günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede şiddetli ve başın hareketleri ile artan baş ağrısı atakları olarak kabul edilmektedir. Bu ağrılar sırasında kişinin bulantı ve kimi zaman kusması olabilmekte, ışık, ses ve koku gibi uyaranlardan rahatsız olduğundan çoğu zaman loş ve sessiz bir odada uzanmayı tercih etmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat fazla görülmektedir, daha çok 2. ve 3. dekatta başlar ve orta yaştan sonra azalma gösterir. Entelektüel düzeyi yüksek ve 'mükemmeliyetçi' olan kişilerde daha sık görülmektedir. Tipik olarak ağrı 4-72 saat arasında sürer ve fiziksel egzersiz ile artar.

Migren baş ağrılarının yaklaşık %15'ine aura adını verdiğimiz dakikalar içinde gelişen ve 1 saatten az süren nörolojik semptomlar öncülük eder. Sıklıkla aura, yavaş olarak görme alanının ortasından dışa doğru yayılan görsel bozukluk olarak seyreder. Görsel semptomlar, yanıp sönen ışık parlamaları şeklinde olan ve basit tip olarak kabul edilen "fotopsi" ya da şekilsel özellikler taşıyan "scintillating scotom" olarak adlandırılan

komplike tipte görsel halüsinasyonlar şeklinde olabileceği gibi görme alanının hemianopik olarak etkilendiği bir görme bulanıklığı şeklinde de olabilmektedir.

Paresteziler, ikinci sıklıkta görülen aura tipleridir. "Digitolingual" veya "cherio-oral" parestezi olarak adlandırılan tipik somatosensoryel aurada tek taraflı olarak kişinin el parmaklarından başlayıp kola doğru yayılan ve çoğu zaman aynı tarafta burun ve ağız çevresini etkileyen uyuşukluk ve karıncalanma hissi ortaya çıkmaktadır. Bu parestetik yayılım 10-30 dk. içinde yavaşça olmakta, bu özelliği ile epileptik bir fenomenden ayrılırken, düzelmenin ilk tutulan bölgeden başlaması ile de -ilk tutulan yerin son olarak düzeldiği-iskemik bir ataktan ayrılabilir. Motor semptomlar, konuşma bozuklukları, afazi, başdönmesi ve nadir olmakla birlikte işitsel ve koku halüsinasyonları da aura semptomları arasında sayılabilir. Auranın 60 dk.'yı aştığı, ancak bu sürenin bir haftayı geçmediği, nörolojik görüntüleme yöntemlerinin normal bulunduğu ve kalıcı herhangi nörolojik bir bulgunun gelişmediği migren ataklarına "*uzamış auralı migren*" adı verilmektedir. Aura semptom ve belirtilerinin bir haftayı aştığı veya nörolojik bir bulgu gelişmese dahi görüntüleme semptomlarla uyumlu bir veya daha fazla iskemik özellikte lezyonla karşılaşılması halinde "*migrenöz infarkt*" veya "*komplike migren*" den söz edilmektedir (1,2).

Çoğu kişide baş ağrısından saatler hatta günler öncesinde yavaş gelişen öfori, hiperaktivite veya depresyon, belirli yiyeceklere karşı artmış bir iştah gibi prodromal semptomlar görülebilir. Prodrom dönemi semptomlarının anatomik karşılığının frontal loblar, hipotalamus, serebral hemisferler ve santral noradrenerjik sistemler (locus seruleus) olduğu düşünülmektedir.

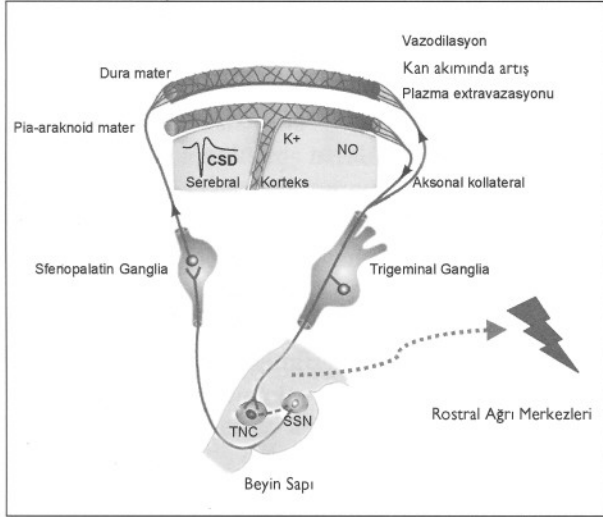
Baş ağrısı genellikle, aurayı takiben 5-20 dk arasında başlar. Migrenli bir kişide hem auralı, hem de aurasız baş ağrısı atakları birarada görülebilir. Ağrı dönemi, şiddetli, çoğu zaman zonklayıcı veya korkunç bir basınç olarak tanımlanır, saatler, bazen 1-2 gün sürebilir. Bazen ağrı bilateral başlamakta bir süre sonra bir baş ve/veya yüz yarımında yoğunlaşabilmekte bazen yarım başlayıp sonradan

bir yarımından diğer yarımına geçebilmektedir. Ensedan başlayan ve tüm başa yayılan bir ağrı öyküsü de migrenlilerde nadir değildir. Buna karşılık migrenlilerin yaklaşık %20'sinde ağrı hep aynı baş yarımında görülmektedir. Ağrı döneminde ağrıya eşlik eden başlıca belirtiler bulantı, kusma, anoreksi, fotofobi ve fonofobi'dir. Migren için tipik kabul edilen bir diğer özellik ağrının zonklayıcı olmasıdır. Ancak gerçekte baş ağrılan kişilerin çoğunda "kitabi" ağrılardan söz etmek güçtür. Nitekim yarım baş ağrısı migrenlilerin en çok 2/3'ünde görülürken, gerilim baş ağrılı kişilerin yaklaşık %20'sinde yarım baş ağrısı görülebildiği unutulmamalıdır (1,2). Zonklayıcı özellik de her migrenlide ve her atakta görülmemekte, buna karşın gerilim baş ağrısı olanların küçük de olsa bir bölümünde ağrılar zonklayıcı olabilmektedir. Ağrı şiddeti migrende çok veya orta derecede, gerilim baş ağrısında ise hafif veya orta şiddette olarak belirtilmektedir (2).

Değişik komorbidite çalışmalarında, migrenlilerde depresyon, anksiyete ve panik bozuklukların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Çeşitli faktörlerin migrene duyarlı kişilerde baş ağrısını tetiklediği bilinmektedir, bunların arasında en fazla bilinenler; belirli yiyecek ve katkı maddeleri (şarap, çikolata, kafein, peynir vb), açlık veya öğün atlama, aşırı veya az uyku, keskin kokular, hava özellikle barometrik basınç değişiklikleri, şiddetli veya yanıp sönen ışıklar, emosyonel çökkünlük, hormon düzeylerinde oynamalar, menstruasyon, ilaçlar ve fiziksel ekzersizdir. Bazı hastalarda migren ağrıları yalnızca menstruasyon sırasında görülebilir (menstrual migren). Oral kontraseptif ilaçlar migren ağrısını kötüleştirilmektedir.

Migren Patogenezi

Migrenin nedeni primer bir vasküler olay değildir. Migren nörovasküler bir baş ağrısıdır; Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılarıdaki kan damarları dilate olmakta bu ise daha fazla trigeminal sinir aktivasyonu ve ağrıya yol açmaktadır. Migren ve diğer primer baş ağrılarının patogenezi anlamak için başın ağrı duyusunu taşıyan trigeminal siniri ve vasküler innervasyonu iyi anlamak gerekmektedir (Şekil-1). Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile pia



Şekil-1: Kortikal yayılan depresyon ve auralı migrendeki baş ağrısı arasında öne sürülen bağlantının şematik gösterilmesi (14 ve 15. kaynaktan uyarlanmıştır). CSD sırasında extrasellüler ortama salınan NO, K⁺, araşidonik asit, prostaglandinler gibi vazoaktif maddeler pia-araknoid membranlara ulaşarak perivasküler trigeminal sinir aksionlarını stimüle etmektedir. CSD dalgası yayıldıkça stimüle olan periferik aksionlar trigeminal ganglion aracılığı ile beyin sapı trigeminal nucleus caudalis'teki (TNC) 2. nöronları uyarmaktadır. TNC ile refleks bağlantılı superior salivator nucleus (SSN) ve sfenopalatin ganglion aracılığı ile aktive olan parasempatik lifler meningeal damarlarda uzun süreli kan akımı artışı ve vazodilasyona yol açmaktadır. Ayrıca aktive olan trigeminal akson uçlarından anterograd olarak perivasküler aralığa salınan vazoaktif nöropeptidler (CGRP, SP gibi) dura materde nörojenik inflamasyona (vazodilasyon ve plazma ekstravazasyonuna) yol açmaktadır. Trigeminal sinirin denervasyonu veya sumatriptan ile bu etkiler bloke edilebilmektedir. Ağrının algılanması ise TNC'den yukarı merkezlere iletilen sinyaller ile gerçekleşmektedir.

damarların proksimalini yoğun bir biçimde inerve etmektedir. Bu perivasküler inervasyon nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken bundan yoksun beyin parenkiminde ise ağrı duyusu bulunmamaktadır (3,4). Küçük çaplı trigeminal aksonların bir kısmı dallara ayrılarak hem orta serebral arteri hem de dural damarları inerve etmektedir (5). Trigeminal sinirin aktivasyonu bir yandan ortodromik olarak ağrı duyusunu trigeminal gangliondan beyin sapındaki 2. nöronları bulunduran trigeminal nucleus caudalis (TNC) aracılığı ile beyne iletirken, bir yandan da antidromik olarak içerdiği nöropeptidlerin (CGRP, substance P, NKA) perivasküler alana salınması ile vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstravazasyonuna yani nörojenik inflamasyona neden olmaktadır (6). Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla

ağrıya yol açmaktadır. Bugün migren modellerinde nörojenik inflamasyonun varlığı gösterilmiştir ve etkin bir terapötik ilaç olan triptanlarla nörojenik inflamasyon bloke edilmektedir. Ataklar sırasında CGRP düzeylerinin yüksek bulunması da periferik trigeminal aktivasyonun bir göstergesidir. Ağrının iletilmesi sırasında beyin sapındaki refleks bağlantılar nedeniyle superior salivator nükleusu aktive etmekte pterigopalatin ve otik ganglia aracılığı ile parasempatik aktivasyona ve bu yolla da vasodilatasyona neden olmaktadır. Küme baş ağrısı ve paroksizmal hemikrania gibi trigemino- otonomik baş ağrılarında en yoğun biçimde ifade edilen refleks parasempatik aktivasyonun, migrende de daha kısıtlı olarak aktive olduğuna dair deneysel ve klinik bilgiler bulunmaktadır. Nitrik oksit migren ağrısındaki rolü değişik çalışmalarda gösterilmiştir (7,8). Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu PET ve fMRI çalışmalarıyla gösterilmiş, buna dayanarak beyin sapının migren jeneratörü olabileceği de öne sürülmüştür (9). Trigemino- vasküler nosiseptif uyarıların modülasyonunda locus seruleus ve dorsal raphe çekirdekleri gibi aminojenik beyin sapı çekirdeklerinin önemli rol oynadığı görüntüleme çalışmaları ile ortaya çıkarılmıştır. Bu yapılar serebral kan akımını düzenleyebilmekte ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmektedir, trigemino- vasküler sistemi dolaylı veya doğrudan etkilemesiyle de ağrının ortaya çıkabileceği bir olasılık olarak görülmektedir. Ancak başka bazı ağrılı durumlarda da aynı beyin sapı bölgesinde aktivasyonun gözlenmesi, söz konusu bölgenin migrene ne kadar spesifik olduğunun sorgulanmasına yol açmıştır, görüntüleme yöntemleri ile saptanan beyin sapı aktivasyonu ağrının modülasyonu ile daha ilişkili görülmektedir.

Migrenlilerin 1/5'inde ağrıdan 20-40 dk önce ortaya çıkan görsel semptomlara bir oksipital lobdan kaynaklanan, yayılan nöronal ve glial eksitasyon neden olmaktadır. Son zamanlarda fMRI ve PET çalışmaları ile görsel aura semptomlarının altında yatan patofizyolojik mekanizmanın Leao'nun yayılan kortikal depresyon dalgaları olduğu gösterilmiştir (10,13). Bu fenomen yayılan kortikal DC potansiyelde ani azalma, extrasellüler iyon ve nörotransmitterlerde geçici artış ve buna eşlik eden hiperemiye takip eden uzun süreli nöronal uyarılabilirlikte ve kan

akımında azalma ile karakterize yavaş yayılan (3 mm./dk) bir dalganın korteks boyunca ilerlemesidir. Migren ağrısı sırasında da oksipital korteksten başlayarak öne doğru yayılan hiperemi ve ardından oligemi dalgasının görsel semptomlarla korele olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Daha ötesi kortekste oligemi migren ağrısı sırasında da sürmekte bazı aurasız migren ağrılarında da gözlenebilmektedir. Auranın başağrısına neden olabileceği 60 yıla yakın bir süredir öne sürülmesine karşın aura ve migren arasındaki sebep sonuç ilişkisi ilk kez geçen yıl kanıtlanmıştır (14,15). Laser speckle adı verilen yeni bir görüntüleme yöntemi kullanılarak serebral korteks ve dura materdeki kan akımı aynı anda görüntülenebilmiş ve intrinsik beyin aktivitesinin, yayılan kortikal depresyonun meningeal trigeminal sinir uçlarını aktive edebildiği gösterilmiştir. Yayılan kortikal depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken ağrıya hassas dura materde 45 dk süren kan akımı artışı, vasodilasyon gözlenmiş bu cevabın trigeminal sinirin oftalmik dalı aracılığı ile ortaya çıktığı ve beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdeklerin de aktive olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yayılan kortikal depresyonun trigeminal sinir aktivasyonuna yol açarak durada nörojenik inflamasyona neden olduğu da gösterilmiştir (14,15).

Migren patofizyolojisine açıklık getiren bir diğer gelişme de serotonin reseptörlerinin alt tiplerinin ve dağılımlarının keşfi ile birlikte vazokonstriktör özellikleri nedeniyle kullanılan ergot alkaloidlerinin 5HT-1BD reseptör agonisti olduğunun anlaşılmasıdır. Daha sonra bu reseptörlerin spesifik agonisti olan triptanlar etkin migren ilaçları olarak geliştirilmiştir. 5HT-1BD reseptörleri trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunmakta ve trigeminal aktivasyonu ve dolaylı olarak nöropeptid salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe etmektedir. Ergotamin, dihidroergotamin ve sumatriptan 5-HT1A reseptörü agonisti olup akut migren tedavisinde etkilidir. Migren koruma tedavisinde kullanılan pizotifen, metiserjid ve siproheptadin 5-HT2 antagonistidir.

Migrene olan yatkınlığın herediter olduğu, migrenli olguların beyinlerinin nitelik ve nicelik açısından migrenli olmayan olgulardan farklı olduğu düşünülmektedir. Migrenli hastalarda

beynin uyarılma eşiğinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Geçici hemiparezi atakları ve bunları izleyen migren tipi başağrıları ile şekillenen *familyal hemiplejik migren* otozomal dominant bir hastalık olup, hastaların bazılarında serebellar bulguların hatta komanın da geçici nörolojik klinik tablo içinde yer alabildiği geniş bir yelpazeyi oluşturmaktadır. Bu hastalık grubunda nöronların voltaja bağımlı P/Q tipi kalsiyum kanallarının α -1a subünitesinin kodlayan CACNA1A genine ait farklı mutasyonlar gösterilmiştir. Aural ve aurasız migrende farklı genlerin etkilendiği düşünülmektedir.

Özetle fizik, biyolojik ya da psikolojik stresin olasılıkla genetik yatkınlık sonucu beyin duyarlılığı artmış kişilerde bu eşiğin aşılmasına neden olarak migren dönemlerini başlattığı, bu arada normalde duyuusal inputu modüle eden beyin sapı mekanizmalarının disfonksiyonu ile birlikte ağrının ortaya çıktığı ve bu sürecin sonunda da giderek eşiğin yükselmesiyle atağın sonlandığı düşünülmektedir.

Tanı

En önemli tanı kriteri dikkatli ve ayrıntılı bir başağrısı hikayesinin alınması ve bunun tanı kriterlerine uygunluğudur (Tablo-2,3). Ataklar arasında nörolojik muayene normaldir, ağrı sırasında ipsilateral pupil dilate olabilir. Oftalmoplejik migrende ise dilate pupil, pitosis ve 3. kranial sinir defisiti ve 6. kranial sinirin tutulumuna bağlı gözün lateral deviasyonunda bozukluk görülebilir. Özellikle üst ekstremitelerde olmak üzere hafif güçsüzlük, bir motor aura sırasında tespit edilebilir ve komplike migrende çeşitli derecelerde güçsüzlüğün olduğu hemipleji saptanabilir.

Atipik bir hikaye veya muayene bulgusu sekonder bir başağrısını telkin ediyorsa laboratuvar tetkikleri ile bunun ekarte edilmesi gerekir. Hemiparezi ve görme alanı defekti gibi kalıcı defisit oluşturan komplike migrende serebral infarkt alanı görülebilir. CT ve MRI'nın yardımcı olamadığı şüpheli migren olgularında (Örn; sürekli aynı baş yarısında ağrısı olanlarda anevrizma veya vasküler bir malformasyonu ayırd etmek için) anjiyografi gerekebilir.

Tablo-2: Aurasız migren tanı kriterleri:

- A. Aşağıdaki kriterlere uyan en az 5 atak olmalıdır.
- B. Tedavisiz/etkisiz tedavi altında 4-72 saat süreli başağrısı atakları (15 yaş altında 2-48 saat)
- C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisinin taşınmalı;
- Tek taraflı yerleşim
 - Zonklayıcı özellik
 - Orta veya ağır şiddette, günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek derecede ağrı
- D. Ağrı sırasında en az aşağıdakilerden biri;
- Bulantı ve/veya kusma
 - Fonofobi ve fotofobi
- E. Öykü, fiziksel ve nörolojik muayene ve gerekirse uygun tetkikler ile sekonder bir başağrısı ekarte edilmiş olmalı.

Tablo-3: Aura tanı kriterleri:

- Aşağıdaki kriterlerden en az 3'üne uyan 2 veya daha fazla migren atağı
- Kortikal ve/veya beyin sapı disfonksiyonu gösteren, bir veya daha fazla geri dönüşümlü aura semptomu
 - Aura semptomlarından bir tanesinin 4 dk 'dan uzun sürede gelişmesi veya birbirini izleyen 2 veya daha fazla semptom olması
 - Hiçbir aura semptomunun 60 dk.'dan uzun sürmemesi ve birden fazla semptom varsa bu sürenin orantılı olarak artması
 - Auradan sonra başağrısının başlamasına kadar geçen sürenin 60 dk.'yı geçmemesi

Migren Sınıflandırması

Uluslararası baş ağrısı derneğinin (IHS) sınıflamasına göre (1) (Tablo-4) migren, başağrısı ile birlikte nörolojik veya diğer bazı belirtilerin eşlik edip etmemesine ve bunların özelliklerine göre bazı alt gruplara ayrılmaktadır. Öte yandan "migren" tipi başağrılarının eşlik etmesi nedeniyle bazılarının genetik özellikleri iyi belirlenmiş familial hemiplejik migren ve CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with stroke like infarcts and leukoencephalopathy) gibi birtakım sendromlar da migren ile ilişkilendirilmektedir.

Aslında başağrısının "migren" sendromunun semptomlarından sadece biri olduğunu ve her migren atağında veya her migren tipinde görülmeyeceğini de kabul etmek gerekir.

Tablo-4: Migren Sınıflandırması

- Aurasız migren (yaygın migren)
- Auralı migren (klasik migren)
 - Tipik auralı migren
 - Uzmuş auralı migren
 - Familial hemiplejik migren
 - Baziler migren
 - Başağrısız migren aurası
 - Akut başlangıçlı auralı migren
- Oftalmoplejik migren
- Retinal migren
- Migrenle ilişkili çocukluk çağı periodik sendromları
 - Çocukluğun alternan hemiplejileri
 - Çocukluğun benign paroksizmal vertigosu
- Komplike migren
 - Status migrenozus
 - Migrenöz infarkt
- Migren benzeri sınıflandırılmayan ağrılar

Başağrısız migren:

Migrenin prodromal dönemlerini takiben başağrısı gelişmeyebilir. En sık belirti sintilasyonlu skotomdur. Hastanın özgeçmişinde auralı migren hikayesi vardır. Hikayesi yoksa; geçici iskemi veya beyin sapı iskemisinden ayırt etmek zor olabilir.

Baziler migren:

Genellikle çocukluk ve 13-15 yaş grubunda karşılaşılır. Başağrısı oksipital ve genellikle şiddetlidir. Aura 10-45 dk. sürer. Görme alan defekti, diplopi, vertigo, ataksi, çınlama, işitme azlığı, dizartri, bilateral parezi ya da hemiparezi ve bilateral pareteziler şeklinde aura görülür. Hasta konfüze, huzursuz ya da disfazik olabilir. Başağrısı başlangıcını takip eden birkaç saat boyunca nörolojik defisit semptomları kalabilir.

Oftalmoplejik migren:

Dördüncü ve 5. dekatlarda başlar. Ataklar tekrarlayıcıdır. Tek taraflı orbital ve retroorbital baş ağrısı ile başlar. Hastada migren atağının tepe noktasında aynı taraflı oftalmopleji gelişir. Oftalmopleji genelde 3. sinirin kompresyonu ve nadiren 4. ve 6. sinir ile 5. sinirin oftalmik dalının dilate İKA tarafından kavernöz sinüs lateral duvarında sıkışması sonucu gerçekleşmektedir. Bir-4 haftada düzelir ya da sekel kalabilir. Oftalmoplejiye neden olan posterior kominikan arter anevrizması veya kavernöz sinüs lezyonlarından ayırt edilmelidir.

Hemiplejik migren:

Sporadik ve familyal olmak üzere iki şekilde görülür. Başlangıç yaşı tipik migrenden daha erkendir. Ataklar sıklıkla minör kafa yaralanmaları ile indüklenebilir. Konfüzyondan komaya kadar olabilen bilinç değişiklikleri hemiplejik migrenin bir özelliğidir ve özellikle çocukluk dönemine ait özelliklerdir. Hemipleji auranın bir parçası olabilir ve bir saatten az sürebilir veya günler hatta haftalar sürebilir. Baş ağrısı hemiplejiden önce olabilir ya da baş ağrısı olmaz. Hemiplejik migrenin ayırıcı tanısında inme, homosistini, fokal nöbetler ve MELAS sendromu vardır. Familyal hemiplejik migren otozomal dominant geçişlidir. Baş ağrısı jeneralize, kontralateral veya ipsilateral olabilir.

Retinal migren:

Monooküler görme kaybı, skotom veya fopsiyi baş ağrısı takip ettiğinde retinal migren olarak adlandırılır. Bir saatten kısa sürer. Baş ağrısı görsel semptomları 60 dakikadan kısa bir intervale izler ya da önce baş ağrısı olabilir. Atak dışında oftalmolojik muayene normaldir. Gerekli tetkiklerle embolizm olasılığı dışlanmalıdır.

Tedavi

Migrenin tedavisi farmakolojik ajanların yanında tetikleyen faktörlerden uzak durma, davranış modifikasyonu teknikleri (öğün atlamama, uyku saatlerinin düzenli olması) gibi nonfarmakolojik tedavi yaklaşımlarını da içerir. İlaçlar akut ağrı tedavisi ve sık gelen atakları önlemeye yönelik korumada kullanılır. Her

migrenli için atak tedavisi düzenlenirken, profilaktik tedavi migrenlilerin bir grubu için gereklidir.

Atak tedavisi:

Akut migren ataklarında terapötik ilaç seçimi, atakların şiddeti ve sıklığı, eşlik eden diğer bulguların varlığı, hastanın tercihi ve geçmişteki tedavilere yanıtına göre yapılır. Genellikle bir ilaçla başlayıp gerektiğinde diğer ilaçları kullanmak daha uygundur (2,16) (Tablo-5). Ayrıca migren atağı sırasında bulantısı olan hastalarda ve oral preparatların emilimi artırmak için önceden antiemetik (metoklopramid 10 mg veya domperidon 10mg) verilmelidir.

Tablo-5: Akut migren tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç ve dozu	Endikasyonu
<u>Metoklorpromid</u> (10mg i.v)	Bulantı-kusma
<u>Asetaminofen</u> (650-1000mg, po)	Hafif-Orta baş ağrısı
<u>NSAİ ilaçlar</u>	Hafif-Orta baş ağrısı,
Aspirin (900-1000 mg, po)	
Naproksen (850-1000mg, po)	
İbuprofen (800-1200, po)	
Ketoprofen (150-200 mg, po)	
Butalbital(50-100mg, po)	Orta-Ağır baş ağrısı
<u>Ergotamin</u> (1mg, po; 2mg sl)	Orta- Ağır baş ağrısı
<u>Triptanlar</u>	Orta- Ağır baş ağrısı
Sumatriptan (50-100mg, po; 6mg sc; 20mg in.)	
Zolmitriptan (2.5- 5mg, po)	
Naratriptan (2.5mg, po)	
Eletriptan (40-80mg, po)	
Rizatriptan (10mg, po)	
<u>Dihidroergotamin</u> (1mg, iv veya sc)	Ağır baş ağrısı, status
<u>Nöroleptikler</u>	Ağır baş ağrısı, status
Klorpromazin (10mg, iv)	
Proklorperazin (10mg, iv)	
<u>Steroidler</u>	Ağır baş ağrısı, status
Metilprednisolon (500mg iv infüzyon)	
<u>Opiatlar</u>	Ağır baş ağrısı, KAH, anjina, gebelik
Meperidin (50-150mg, im)	
Kodein (15-60mg, po)	

Hafif ve orta şiddette migren atakları basit analjeziklerle tedavi edilebilir; asetaminofen (650-1000mg), NSAİ (aspirin 900-1000 mg, ibuprofen 100-1200mg, naproksen 850-1000mg, ketoprofen 150-200mg).(22) En sık kullanılan ilaç naproksendir, etkin dozu 850mg ile başlanmalı, gerekirse ek dozlarla 1500mg'a dek artırılmalıdır (17-19). Gastrointestinal yan etkileri yüksek dozda kullanımını kısıtlamaktadır. NSAİ ilaçlara yanıtız ataklarda selektif 5HT1B/D reseptör agonisti triptan grubu ilaçlar uygun seçeneklerdir.

Orta ve ağır derecede migren atakları için dihidroergotamin (1-2 mg intranasal), sumatriptan (50-100 mg oral, 20 mg intranasal, 6mg subkutan)(20) veya daha hızlı etkili ve koroner vazokonstriktör özellikleri daha az olan 2. jenerasyon triptanlar (naratriptan 2.5mg, zolmitriptan, rizatriptan 10mg, eletriptan 40-80mg)(20-25) verilmelidir. Erken dönemde alındığında ergotamin (2mg sublingual, 1-2 mg oral) de etkili olabilir. Triptanlar ise daha az yan etki ve daha yüksek etkinliğe sahiptirler. Triptanların kana geçişleri NSAİ ilaçlara göre daha hızlı ve daha fazla olduğundan, antiemetik kullanılmadan da verilebilir. Triptanlar migren atağının başında ilk ilaç olarak verilebilecekleri gibi "kurtarıcı ilaç" olarak, NSAİ ilaca ilk 1-2 saatde yanıt alınamadığında ek ilaç şeklinde kullanılabilirler. Koroner kalp hastalığı, angina veya tıkaçıcı damar hastalıklarında triptanlar ve ergo türevleri kontendikedir.

Çok şiddetli ataklar bazen parenteral tedavi gerektirebilir. Dihidroergotamin parenteral verilebilen ve daha az vazokonstriktör yan etkiye sahip bir ergot türevidir ve ağrı başladıktan sonra da oldukça etkilidir. Dihidroergotamin subkutan veya intravenöz verilebilir (1 mg i.m veya max.3mg/gün i.v), bulantıyı önlemek için öncesinde bir antiemetik yapılması gerekebilir. Bu vasoaktif ajanların kontendike olduğu veya tedaviye cevapsız durumlarda intravenöz klorpromazin (10mg, hipotansif yan etkisi için öncesinde 500ml SF verilebilir), steroidler (metilprednizolon 500mg 30dk iv infüzyon) başvurulabilecek etkili ilaçlardır. Opioidler başağrısı tedavisinde rutin kullanılmamaktadır ancak nadir gelen çok şiddetli başağrılarında, özellikle gebelerde, veya koroner arter hastalığı veya periferik tıkaçıcı arter hastalığı nedeniyle

ergo türevlerinin yada triptanların kullanılmadığı durumlarda tercih edilmelidir (Tablo-5).

Migren 72 saatten uzun sürerse *migren statusu* olarak adlandırılmaktadır. Tedavide seçilecek tek ilaç eğer koroner kalp hastalığı, angina veya gebelik gibi kontrendike bir durum yoksa dihidroergotamindir (i.v 0.5-1 mg, 3 dk.lık sürede ve 6 saatte bir) verilmesi gerekir. Öncesinde 10mg metoklorpromid bulantıyı önlemek için yapılmalıdır. Ayrıca her 6 saatte bir 6 mg sumatriptan da migren statusunda etkilidir (2, 20).

Profilaktik tedavi:

Migren atakları ayda 3 kereden fazla geliyorsa başağrısı günlük hayatı engelleyecek kadar şiddetli ise, uzamış nörolojik defisit oluşuyorsa veya tedaviye dirençli atakları mevcut ise profilaktik tedavi düşünülmelidir (26-33)(Tablo-6).

Profilaktik ilaçlar 6-8 hafta sonrasında sıklık ve/veya şiddet üzerinde %50 veya üzerinde yarar sağlarlar. Eğer bu kriter karşılanmışsa, ilaç kesiminden sonra da etkinliğin sürebilmesi için tedavi 6 ay veya daha uzun sürelerle uzatılmalıdır. Eğer yeterli yarar sağlanmadıysa doz yükseltme veya ek ya da başka ilaç seçimi düşünülür.

Profilaktik tedavide kullanılan ilaçların pek azı migren için spesifiktir. Antihipertansif ilaç grubu olan *beta blokör* ilaçlar içinde migren profilaksisinde en etkili olduğu bilinen *propranolol* 80 -240 mg/gün dozlarında kullanılabilir. Metoprolol de 50-200mg dozlarında etkindir (27-29).

Valproik asit günde tek doz 500-1500 mg/gün dozlarında çok etkin profilaksi seçeneğidir (32).

Trisiklik antidepressanlar (TSA) içinde antimigren etkinliği en yüksek olanı *amitriptilin*'dir, 10-75 mg dozunda kullanılabilir (31).

Verapamil (160-320)ve *Flunarizin* kalsiyum kanal blokörü ilaçlardır. SSRI ve SNRI grubu ilaçlar amitriptilinden daha zayıf antimigren özellikte ilaçlar olmakla birlikte daha fazla tolere edilebilir yan etkileri nedeniyle seçenek olabilirler (29)

Bir başka etkili ajan da 5HT1 ve 5HT2

Tablo- 6: Migren profilaksisinde kullanılan ilaçlar.

Tedavi	Etkinlik	Relatif endikasyon	Relatif kontrendikasyon
<i>Beta blokörler</i>	++++	Hipertansiyon, anjina	Astım, depresyon, kalp yetmezliği, Raynaud hastalığı, DM
<i>Antiserotonin</i>			
Pizotifen	+++	Obesite	
Metiserjid	++++	Ortostatik hipotansiyon	Anjina, koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığı
<i>Kalsiyum kanal blokörleri</i>			
Verapamil	++	Auralı migren, HT, anjina,astım	Konstipasyon, hipotansiyon
Flunarizin	++++	HT, familyal hemiplejik migren	Parkinson hastalığı
<i>Antidepresanlar</i>			
Trisiklikler	++++	Diğer ağrı bozuklukları, depresyon, anksiyete bozukluğu, insomnia	Bipolar bozukluk, üriner retansiyon, kalp bloğu
SSRI	++	Depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk	Bipolar bozukluk
MAOI	++++	Dirençli depresyon	
<i>Antikonvülzanlar</i>			
Valproat	++++	Auralı migren, bipolar bozukluk, epilepsi, anksiyete bozukluğu	KC hastalığı, kanama bozuklukları
<i>NSAID</i>			
Naproxen	++	Menstrual migren, artrit	Peptik ülser, gastrit

reseptörlerine özel afinitesi olan *metiserjid* maleattır. Uzun süreli kullanımda retroperitoneal, plöral, pulmoner fibrotik reaksiyonlara neden olabilmektedir.

Riboflavin (vit B2) nin de çift kör çalışmalarda korumada etkili bulunmuştur (33).

Menstrual migrende 2-3 gün önce başlanılan premenstruel naproxen veya piroksikam kullanımı etkilidir (19).

GERİLİM BAŞAĞRISI

Klinik özellikler

Primer başağrısı içinde toplumda en sık karşılaşılan başağrısı tipini oluşturmaktadır. Toplumda görülme sıklığı %30-40 seviyesindedir. Gerilim başağrısında ağrının (GBA) özellikleri açısından belirlenen ve sık karşılaşılan tanı kriterlerinin her hasta için geçerli olmadığını dikkate almak gerekmektedir.Yapılan çalışmalar olguların %17'sinde ağrının zonklayıcı özellikte,%27'sinde fiziksel aktivite ile kötüleşmenin olabildiğini,%10 olguda ise tek

tarafli lokalizasyon bulunabildiğini ortaya koymuştur. Bazen hastada iki ağrı tipinin de bulunması tanı ve tedavide güçlükler neden olabilmektedir (1,2). Tanı kriterleri Tablo-7'te verilmiştir.

Tablo-7: Gerilim başağrısı tanı kriterleri:

- Baş ağrısı ataklarının 30 dk- 7 gün sürmesi
- Aşağıdaki ağrı özelliklerinden en az ikisinin varlığı
 - Basınç-sıkışma-ağrılık şeklinde künt ağrı
 - Hafif veya orta şiddette günlük aktiviteyi tamamen engellemeyen ağrı
 - İki tarafli yaygın lokalizasyon
 - Rutin fiziksel aktivite ile kötüleşmemeli
- Ağrı sırasında beraberinde
 - Bulantı, kusma olmamalı (iştahsızlık olabilir)
 - Fotofobi ve fonofobiden sadece biri eşlik edebilir.

Bu bilgileri de değerlendirerek gerilim başağrılarını sıklıkla karşılaştığımız özelliklere göre hafif veya orta şiddette, günlük aktiviteyi etkilemeyen, oksipital veya frontal bölgede belirgin, yaygın veya bant

şeklinde başı saran, künt özellikte, epizodik formda ortalama 12 saat süren baş ağrıları olarak tanımlanabilir.

GBA, günün herhangi bir saatte ortaya çıkabilmektedir. Tetikleyici faktörler içinde sıklıkla fiziksel ve psikososyal stres, menstrüasyon, postür ve pozisyon bozuklukları, anksiyete, depresyon ve somatizasyon bozuklukları yer almaktadır.

Gerilim baş ağrısı ayda 15 günden az görülmesi ile epizodik, ayda 15den fazla ve en az 6 aydır devam ediyor olması ile kronik adı altında 2 grupta incelenmektedir.

Patofizyoloji

Gerilim baş ağrısının baş ve boyun kaslarının postür ve pozisyon alışkanlıklarına bağlı periferik faktörler, endojen nedenlerle ortaya çıkan gerginlik ve kasılma hali veya ağrı kontrol sistemlerinde dengenin bozulması neticesinde ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Baş ağrısının oluşumunda vasküler yapılardan, yüz ve boyun kaslarından köken alan inputların, inen supraspinal yollarla modülasyonu gözönünde bulundurulduğunda çeşitli primer baş ağrılarında göreceli olarak bu faktörlerden birinin daha baskın rol oynadığı görülmektedir. Gerilim baş ağrısının patofizyolojisinde boyun ve yüz kasları önem kazanırken, migrende serebrovasküler ve meningeal nosiseptif aktivasyon ön plana çıkmaktadır. Santral ve periferik mekanizmaların önceliğinin hastadan hastaya veya bir hastada zaman içinde değişebileceği dikkate alınmalıdır. Epizodik baş ağrısında periferik faktörler rol oynarken, kronik baş ağrılarında büyük olasılıkla ağrının supraspinal modülasyonunda ortaya çıkan değişiklikler etkili olmaktadır. Böyle bir yaklaşım gerilim baş ağrısının sıklıkla migren ile birarada görülmesini de açıklayabilir (34).

Tedavi

Ağrı atakları sıklıkla asetaminofen (650-1000mg), aspirin (900-1000mg), ibufren 200-800mg), naproksen (25-500mg) aspirin-parasetamol-kafein kombine preparatları gibi basit analjeziklere cevap verir. **Profilaktik tedavi** genellikle kronik gerilim tipi baş ağrısı için, daha seyrek olarak ağrı ataklarının sık olduğu veya sık semptomatik tedavi uygulaması yapan epizodik formdaki hastalar için de gerekmektedir.

Profilaktik tedavide tercih edilen ilaçlar antidepresan ilaçlardır. Özellikle *Trisiklik antidepresanlar* (amitriptilin 75 mg/gün) ve diğer antidepresan gruplar (SSRI,SNRI) içinde yer alan (venlafaksin,sertralin, fluoksetin,sitalopram gibi) ilaçlar, ayrıca 5HT2 reseptör antagonisti olma özelliğine sahip,aynı zamanda serotonin geri alınımını önleyen *nefazodon* da bu amaçla kullanılabilen antidepresanlardır.

Antidepresanların dışında valproat (750-1500mg) ve *topiramatin* da kullanılabilirdiği belirtilmiştir. Diğer ilaç grupları içinde anksiyolitik ilaçlar (benzodiazepin grubu), kas gevşetici ilaçlar, anksiyetenin ve kas gerginliğinin önde olduğu hastalarda tek başlarına veya kombine tedavi uygulamaları içinde yer alabilmektedir.

Profilaktik tedavide ilk seçenek ilaçlar arasından yan etki profillerine, komorbid hastalık ve spesifik endikasyona göre seçim yapılmalıdır. Tedaviye düşük dozla başlamalı, etkili doza ulaşıncaya kadar yavaş yavaş arttırmalı, mümkünse monoterapi uygulamalıdır.

KRONİK GÜNLÜK BAŞ AĞRISI

IHS'nin sınıflamasında yer almayan, genellikle kavram karmaşasına neden olan,ancak son senelerde giderek daha çok önem kazanan ve farklı baş ağrılarında gelişen ama ortak özellikler gösteren bir baş ağrısı grubunun adı olarak yeni önerilen sınıflama içinde yer almaktadır.

En önemli özelliği bir ay içinde baş ağrılı zamanın 15 günden fazla olması, olguların yarısından daha fazlasında aşırı ilaç kullanma alışkanlığının olması, pratikte sık karşılaştığımız ağrı tipi olarak migren ve GBA özelliklerinin bir arada bulunmasıdır. Hekime başvuran hastaların büyük kısmı (% 80) aşırı ilaç kullanma alışkanlığı olan, genellikle 40 yaş civarında kadın hastalardır. Sıklıkla uyku problemleri, hafıza ve konsantrasyon bozukluğu, irritabilite, aşırı yorgunluk ve depresyon tabloya eşlik etmektedir. Aşırı ilaç kullanma alışkanlığının mutlaka sorgulanması gerekmektedir. Bu ilaçlar NSAİ, ergotamin, analjezikler ve nadiren triptanlar olmaktadır. Önemli bir özellik de hasta ilaçlardan uzak kaldığında baş ağrısında artış (rebound headache), uykusuzluk, yorgunluk, GIS bozuklukları ve nöbet

ile belirlenen yoksunluk tablosunun görülmesidir (1,2).

Kronik günlük baş ağrısı hastalarının %75 kadarı migrenden, %15 kadarı yeni sürekli baş ağrısında, %10'u epizodik gerilim baş ağrısından gelişmektedir. Travma, servikal patolojiler temporomandibüler eklem patolojileri gibi sekonder nedenlerle ortaya çıkan günlük baş ağrılarından ayırd edilmelidir.

Tedavi:

Alışkanlık halinde kullanılan ilaçların bırakılması: Bu ilaçların kesilmesinden sonraki ilk 10 günlük dönemde bu ilaçların kesilmesine bağlı olarak baş ağrılarında kötüleşmenin olabileceği anlatılmalı ve hasta buna hazırlıklı olmalıdır.

Geçiş dönemi tedavileri: Bu dönemde ilaçların kesilmesi ile oluşan baş ağrısında artış ve diğer yoksunluk sendromu belirtileri ile mücadeleyi kapsayan ortalama bir haftalık dönemi kapsar. Antiemetikler, NSAİ ilaçlar, steroidler uygulanabilir. Bu dönemde bazı hastaların hospitalizasyonu ve dirençli olgularda sumatriptan s.c veya DHE i.v formları gerekebilir.

Profilaktik tedavi: Valproat 750-1500 mg/gün, amitriptilin 25-75 mg/gün tedavide ilk tercih edilen ilaçlardır. Gabapentin, venlafaksin, nefazadon da denenebilecek ilaçlardır. Hastaya psikiyatrik destek verilmeli ve sosyal yaşamı dikkate alınmalıdır. KGB'da tedavi 3-6 ay, bazen daha uzun süreli olabilmekte ve ağrılı günlerin sayısı haftada 2 günden-ayda 8 günden az olduğunda ilaç dozları azaltılarak kesilmelidir. KGB'si 10 yıldan, aşırı ilaç kullanma alışkanlığı 5 yıldan daha kısa olan, önceki ağrı tipi migren olan, alışkanlıkla kullanılan ilacı ergotamin olan ve eğitim düzeyi yüksek olan olgularda prognozun iyi olduğu gözlenmektedir.

KÜME BAŞAĞRISI

Klinik özellikler

Küme baş ağrısı gerilim ve migren baş ağrısına göre daha az rastlanan bir baş ağrısıdır, genel popülasyonda görülme sıklığı %0.1-0.4'tür. Sık olarak 20-40 yaş arası ortaya çıkmaktadır.

Çocuklarda ve yaşlılarda çok seyrek. Erkeklerde 6 kat daha fazla görülümektedir. Literatürde, Horton baş ağrısı, histaminik sefalji adları altında da tanımlanan küme baş ağrısı küme halinde gelen ağrılı periyotları, ağrısız remisyon dönemlerinin izlenmesi ile karakterizedir. Bilinen en şiddetli baş ağrısıdır ve bu nedenle bir diğer adı intihar baş ağrısıdır. İstisnalar olmakla birlikte ağrının tek taraflı, çok şiddetli, orbital yerleşimli ve kısa süreli olması çok tipik ve tanı koydurucudur. Sıklıkla uyuduktan 3-5 saat sonra REM ve non-REM periyotlarda kişiyi uykudan uyandırır. Ağrının garip bir diüurnal ritmi vardır, çalar saatle ayarlanmışçasına hemen hergün aynı saatte başlar. Başladıktan kısa bir süre sonra en şiddetli halini alır. Ağrı orbital, supraorbital ve temporal bölgeye yayılım gösterir. Sıkıştırıcı ve oyucu bir basınç hissi olarak tarif edilir. Ağrıya eşlik eden ve tanı için önemli olan otonom bulgular ağrıyla aynı taraftadır. Konjunktival kanlanma, kızarma, göz yaşarması, burun tıkanıklığı, burun akması, alında ve yüzde terleme, miyozis, pitosis ve göz kapağı ödemi gibi bulgular tek tek veya birkaçı birarada eşlik edebilir. Hastalar migren hastalarının aksine sessiz karanlık bir odada uzanmak yerine, gezinmeyi, açık havaya çıkmayı, yürümeyi tercih ederler. Ağrı başladığı gibi yine hızla geçer ve kişi rahatlar. Küme döneminde ağrı alkol, histamin, nitrit veya nitrogliserin gibi ilaçlarla indüklenebilir (1,35).

Ağrılı dönem hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Sıklıkla 2-3 ay sürer. Ancak 7 gün ile 1 yıl arasında sürebileceği bildirilmektedir. Tamamen ağrısız olan remisyon dönemi ise sıklıkla 6 ay ile 1 yıl arasında sürmektedir. Ancak yıllarca sessiz, ağrısız dönem sürebilir. Ağrılı dönemde neredeyse hergün bazen birkaç kez tekrarlayan (1-8) ağrı atakları görülür. Her bir ağrı atağı yaklaşık 15-180 dk. sürer.

Seyrek olmakla birlikte bazı olgularda başlangıçta tipik ağrılı dönem hiç remisyon olmadan süregen hal gösterir. Bu durumda kronik KBA'dan bahsedilir. Kronik KBA için ağrılı dönemin bir yılı geçmesi veya aradaki ağrısız dönemin 14 günden kısa sürmesi gerekmektedir.

Tanı kriterleri Tablo-8'de verilmiştir, ayırıcı tanısında paroksizmal hemikranya, SUNCT sendromu, küme migren gibi primer baş ağrıları ve

maksiller sinüzit, Tolosa-Hunt sendromu, temporal arteritis, yüksek servikal meninjom, vertebral arter anevrizması veya diseksiyonu gibi yapısal nedenler düşünülmelidir.

Tablo-8: Küme Başağrısı Tanı Kriterleri

- A) Aşağıdaki kriterlere uyan en az 5 atak
B) Tek taraflı, orbital ve/veya temporal yerleşimli 15-180 dk.süren şiddetli ağrı
C) Başağrısına ağırlı tarafta olmak üzere aşağıdaki-lerden en az biri eşlik etmelidir;
a) Konjunktival kızarıklık
b) Göz yaşarması
c) Burun tıkanıklığı
d) Burun akıntısı
e) Alın ve yüzde terleme
f) Myozis
g) Pitozis
h) Göz kapağı ödemi.
D) Atakların sıklığı 1-8 arasında olmalı
E) Başağrısı organik bir neden düşündürmemeli ve düşündürtse bile ekarte edilmiş olmalı

Patofizyoloji

Küme başağrısının etiyolojisi bilinmemektedir. Diğer primer vasküler başağrıları gibi bir şekilde trigeminovasküler sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Trigeminal sinirin ilk 2 dalını tutan ağrıya sempatik aktivasyon (yüzde terleme, kızarıklık), sempatik disfonksiyon (Horner), parasempatik aktivasyon (lakrimasyon ve nazal konjesyon) gibi farklı semptomlar eşlik etmektedir. Bu semptomların trigeminalin dalları ile süperior servikal ganglia ve sfenopalatin gangliadan gelen projeksiyonların birarada, kavernöz sinüs ve bitişik drene eden venlerde nörojenik inflamatuvar sürecin sonucu olabileceği öne sürülmüştür. Birçok çalışma oftalmik ve internal karotid arterin dilatasyonunu, atak sırasında karotid sifonun konstriksiyonunu göstermiştir. Ataklar sırasında kavernöz sinüste ekstrasvazasyon gözlenmesi de bu teoriyi desteklemektedir. Küme başağrısı sırasında CGRP ve VIP' in kandaki seviyelerinin artması da trigeminal sistemin ve kranial parasempatik sinir

sisteminin aktive olduğunu göstermektedir. Otonomik bulguların ortaya çıkışının nedeni olarak, oluşan inflamasyonun ağrıya ve vazodilatasyona ve sırasıyla gelişen venöz staz, venöz konjesyon ve damarlarda şişmenin sempatik ağrı kompresyonuna neden olması gösterilmiştir..

Buraya kadar halen net olmayan bir konu da ilk tetiği çeken olayın nedeni ve periyodisitenin nedenidir. Küme başağrısının periodisitesinden olası sorumlu olarak *hipotalamik disfonksiyon* tutulmuştur (36). Küme başağrısı periodları ve remisyonları arasında melatonin, kortisol, prolaktin, beta-endorfin ve testosteron seviyelerinde değişiklikler olduğunu gösterilmiştir. Son zamanlarda PET ile yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında ağrı sırasında ipsilateral hipotalamusda kan akımında artış tespit edilmiştir. Bu bulgu ağrının siklik özelliğini açıklayabilmek açısından önem taşımaktadır.

Tedavi

KBA'da ağrının başlayacağı önceden farkedilmez. Başladıktan sonra çok kısa sürede maksimum şiddete ulaştığı ve 3 saatin altında sürdüğü için bilinen klasik analjezikler yetersiz kalır. Ağrı nadiren 1 saatten fazla sürdüğü için ağızdan alınan ilaçlar yarar sağlamamaktadır. Oksijen inhalasyonu güvenilir ve etkili bir tedavi yoludur, koroner hastalıkta ve periferik vasküler hastalılarda da kontrendike değildir. Subkutan sumatriptan en fazla tercih edilen ve etkili tedavi seçeneğidir, 10-15 dk içinde hem ağrı hem de otonom bulguları durdurmaktadır. Ancak ergo türevleri gibi sumatriptanın da koroner arter hastalığında kontrendike olması orta yaş erkeklerde sık ratlanan küme başağrısının tedavisinde sorunlara yol açmaktadır.

Yüksek basınçlı,yüksek konsantrasyondaki oksijenin etkisi güçlü vazokonstriktör etkisi yanında aynı zamanda CGRP'nin serbest kalışını engellemesindedir.

Ayrıca 1 cc % 4'lük lidokain'in de nazal damla olarak kullanımının ağrıyı kısa sürede geçirdiği bildirilmiştir (özellikle nitrogliserinin indüklediği ataklarda etkilidir).

Atak tedavisi:

- 1) Dakikada 8 lt.den %100 oksijen,15-20 dk. süreyle
- 2) Sumatriptan 6 mg s.c
- 3) Dihidroergotamin 1 mg s.c,i.m veya i.v
- 4) Nazal lidokain(%4-6)

Profilaktik tedavi

Profilaksinin amacı kümelerin olabildiğince kısa sürede kontrol altına alınması, ağrı ataklarının süre ve şiddetinin azaltılmasıdır.

Epizodik KBA'da küme dönemi başlar başlamaz hemen uygun bir profilaktik ajan uygulanır: Verapamil (120-480 mg/gün), valproat (600-1000 mg/gün), prednizolon (60mg/gün) lityum karbonat (600-900mg/gün), metiserjid veyapizotifen 2-3 mg/gün. Başlanan tedavi remisyon başladıktan sonra da 2-3 hafta daha sürdürülmelidir. Yine diğer bir kural tedavinin birden değil, yavaş yavaş sonlandırılmasıdır (2).

120-480 mg dozları arasında başlanan Verapamil kısa sürede ağrı ataklarını önlemektedir. Özellikle epizodik kluster başağrısı profilaksisinde en etkili ilaçlardan biridir.

Kronik KBA söz konusu ise, ilk başvurulacak ajanların başında lityum tuzları gelmektedir. Epizodik formda da yararları gösterilmiştir. Günde 600-900 mg/gün bölünmüş dozlarda önerilir. Etkilerini SSS'deki seratonerjik nörotransmisyonu stabilize ederek gösterdikleri kabul edilmektedir.İstenilen serum düzeyi 0.4-0.8meq/l'dir ve takibi yapılmalıdır. Yan etkilerinden bazıları tremor, nistagmus, ataksi, dizartri, bulanık görme ve konfüzyondur.

Sodyum valproat, KBA profilaksisinde giderek ön sıralara geçme eğilimindedir. 600-1000mg/gün dozlarda kullanılmaktadır. Ancak pankreatit, trombositopeni, platelet fonksiyonu açısından dikkatli olunmalive tam kan sayımı takipleri yapılmalıdır.

Küme dönemleri kısa ve diğer ajanlara dirençli olgularda kortikosteroidler kullanılabilir. Özellikle prednisolon ve deksametazon bu amaçla

kullanılmaktadır.Prednizolon ilk 3 gün için 60 mg/gün ile başlanır, her 3 günde bir 10 mg azaltılarak yaklaşık 18 günde stoplanır.

Yapılan son çalışmalarda tedavide kullanılabilecek ajanlardan birinin topiramate olabileceği belirtilmiş ve 75-200 mg'lık dozlarda (epilepsi için gereken dozdan daha düşük) etkili bulunmuştur.

Gabapentinle de bir çalışma yapılmış, günlük 900 mg verilmiş ve tedavi başladıktan 8 gün sonra ağrısız döneme girilmiştir. Özellikle gece ataklarına neden olan olayın melatonin düşüklüğü olmasından yola çıkılarak epizodik kümeli hastalarda melatonin verilerek ağrının hafiflediği görülmüştür.

Tüm bu medikal yaklaşımlar yanıtsız ya da yan etki ve kontrendikasyonun söz konusu olduğu olgularda değişik yöntemlerle sinir blokajları denenebilir. Lokal anestetiklerle, gliserolle veya radyofrekans termokoagülasyonla sinir ya da ganglion blokajı, anatomik kesi yapılmaktadır.

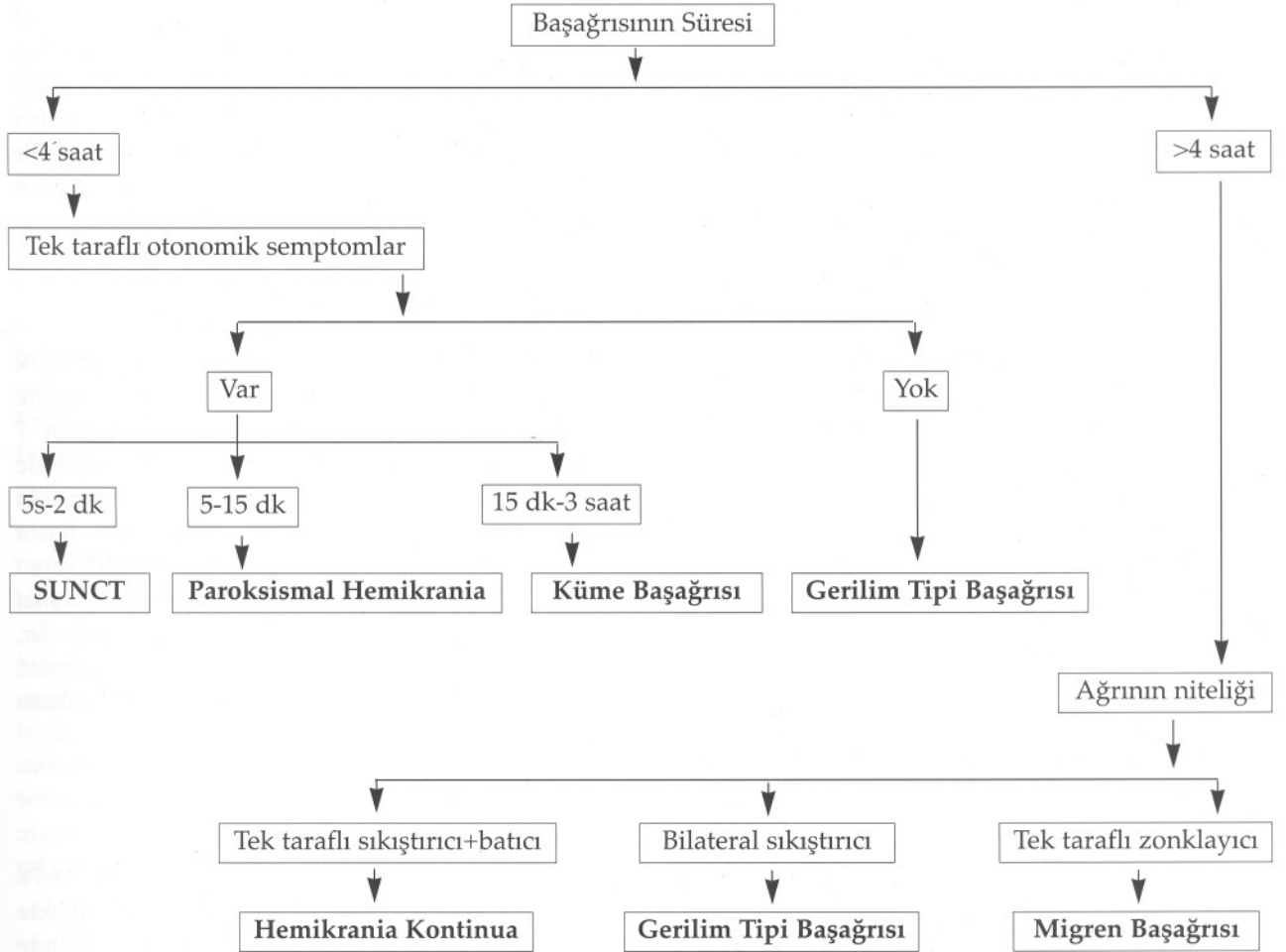
ENDER GÖRÜLEN DİĞER PRİMER BAŞAĞRILARI

PAROKSİSMAL HEMİKRAİNİYA

Çok seyrek görülen bir baş ağrısı formudur. 25-40 yaşları arasında başlar, kadınlarda 2 kat fazla görülmektedir. Episodik (ataklar arasında aylar, yıllar süren remisyon dönemleri) ve kronik iki farklı formda görülmektedir.

Ağrı kesinlikle hep aynı tarafta olur ve karşı tarafa yayılım göstermez. En sık olarak sırasıyla oküler, temporal, maksiller ve frontal bölgede hissedilir. Ağrı şiddetli olup birden ortaya çıkar ve zonklayıcı, damar atar gibi, batıcı olarak tanımlanmıştır. Süresi ortalama 2-25 dk. ise de 120 dk süren olgular da bildirilmiştir. En yaygın şekliyle günde 15 atağın üzerinde bildirilmiştir. Günün her saatinde ortaya çıkabilir. Ağrılarının 1/3'ü uyku sırasında ortaya çıkar. Ağrıyı tetikleyen faktörler arasında başın eğilmesi ya da rotasyonu bildirilirken daha seyrek olarak C2 köküne ya da büyük oksipital sinire bası ağrısı başlatabilmektedir. Ağrıya, ağrıyla aynı tarafta değişik otonomik semptomlar eşlik edebilir.

Tablo-9: Primer Baş ağrısı Tanısı Algoritması



Paroksizmal hemikrania, semptomatik olarak (anevrizma, AVM, kollajen doku hastalığı, intrakranial tümör, kavernöz sinüs menenjiomu olgularında da) görülebilir ve bu nedenler uygun tanı yöntemleri ile mutlaka ekarte edilmelidir. Yine PH, diğer primer baş ağrıları ile de beraber görülebilir. MRI ve dinamik kan akışını gösteren yöntemlerle yapılan çalışmalarda KBA' da olduğu gibi, oftalmik venlerde segmental daralmalar ve okuler kan akışında artış saptanmıştır. Katekolaminlerin ve beta endorfinlerin siklik salınımında anormallik, kranial venöz kanda CGRP ve VIP seviyelerinde artış gösterilmiştir. (2)

Tanı kriterleri:

- 1) Aşağıdaki baş ağrısı özelliklerini taşıyan en az 30 atak
 - a) Her zaman aynı tarafta 1-30 dk. süreli, şiddetli, unilateral, orbital ve /veya temporal ağrı
 - b) Atak sıklığı günde 3'ten fazla
- 2) Aşağıdaki semptom ve bulgulardan en az 1'i ağrıya eşlik etmelidir.

a) konjoktival enjeksiyon	d) rinore
b) lakrimasyon	e) pitozis
c) nasal konjestan	f) göz kapağı ödemi

3) Bu ağrı ataklarının organik bir nedeni düşündürmemesi ve olası sekonder nedenlerin gerekli inceleme yöntemleriyle ekarte edilmesi

Tedavi:

İlk ve tek seçilecek ajan indometazindir. Hatta tanı koydurucu değere sahiptir. 25 mg günlük dozda başlanır. Alınan yanıtı göre doz haftalık 25 mg olarak artırılır. 25-100 mg genellikle yeterli olur. Dirençli olgularda 300 mg'a kadar çıkılabilir. Efektif dozdan 1-2 gün sonra ağrı atakları hızla geçer.

Epizodik formunda aktif dönem geçtikten sonra uzunca bir sürede doz azaltımı yapılarak tedavi sonlandırılmalıdır. Kronik formunda ise sürekli uygun dozda ilaç alınmalıdır.

Eğer indometazine yanıtızsız ise tanı tekrar gözden geçirilmelidir. Bu durumda bazı hastalarda ASA, Naproksen ve verapamil'in etkili olduğu görülmüştür.

SUNCT SENDROMU (Tek taraflı göz yaşarması ve kızarmasının eşlik ettiği kısa süreli nevrojiform ağrılar)

Primer baş ağrılarının en seyrek görülenlerinden olmakla birlikte en dramatik ve değişken kliniğe sahiptir. Daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. (ortalama 50 y) ve erkeklerde 3 kat fazla görülür.

En önemli klinik özelliği gün içinde çok kısa süreli ağrı ataklarının sık olarak tekrarlamasıdır. Gün içinde yaklaşık 30 atak olur (6-77). Genel olarak 5-120 sn sürmektedir. Ağrılı dönemler genellikle birkaç haftayla birkaç ay sürer ve yılda bir ile iki kez yaşanabilir. Ağrılı dönem ile remisyonların belirli bir düzeni yoktur. Uyku dahil günün her saatinde görülebilirler.

Ağrı şiddetli, yakıcı, oyuncu, elektrik çarpmış gibi karakterdedir. Genellikle tek taraflı, göz çevresinde, alında ve temporal bölgede lokalizedir. Burun ve ağız içine yayılabilir. Otonomik bulgulardan biri veya birkaçı eşlik edebilir. Ağrıyı trigeminal sinir innervasyon alanlarına dokunulması, uyarılması tetikleyebilir. Sekonder SUNCT tümü posterior fossa anormalliklerine

sahip yedi hastada bildirilmiştir. SUNCT tanısı konan her hastaya beyin MRI çektilmelidir.

Bazı olgularda SUNCT'ı trigeminal nevrojiden ayırt etmek zor olabilir. Her iki tip baş ağrısı da kısa sürelidir, çok fazla sıklıkta atağa sahip olabilirler ve her ikisinde de atakların birbirine girmesi, kümelenmesi söz konusu olabilir. Otonom bulguların varlığı ayırıcı tanıda önem taşır.(18)

Tedavi:

Etkili bir yöntem bildirilmemiştir. Birçok hastada karbamazepinle kısmi iyileşme sağlanmıştır. Yakın bir zamanda, lamotrigin'in 7 hastada oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. (günde 100-200 mg ile) 1800-2700 mg/gün dozundaki gabapentin'e yanıt vermiş olan bir hasta bildirilmiştir. Yine 50 mg topiramate'a yanıt veren bir olgu daha bildirilmiştir.(33) *Kalsiyum kanal antagonistleri, beta blokörler, trisiklik antidepresanlar, metiserjid, lityum, prednisolon, fenitoin, triptanlar, ergotamin, NSAİD'ler (indometazin de dahil)* etkisiz kalmıştır.

HEMİKURANYA KONTUNYA

Nadir karşılaşılan baş ağrılarındandır, 14-78 yaşları arasında kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Ağrı tek taraflı, devamlı, gün içinde değişim gösteren, günde 4-5 kez gelen, 5-50 dk süren orta şiddette, saplanır tarzda baş ağrılarıdır. Alkol ve fizik egzersizle tetiklenebilir. Ağrıya otonom bulgulardan birinin eşlik etmesi (konjonktival kızarıklık, lakrimasyon, nazal konjesyon, rinore, pitozis veya göz kapağı ödemi) ve indometazine cevap vermesi tanıda önemlidir.

Tedavide kullanılan indometazin 100mg/gün etkindir. Aspirin ve ergotamine de yanıt verebilir.

Yapısal lezyonların eşlik etmediği diğer primer baş ağrıları

***Cinsel aktivite sırasında baş ağrısı**

Genellikle erkeklerde, cinsel aktivite sırasında (bazen masturbasyon sırasında) görülen 1dk-3 saat arası sürebilen, bilateral şiddetli baş ağrısıdır.

Hastaların 1/3'ünde fiziksel ekzersiz sırasında da benzer başağrıları ortaya çıkmaktadır. Cinsel ilişki veya ekzersiz öncesi 250 mg aspirin, 250 mg parasetamol ve 65 mg kafein içeren tabletlerden 2 tane alınması etkilidir. Bu ağrılar genellikle idiopatikdir, ancak nadir vakalarda patlayıcı tipte başağrısı serebral anevrizmanın habercisi olabileceği için anevrizmanın ekarte edilmesi gerekir.

*Öksürük başağrısı

Öksürük atağından veya valsalva manevrasından sonra ortaya çıkan 1 dk dan kısa süreli bilateral şiddetli baş ağrısıdır. Erkeklerde sık karşılaşılr, genellikle indometazine cevap verirler. Bu hastalarda posterior fossa lezyonu veya Chiari malformasyonu ekarte edilmelidir.

*Hipnik başağrıları

Bu nadir başağrısı 60 yaş ve üstü yaşlı kişilerde görülür. Uykudan her gece aynı saatte uyandıran diffüz sıklıkla bilateral zonklayıcı başağrılarıdır. Küme başağrılarından farklı olarak otonom bulgular eşlik etmez. Kitle lezyonu ve temporal arterit ekarte edilmelidir. Yatmadan önce alınan 300-600mg lityum veya kafeinin tedavi etkinliği gösterilmiştir.

*Dondurma başağrısı

Soğuk gıdaların yenmesini takiben orbital ve frontal bölgeyi etkileyen tek taraflı yoğun baş ağrısının ortaya çıkması ile karakterizedir. Donmuş maddenin yutulması bittiğinde ağrı da hızla kaybolur.

Yazışma adresi: Doç. Dr. Hayrunnisa Bolay
Nöroloji Anabilim Dalı
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beşevler 06510 Ankara
Tel : 312-214 10 00/ 5326
Faks: 312-2159178
e-mail: hbolay@gazi.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. Cephalalgia 8;1-96, 1988.

2. Silberstein SD, Saper JR, Freitag FG. Migraine; diagnosis and treatment. Wolff's Headache and other pain (eds: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ), Oxford Press, NY, 121-237, 2001.

3. Penfield, W. & McNaughton, F. Dural headache and innervation of the dura mater. Arch Neurol Psychiatr 44, 43-75, 1940.

4. Ray, B.S. & Wolff, H.G. Experimental studies on headache: pain sensitive structures of the head and their significance in headache. Arch Surg 41, 813-856, 1940.

5. Mayberg, M., Langer, R.S., Zervas, N.T. & Moskowitz, M.A. Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man. Science 213, 228-30. (1981).

6. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms in migraine headaches. Trend Pharmacol Sci. 13: 307- 11, 1992.

7. Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain. Neuroreport.4:1027-1030, 1993.

8. Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Olesen J. Nitric oxide synthase inhibition in migraine. Lancet. 349:401-402, 1997.

9. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous humanmigraineattacks. Nat Med. 1(7):658-60, 1995.

10. Leao, A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. Journal of Neurophysiology, 7:32 1944.

11. Hadjikhani, N. et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A, 98: 4687-92, 2001.

12. Cao, Y., Welch, K.M., Aurora, S. & Vikingstad, E.M. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. Arch Neurol, 56: 548-54, 1999.

13. Lauritzen, M. & Olesen, J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. Brain, 107: 447-61, 1984.

14. Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz A. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nature Medicine, 8 (2): 136- 142, 2002.

15. Iadecola C. From CSD to headache: a long and winding road. Nature Med, 8 (2): 110-2, 2002.

16. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari M. Migraine: current understanding and management. N Engl J Med 346(4):257-70, 2002.

17. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin and caffeine in alleviating migraine headache pain. Arch Neurology 55:210-217, 1998.

18. Bellavance AJ, Meloche JP. Comparative study of naproxen sodium, pizotyline and placebo in migraine prophylaxis. Headache 30(11): 710-5, 1990.

19. Sanches G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis. *Headache* 30:705-709,1990.
20. Wilkinson M, Schoenen J, Diener HC, Steiner T. Migraine and cluster headache-their management with sumatriptan: *Cephalgia* (1995)15:337-357.
21. Ashford E, Salonen R, Saierss J, Woessner M. Consistency of response to sumatriptan nasal spray across patient subgroups and migraine types. *Cephalgia* 18:273-7, 1998.
22. Klassen A, Elkind A, Webster C, Laurenza A, on Behalf of the Naratriptan S2WA3001 study group. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. *Headache* 37(10):640-5, 1997.
23. Ferrari MD. Increasing the options for the therapy with effective acute antimigraine 5HT1B/D receptor agonists. *Neurology* 48 Suppl 3:21-24,1997.
24. Rolan P. Potential drug interactions with the novel antimigraine compound zolmitriptan. *Cephalgia* 17(suppl.18):21-27, 1997.
25. Goadby PJ, Ferrari MD, Olesen J, Stovner LJ, For the Eletriptan steering committee. Eletriptan in acute migraine. *Neurology* 54:156-163, 2000.
26. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine preventive treatment. *Cephalgia* 22:491-512, 2002.
27. Kangasniemi P, Hedman C. Metoprolol and propranolol in the profilactic treatment of classical and common migraine. *Cephalgia* 4:91-96, 1984.
28. Vilming S, Standnes B, Hedman C. Metoprolol and pizotifen in the profilactic treatment of classical and common migraine. *Cephalgia* 5:17-23, 1985.
29. Markley HG, Cheronis CD, Piepho RW. Verapamil prophylaxis of migraine *Jama* 250: 2500-2502, 1983.
30. Grotemeyer K, Schlake H, Husstedt IW: Asetylsalicylic Acid vs metoprolol in migraine prophylaxis. *Headache* 30:639-641,1990.
31. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 36: 695-699, 1979.
32. Klapper J, On Behalf of the divalproex sodium in Migraine Prophylaxis study group. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: *Cephalgia* 17:103-108,1997.
33. Schoenen J, Jacqy J, Lenaertz M. Effectiveness of high dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 50: 466-70,1998.
34. Ashina M, Stallknecht B, Bendtsen L, Pedersen JF, Galbo H, Dalgard P, Olesen J. In vivo evidence of altered skeletal muscle blood flow in chronic tension type headache. *Brain* 125 ; 320-26, 2002.
35. Dodick DW, Campbell JK. Cluster Headache, diagnosis, management and treatment. *Wolff's Headache and other pain* (eds: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ), 283-309, Oxford Press, NY, 2001.
36. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 352:275-278, 1999.