

Gerilim-tipi başağrısı

Sait Ashina^{1,2}, Dimos D. Mitsikostas³, Mi Ji Lee⁴, Nooshin Yamani⁵, Shuu-Jiun Wang⁶, Roberta Messina⁷, Hâkan Ashina⁸, Dawn C. Buse⁹, Patricia Pozo-Rosich^{10,11}, Rigmor H. Jensen⁸, Hans-Christoph Diener¹²ve Richard B. Lipton^{9,13}

Öz | Gerilim-tipi başağrısı (GTB) dünya genelinde en yaygın nörolojik bozukluktur ve rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşmeyen, hafif ile orta şiddette, bilateral yerleşimli ve baskılayıcı veya sıkıştırıcı nitelikte tekrarlayıcı başağrıları ile karakterizedir. Tanısı başağrısı öyküsünün değerlendirilmesine ve alternatif tanıların Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması üçüncü baskısı ile tanımlanan klinik kriterlere göre elenmesine dayanır. Biyolojik temelleri henüz çözümlenmemiş olsa da, GTB’de ağrı oluşumuna periferik mekanizmaların yol açması, epizodik GTB’den kronik GTB’ye dönüşümün ise santral duyarlılaşmadan kaynaklanması muhtemel görünmektedir. Klinik yönetimin başlıca dayanak noktası olan farmakolojik tedavi, akut ve önleyici tedaviler olarak ikiye ayrılabilir. Basit analjeziklerin etkinliği kanıtlarla ortaya koyulmuştur ve bu ilaçlar, GTB’nin akut tedavisinde genellikle birinci basamak ilaçlar olarak kabul edilir. Sık epizodik veya kronik GTB’nin görüldüğü veya basit analjeziklerin etkin olmadığı, tolerabilitesinin düşük olduğu veya kontrendike olduğu bireylerde önleyici tedavi düşünülmelidir. Önerilen önleyici tedaviler amitriptilin, venlafaksin ve mirtazapinin yanı sıra, seçili bazı nonfarmakolojik tedavileri içerir. GTB’nin yaygın prevalansına ve yol açtığı engelliliğe rağmen, bilim insanlarının, finansman kuruluşlarının ve farmasötik sektörünün bu bozukluğa yeterince eğilmemesi ve kaynak ayırmamasından dolayı, bu alanda 2000’li yılların başlarından bu yana çok az ilerleme kaydedilmiştir.

Fotofobi

Işığa hassasiyet.

Fonofobi

Sese hassasiyet.

Gerilim-tipi başağrısı (GTB) dünya genelinde en yaygın nörolojik bozukluktur¹⁻³. Bu primer başağrısı, hafif ile orta ağrı şiddetinde tekrarlayıcı başağrıları ile karakterizedir. Başağrıları bilateral ortaya çıkma eğilimindedir ve yerleşimi zaman zaman zaman zaman “saç bandı” benzeri bir paternle betimlenir, ancak ağrı altında, başın arka bölgelerinde ve boyunda da ortaya çıkabilir. Ayrıca, başağrıları fotofobi, fonofobi ve bulantı gibi eşlik eden semptomların görülmemesiyle de karakterizedir⁴.

GTB tanısı, Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması’nın üçüncü baskısında (ICHD-3) yer alan klinik kriterlere göre koyulur. Burada, GTB başağrısı sıklığına göre üç alt tipe ayrılır: seyrek epizodik GTB (EGTB; ayda ortalama <1 gün veya yılda <12 gün görülen başağrısı), sık EGTB (ayda 1-14 gün veya yılda ≥12 ve <180 gün görülen başağrısı) ve kronik GTB (KGTB; ayda ≥15 gün veya yılda ≥180 görülen başağrısı)⁴ (Kutu 1). Bu ayrımlar önemlidir, çünkü seyrek EGTB bireyler üzerinde minimal etki yaratır ve hasta sağlık hizmetlerine ender başvururken, KGTB ciddi engellilikle ilişkilendirilir ve tedavisi genellikle zorlayıcıdır^{1-3,5}. ICHD-3’te, GTB perikraniyal duyarlılıkla ilişkilendirilmesine veya ilişkilendirilmemesine göre de alt sınıflara ayrılmaktadır; bu ayrımlar patofizyolojiyi ve tedaviyi etkileyebilir⁴. GTB yönetimi biyolojik, psikolojik ve çevresel faktörlerin tümünün bu bozukluğun gelişiminde, idaresinde ve başarılı yönetiminde önemli roller üstlendiğini ve birbirini etkilediğini kabul eden bir biyopsikososyal çerçeve içerisinde kavramsallaştırılabilir.

Bu Primer yayınında, GTB'nin epidemiyolojisi, patofizyolojisi ve tanısı konusunda bir genel bakış sunulmaktadır. Buna ek olarak, klinik yönetim için önerilen uygulamalar ile gelecekteki araştırmalarda izlenebilecek yönler tartışılmaktadır.

Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalarda, GTB tanısı ICHD ile tanımlanan tanı kriterlerinin karşılanmasıyla belirlenir; bu bilgiler eğitimli klinisyenlerin yürüttüğü görüşmeler, yarı yapılandırılmış tanı anketleriyle uzman olmayan kişilerce yüz yüze yürütülen görüşmeler, validasyona tabi telefon görüşmeleri ve öz bildirim anketleri aracılığıyla toplanabilir. İki adımlı bir anket kullanılarak, önce bir tarama aracı anketi, sonra ise klinisyenlerle bir vaka doğrulama görüşmesi yürütülebilir. Öz bildirime dayalı tıbbi tanı yetersiz tanıya yol açtığından, epidemiyolojik çalışmalarda vakaların tanımlanması için kullanılmaz.

Yazarların adresleri

1BIDMC Comprehensive Headache Center, Department of Neurology and Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA.

2Department of Clinical Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

3First Neurology Department, Aeginition Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece.

4Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, South Korea.

5Headache Department, Iranian Center of Neurological Research, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

6Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Brain Research Center, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan.

7Neuroimaging Research Unit and Neurology Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.

8Danish Headache Center, Department of Neurology, University of Copenhagen, Rigshospitalet Glostrup, Glostrup, Denmark.

9Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA.

10Headache Unit, Neurology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain.

11Headache and Neurological Pain Research Group, Vall d'Hebron Research Institute, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

12Faculty of Medicine, Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University Duisburg-Essen, Essen, Germany.

13Montefiore Headache Center, Bronx, NY, USA.

Kronik günlük başağrısı

En az 3 ay süreyle ayda ≥ 15 gün başağrısı varlığı olarak tanımlanan primer veya sekonder başağrısı. Kronik gerilim-tipi başağrısı, kronik migren, yeni günlük ısrarlı başağrısı, ilaç aşırı kullanımı başağrısı veya diğer başağrılı bozukluklar bu tanımda değerlendirilebilir.

Olası GTB

ICHD-3 yayınında bir gerilim-tipi başağrısı (GTB) tipi veya alt tipi için tüm kriterlerde belirtilen özelliklerden birinin eksik olduğu GTB.

İnsidans

Küresel Hastalık Yüğü (KHY) alışmasındaki verilere göre, 2017 yılı itibarıyla dünya genelinde 882,4 milyon yeni GTB vakası olduğu tahmin edilmektedir (Ref.2). Bu alışmada, Avrupa Birliğinde yaklaşık 63,6 milyon yeni vakanın, ABD’de ise yaklaşık 44.5 milyon yeni vakanın olduğu belirlenmiştir^{2,3}. Danimarka’da gerçekleştirilen bir 12 yıllık boylamsal çalışmada, genel popölasyondan oluşan rastgele bir örneklemede sık EGTB ve KGTB’nin insidansı 1000 kişi-yıl başına 14,2 olarak kaydedilmiřtir⁶. İnsidans kadınlarda erkeklere göre 2,6 kat daha yüksek bulunmuřtur⁶. Tayvan’da gerçekleştirilen benzer bir çalışmada, 13-14 yaşlarındaki ergenler 12-24 ay boyunca takip edilmiş ve insidansın 1000 kişi-yıl başına 3,9 olduğu, kadınlarda da erkeklere göre 4,6 kat daha yüksek olduğu bildirilmiřtir⁷.

Prevalans

Prevalans tahminleri çalışmalar ve dünyadaki bölgeler arasında değişiklik göstermektedir; bu vaka tanımları ve çalışma yöntemlerindeki farklılıklar ve popölasyonların etnik kökeninde ve diğer demografik özelliklerinde görölen farklılıklar ile kısmen açıklanabilir¹⁻³. KHY çalışmasındaki verilerde, 2017 yılı itibarıyla GTB’li insan sayısının dünya genelinde yaklaşık 2,33 milyar^{2,8}, ABD’de ise 121,6 milyon^{3,9} olduğu tahmin edilmiştir. ABD’deki prevalans 1990 ile 2017 yılları arasında %31,7 artış göstermiştir (Ref.3). Avrupa Birliği’nde ise, GTB prevalansı 2017 yılı itibarıyla yaklaşık 173,7 milyon olarak kaydedilmiştir (Ref.2).

Popölasyon alışmalarında GTB’nin tahmini 1 yıllık prevalansı Çin’de %10,8¹⁰, Ürdün’de %36,1¹¹, ABD’de %38,3¹², Avrupa çalışmalarında yaklaşık %80 ve Danimarka’da %86,6^{13,14} olarak bildirilmiştir. Nüfusa dayalı bir Danimarka ikiz kaydında, 12-41 yaş aralığındaki bireylerde GTB’nin 1 yıllık prevalansı %86’dır¹⁵. Başka bir Danimarka çalışmasında, bireylerin %59’unda seyrek EGTB tespit edilmiştir. GTB’de kadınların baskınlığı söz konusudur ve kadın erkek prevalans oranı 1,2:1 olup, migrendeki karakteristik 3:1 oranından çok daha düřüktür¹⁴.

GTB’nin çocuklardaki ve ergenlerdeki prevalansı konusunda görece az veri mevcuttur, var olan çalışmalarda bildirilen tahminlerin aralığı da İsvie’te %9,8’den Brezilya’da %72,3’e¹⁴ kadar oldukça geniştir. Ancak, Tanzanya kırsalında gerçekleştirilen bir çalışmada 0-10 yaşlarındaki bireylerde %0,04, 11-20 yaşlarındaki insanlarda ise %1,3 ile oldukça düşük bir prevalans tespit edilmiřtir¹⁶. 2017 KHY çalışmasında, 5-9, 10-14 ve 15-19 yaş aralıklarındaki bireylerde küresel GTB prevalansı kadınlarda/kız çocuklarında sırasıyla %12,1, %35,7 ve %35,8, erkeklerde/erkek çocuklarında ise sırasıyla %11,7, %34,5 ve %34 olarak belirlenmiřtir¹⁷. 2007 verileriyle karşılaştırıldığında, prevalans farklı yaş gruplarında kadınlarda/kız çocuklarında %0,5-1,0, erkeklerde/erkek çocuklarında ise %0,9-1,3 artış göstermiřtir¹⁷.

KGTB’nin küresel prevalansı çoğu nüfus çalışmasında yaklaşık %2-3 olarak bildirilmektedir^{13,18-22}, ancak değerler %0,2 ile %4,8 arasında deđiřmektedir²³. Bu değerkenlik, çalışma örneklemleri arasındaki yaş profili, etnik köken ve evre farklılıklarından ve çalışmalarda kullanılan farklı veri toplama yöntemlerinden kaynaklanıyor olabilir. Çoğu alışmada, KGTB’nin prevalansı kadınlarda/kız çocuklarında, erkeklere/erkek çocuklarına göre daha yüksek bildirilmektedir (aralık sırasıyla %3,0-3,9’a karşı %1,1-2,0)^{19,21}. KGTB genç ergenlerde nadirdir ve prevalansı 39 yaşına kadar artıp, bu yaştan sonra azalmaya başlar²³. Tayvan’da 7900 çocuğun yer aldığı kapsamlı bir anket çalışmasında, KGTB’nin prevalansı 12-14 yaş aralığındaki ergenlerde %1,0 olarak belirlenmiştir (Ref.24). Buna karşın, Tayvan’ın Kinmen bölgesinde yaşlı bir kohort ile gerçekleştirilen bir anket çalışması kronik günlük başağrısının (KGB) prevalansını %2,7 olarak bulmuştur^{20,25}.

Seyrek EGTB ile olası GTB’nin prevalansı yakın zamana kadar popölasyonlarda ender olarak araştırılmıştır. Seyrek EGTB’nin ortalama tahmini prevalansı %8,4 (aralık %3,3-17,7), olası GTB’nin ortalama tahmini

prevalansı ise %9,9'dur (aralık %0,4-27,3)²³. Bu çalışmaların çoğunda, erkek ve kadın denekler için benzer bir prevalans ortaya koyulmuştur.

Risk faktörleri

GTB risk faktörleri, kesitsel ve boylamsal çalışmalarda incelenmiştir. Eğitim düzeyi ile EGTB prevalansı arasında pozitif bir ilişki bildirilmiş¹², ancak bu faktörün eğitim düzeyi daha düşük olan gruplarda daha yaygın görülen KGTB ile ters bir ilişki içinde olduğu belirlenmiştir. Başka bir çalışmada, GTB yorgunlukla ve kadınlarda işten sonra gevşeyememe durumuyla ilişkilendirilmiştir²⁶.

Danimarka'da çok değişkenli modellerin kullanıldığı bir boylamsal çalışmada, genç yaş, kadın cinsiyeti, sağlıkla ilgili öz derecelendirmenin düşük olması, işten sonra gevşeyememe durumu ve geceleri sadece birkaç saat uyuma faktörleri GTB oluşumuyla ilişkili bulunmuştur⁶. Tayvan'da ergenlerle yürütülen bir çalışmada KGTB oluşumundaki risk faktörleri referans başağrısının sık olması (yani ayda ≥ 7 gün görülen başağrısı) ve kadın cinsiyeti olmuştur⁷. Tayvan'da yaşlı bir kohortta (≥ 65 yaş, ortalama yaş $75,0 \pm 7,9$ yıl), KGTB'nin risk faktörleri migren öyküsü ve depresyon şiddeti olarak belirlenmiş, ilaç aşırı kullanımının ise KGB'nin 2 yıllık persistansı açısından kötü prognostik faktör olduğu görülmüştür²⁰.

KGB'li, çoğunlukla da KGTB'li (%61) ergenlerle yürütülen bir 2 yıllık takip çalışmasında, KGB'nin 2 yıllık persistansı ile ilişkili faktörler referans majör depresyon ve ilaç aşırı kullanımı olmuştur²⁷. Bir Danimarka çalışmasında, kötü GTB prognozunun (ya referans noktasında EGTB'den sıklığın artmasıyla KGTB'ye dönüşmesi ya da ısrarlı KGTB'ye bağlı olarak takipte bir yılda GTB ile geçirilen gün sayısının ≥ 180 olması ile tanımlanır) referans KGTB, eşlik eden migren, evli olmama ve uyku sorunları ile ilişkili olduğu bulunmuştur²⁸. Kötü sonlanım için benzer tanımların kullanıldığı başka bir çalışmada²⁹, sadece GTB'li bireylerde unilateral başağrısı, bulantı ve bireysel başağrısı atağı süresinin ≥ 72 saat olması kötü sonlanımla ilişkili bulunmuş, ancak bu ilişki anlamlılık düzeyini karşılamamıştır.

Yük ve etki

KHY çalışmasına göre, GTB küresel düzeyde en yaygın ikinci kronik hastalık ve yaralanma nedeni olarak sıralanmaktadır³⁰. GTB'den dolayı engellilik geçirilen yıllar (EGY) açısından en büyük yük altında olan yaş grupları 15 ile 49 yaş aralığındadır. Ancak, GTB migrenden çok daha düşük bir engellilik yükü getirmektedir ve 2017 yılında küresel düzeyde GTB 7,1 milyon EGY'ye, migren ise 47,2 milyon EGY'ye neden olmuştur(Ref.2). Hastalık yükünün ele alındığı klinik temelli bir çalışmada, EGTB'li hastalar son 3 ay içerisinde ortalama 2,3 işgünü ve 1,6 ev işi günü kaybettiğini bildirirken, KGTB hastaları son 3 ay içerisinde ortalama 8,9 işgünü ve 10,3 evde aktivite günü kaybettiğini bildirmiştir³¹. Danimarka nüfusunda, çalışan GTB'li katılımcıların %12'si, yani genel çalışan popülasyonun %9'u, bir önceki yıl başağrısından dolayı bir veya daha fazla işgünü kaybetmiş, işe gidilmeyen günlerin ortalama sayısının 1000 hasta başına 820 olduğu tahmin edilmiştir³². Migren başağrısı için aynı rakam çalışan migrenli 1000 kişi başına 270 işgünü olmuştur. Hastalıktan dolayı işe gitmeme oranı, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. GTB'li hastaların yaklaşık %60'ı sosyal aktivitelerinde ve çalışma yeterliliğinde olumsuz etkilerle karşılaştığını bildirmiştir³³. Brezilya'daki üniversite öğrencileri arasında EGTB'nin fiziksel aktivite ve üretkenlik üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu not edilmiştir³⁴.

Epidemiyolojik çalışmaların kısıtlılıkları

Epidemiyolojik çalışmalarda GTB'nin tanımlanması birçok farklı nedenden ötürü zorlayıcıdır. Öncelikle, seyrek EGTB yaygındır ve epidemiyolojik çalışmalarda doğru bir şekilde hatırlanamayabilmekte ve bildirilemeyebilmektedir. İkinci olarak, sık EGTB'nin veya KGTB'nin insidansında, ayrı bir bozukluğun yeni başlangıcından ziyade, zaten var olan bir bozukluğun kötüleştiği vakalar da temsil edilebilmektedir.

Üçüncü olarak, GTB bir kişide migrenle aynı zamanda görülebilmekte ve migrenin ve GTB'nin kodlanmasında izlenen tanı kuralları çalışmalar arasında değişiklik göstermektedir. Bu tür vakalarda, ICHD-3'te mevcut olan tüm bozuklukların kodlanması önerilse de, migrenli hastalarda görülen fenotipik GTB atakları hafif migren olabilmektedir ve bu başarılarının GTB olarak kodlanması yanlış olabilir^{35,36}. Buna karşın, başka çalışmalar bu bireyleri yalnızca migren tanımında kodlayabilmektedir. Fenotipik GTB ile hafif migren arasında ayırım yapılmasını sağlayacak biyomarkerlar bulunmamaktadır; bu biyomarkerların tespit edilmesi bu amaç açısından faydalı olacaktır.

Komorbiditeler

GTB, tedavi seçimini etkileyebilen birçok bozuklukla birlikte görülebilmektedir³⁷. Nüfusa dayalı verilerde, GTB'li bireylerde anksiyete, depresyon ve uyku bozukluklarının (uykusuzluk dâhil) başağrısız genel popülasyona göre daha yaygın olduğu ortaya koyulmuştur³⁸⁻⁴². Depresyon ve anksiyete GTB ataklarının sıklığı ve şiddeti ile de ilişkilidir⁴³. Ancak, burada bir neden-sonuç ilişkisinin varlığını kesitsel verilere dayanarak tespit etmek mümkün değildir. Bir boylamsal çalışmada, KGTB yükü üzerinde ağrı ile duygusal faktörler arasında iki yönlü etkilerin olabileceği belirlenmiştir⁴⁴. Buna karşın, söz konusu ilişkiler depresyon ve anksiyete ile komorbiditesi yüksek olan migrenin KGTB'ye eşik etmesinden etkileniyor olabilir^{45,46}.

GTB migren dâhil olmak üzere diğer ağrı bozukluklarıyla da ilişkilendirilmektedir. Aslına bakılırsa, nüfusa dayalı bir çalışmada migrenli insanların %83'ünün son bir yıl içerisinde GTB de yaşadığı belirlenmiştir¹³. GTB'nin komorbid boyun ağrısı ve bel ağrısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur⁴⁷⁻⁴⁹. GTB'li insanların neredeyse %90'unda komorbid boyun ağrısı⁴⁹, GTB'li bireylerin yaklaşık %80'inde ise bel ağrısı görülmektedir⁴⁸. Buna ek olarak, GTB sıklığı ile komorbid boyun ve bel ağrısı sıklığı arasında sıklıkla pozitif korelasyon görülmektedir^{48,49}.

Mekanizma/patofizyoloji

GTB'nin potansiyel patofizyolojik mekanizmaları, üç geniş kategoriye ayrılabilir: genetik faktörler, miyofasiyal mekanizmalar (miyofasiyal nosisepsiyon dâhil) ve kronikleşme mekanizmaları (santral duyarlılaşma ve değişen inen ağrı modülasyonu dâhil) (Şek. 1).

Kutu 1 | ICHD-3'e göre gerilim-tipi başağrısının tanı kriterleri

Seyrek EGTB

En alt kısımdaki C-E kriterlerine ek olarak aşağıdaki A ve B kriterlerinin karşılanması.

- A.** Sıklık: ayda ortalama <1 gün (yani yılda <12 gün) ortaya çıkan en az 10 başağrısı epizodu
- B.** Süre: 30 dak ile 7 gün arası

Sık EGTB

En alt kısımdaki C-E kriterlerine ek olarak aşağıdaki A ve B kriterlerinin karşılanması.

- A.** Sıklık: >3 ay boyunca ayda ortalama 1-14 gün (yani yılda <180 gün) ortaya çıkan en az 10 başağrısı epizodu
- B.** Süre: 30 dak ile 7 gün arası

KGTB

En alt kısımdaki C-E kriterlerine ek olarak aşağıdaki A ve B kriterlerinin karşılanması.

- A.** Sıklık: >3 ay boyunca ayda ortalama ≥15 gün (yılda ≥180 gün) ortaya çıkan başağrısı
- B.** Süre: saatler ile günler arasında veya kesintisiz
- C.** Aşağıdaki dört özellikten en az ikisinin karşılanması:
 - 1. bilateral yerleşim

2. baskılayıcı veya sıkıştırıcı (zonklayıcı olmayan) nitelik
3. hafif veya orta şiddet
4. yürüme veya merdiven çıkma gibi rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenmemesi

D. Aşağıdaki özelliklerin her ikisinin karşılanması:

seyrek ve sık EGTB için:

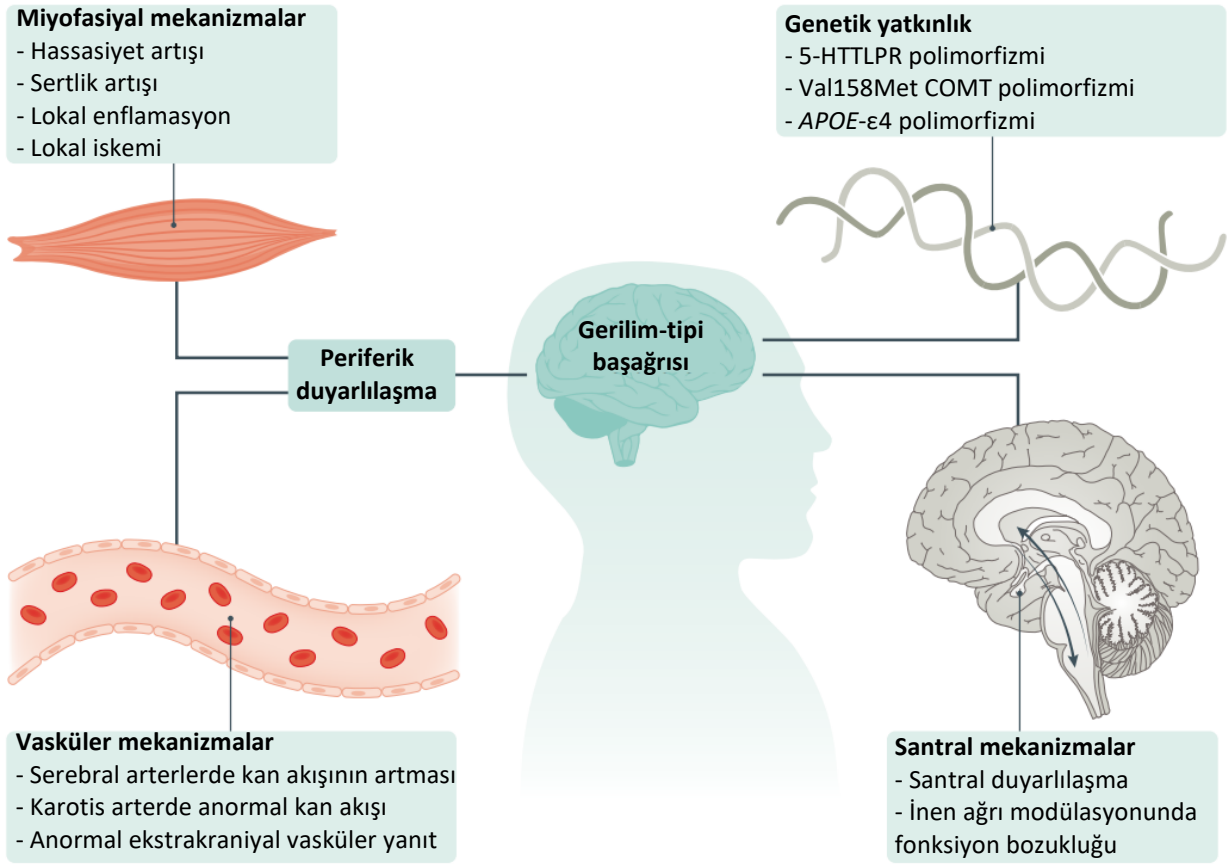
1. bulantı veya kusma olmaması
2. fotofobi ve fonofobiden en fazla biri

KGTB için:

1. fotofobi, fonofobi ve hafif bulantıdan en fazla biri
2. ne orta veya ciddi şiddetli bulantı ne de kusma görülmesi

E. Başka bir ICHD-3 tanısına daha uygun olmaması

KGTB, kronik gerilim-tipi baş ağrısı; EGTB, epizodik gerilim-tipi baş ağrısı; ICHD-3, Baş ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması, üçüncü baskı. ICHD-3 Verileri (Ref.4).



Şek. 1 | **Gerilim-tipi baş ağrısının patofizyolojisi.** Gerilim-tipi baş ağrısının potansiyel patofizyolojik mekanizmaları olası genetik faktörleri, periferik ve santral mekanizmaları içerir. Miyofasiyal faktörleri ve daha düşük derecede olmak üzere vasküler faktörleri kapsayan periferik mekanizmalar, nosiseptörlerde periferik duyarlılaşmaya yol açabilir. Santral mekanizmalar, nosiseptif yollarda santral duyarlılaşma ile değişen inen ağrı modülasyonunu içerir. 5-HTTLPR, 5-hidroksitriptamin (serotonin)-taşıyıcı-ilişkili-gen-ilişkili polimorfik bölge; APOE, apolipoprotein; COMT, katekol-O-metiltransferaz.

Genetik faktörler

Kayıt temelli iki ikiz çalışmasında genetik faktörlerin GTB üzerindeki etkisi araştırılmış^{50,51} ve kalıtsallık tahminlerinin eşlik eden migren varlığına göre değiştiği belirlenmiştir. Migrenli bireylerde GTB'nin kalıtsallığı bir çalışmada %19 olarak bulunmuş, ancak migrensiz bireylerde de GTB'nin kalıtsallığı erkek ikizlerde %48, kadın ikizlerde ise %44 olmuştur^{50,51}. Monozigotik ikizler ile aynı cinsiyetten dizigotik ikizlerin uyum oranı seyrek EGTB ve sık EGBT'de sırasıyla yaklaşık %5 ve yaklaşık %10 olarak belirlenmiştir. Bu bulgu, sık EGTB'de, genetik etkilerin seyrek EGTB'ye göre daha güçlü olduğuna işaret edebilirse de, iki bozukluk arasında doğrudan bir karşılaştırma yapılmamıştır⁵². KGTB'nin kalıtsallığı küçük örneklem boyutlarından dolayı ikiz çalışmalarında tahmin edilememiş, ancak bir aile kümesi çalışması KGTB'li hastaların birinci derece akrabalarında KGTB riskinin üç kat arttığını belirlemiştir⁵³. Bu çalışma eşlik eden migreni değerlendirmede dikkatli yorumlanmalıdır.

GTB'ye neden olan spesifik genler bilinmemektedir. Çalışmalarda, 5-HTT-gen-ilişkili polimorfik bölge (5-HTTLPR) genotipi ile Val158Met COMT (kodlayıcı katekol-O-metiltransferaz) polimorfizminin KGTB'nin veya fenotipinin riskine katkıda bulunabildiği belirlenmiştir⁵⁴⁻⁵⁶. Buna karşın, APOE-ε4 geninin GTB'ye karşı koruma sağladığı öne sürülmüştür⁵⁷.

Periferik mekanizmalar

Miyofasiyal mekanizmalar. GTB'li hastalarda perikraniyal kaslarda hassasiyet akut baş ağrısı fazında ve bazılarında da baş ağrısı dönemlerinin dışında yaygın olarak görülür; bu bulgu, miyofasiyal kasların GTB'nin patofizyolojisindeki potansiyel rolüne işaret etmektedir^{58,59}. Hassasiyetin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntem elle palpasyondur ve bu hassasiyet bir sübjektif ağrı puanlama sistemi kullanılarak nicelenir⁶⁰. EGTB ve KGTB hastalarının hem perikraniyal kaslarında hem de tendon inserasyonlarında kontrollere göre daha yüksek hassasiyet puanları gözlemlenmektedir^{60,61}. Kas hassasiyetinin ağrının bir sonucu olarak mı ortaya çıktığı yoksa GTB ataklarının gelişimine katkıda mı bulunduğu sorusu hala tartışılmaktadır⁶². 30 dakika dış sıkma uygulamasının (baş ağrısını başlattığı bilinen bir uyarıcı olarak) yapıldığı bir çalışmada, EGTB veya KGTB'li hastalarda baş ağrısından önce kas hassasiyeti ortaya çıkmıştır⁶³. Aynı şekilde, nüfusa dayalı bir çalışmada 12 yıllık takip döneminde sık EGTB'nin geliştiği hastalarda kas hassasiyetindeki artıştan sonra ağrı eşliğinde düşüş görülmüştür⁶⁴. Perikraniyal hassasiyet akut baş ağrısı fazında şiddetlenir ve GTB ataklarının şiddeti ve sıklığıyla birlikte artar; bu durum, KGTB'li bireylerde, hassasiyetin EGTB'li bireylere göre daha şiddetli olduğu düşüncesini desteklemektedir^{61,63,65}. Buna karşın, diğer çalışmalarda EGTB veya KGTB'li hastaların baş ağrısız dönemlerinde sağlıklı bireylere göre daha fazla kas hassasiyeti ve sertlik yaşadığı belirlenmiştir^{66,67}. EGTB ve KGTB'li hastalarda, artan hassasiyetle birlikte perikraniyal kaslar "sertleşir"^{66,68}. Kas hassasiyetinin incelenmesinde güvenilir bir niceliksel ölçüm yöntemi olarak sertlik ölçer kullanılabilir. KGTB'li hastalarda, kas sertliği hem GTB'li günlerde hem de GTB'siz günlerde artış göstermiştir⁶⁶. KGTB'li hastalarda nitrik oksit sentazın (NOS) NG-monometil-L-arjinin hidroklorür (L-NMMA) ile inhibisyonunun ağrıyı ve kas sertliğini azalttığı belirlenmiştir^{69,70} ve bu bulgu, NO'nun GTB'de ağrı modülasyonundaki rolünü desteklemektedir.

İskelet kaslarındaki gergin bir bant (tonusu yüksek kas dokularından oluşan bir bant) ile ilişkilendirilen, kompresyonu lokal ve yansıyan ağrıya yol açan hiperirritabl noktalar olarak tanımlanan miyofasiyal tetik noktaları, GTB'nin patofizyolojisinde önemli olabilir. Baş, boyun ve omuz bölgelerindeki kaslardan yansıyan ağrı, GTB'nin ağrı paternini taklit edebilmektedir^{71,72}. Birçok çalışmada, EGTB veya KGTB'li hastaların miyofasiyal tetik noktalarının göreceli sıklığı kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur^{73,74}. Buna ek olarak, miyofasiyal tetik noktalarında artan nosisepsiyon, EGTB ve KGTB'li bireylerde santral nosiseptif yolların duyarlılaşmasına yol açabilmektedir^{75,76}. Ancak, miyofasiyal tetik

noktaları ile GTB ataklarının şiddeti ve sıklığı arasındaki bağlantıya ilişkin veriler tutarsız olmuştur⁷⁴. Ayrıca, miyofasiyal tetik noktalarının EGTB'nin KGTB'ye ilerleme sürecindeki rolünü değerlendiren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır⁷¹. Periferik mekanizmaların GTB patofizyolojisindeki rolünün araştırılmasında (kas hassasiyetinin ölçülmesinde elle palpasyon ve palpometre ile kas aktivitesinin ölçülmesinde yüzey ve iğne elektromiyografisi (EMG) gibi) farklı yöntemler kullanılmıştır ve bu farklılıklar, çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklara katkıda bulunmuş olabilir⁷⁷.

Miyofasiyal nosisepsiyona, kas gerilmesi veya kasılması, enflamasyon ve iskemi dâhil olmak üzere zararlı ve zararsız uyarımlarla aktif hale gelen ince miyelinli (Aδ) ve miyelinsiz (C) lifler aracılık eder⁶². Baş, omuz ve boyun kaslarının uzun süreyle kasılmasının, periferik nosiseptörlerin duyarlılaşmasıyla birlikte GTB'de ağrı başlangıcına katkıda bulunduğu düşünülmektedir⁷⁸. Buna karşın, ilginç bir bulgu olarak, birçok çalışmada EGTB'li hastaların çoğunda genel olarak EMG aktivitesi normal bulunmuş, KGTB'li hastalarda ise tetik noktaları gibi küçük alanlarda EMG aktivitelerinin arttığı görülmüştür^{62,79,80}.

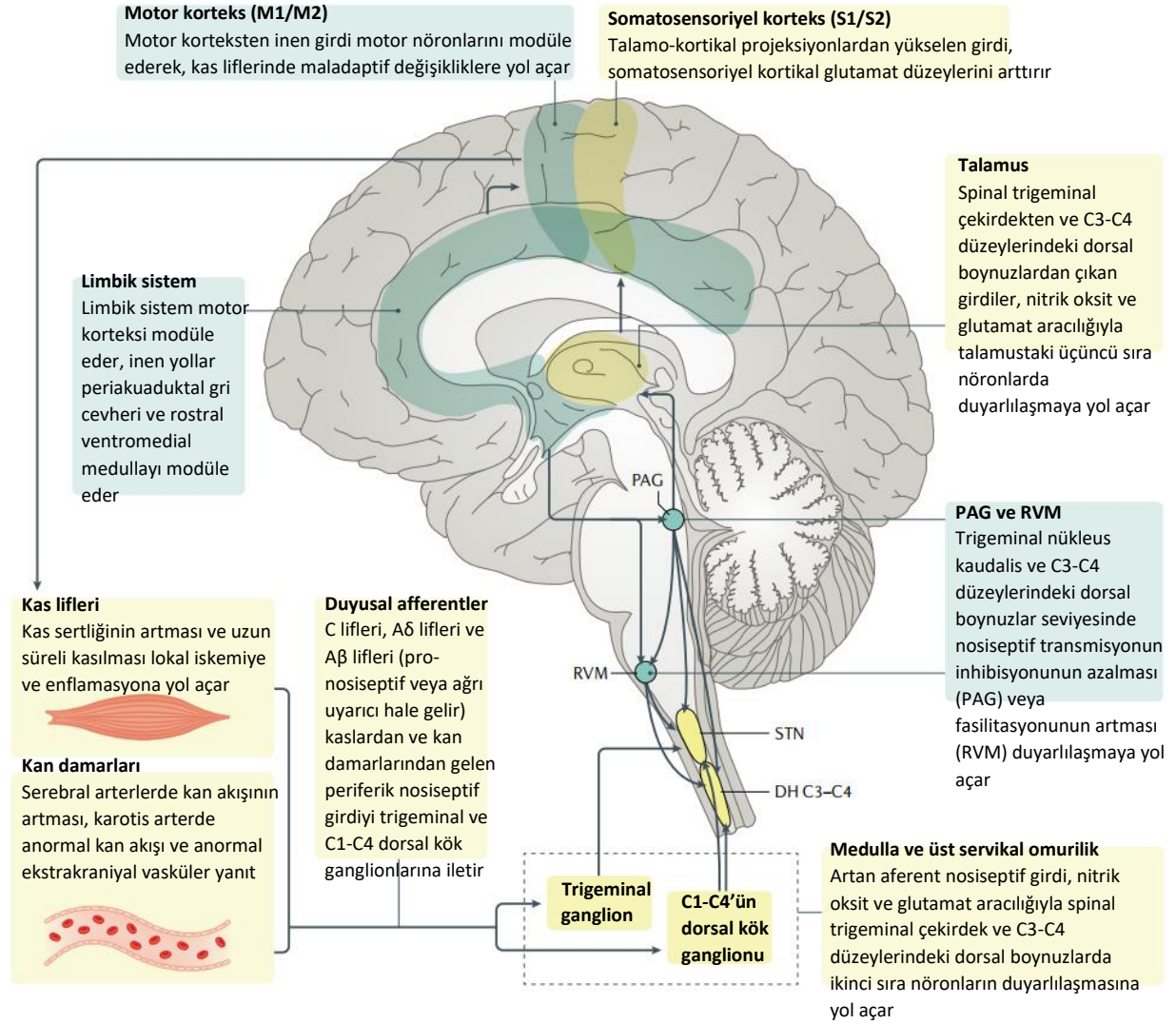
Stres kas kasılmasını arttırarak, katekolamin ve kortizol salınımına yol açarak, periferik duyarlılaşmaya neden olarak ve/veya santral ağrı işleme sürecini etkileyerek başağrısını fizyolojik olarak tetikleyebilmekte veya şiddetlendirebilmektedir⁸¹. Stresli bireylerde uzun süreli kortikosteroid salınımı doku hasarına, doku hasarı da ağrıya ve ağrı algısının artmasına yol açabilir^{82,83}. GTB açısından, stresin GTB'li hastalarda perikraniyal kas ağrısının kontrollere göre daha yüksek puanlarla değerlendirilmesini tetiklediği belirlenmiştir⁸⁴. Ancak, stres ile yüksek perikraniyal EMG aktivitesi arasında bir ilişki olduğunu destekleyen hiçbir kanıt yoktur ve bu faktörün GTB patofizyolojisindeki rolü henüz belirlenmiş değildir^{84,85}.

Kas nosiseptörleri çeşitli enflamatuvar araçlar (örn. serotonin, bradikinin, P maddesi ve kalsitonin genilişkili peptit (CGRP)) tarafından aktif hale getirilebilir, bu da periferik duyuşal aferentlerin aktivasyonuna ve duyarlılaşmasına yol açar⁸⁶. Sık EGTB'li hastalarda, intramusküler enflamatuvar madde infüzyonunun ardından kontrollere göre daha yüksek bir ağrı duyarlılığı oluşur⁷⁸; bu durum, miyofasiyal duyuşal aferentlerin santral duyarlılaşması (santral sinir sisteminde eksitabilitenin artması) ve periferik duyarlılaşması (periferik nosiseptörlerin eşiklerinin azalması ve cevaplılığının artması) ile ilişkili olabilir ve hassas kaslarda endojen enflamatuvar araçların salınımından kaynaklanması olasıdır⁸⁷. Kaslardaki hassas noktalar ile miyofasiyal tetik noktaları arasındaki ilişkinin ve bunların GTB patofizyolojisindeki rollerinin açıklığa kavuşturulması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır⁷⁸.

Bazı kanıtlar, GTB'de ve diğer miyofasiyal ağrı bozukluklarında miyofasiyal ağrı ile hassas alanlarda (büyük olasılıkla uzun süreli kas kasılmasından veya metabolizma, mikrodolaşım ve mitokondriyal fonksiyon değişikliklerinden kaynaklanan) lokal kas iskemisi arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir⁸⁹. Birkaç çalışmada, GTB'li hastaların kanında ve miyofasiyal tetik noktalarında IL-6, bradikinin ve serotonin gibi ağrıya ve enflamasyona yol açan maddelerin düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir⁹⁰. Buna karşın, bir çalışmada KGTB'li hastaların boyun kasının hassas noktalarında enflamatuvar araçların (örn. bradikinin, adenozin 5-trifosfat, glutamat ve prostaglandin E2) interstisyel düzeylerinin normal olduğunu belirlenmiş, bu nedenle GTB'li hastalarda bu noktalarda ısrarlı enflamasyon olmadığını öne sürülmüştür⁹¹. 133xenon temizleme tekniğinin kullanıldığı bir çalışmada⁹², KGTB'li hastalarda temporal kasın geniş alanlarında izometrik çalışma sırasında normal dinlenme kan akışı ve göreceli akış artışı belirlenmiştir⁹². Buna ek olarak, statik egzersiz sırasında KGTB hastalarının hassas noktalarında normal kas kan akışı ve laktat düzeylerinin belirlenmesi, kas iskemisinin GTB'nin başlangıcına katkıda bulunamayacağına işaret etmektedir⁹³.

Vasküler faktörler

GTB'de, serebral vasküler girdi migrene göre çok küçük bir öneme sahiptir⁹⁴. Serebral damarlardaki hemodinamik değişiklikler trigeminal nosiseptörleri aktif hale getirebilmekte ve başağrısına yol açabilmektedir⁹⁵. Bunu destekleyen bir bulgu olarak, EGTB'li hastaların anterior, orta ve posterior serebral arterlerinde kan akış hızı kontrollerle karşılaştırıldığında artarken, KGTB'li hastalarda baziler ve orta serebral arterlerin kan akış hızlarında değişiklikler görülmektedir⁹⁶⁻⁹⁸. Bu bulgular, CGRP ve NO'nun vazodilatör aktivitesiyle veya sempatik fonksiyonun bozulmasıyla açıklanabilir; ancak, KGTB'li hastalarda NO düzeylerinin arttığı belirlenmiş olsa da, CGRP'nin ve sempatik sistemin GTB'nin patofizyolojisindeki rolünü açıklığa kavuşturacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır⁹⁹. KGTB'li hastalarda nitrogliserinle ve başın aşağı eğilmesiyle olan başağrısı provokasyonu sırasında kraniyal hemodinamiler incelenmiş¹⁰⁰, her iki yolla provokasyon KGTB'li hastalarda başağrısı şiddetinin anlamlı ölçüde artmasına yol açmıştır, ancak kontrollerde bu artış görülmemiştir. Hem KGTB'li hastalar hem de kontrollerde, nitrogliserin uygulandıktan sonra karotis arter kan akışında benzer değişiklikler kaydedilmiş, ancak KGTB'li hastalarda başın öne eğilmesi sırasında kontrollere göre daha yüksek karotis arter kan akışı tespit edilmiştir; bunun nedeni büyük olasılıkla intrakraniyal venlerdeki gerilmedir¹⁰⁰. KGTB'li hastalarda egzersizle birlikte temporal arterlerin genişlemeye uğramadığına işaret eden bazı kanıtlar, GTB'de ekstrakraniyal vasküler yanıtın anormalleştiği düşüncesini desteklemektedir¹⁰¹.



Şek. 2 | Gerilim-tipi baş ağrısının kronikleşme süreci için önerilen mekanizmalar. Baş ve boyundaki miyofasiyal yapılardan ve daha düşük ölçüde olmak üzere vasküler yapılardan gelen anormal girdi, periferik nosiseptörlerin duyarlılaşmasına yol açar. Bu artan nosiseptif girdi ise, spinal trigeminal çekirdekte ve C1 ile C4 düzeyleri arasında omuriliğin dorsal boynuzlarında ikinci sıra nöronların duyarlılaşmasına yol açar. Normal şartlarda yalnızca zararsız uyarılara yanıt veren Aβ lifleri pro-nosiseptif veya ağrı uyarıcı hale gelir. İnen modüle edici ağrı yollarındaki fonksiyon bozukluğu, nosiseptif iletimin inhibisyonunun azalması ve fasilitasyonunun artmasıyla sonuçlanır. Bu da talamusa daha fazla nosiseptif girdi ulaşmasına ve üçüncü sıra nöronların duyarlılaşarak, kortekse impulslar göndermesine neden olur. Sonuç olarak, ağrı algısı artar ve gerilim-tipi baş ağrısı kronikleşir. DH, dorsal boynuz M1; primer motor korteks; M2, suplementar motor alan; PAG, periaquaduktal gri cevher; RVM, rostral ventromedial medulla; S1, primer somatosensöriyel alan; S2, sekonder somatosensöriyel alan; STN, spinal trigeminal çekirdek (pars caudalis, pars interpolaris ve pars oralis'ten oluşur; pars caudalis C2'den obekse kadar uzanır).

Santral faktörler

EGTB'nin KGTB'ye dönüşümü hala tam olarak anlaşılmış değildir. GTB'nin kronikleşme mekanizmasında, omuriliğin dorsal boynuzunda veya spinal trigeminal çekirdekte ikinci sıra nöronların duyarlılaşması, supraspinal nöronların duyarlılaşması ve talamus, limbik sistem, motor korteks ve somatosensoryel korteks gibi supraspinal yapılardan gelen antinoseptif veya modüle edici aktivitenin azalması söz konusu olabilir (Şek.2).

Santral duyarlılaşma. Erken birkaç çalışmada, EGTB hastalarında normal basınç ağrısı tespit eşikleri gözlemlenmiştir^{61,102-104}; ancak bu çalışmalar, ICHD-2'de (Ref.105) seyrek ve sık GTB arasında ayırım yapılmadan önce gerçekleştirilmiştir ve veriler bu ayırımın yapılmamasıyla açıklanabilir. Aslına bakılırsa, seyrek EGTB sık EGTB'den ayrıldığında, sık EGTB'si olan hastalarda sefalik bölgede anormal veya düşük ağrı tespit eşikleri bulunmuş, ancak aynı bulgu seyrek EGTB'si olan hastalarda görülmemiştir^{61,106,107}. Buna ek olarak, KGTB'li hastalar kontrollere kıyasla sefalik ve ekstrasefalik bölgelerde daha düşük ağrı tespit eşikleri ve basınca, elektriksel ve termal uyarılara karşı daha düşük tolerans eşikleri sergilemiştir^{77,102,103,108-111}. KGTB'li hastalarda, ağrı duyarlılığındaki değişiklikler eşik üstü uyarılar kullanıldığında daha belirgin olmuştur; bu bulgu, klinik açıdan eşik ölçümlerinden daha anlamlı olabilir^{112,113}.

KGTB'li hastalarda tekrarlayıcı ağrılı uyarılarla yürütülen zamansal birikim çalışmaları tutarsız sonuçlar vermiştir; bunun nedeni büyük olasılıkla farklı uyarım türlerinin (elektriksel ve mekanik uyarım) kullanılmış olmasıdır. Kontrollerle karşılaştırıldığında, KGTB'li hastalarda tekrarlayıcı basınç uyarıları karşısında daha yüksek ağrı dereceleri görülmüş ve elektriksel uyarılarda anlamlı olmayan zamansal birikim değişiklikleri gözlemlenmiştir^{112,114}. Sinir liflerini doğrudan uyarım elektriksel uyarıların aksine, basınçla ağrı uyarımı hem nosiseptörleri hem de santral mekanizmaları harekete geçirir. Dolayısıyla, KGTB'li hastalarda görülen anormal zamansal birikim, hem periferik hem de santral mekanizmalarda değişen bir yanıt kaynaklı olabilir.

Ağrı algısı çalışmaları, sık EGTB veya KGTB'si olan hastalarda hiperaleji (ağrılı uyarılara karşı artan hassasiyet) ve allodini (normalde ağrılı olmayan uyarıların neden olduğu ağrı) varlığını genel olarak desteklemektedir^{48,62,75,102,106,110,112}. Bu hastalarda ağrıya aşırı duyarlılığın spesifik olmaması ve yaygın görülmesi, süreçte santral ağrı işleme bölgelerinin duyarlılaşmasının da rol alabildiğini düşündürmektedir^{62,108,115}.

Birçok çalışmada santral ağrı duyarlılaşması ile daha sık GTB atakları arasında bir ilişki tespit edilmiş ve bu tespit, santral duyarlılaşmanın GTB'nin kronikleşmesindeki rolünü desteklemiştir^{77,116}. Buna ek olarak, nüfusa dayalı bir boylamsal çalışmada, EGTB'li hastalarda başlangıçta normal ağrı eşiklerinin olduğu, ancak 12 yıl sonra KGTB gelişen hastalarda eşiklerin gerilediği belirlenmiştir⁶⁴. GTB'li hastalarda artan kas hassasiyeti hem supraspinal hem de spinal nosiseptif yolların duyarlılaşması ile açıklanabilir. KGTB'li hastalarda hassas kaslara uygulanan mekanik basınca verilen ağrı yanıtı kontrollerdekinden nicel ve nitel olarak farklıdır^{106,113}. Palpasyon basıncı, KGTB'li hastalarda kontrollere kıyasla daha güçlü bir ağrı yanıtına yol açmıştır; bu bulgu daha dik olan uyarım-yanıt fonksiyonunda izlenebilir¹¹³. Bu bulguların, omuriliğin dorsal boynuzundaki ve trigeminal çekirdekteki santral duyarlılaşma ile açıklandığı görülmektedir^{108,113}. KGTB'li hastalarda kortikal ağrı hipersensitivitesi ile miyofasyal hassasiyet arasında orta düzeyde bir korelasyon bulunmuştur¹¹⁷.

NO, omuriliğin ağrı yollarında ve omurilik seviyesindeki santral duyarlılaşmada bir rol oynuyor olabilir¹¹⁸. KGTB'de NO'nun rolü araştırılmıştır. KGTB'li hastalarda trombositlerdeki NOS aktivitesinin arttığı belirlenmiş, bu bulgu spinal dorsal boynuz, trigeminal çekirdek ve supraspinal yapılardaki nöronlarda NOS aktivitesinin artacak şekilde regüle edildiğine işaret etmektedir⁹⁹. Bir NO donörü olan gliseril trinitratın

(GTN) kullanıldığı bir provokasyon çalışmasında, KGTB'li hastalarda ani bir başağrısı ve GTB'ye benzeyen gecikmiş bir başağrısı görülürken, kontrollerde sadece ani hafif başağrıları gelişmiştir¹¹⁹. Bu bifazik yanıt, migrenli hastalarda ve migren benzeri atakların indüklendiği hastalarda benzer şekilde meydana gelmiştir. Bu bulgular NO ile ilişkili santral duyarlılaşmanın primer başağrısı bozukluklarının önemli bir ortak paydası olduğunu düşündürebilir¹¹⁸.

Nöroeksitatör bir amino asit olan glutamat, migren üzerine yapılan birkaç çalışmada araştırılmış, ancak KGTB hastaları özelinde sadece iki çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen veriler çelişkilidir: bir çalışmada normal plazma glutamat seviyeleri, bir diğesinde ise daha yüksek trombosit glutamat seviyeleri tespit edilmiştir^{99,120}.

Komorbid bozukluklar, GTB'li bireylerde ağrı duyarlılığını değiştirebilir. GTB ve migrenin birlikte görüldüğü hastalarda, sırt ağrısının varlığı, başağrısı olmayan bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek santral duyarlılık ve kas hassasiyeti ile ilişkilendirilmiştir⁴⁸. GTB'li hastalarda santral duyarlılaşmanın sırt ağrısının başlamasını kolaylaştırıp kolaylaştırmadığı, bunun tersinin mi geçerli olduğu yoksa bunun komorbiditenin mi bir sonucu olduğu belirsizdir⁴⁸. Fibromiyalji de GTB'nin önemli bir komorbiditesidir ve prevalansı, KGTB'li hastalarda EGTB'li hastalara kıyasla iki kat daha yüksektir; bu bulgu, iki bozukluk arasında santral duyarlılaşma gibi ortak bir mekanizmanın var olduğuna işaret etmektedir¹²¹. Buna ek olarak, GTB'li hastalarda temporomandibular bozukluk semptomlarının prevalansının artması, GTB ile ilişkili ağrı algısının arttığını da akla getirirse de, iki rahatsızlığı birbirine bağlayan mekanizmanın GTB'den kaynaklanan santral duyarlılaşma mı yoksa temporomandibular bozukluktan kaynaklanan periferik duyarlılaşma mı olduğu açık değildir¹²².

Kişilik özellikleri ve psikolojik komorbiditeler, hastaların ağrıya karşı hassasiyetini ve ağrıyla başa çıkma stratejilerini etkileyebilir. Örneğin, yüksek düzeyde depresyon ve nevroz, GTB'li ve migrenli bireylerde sefalik ve ekstrasfalik bölgelerde ağrı duyarlılığının artması ile ilişkilendirilmiştir; bu da ağrı algısının ve modülasyonunun ağrıya yönelik olumsuz değerlendirmelerden etkilenebileceğini düşündürmektedir³⁸. GTB'li hastalarda uyku bozuklukları yaygındır. Bu ilişki, iki hastalığın patofizyolojisinde de hipotalamus ve beyin sapı da dâhil olmak üzere ortak nörotransmitterlerin ve beyin ağlarının rol almasıyla açıklanabilir¹²³. KGTB'li bireylerde ağrı eşiklerinin daha düşük olmasında görüldüğü gibi, yetersiz uyku santral duyarlılaşmaya yol açabilir^{124,125}.

Nörogörüntüleme çalışmalarında, GTB'li hastalarda ağrı işlemeyle ilgili kortikal bölgelerde fonksiyonel¹²⁶ ve yapısal^{127,128} değişiklikler tespit edilmiştir. Örneğin, KGTB'li ve kronik migrenli hastalarda, insula ve anterior singulat korteks gibi limbik sistem alanlarında epizodik GTB'li hastalara ve epizodik migrenli hastalara göre daha düşük bir gri madde hacmi bulunmuştur¹²⁸. Buna ek olarak, EGTB ve KGTB'li hastalarda limbik alanlardaki gri cevher hacminin azalması ile hastalık süresinin uzaması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca, EGTB'li hastalarda insula, singulat ve somatosensoriyel kortekste yapısal beyin değişiklikleri ağrılı ve ağrısız fazlar arasında dinamik olarak farklılık gösterir^{127,129}. Bu nedenle, yukarıda belirtilen görüntüleme bulguları, sık periferik nosiseptif girdilerin ve santral duyarlılaşmanın bir sonucu olabilir.

KGTB ile ilgili bazı santral mekanizmalar, kronik migrendeki mekanizmalara benzerdir (artan ağrı algısı, NO ile ilgili mekanizmalar, komorbiditeler ve beyinde yapısal ve fonksiyonel anormallikler gibi). Kronik migren ve KGTB'nin iki farklı bozukluk mu, yoksa iki primer başağrısının bütünleştiği tek bir proses mi olduğu tartışılmaktadır. İki bozukluk arasındaki ortak patofizyolojik mekanizmalar göz önüne alındığında, santral duyarlılaşmanın iki bozukluğun da kronikleşmesinde anahtar bir faktör olduğundan şüphelenilebilirken,

migren ve GTB arasında klinik fenotiplerde görülen farklılık, bunların iki ayrı antite olduğunu düşündürmektedir.

Inen ağrı modülasyonunda fonksiyon bozukluğu. Inen ağrı modülatör sisteminin yetersizliği, KGTB'de artan ağrı duyarlılığına ve santral duyarlılaşmaya katkıda bulunuyor olabilir. GTB'li hastalarda inhibitör beyin sapı nöronlarının aktivitesini araştıran nörofizyolojik çalışmalar, GTB'li hastalarda inhibitör beyin sapı nöronlarının aktivitesinin incelendiği nörofizyolojik çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir; bu tutarsızlık farklı kayıt sistemlerinin kullanılması gibi metodolojik sorunlardan kaynaklanıyor olabilir^{117,130}. Buna karşın, vücudun mekânsal olarak uzak bölgelerine uygulanan nosiseptif stimülasyon ile spinal ve trigeminal nöronların inhibisyonunu içeren diffüz zararlı inhibitör denetimlerinin (DNIC'ler) fonksiyon bozukluğu birçok çalışmada öne çıkmıştır⁷⁷. Bu fenomen genellikle supraspinal inen projeksiyonlarla regüle edilir. Kontrollerle karşılaştırıldığında, KGTB'li hastalarda nosiseptif fleksiyon refleksinin fasilitasyonu görülmüştür; bu, supraspinal inen projeksiyonlar ve DNIC'ler tarafından baskılanabilen bir polisinyaptik spinal geri çekme refleksidir¹³¹. KGTB hastalarında tekrarlayıcı nosiseptif girdilerin inhibisyonunda bozukluk da tespit edilmiştir^{117,132}. Stresin zamansal birikim veya DNIC'ler üzerindeki olası etkisi konusunda negatif bulgular elde edilmiştir¹⁴. Buna karşılık, daha yüksek düzeyde fiziksel aktivitenin, daha az ağrı fasilitasyonu ve daha fazla ağrı inhibisyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹³³.

Serotonin. Monoamin serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT), GTB bağlamında erken dönemde yapılan birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda heterojen yöntemler kullanılmış ve çelişkili sonuçlar bulunmuştur, ancak kontrollere kıyasla EGTB'li hastalarda trombosit ve plazma serotonin düzeylerinin arttığı ve trombosit serotonin alımının azaldığı yaygın olarak kabul edilmektedir^{134,135}. Buna karşılık, KGTB'li hastalarda trombosit ve plazma serotonin seviyelerinin normal veya daha düşük olduğu belirlenmiş ve trombosit serotonin alımını da kontrollerle karşılaştırıldığında normal bulunmuştur^{136,137}. Ayrıca, 5-HTTLPR polimorfizmi KGTB riski ile ilişkili olabilir⁵⁴. Artan serotonin düzeyleri ve azalan serotonin alımını ağrıya karşı fizyolojik bir antinosiseptif reaksiyon olarak değerlendirildiğinde, bu bulgular KGTB'li hastaların periferik nosiseptif girdilere yanıt olarak plazma serotoninini artırma yetisinde bir eksiklik olduğunu ve bunun da ağrı işleme veya modülasyon süreçlerinde fonksiyon bozukluğuna yatkınlık oluşturabileceğini düşündürülebilir¹⁰⁸. Serotonin, noradrenalin ve adenosin gibi diğer nörotransmitterlerle birlikte santral antinosiseptif mekanizmalar üzerinde etki eder¹³⁸; bu durum, selektif bir serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) (sitalopram) ile sağlanan daha güçlü serotonin geri alımının, neden non-selektif etkenlere (amitriptilin) göre daha iyi bir tedavi sonucu sağlamadığını açıklayabilir^{139,140}.

Endojen opioidler. Endojen opioidler, nosiseptif bilginin modülasyonunda önemli bir rol oynar¹⁴¹. Opioid reseptörleri, santral veya periferik nosiseptif aferent liflerde ve rostral ventral medulladaki periakuaduktal gri, nükleus rafe magnus ve dorsal rafe gibi inen ağrı modülasyonunda görev alan bölgelerde bulunur¹⁴¹. Çalışmaların sayısı azdır, yine de GTB'de endojen opioid sisteminin bozulduğuna dair ikna edici bir kanıt bulunmamaktadır. İki çalışmada, EGTB veya KGTB'li hastalarda periferik kan ve beyin omurilik sıvısında (BOS) normal β -endorfin seviyeleri bulunmuştur^{142,143}. EGTB'de, azalan β -endorfin düzeyleri gözlemlenmiş ve bu düzeyler ile basınç ağrı eşiği arasında bir korelasyon belirlenmiştir¹⁴⁴. Buna ek olarak, KGTB'li hastalarda plazma ve BOS met-enkefalin düzeyleri yükselir^{145,146}; kontrollere kıyasla KGTB'li hastalarda BOS dinorfin düzeylerinde de küçük ama anlamlı bir düşüş gerçekleşir¹⁴⁷.

Nöropeptitler

CGRP, trigeminal nosiseptif sinyalin önemli nörotransmitterlerinden biridir¹⁴⁸. Migrende, migren atakları sırasında ve dışında plazma CGRP seviyelerinde artışların tespit edilmesiyle birlikte, CGRP'yi hedef alan

modern tedaviler başarıya ulaşmıştır^{149,150}. Bununla birlikte, GTB'yle ilgili olarak, çalışmalarda EGTB ve KGTB'li hastalarda kraniyal ve periferik kanda ve BOS'ta sürekli olarak normal CGRP konsantrasyonları bulunmuştur; bu konsantrasyonlar spontan veya indüklenmiş ataklar sırasında da artmamıştır^{151,153}. CGRP'nin in vitro ölçümünün yarattığı metodolojik sorunlar nedeniyle, CGRP'nin GTB'nin patofizyolojisinde yer almadığını kesin olarak söylemek zordur.

CGRP'ye ek olarak, P maddesini, nöropeptit Y'yi (NPY) ve vazoaaktif intestinal peptidi (VIP) içeren sinir lifleri ekstrakraniyal kutanöz, musküler ve perivasküler dokularda bulunur; bu durum, peptitlerin GTB dâhil olmak üzere başağrılarının patofizyolojisinde potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir¹⁵⁴. Bununla birlikte, KGTB'li hastaların kraniyal ve periferik kanlarında, P maddesi, NPY ve VIP plazma düzeyleri başağrısı statüsünden bağımsız olarak normal bulunmuştur¹⁵⁵. EGTB'li bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, EGTB'li hastalardan alınan trombositlerde P maddesinin kontrollere kıyasla daha düşük olduğu ve P maddesi düzeyleri ile basınç ağrı eşiği arasında negatif bir korelasyonun olduğu belirlenmiştir¹⁴⁴. EGTB'li hastalarda ataklar sırasında ve ataklar arasında normal plazma NPY seviyeleri kaydedilmiştir¹⁵⁶. Bu çalışma sonuçları yorumlanırken analiz metodolojisinin dikkate alınması gerekmektedir.

Tanı, tarama ve önleme

Klinik tablo

Epizodik gerilim-tipi başağrısı. Migrenle (bulantı, fotofobi ve fonofobi gibi) veya trigeminal otonomik sefaljilerle (lakrimasyon ve konjonktival enjeksiyon (konjonktival kan damarlarının genişlemesi) gibi) ilişkili özelliklerden yoksun olduğu için, GTB bazen “özelliksiz bir başağrısı” olarak tanımlanır⁵. Genel popülasyondaki yaygınlığına rağmen, EGTB'li bireylerin çoğu nadiren tıbbi bakıma başvurur; bu durum da EGTB'nin klinik özellikleriyle ilgili literatürün dar kalmasına yol açmıştır^{157,158}. Mevcut verilerin çoğu Danimarka'da yürütülmüş olan nüfusa dayalı bir kohorttan alınmıştır¹³. Bu verilere göre, EGTB vakaların %90'ında bilateral yerleşimlidir, vakaların %78'inde baskılayıcı veya sıkıştırıcı niteliktedir, vakaların %99'unda hafif veya orta şiddette seyrederek ve vakaların %74'ünde rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenmez¹³. Aynı kohorttan alınan başka bir raporda, sık EGTB'si olan kişilerde başağrısı ataklarının, vakaların %83'ünde 30 dakika ile 24 saat arasında sürdüğü belirlenmiştir²⁹.

İlaç aşırı kullanımı başağrısı

Önceden gerilim-tipi başağrısı veya migren gibi bir başağrısı bozukluğu olan bireylerde, analjeziklerin veya migrene özgü akut ilaçların aşırı kullanımına (ilaca bağlı olarak ayda ≥ 10 veya ≥ 15 gün) bağlı olduğu belirlenen, ayda ≥ 15 gün ortaya çıkan başağrısı ile karakterize sekonder başağrısı.

Kronik gerilim-tipi başağrısı. Ağrının şiddeti başağrısı sıklığıyla birlikte arttığından, GTB genellikle “kademeli” olarak nitelendirilir¹⁵⁸. KGTB'de başağrıları EGTB'ye göre daha sık ve daha şiddetlidir ve hastanın ağrıdan dolayı tıbbi bakıma başvurma olasılığı daha yüksektir^{19,32}. KGTB tipik olarak EGTB'li bireylerde aşamalar halinde gelişir⁴. KGTB'nin klinik özellikleri sadece birkaç çalışmada incelenmiştir^{13,19}, ancak bu özellikler artan ağrı yoğunluğu dışında EGTB'li bireylerde bildirilenlere benzerdir¹³. KGTB'li bireylerden oluşan nüfusa dayalı bir örneklemde, ağrı vakaların %88'inde bilateral yerleşimlidir, vakaların %83'ünde baskılayıcı veya sıkıştırıcı niteliktedir, vakaların %96'sında hafif veya orta şiddettedir ve vakaların %71'inde rutin fiziksel aktiviteyle şiddetlenmez¹³. Ayrıca, KGTB'li bireylerin %58'i eşlik eden semptomlar olarak bulantı, fotofobi veya fonofobi bildirmemiştir¹³. Perikraniyal hassasiyet, KGTB'de en sık görülen anormal bulgudur ve KGTB'li hastalarda, EGTB veya migren hastalarına veya başağrısı olmayan sağlıklı gönüllülere göre daha sık görülür^{61,159}.

Tanı tetkikleri

GTB tanısı, başağrısı öyküsüne ve GTB'yi taklit edebilen diğer bozuklukların elenmesine dayanarak koyulur. Tanı kriterleri ICHD-3'te sunulmaktadır (Ref.4) (Kutu 1).

Hafif veya orta şiddette tekrarlayıcı başağrısı şikâyeti olan her bireyde GTB'den şüphelenilmelidir. Başağrısı bilateral yerleşimli ve sıkıştırıcı veya baskılayıcı nitelikte olan hastalarda bu tanı daha olasıdır. GTB'nin tipik tanımlarından biri, başın etrafında sıkılaştıran bir lastik bant hissi olarak belirtilir. Tanı koymak için uygun klinik değerlendirmenin yapılması gerekir ve tıbbi öykü gözden geçirilirken, başağrısının başlangıcı, süresi ve sıklığı, ayrıca ağrı özellikleri, eşlik eden semptomlar ve ağırlaştırıcı ve hafifletici faktörler hesaba katılmalıdır^{157,158}. Eşlik eden semptomların değerlendirilmesine, daha çok GTB'yi en yaygın ve önemli ayırıcı tanısı olan migrenden ayırt etmek için başvurulur¹⁶⁰.

Tanı amaçlı başağrısı günlükleri, GTB için mevcut en iyi değerlendirme aracıdır ve tanıyı desteklemek ve klinik karar verme sürecini yönlendirmek için kullanılabilir. Hastalar, başağrısı günlüklerinden yararlanarak klinik başağrısı özelliklerini (sıklık ve karakteristik özellikler gibi) ve eşlik eden semptomları bildirebilir. Başağrısı günlüklerinin birçok farklı faydası vardır; bu faydalardan biri, tek başına klinik değerlendirmeye göre EGTB'nin KGTB'den daha iyi ayırt edilmesini sağlamasıdır. Aslına bakılırsa, hastaların ilk klinik değerlendirmede bildirdiği başağrısı sıklıkları, prospektif günlük kayıtlarıyla toplanan verilerdeki sıklıklara göre daha yüksek olabilmektedir¹⁶¹. Buna ek olarak, tanı amaçlı başağrısı günlükleri, KGTB'nin diğer başağrısı bozukluklarından, özellikle migren ve ilaç aşırı kullanımı başağrısından (İAKB) ayırt edilmesine yardımcı olabilmektedir¹⁶².

GTB şüphesi olan tüm hastalarda fizik muayene yapılır ve bu muayenede, fundoskopik, genel ve nörolojik muayene (ruhsal durum, kraniyal sinir, motor ve duyu fonksiyon, denge ve koordinasyon, refleksler ve yürüme değerlendirmesi) gerçekleştirilir. Burada, elle palpasyonla değerlendirilen olası perikraniyal hassasiyet dışında genellikle normal bulgular elde edilir^{61,157,158}. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonun bir işareti olabilen papill ödemi veya intrakraniyal basıncın artmasına yol açan diğer bozuklukları elemek amacıyla fundoskopik muayene yapılır.

İlk klinik değerlendirmede, ayrıntılı tıbbi öykü alınarak ve fiziksel muayene yapılarak komorbid bozuklukların da değerlendirilmesi gerekir. Bu değerlendirmeyle birlikte, daha iyi uygulamaların sunulması ve klinik yönetim yaklaşımlarının bireyselleştirilmesi için gereken bilgiler sağlanabilecektir.

Kutu 2 | İkincil başağrısı bozuklukları: kırmızı bayraklar

Intrakraniyal yer kaplayıcı lezyon

Kırmızı bayraklar:

- progresif olarak kötüleşen başağrısı
- hapşırma, öksürme veya egzersiz ile ortaya çıkan başağrısı

Subdural hematom

Kırmızı bayraklar:

- kafa travması

Sekonder başağrısı

Kırmızı bayraklar:

- kilo kaybıyla ve/veya hafıza ya da kişilik değişikliğiyle ilişkili başağrısı
- başağrısının >50 yaşında başlaması
- fokal nörolojik semptomlar
- kilo kaybı

- hafıza bozukluğu ve/veya değişen bilinç durumu veya kişilik

Menenjit

Kırmızı bayraklar:

- açıklanamayan ateş
- ense sertliği

Intrakraniyal hipertansiyon veya hipotansiyon

Kırmızı bayraklar:

- başağrısının intrakraniyal basıncı arttıran postür veya manevralarla şiddetlenmesi

Subaraknoid kanama

Kırmızı bayraklar:

- ense sertliği

Ayırıcı tanı

Birçok farklı başağrısı bozukluğu GTB'nin klinik özelliklerini taklit edebilir¹⁶⁰; bu bozuklukların dikkatli bir şekilde elenmesi için, tıbbi öykü kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmeli ve uygun bir fizik muayene yapılmalıdır. Dolayısıyla, bir hastada sekonder başağrısı nedenlerini düşündüren kırmızı bayraklar varsa daha ileri tanı testlerinin yapılması gerekebilir^{163,164} (Kutu 2). Bu ileri testler nörogörüntüleme, kan testi, lomber ponksiyon ve polisomnografiyi içerebilir. GTB'li tüm hastaların sistematik olarak test edilmesinden (örneğin, nörogörüntüleme) kaçınılmalıdır ve bu yaklaşımın, uzun vadede yaşam kalitesini iyileştirdiği veya sağlık sorunlarını azalttığı görülmemektedir¹⁶⁵.

Migren, GTB için en yaygın ve önemli ayırıcı tanıdır^{30,160,166}. Klinisyenlerin GTB ve migreni bir arada değerlendirmesi ender değildir, çünkü migrenli bireylerde GTB genel migrensiz popülasyondakine benzer bir prevalansta görülmektedir¹⁶⁷. Aslına bakılırsa, nüfusa dayalı bir çalışmada migrenli bireylerde 1 yıllık sık EGTB prevalansı %56 olarak belirlenmiştir¹⁶⁸. Migren ve KGTB'yi birbirinden ayırt etmek zordur, çünkü en az orta şiddette başağrısı ataklarıyla ortaya çıkar¹⁹ ve bu ataklar, migrenli bireylerde görülenlere benzer niteliktedir¹⁹. Aşırı analjezik kullananlarda da migren KGTB ile birlikte görülebilir. ICHD-3 (Ref.4) ile kronik migren için belirtilen tanı kriterlerini karşılayan bireylerde sekonder GTB tanısının elenmesi özellikle önemlidir. Gerçekten de, kronik migrenli bireylerin, en azından bazı başağrısı günlerinde GTB'nin tanı kriterlerini karşılayan klinik özellikler sergilemesi oldukça yaygındır.

GTB, migren ve diğer başağrısı bozukluklarının birbirinden ayırt edilmesini sağlayacak herhangi bir biyomarker bulunmamaktadır; dolayısıyla, klinisyenler klinik özelliklerin prospektif olarak kaydedildiği tanı amaçlı başağrısı günlüklerini faydalı bulabilir.

Klinisyenler KGTB'li bireylerde İAKB'yi de ek bir tanı olarak düşünmelidir. KGTB için başka bir ayırıcı tanı da, yeni günlük ısrarlı başağrısıdır (YGIB)⁴. YGIB, genel popülasyonda nadir görülen bir başağrısı bozukluğudur ve tahmini prevalansı %0,03–0,1 aralığındadır⁷⁰. YGIB'nin başağrısı merkezi hastalarının %11'inde ve KGB'li ergen hastaların %21'inde bildirildiğini burada belirtmek gerekir¹⁷².

Beyin tümörleri sıklıkla migrenden çok GTB özelliklerini sergileyen başağrısı ile kendini gösterir¹⁷³. GTB'nin diğer ayırıcı tanıları, travmatik beyin yaralanmasına, idiopatik intrakraniyal hipertansiyona, düşük BOS basıncına, uyku apnesi ve tekrarlayıcı rinosinüzite bağlı başağrıları gibi bir dizi sekonder başağrısı

bozukluğunu içerir¹⁶⁰. Bu bozukluklar GTB'yi düşündüren özellikler sergileyebildiği için, tıbbi öykü ve/veya fiziksel muayene sonucunda kırmızı bayraklar ortaya çıkarsa klinisyenler GTB'den şüpheli olmalıdır (Kutu 2). Bu gibi durumlarda, altta yatan nedenleri doğrulamak veya elemek için genellikle nörogörüntüleme önerilir.

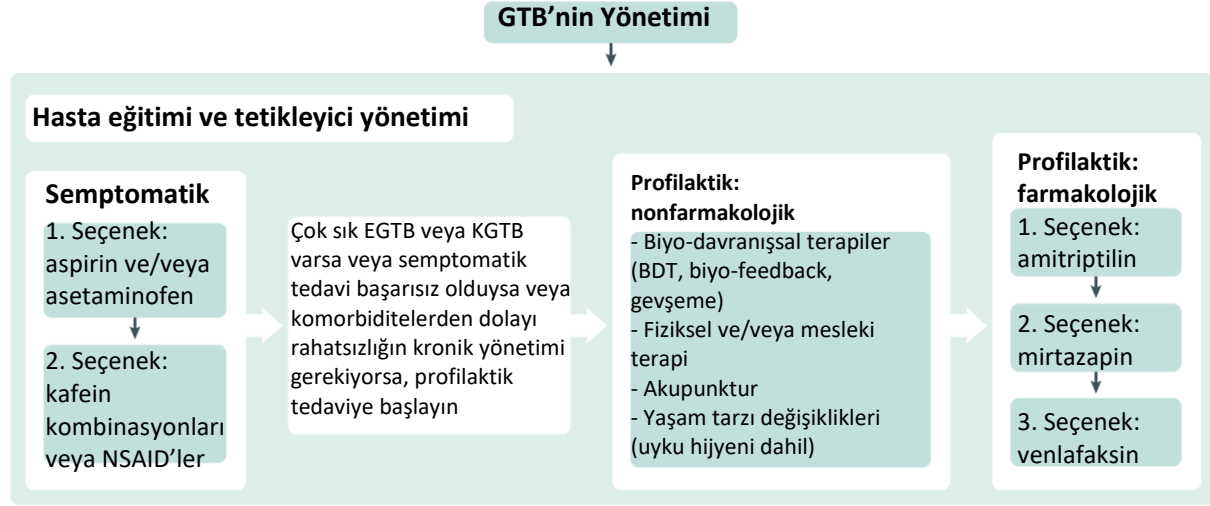
Yeni günlük ısrarlı başağrısı

>3 ay boyunca devam eden, net hatırlanan başlangıç anından sonraki 24 saat içerisinde kesintisiz ağrı ile karakterize primer başağrısı bozukluğu.

Yönetim

Multimodal tedavi, GTB'li her hasta için özel olarak düzenlenmelidir ve farmakoterapi, girişimsel tıp, davranışsal terapiler, fiziksel ve mesleki terapiler, egzersiz, sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıkları ve stres yönetimi yardımıyla yürütülebilir(Şek. 3). Seyrek GTB, öncelikle akut farmakolojik tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile yönetilebilir, ancak sık görülen EGTB veya KGTB için, önleyici farmakoterapiye ve/veya davranışsal müdahalelere başvurulması gerekebilir.

Farmakoterapi, GTB'nin klinik yönetiminin temel dayanaklarından biridir. Hastaların GTB tetikleyicileri, doğal öykü ve tedavi seçenekleri ve hedefleri hakkında eğitilmesi çok önemlidir. İlgili kararlar alınırken, hastaların tercihlerinin ve komorbiditelerinin dikkate alınması gerekir. GTB'nin kanıt temeli migrene göre daha az gelişmiş olduğundan, GTB'ye yönelik tedavi seçimlerinde klinik deneyim daha büyük bir rol oynar. Bu bağlamda, karar alınırken komorbiditeler de dikkate alınmalıdır. Ayrıca, hastalar eğitilmeli ve böylece, tıbbi müdahalelerin amacının GTB'yi tedavi etmek değil, hastaların rahatsızlığı yönetmelerine yardımcı olmak olduğunu anlamaları sağlanmalıdır. Hem tedavinin hedefleri hem de tedaviye yaklaşım konusunda hasta ile uyum sağlanması alınan sonuçları iyileştirir¹⁷⁴. Ayrıca, hastanın bireysel ihtiyaç ve tercihlerinin dikkate alınmaması, tedaviye uyumun azalmasına yol açar¹⁷⁵; bu nedenle, kararların ortaklaşa alınması olmazsa olmaz bir uygulamadır¹⁷⁶. Nosebo üretme potansiyeli olan davranışlar (önceki şiddetli subjektif olumsuz olaylarla ilgili sık yaşanan deneyimler veya daha önce tedavinin güvenlikle ilgili nedenlerle sık sık kesilmiş olması gibi) göz önünde bulundurularak, bunların sınırlandırılması için hastaya özel stratejiler kullanılmalıdır¹⁷⁷. Buna ek olarak, hastalara ilaç aşırı kullanımının başağrısını kötüleştirebildiği vurgulanmalı ve akut tedavilerin haftalık veya aylık kullanımındaki sınırlamalar konusunda açık ve net rehberlik sağlanmalıdır¹⁷⁸ (Kutu 3).



Şek. 3 | Gerilim-tipi baş ağrısının yönetimi. Gerilim-tipi baş ağrısının (GTB) yönetimi, hasta eğitimi ve bilinen baş ağrısı tetikleyicilerinin yönetimi ile başlar. Hafif ile orta şiddette baş ağrıları söz konusu olduğunda veya baş ağrıları fonksiyonu etkilediğinde semptomatik tedavi gereklidir. Nonfarmakolojik tedaviler, farmakolojik tedavilerle (semptomatik ve/veya profilaktik dâhil) eşzamanlı olarak veya tek başına kullanılabilir. Birden fazla nonfarmakolojik tedavinin bir arada değerlendirilebileceği unutulmamalıdır. Profilaktik tedavi gerektiğinde, hasta farmakolojik tedaviyi tercih etmiyorsa, tedaviye nonfarmakolojik müdahalelerle başlanması önerilir. 6 aylık başarılı yönetimden sonra (baş ağrısı sıklığında \geq 50 azalma olarak tanımlanır), GTB'nin nüks edip etmediğini veya kötüleşip kötüleşmediğini görmek için tedaviye ara verilebilir. BDT, bilişsel davranışçı terapi; KGTB, kronik GTB; EGTB, epizodik GTB.

Kutu 3 | Spesifik popülasyonlarda GTB yönetimi

Çocuklar ve ergenler

Gerilim-tipi baş ağrısının (GTB) akut tedavisinde yalnızca asetaminofen²⁶⁷ ve önleme için amitriptilin^{268,269} kullanımına işaret eden bazı kanıtlar olsa da, nonfarmakolojik ve multidisipliner müdahaleleri^{216,270-272} destekleyen daha güçlü kanıtlar vardır. Bu tedaviler ve müdahaleler tercih edilmeli veya gerektiğinde amitriptilinle birlikte kullanılmalıdır.

Yaşlı bireyler

İlk tercih edilen tedavi, erişilebildiği ve hastalar tarafından kabul edildiği sürece nonfarmakolojik müdahaledir (biyo-feedback veya gevşeme teknikleri gibi). Asetaminofen, akut tedavi için ilk tercih edilen ilaçtır (NSAID'lerden kaçınılmalıdır) ve GTB'nin önlenmesi için amitriptilin, ardından venlafaksin ve mirtazapin tercih edilmektedir. Olumsuz etki riski nedeniyle yakın takip yapılmalıdır^{181,199,273}. GTB özellikle demans açısından bir risk faktörü olabilir²⁷⁴.

Hamilelik ve emzirme

Farmakolojik tedavi önerilmeli ve gerektiğinde gecikme olmadan başlatılmalıdır²⁷⁵. Asetaminofen semptomatik tedavi için ilk tercih edilen ilaçtır ancak kafein veya NSAID'lerle kombinasyonundan kaçınılmalıdır²⁷⁵. GTB'nin önlenmesi için önce amitriptilin, ardından venlafaksin ve mirtazapin tercih edilir (gebelikle aynı FDA sınıfı - C sınıfı)²⁷⁵.

Akut tedavi

Basit analjezikler. GTB'nin semptomatik tedavisi için hem asetaminofen hem de aspirin araştırılmıştır^{179,180}(Tablo 1). Her iki tedavi de iyi bir güvenlik profiline sahiptir. Ciddi yan etkileri, asetaminofende karaciğer fonksiyon bozukluğunu, aspirinde ise kanamayı içerir. Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu Görev Gücü (EFNS-TF), GTB'nin akut tedavisi için A düzeyi tavsiyesi ile oral asetaminofen ve aspirin kullanımını önermektedir. Semptomatik ilaçların etkinliği, başağrısı parametrelerinde iyileşme (öykü, sıklık ve süre) ve duygusal yükte azalmayla ilişkilendirilmektedir¹⁸².

NSAID'ler arasında GTB'nin akut tedavisi için en yüksek etkinliğe sahip olan ilaçlar ibuprofen¹⁸³ ve ketoprofen¹⁸⁴. Diğer NSAID'lerden naproksen¹⁸⁵ ve diklofenak^{186,187} ile ilgili etkinlik kanıtları daha azdır, ancak bu ilaçlar pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 1). NSAID'ler, siklooksijenaz yolunu inhibe eder ve mide, karaciğer ve böbrekte olumsuz olaylara, kan basıncının yükselmesine ve kanama riskinin artmasına yol açabilir. EFNS-TF, GTB'nin akut tedavisi için A düzeyi tavsiye ile ibuprofen, ketoprofen, naproksen ve diklofenakın oral kullanımını tavsiye etmektedir¹⁸¹.

Kombine analjezikler. Plasebo kontrollü bir çalışmada kafein GTB tedavisi için tek başına etkili bulunmamış olsa da¹⁸⁸, kafeinin asetaminofen, aspirin veya ibuprofen ile kombinasyonunun GTB'nin akut tedavisinde analjeziklerin etkinliğini arttırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır¹⁸⁹. Aslına bakılırsa, dört çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde¹⁸⁹, aspirin, asetaminofen ve kafeinin sabit kombinasyonu tek başına parasetamol veya plasebo karşısında daha üstün bulunmuş, ayrıca neden olduğu olumsuz etkiler sınırlı kalmıştır. Bu kombinasyonların en yaygın yan etkileri huzursuzluk (katılımcıların %6,5'inde), bulantı (%4,3), karın ağrısı veya rahatsızlığı (%4,1) ve sersemlik hissi (%3,2) olmuştur^{190,191}. Ayrıca kafein kesildikten sonra ilaç aşırı kullanımı başağrısı oluşabilir¹⁹². Kafein, mide emilimini destekleyerek analjeziklerin antinosiseptif etkilerini artırabilir¹⁹⁰. EFNS-TF, GTB'nin akut tedavisi için kafein kombinasyonlarının oral yoldan kullanımını B düzeyi tavsiyesi ile önermektedir¹⁸¹. Etanol solüsyonu içinde nane yağının lokal olarak uygulanmasının da GTB'nin giderilmesine yardımcı olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır^{193,194}.

Kaçınılması gereken ilaçlar. İAKB riski ve yanlış kullanım potansiyeli nedeniyle opioidlerden kaçınmak gerekir^{169,195}. Triptanların, GTB'nin semptomatik tedavisinde etkili olduğu görülmemiştir ve başağrısı atakları migren özellikleri göstermediği sürece bu ilaçlardan kaçınılmalıdır¹⁸¹. Bir çalışmada, KGTB'de sumatriptan plaseboya kıyasla başağrısını yalnızca orta düzeyde kesebilmiştir, ancak bu çalışma yeterince güçlü olmayabilir¹⁹⁶. Semptomatik GTB tedavisi için, kas gevşeticiler düşük etkinlikleri nedeniyle önerilmez. Çocuklar, hamile veya emziren kadınlar ve yaşlı hastalar gibi bazı kişilerde, güvenlikle ilgili nedenlerden ötürü NSAID'lerin veya kafein ile aspirin veya asetaminofen kombinasyonlarının kullanımından kaçınılmalıdır (Kutu 3).

Önleyici tedavi

Önleyici tedavi yalnızca sık EGTB'li veya KGTB'li hastalar için önerilir. Seyrek GTB için, spesifik komorbiditeler (depresyon veya fibromiyalji gibi) olmadıkça önleyici tedavi gerekmez; ancak, semptomatik tedavinin başarısız olması veya GTB'nin gündelik fonksiyonu etkilemesi halinde önleyici tedaviye başvurulabilir.

GTB'nin profilaktik tedavisinin süresine karar vermek hala oldukça güçtür. Tüm çalışmalar 2-6 ay süreyle gerçekleştirilmiştir, oysaki birçok hasta için daha uzun tedavi gerekli olabilmektedir. Tedaviye ne kadar devam edileceğine karar verilirken, komorbidite, tedavi yanıtı, hasta özellikleri, geçmiş başağrısı öyküsü, hasta tercihleri ve yaşam tarzı seçimleri dikkate alınmalıdır. Tedaviye mükemmel yanıt alınan (örneğin bir ayda başağrısıyla geçirilen günlerin sayısında %50-75 azalma sağlanan) hastalarda, daha uzun tedavi

gerektirecek depresyon veya anksiyete gibi komorbiditeler olmadığı sürece yaygın bir yaklaşım olarak tedaviye 3 veya 6 ayın sonunda ara verilmekte ve başağrısının nüks edip etmeyeceği izlenmektedir.

Amitriptilin. Amitriptilinin (trisiklik antidepresan) GTB'nin önlenmesindeki etkinliğine ilişkin kanıtların düzeyi çok sayıda çalışmada orta ile yüksek arasındadır; bu düzey EFNS-TF'nin bu ilaç için verdiği A düzeyi derecelendirmesini desteklemektedir^{181,197}(Tablo 2). Amitriptilinin analjezik etkisi, örneğin noradrenalin geri alım inhibisyonu, *N*-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonizmi, muskarinik reseptörlerin ve iyon kanallarının blokajı veya serotoninergik ve noradrenergik inen ağrı inhibitör sisteminin modülasyonu ile ilişkilidir¹⁹⁸. Yaygın tolerabilite sorunları arasında uyukulu olma, kilo alımı, ağız kuruluğu, sersemlik, terleme, kabızlık ve iştah artışı sayılabilir. Amitriptilin, aynı kılavuza tabi olan yaşlı ve genç hastalarda GTB'nin önlenmesi için ilk tercih edilen ilaçtır, ancak kardiyak aritmileri olan kişiler hariç tutulabilir. Tüm yaşlı hastaların başlangıçta, her doz ayarlamasında ve yıllık muayenelerinde elektrokardiyografi ile takip edilmesi ve aynı zamanda potansiyel antikolinergik yan etkilerin izlenmesi gerekir¹⁹⁹. Buna ek olarak, amitriptilin bilişsel bozulmaya veya idrar retansiyonuna neden olabilir. Klinik temelli gözlemsel bir çalışmada, GTB için profilaktik amitriptilin kullanan hastalarda, tıbbi müdahale yapılmayanlara göre daha yüksek başağrısı sıklığı, daha yüksek başağrısı yükü, daha kötü uyku kalitesi ve daha şiddetli depresyonun görüldüğü, çünkü bu belirli özelliklere sahip hastaların tedaviden daha fazla fayda gördüğünü düşündüğü belirlenmiştir²⁰⁰. Karşılaştırıldığında, yaygın ağrı hiperaljezisi olan GTB'li hastalarda profilaktik amitriptilinin etkinliğinin daha düşük olduğu bildirilmiştir²⁰⁰.

Tablo 1 Randomize plasebo kontrollü denemelerde test edilen belirli akut GTB ilaçları					
Çalışma tipine göre ilaç	Alım yolu	NNT	NNH	Kanıt kalitesi	Ref.
Meta-analiz					
Aspirin	PO	6 (4.2–12) ^a	Fark yok	Düşük	180
Parasetamol/asetaminofen	PO	22 (15–40) ^a	Fark yok	Yüksek	179
İbuprofen	PO	14 (8.4–47) ^a	NA	Orta	183
Ketoprofen	PO	9.0 (4.8–72) ^a	15 (8.7–15)	Düşük	184
Aspirin+parasetamol+kafein	PO	6 (4.8–6.5) ^b	41	Yüksek	189
Tekli çalışmalar					
Diklofenak sodyum	PO	7 (4.5–14.7) ^a	50	Düşük	186
Diklofenak sodyum	PO	10 (5.7–33.9) ^a	122	Düşük	186
Naproksen	PO	18 ^c	53	Düşük	185
Metoklopramid+difenilhidramin	İV	6 (3–66) ^d	NA	Düşük	264
Petidin	İM	7 (4.5–14.7) ^a	NA	Düşük	265
Klorpromazin	İV	2 (1.4–3.5) ^e	NA	Düşük	265
Metoklopramid	İV	2 (1.3–2.6) ^e	Fark yok	Düşük	265

Kanıt kalitesi, meta-analizlerde sonuçlara göre belirlenir, diğerlerinde ise şöyle hesaplanır: bir pozitif RKD = düşük, iki pozitif RKD = orta, üç veya daha fazla pozitif RKD = yüksek kalitede kanıt. İM, intramusküler; İV, intravenöz; NA, geçerli değil; NNT, bir hastada faydalı sonuç alınabilmesi için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı; NNH, bir hastada olumsuz olay görülmesi için tedavi edilmesi gereken hastaların sayısı; PO, oral yolla; RKD, randomize kontrollü deneme; GTB, gerilim-tipi başağrısı. ^aFaydalı sonuç doz alımını izleyen 2. saatten itibaren ağrı kesimi olarak tanımlanmıştır. ^bNNT bir başağrısı atağında tamamıyla ağrısız bir sonuç elde etmek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısıdır. ^cNNT veya NNH'nin negatif mutlak risk indiriminden başladığı hallerde, %95 güven aralıkları sunulmamıştır. ^dNNT tek bir hastanın başağrısının acil serviste kurtarma ilacına ihtiyaç duymadan 24 saatliğine dindirilebilmesi için, ketorolak yerine daha etkili

ilaçla (metoklopramid + difenilhidramin) tedavi edilmesi gereken hasta sayısıdır. ^eFaydalı sonuç, doz alımını izleyen 2. saatte kurtarma ilacının kullanılmasının önlenmesi olarak tanımlanmıştır.

Mirtazapin. Mirtazapinin (serotoninerjik/noradrenerjik antidepresan) GTB'yi önlemedeki etkinliği iki randomize kontrollü denemede (RKD)^{201,202}değerlendirmiş ve bu denemeler, EFNS-TF'nin B düzeyi derecelendirmesini desteklemiştir¹⁸¹. Mirtazapinin etkinliği, bir çalışmada²⁰² amitriptilin ile karşılaştırılabilir düzeyde, bir diğer çalışmada ise plasebodan anlamlı ölçüde üstün bulunmuştur²⁰¹. Belirsizliğini koruyan etki mekanizmasında, inhibitör inen noradrenerjik ve serotoninerjik yollar söz konusu olabilir²⁰¹. Yaygın yan etkileri uyukulu olma, kilo alımı ve somnolansı içerir, ancak mirtazapinin tolerabilite profil, amitriptilin veya diğer trisiklik antidepresanlardan daha iyidir ve yaşlı hastalar gibi belirli alt popülasyonlarda önerilebilir.

Venlafaksin. Venlafaksin (serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü) GTB'nin önlenmesindeki etkinliğine ilişkin az kanıt bulunmaktadır; bu ilaç GTB açısından yalnızca küçük ölçekli bir RKD ile değerlendirilmiştir ve bu çalışma, EFNS-TF'nin B düzeyi derecelendirmesini desteklemektedir¹⁸¹. Mirtazapinde olduğu gibi, venlafaksin etki mekanizması da belirsizdir, ancak ilaç depresyon komorbiditesinden bağımsız olarak ve muhtemelen mirtazapininkine benzer bir mekanizmayla etki gösterir¹⁸¹. En yaygın yan etkileri bulantı, kusma, sersemlik ve karın ağrısı olsa da, bu ilacın tolerabilitesi amitriptilinden daha yüksektir¹⁸¹.

Diğer ajanlar. EFNS-TF tarafından etiket B sınıfı tavsiyesiyle önerilen üçüncü basamak tedaviler klomipramin (trisiklik antidepresan), maprotilin (tetrasiklik antidepresan) ve mianserindir (atipik antidepresan)¹⁸¹. Bir sistematik meta-analizde, erişkinlerde GTB'nin önlenmesinde SSRI'ların ve venlafaksin kullanımına ilişkin sınırlı bilimsel kanıt sunulmuştur^{197,204}. Buna ek olarak, iki plasebo kontrollü çalışmada tizanidin (bir kas gevşetici), KGTB profilaksisi açısından test edilmiş^{205,206}, ancak muhtemelen negatif çalışmadaki güçlü plasebo yanıtı nedeniyle çelişkili sonuçlar bildirilmiştir²⁰⁶. Bu nedenle, pratikte diğer etkenlerin KGTB'nin önlenmesinde başarısız olduğu durumlarda tizanidin faydalı olabilir.

Bir denemede²⁰⁷ pindolol (β -bloker) ve amitriptilin kombinasyonu tek başına plasebo veya amitriptilin ile karşılaştırılarak değerlendirilmiş ve pindolol ve amitriptilin kombinasyon tedavisinde plaseboya göre daha yüksek bir etkinlik bulunmuş, ancak bu etkinlik amitriptilinden daha yüksek olmamıştır²⁰⁷. Topiramet, valproat ve buspiron bireysel açık uçlu çalışmalarda²⁰⁸⁻²¹⁰ etkili bulunmuştur ve diğer etkenler başarısız olduğunda, kötü tolere edildiğinde veya kontrendike olduğunda KGTB'nin önlenmesi için alternatif tıbbi seçenek olarak değerlendirilebilir. Eldeki kanıtlar, botulinum toksin tip A'nın ve ibuprofenin KGTB'nin önlenmesinde etkisiz ve hatta zararlı olduğunu göstermektedir¹⁸¹.

Bilişsel davranışçı terapi

İşlevsel olmayan ruh hallerini, düşünceleri (bilişsel), eylemleri ve davranışları (davranışsal) değerlendirmeye ve değiştirmeye ve bunların yerine hastaların hedeflerine ulaşmalarına yardımcı olacak stratejiler getirmeye odaklanan, zaman açısından sınırlı bir psikoterapötik yaklaşım.

Biyo-feedback

Fizyolojik verilerin görsel ve işitsel uyarılar şeklinde kullanıcıya geri beslendiği ve gerilim-tipi baş ağrısı durumunda, hastanın sinir sisteminin aktivasyonunu anlamasına ve sinir sistemini sakinleştirme ve rahatlatma tekniklerini öğrenmesine odaklanan bir psikoterapötik yaklaşım.

Gevşeme terapisi

Tempolu diyafram nefesi, imgeleme, dikkati dağıtma ve meditasyon dâhil olmak üzere sinir sistemini rahatlatmaya yönelik çeşitli yaklaşımları öğreten bir psikolojik müdahale.

İlaç aşırı kullanımı

İlaç aşırı kullanımı ve İAKB, migrenli bireylere göre daha düşük bir prevalansta olsa dahi GTB'li hastalarda görülebilmekte ve görüldüğünde, başağrısı özelliklerini karmaşıklaştırmakta ve prognozu kötüleştirmektedir. İAKB'li hastaların %20'sine kadarında altta yatan primer başağrısı bozukluğu GTB'dir^{28,169,211,212}. İAKB ve GTB'li hastalarda, yönetimin temel unsurları olarak potansiyel komorbiditelerin yönetilmesi^{195,213} ile birlikte, hem hasta eğitimine hem de anksiyete yönetimine yardımcı olmaya yönelik hasta eğitimine ve bilişsel davranışçı yaklaşımlara; İAKB risk faktörlerinin (örneğin çok sık başağrısı atakları, anksiyete bozuklukları ve depresyon ile komorbidite ve akut tedavi için belirli ilaçların kullanılması)¹⁶⁹ yönetimine; aşırı kullanılan ilaçların kesilmesine; ve profilaktik tedaviye başvurulabilir. Aşırı kullanılan ilaçlar, hasta tercihlerinin, idiyosenkrazisinin ve komorbiditelerinin yanı sıra, kullanılan ilaca bağlı olarak bir anda veya kademeli olarak kesilebilir (örneğin, opioidler ve opioid içeren analjezikler kademeli olarak kesilmelidir, basit analjezikler ve NSAID'ler bir anda kesilebilir)²¹¹. Kesme tedavisinin başlangıcında farmasötik önleyici tedavinin kullanılmasının, İAKB tedavisinin şansını arttırdığı görülmüştür²¹⁴. Tedavi türünden bağımsız olarak, İAKB nüksü görülen hastaların %25-35'inde, önleme için özel bakım ve dikkatli takip gerekir²¹⁵. Başağrısı nüks eden hastalar, çok aşırı ilaç kullanımı olanlar ve opioid veya opioid içeren analjezik kullananlar, başağrısı uzmanları, fizyoterapistler ve psikiyatristler veya psikologlardan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmelidir, bazı şiddetli vakalarda ise detoksifikasyon için hastaneye yatırılabilir^{169,195}.

Nonfarmakolojik tedaviler

GTB yönetimine yardımcı olacak sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarına yönelik eğitim dâhil olmak üzere, hasta eğitimi GTB'li tüm bireyler için yararlıdır. GTB'nin yönetimi için kanıt temeli ve güvenliği iyi düzeyde olan ek nonfarmakolojik tedaviler arasında fiziksel ve mesleki terapiler, davranışsal terapiler (bilişsel davranışçı terapi (BDT), biyo-feedback ve gevşeme terapisi), tamamlayıcı ve bütünleştirici tıp (akupunktur ve masaj) ve uyku yönetimi, sağlıklı beslenme ve sıvı alımı, stres yönetimi ve düzenli egzersiz dâhil olmak üzere yaşam tarzı iyileştirmeleri yer alır²¹⁶. EFNS kılavuzlarında, farmakolojik tedaviden önce nonfarmakolojik tedavilerin düşünülmesi tavsiye edilmektedir¹⁸¹. Nonfarmakolojik tedavilerin uygunluğu kanıtlara ve hasta tercihinin göre değerlendirilmeli ve bazı farmakolojik seçeneklerin kontrendike olduğu durumlarda (hamilelik veya emzirme döneminde olduğu gibi) düşünülmemelidir. Bu tedaviler ilaç tedavisi ile kombine edilebilir veya kendi başına uygulanabilir ve aynı anda veya sırayla birden fazla nonfarmakolojik tedavinin yürütülmesi mümkündür.

Tablo 2 Randomize plasebo veya sham kontrollü denemelerde test edilen belirli GTB profilaktik tedavileri					
Çalışmaya göre tedavi	Alım yolu	NNT	NNH	Genel kanıt kalitesi	Ref.
<i>EFNS Görev Gücü çalışması</i>					
Amitriptilin	PO	NA (%30 azalma) ^a	3 (1.6–3.9)	Yüksek	¹⁸¹
Amitriptilin	PO	12 ^b	2 (1.6–2.6)	Yüksek	^{139,181}
<i>Tekli çalışmalar</i>					

Mirtazapin	PO	NA (%34 azalma) ^a	4 (2.4–13.0)	Orta	201,266
SMT	NA	18 ^b	Fark yok	Düşük	218
Amitriptilin+SMT	NA	3 (1.9–6.0) ^c	2 (1.6–2.6)	Düşük	218
Venlafaksin	PO	4 (2.0–14.2) ^d	6b	Düşük	203
<i>Meta-analiz</i>					
Akupunktur	PO	11 (5.8–41.5) ^d	20 ^b	Yüksek	238

Kanıt kalitesi, meta-analizlerde sonuçlara göre belirlenir, diğerlerinde ise şöyle hesaplanır: bir pozitif RKD = düşük, iki pozitif RKD = orta, üç veya daha fazla pozitif RKD = yüksek kalitede kanıt. EFNS, Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu; NA, geçerli değil; NNH, bir hastada olumsuz olay görülmesi için tedavi edilmesi gereken hastaların sayısı; NNT, bir hastada faydalı sonuç alınabilmesi için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı; PO, oral yolla; RKD, randomize kontrollü deneme; SMT, stres yönetimi tedavisi veya bilişsel davranışçı tedavi; GTB, gerilim-tipi başağrısı. ^aNNT hesaplanamaz, faydalı sonuç plasebo karşısında eğrinin altında kalan alanın azaltılması olarak tanımlanmıştır. ^bNNT veya NNH'nin negatif mutlak risk indiriminden başladığı hallerde, %95 güven aralıkları sunulmamıştır. ^cFaydalı sonuç, tedaviden sonra başağrısı endeksinde %50 gerileme olarak tanımlanmıştır. ^dFaydalı sonuç, tedaviden sonra bir aydaki başağrılı gün sayısında %50 azalma olarak tanımlanmıştır.

Stres yönetimi terapisi

Stresi ve başağrılarını önlemeye ve yönetmeye yönelik bilişsel başa çıkma becerileri ile gevşemenin bir kombinasyonu.

Baş ağrısı tetikleyicileri

Baş ağrısı olasılığının görece kısa, ancak klinik açıdan geçerli bir süre içerisinde artmasıyla ilişkili faktörler.

Davranış terapileri. Biyo-davranışsal terapiler (yani, BDT, biyo-feedback ve gevşeme terapisi), GTB için etkili ve güvenli tedavi seçenekleridir²¹⁷. Aslına bakılırsa, erişkinler, ergenler ve çocuklarda GTB için biyo-feedback üzerine yapılan 53 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, ortalama 15 aylık takip fazında baş ağrısı epizotlarının sıklığı, kas gerginliği, öz yeterlilik, anksiyete ve depresyon semptomları ve analjezik ilaç alımı üzerinde iyileştirici etki sağlayan orta ile büyük arası bir etki boyutu belirlenmiştir (Cohen's *d* 0.73; %95 GA 0.61-0.84). Stres yönetimi tedavisi, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada güçlü etkinlik kanıtı göstermiş ve KGTB'nin önlenmesinde amitriptilin veya nortriptilin ile eşdeğer etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir. İki terapinin (stres yönetimi artı amitriptilin veya nortriptilin) birlikte kullanılması, monoterapinin sonucunu iyileştirebilir²¹⁸. GTB'li hastalarda felaketleştirme ve kaçınma gibi maladaptif başa çıkma stratejileri kontrollere göre daha yaygındır ve KGTB'li hastalar arasında EGTB'li hastalardan daha sık kullanılmaktadır^{219,220}. Bu stratejiler BDT ile ele alınır. Buna ek olarak, farmakoterapi ile kombine uzun süreli davranışsal grup tedavisi (psikoeğitim, progresif kas gevşetme, ağrı ve stresle başa çıkma stratejileri ve hedef belirleme becerileri), GTB'li hastalarda baş ağrısı sıklığını ve buna bağlı engelliliği azaltmada umut verici sonuçlar vermiştir²²². Farkındalık (*mindfulness*) temelli terapilerin (yargısız odaklı dikkat çalışmalarının, farkındalık meditasyonu ve bilişsel terapi, gevşeme terapisi ve stres yönetimi terapisi teknikleriyle bir arada kullanıldığı farkındalık temelli bilişsel terapi (FTBT) ve farkındalık temelli stres yönetimi dâhil olmak üzere) ve kabul ve kararlılık terapisinin (farkındalık becerilerini psikolojik esneklik gelişimi ve öz kabul uygulamasıyla birleştiren bir davranışsal terapi şekli) kullanımını destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır²²³.

Tetikleyici yönetimi/önleme

Bazı hastalar ve klinisyenler başağrısı tetikleyicilerini bulmaya çalışarak, bunları önerilen kaçınma davranışları aracılığıyla bir terapötik strateji olarak değerlendirir. Tetikleyiciler tipik olarak hastanın öz bildiriyle tanımlanır. Çin'de GTB'li 344 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %67.4'ünün tetikleyici faktörler bildirdiği, bunların en yaygınlarının uyku bozukluğu, olumsuz duygulanım ve güneş ışığına maruz kalma olduğu belirlenmiştir²²⁴. Sıklıkla bildirilen diğer tetikleyiciler, stres, kişisel bakım ve rutinlerdeki bozulmalar, dehidrasyon, belirli yiyecek ve içecekler (örneğin alkol), seyahat, yüksek irtifa, aktivite veya efor (örneğin çeşitli spesifik hareketler veya postürler) ve sağlıklı dengeyi bozan diğer faaliyetlerdir²²⁵.

Hasta tarafından bildirilen tetikleyiciler, bireysel tetikleyiciler ile başağrısının başlangıcı arasındaki fiili ilişkilere değil, hastanın kendi inançlarına dayanır. Başağrısı tetikleyicileri en iyi elektronik günlükler kullanılarak veya randomize araştırmalar çerçevesinde incelenebilir²²⁶. Elektronik günlükler sayesinde, tetikleyicilere maruz kalma durumu başağrısı başlamadan önce kaydedilir ve tetikleyiciyi takiben oluşan başağrısı riski diğer zamanlardaki başağrısı riski ile karşılaştırılır. Randomize çalışmalarda, tetikleyiciye kör olarak maruz kalmanın ardından başağrısı oluşması olasılığı, plaseboya kör olarak maruz kalma durumu ile karşılaştırılır. Bununla birlikte, yatkınlığı olan GTB'li bireylerde bazı faktörlerin başağrısını tetikleyip tetiklemediğini belirleyen çalışmaların sayısı çok azdır. Bu nedenle, klinisyenlerin hastalarını tetikleyici faktörlere çok fazla bel bağlamalarının kanıtla desteklenen bir uygulama olmadığı ve gereksiz kaçınma davranışlarına yol açabileceği hususunda bilgilendirmesi teşvik edilmektedir.

Tetikleyici yönetimine (ki tüm tetikleyicilerden kaçınılmasına yönelik geleneksel tavsiyeden farklıdır) ve ayrıca duyarsızlaşmayı (tetikleyicilerle başa çıkmayı öğrenme veya LCT tedavisi olarak bilinir) teşvik etmek amacıyla bireyin seçilen tetikleyicilere kademeli olarak maruz bırakılması yoluyla yürütülen terapiye ilişkin tavsiyeler de GTB'li hastaların bir aydaki başağrılı günlerinin sayısının azaltılmasında etkili olmaktadır²²¹.

GTB'nin gündüz aşırı uyku hali, uykusuzluk, kötü uyku kalitesi, yetersiz uyku ve vardiyalı çalışma gibi çeşitli uyku bozukluklarıyla ilişkisinin altını çizen kanıtlar giderek artmaktadır^{28,123,227,228}. Bu komorbidite GTB'nin kronikleşmesi riskini artırır ve KGTB'de EGTB'ye göre daha yaygındır¹²³. Bu nedenle, uyku kalitesinin iyileştirilmesinin başağrısı aktivitesini azaltacağını düşünmek mantıklıdır. Üç denemenin yer aldığı bir meta-analizde, psikolojik uyku müdahalelerinin (örneğin, uyku kısıtlaması/yatak kısıtlaması, uyanan kontrolü ve uyku için optimal yaşam tarzını ve çevresel faktörleri kapsayan uyku hijyeni) başağrısı sıklığını ve uykuyu iyileştirdiği belirlenmiştir, ancak bu müdahalelerin başağrısı şiddeti üzerindeki etkisi çalışmalar arasında farklılık göstermektedir²²⁹. Uyku bozuklukları bildiren hastalar için, bu müdahalelere ek olarak, amitriptilin veya mirtazapin gibi uykuyu iyileştiren ilaçlar düşünülebilir²⁰⁰.

Fiziksel tedaviler. Özellikle fizik-tedavi, aerobik egzersiz, kuvvet antrenmanı, masaj ve servikal manipülasyon GTB'nin yönetiminde faydalı olabilmektedir²³⁰⁻²³³. Açık randomize bir çalışmada, hasta eğitimi ile kuvvet antrenmanı, GTB'li ergen kadınlarda aylık ortalama başağrısı sıklığını 24,5 günden 20,5 güne düşürmüştü, ancak tedavi grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır²³⁰. Başka bir kontrollü çalışmada, GTB'li hastalarda manipülasyon ve masaj veya tek başına masaj ile tedavi, Başağrısı Engellilik Envanteri (basağrısının günlük yaşamdaki etkisini değerlendiren 25 maddelik bir başağrısı engellilik envanteri) puanını anlamlı ölçüde azaltmış²³³, kombine tedaviyse başağrısı sıklığını sadece masajın uygulandığı gruba göre anlamlı ölçüde azaltmıştır. Birçok meta-analizde, GTB'li hastaların fizik-tedaviden fayda gördüğü belirlenmiştir²³⁴⁻²³⁷.

Akupunktur. Bir sistematik meta-analizde, akupunkturun sık EGTB veya KGTB için etkili ve güvenli bir tedavi olduğu belirlenmiştir (bildirilen aylık başağrısı sayısında sham akupunktur ile tedavi edilen hastaların %43'üne karşılık, akupunktur ile tedavi edilen hastaların %51'inde >%50 azalma sağlanmıştır), ancak akupunkturu diğer tedavi seçenekleriyle karşılaştıracak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır²³⁸. Plasebo etkisi ve denemelerin körleştirilmesi konusunda, kısmen tüm RKD'ler için geçerli olan birçok metodolojik eksiklik söz konusu olsa da, amitriptilinde olduğu gibi akupunktura yönelik kanıt kalitesi de orta ile yüksek düzeydedir. Akupunktur güvenlik profili açısından amitriptilin karşısında açık bir avantaja sahiptir; bir hastada olumsuz olay görülmesi için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı akupunkturda 20, amitriptilinde ise 2-4 olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

Transforme migren

Kronik günlük başağrısının, ICHD'de tanımlanmayan, başlangıçta epizodik migren olarak ortaya çıkan ve daha sonra aylar veya yıllar içerisinde gerilim-tipi başağrısı ile migrenin bir karışımını andıran günlük veya neredeyse günlük başağrılarına dönüşen alt tipi.

Girişimsel terapiler. Perikraniyal miyofasyal tetik noktalarına anestezi enjeksiyonlarının uygulanması da GTB için bir aydaki ağrılı günlerin azaltılması açısından etkili olabilmektedir²³⁹. Buna ek olarak, kronik GTB'li hastalarda miyofasyal tetik noktada kuru iğne uygulamasının (basağrısı şiddetinin, sıklığının ve süresinin azaltılması veya fonksiyonel ve duyuşal sonuçların iyileştirilmesi açısından) etkili olduğunu gösteren orta düzeyde kanıtlar mevcuttur^{240,241}. Kuru iğne veya intramusküler uyarım, akupunkturdan uyarlanmış alternatif bir tıp tekniğidir ve deriye iğneler sokarak iritabl olan tetik noktalarının veya kasları uyararak ve böylece, iskelet kasının ve bağ dokusunun fonksiyon bozukluğunu iyileştirmek üzere tasarlanmıştır (Amerikan Fizik-Tedavi Derneği).

Farmakoekonomi

GTB'nin tıbbi hizmetler ve ilaçlardan doğan dolaylı ve doğrudan maliyetleri sadece birkaç çalışmada araştırılmıştır. Eurolight projesi çalışmasında, Avrupa'da GTB için kişi başına düşen dolaylı ve doğrudan ortalama yıllık maliyet 303 avro (dolaylı maliyetler, bu tutarın tahminen %92'sine katkıda bulunmuştur), 18-65 yaş arası erişkinler arasında GTB'nin toplam yıllık maliyeti ise 21 milyar avro olarak belirlenmiştir²⁴².

Migren ile karşılaştırıldığında, GTB'li hastalar başağrılarını yönetmek için tıbbi yardıma daha ender başvurabilmektedir. Aslına bakılırsa, GTB'de konsültasyon oranı (belirli bir hastalıkla bir doktora başvuran veya bir doktordan bakım hizmeti talep eden bireylerin oranı) %16 ile %44 arasındadır^{32,243-246}. Danimarka'da yapılan bir nüfus çalışmasında, migren hastalarının %56'sına kıyasla GTB'li hastaların sadece %16'sı pratisyen hekimleriyle temasa geçmiştir³². Ancak, toplam sağlık hizmet kullanımı GTB'nin daha yüksek olan prevalansına göre düzeltildiğinde GTB'de migrene göre %54 daha yüksek bulunmuştur^{32,247}. Şili'de gerçekleştirilen toplum temelli bir araştırmada, GTB'li bireylerde konsültasyon oranı %39 iken migrenli bireylerde %63 olmuştur²⁴⁵. Daha genç yaş ve orta ile şiddetli başağrısı şiddeti, konsültasyona başvurma olasılığı ile ilişkilendirilmiştir²⁴⁵. 2001 yılında yayımlanan boylamsal bir Danimarka nüfus çalışmasında, saf sık GTB'li (aynı anda migreni olmayan) bireylerde başağrısı konsültasyon oranının (%44), 1989'dakinden (%33) daha yüksek bulunduğu unutulmamalıdır²⁴⁴. Reçeteli ilaç kullanan GTB'li bireylerin oranı 1989'da %2,2'den 2001'de %7'ye yükselmiş, ancak reçetesiz ilaç (OTC) kullanan bireylerin oranı yüksek seyirini korumuştur (1989'da %93, 2001'de %90,4)²⁴⁴. GTB'li bireylerin sadece yaklaşık %1'ine önleyici ilaç tedavisi verilmiştir²⁴⁴. Hastalığa özgü tedavilerin bulunmaması nedeniyle, GTB'de en sık kullanılan akut ağrı kesici ilaçlar reçetesiz (OTC) basit analjezikler ve NSAID'lerdir^{32,243,244,247}. Bu tedaviler semptomatik rahatlama sağlasa da, sık kullanıldığında İAKB'ye yol açabilmekte ve sonuç olarak, GTB'li

bireyin sağlık hizmeti kullanımı ve tıbbi maliyetleri ile toplumun karşılaştığı dolaylı maliyetleri arttırabilmektedir^{247,248}.

Yaşam kalitesi

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi

GTB dünya genelinde en yaygın nörolojik bozukluk olmasına rağmen, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (SİYK) üzerindeki etkileri yeterince çalışılmamıştır²⁴⁹. Bireysel düzeyde migren yükünün daha fazla olmasından dolayı GTB'nin yarattığı sonuçlar migrenin yarattığı sonuçlardan daha az dikkat çekmiştir, oysaki GTB'nin çok yüksek prevalansı, toplumsal düzeydeki etkilerinin önemini arttırmaktadır²⁴⁸. Migrenin bir hastanın yaşamı üzerindeki etkisini ölçmek için migrene özgü SİYK ölçekleri geliştirilmiş olsa da, GTB için hastalığa özgü SİYK ölçümleri mevcut değildir. GTB'nin birey açısından getirdiği sonuçlar, SİYK'de gerileme, psikolojik komorbiditeler, üretkenlik kaybı ve ekonomik maliyetler olarak sayılabilir^{249,250}.

Önceki çalışmalarda, genel popülasyon ve epizodik migrenli hastalarla karşılaştırıldığında, KGTB'li hastalarda kötü bir yaşam kalitesi ve fonksiyonda genel bir bozulma gözlemlenmiştir²⁵¹. Benzer şekilde, Genel Sağlık Anketi-28 ile ölçülen küresel bozulma, KGTB'de EGTB'ye göre daha yüksek bulunmuştur³¹. Ayrıca, başağrısı sıklığı, SİYK'de azalma ve engellilik ile ilişkilendirilmektedir²⁴⁸. Gürcistan Cumhuriyeti'nde Kısa Form (36) Sağlık Anketi (SF-36) kullanılarak yapılan nüfusa dayalı bir ankette, başağrısı olmayan kişilerin Fiziksel Bileşen Özeti (PCS) ile Zihinsel Bileşen Özeti (MCS) gösteren sekiz alt ölçeğin hepsindeki puanlarının, epizodik başağrısı (migren ve GTB'nin birlikte görülmesi) veya kronik başağrısı (ayda ≥15 gün boyunca devam eden belirsiz başağrısı) olan bireylere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir²⁵². Bununla birlikte, epizodik başağrısı olan kişilerle kronik başağrısı olan kişiler arasında veya migreni olan kişilerle GTB'si olan kişiler arasında hiçbir fark bulunmamıştır²⁵². İspanya'da SF-36 kullanılarak yapılan nüfusa dayalı bir başka çalışmada, KGTB ve transforme migren arasında SİYK açısından hiçbir fark bulunmamıştır^{25,253}. SİYK'nin yaşla birlikte azaldığı ve KGTB grubu daha yaşlı olduğu için, yaşın bu bulguyu karmaşıktırabileceği unutulmamalıdır. Danimarka'da SF-12 anketi kullanılarak yapılan bir nüfus çalışmasında, birlikte seyreden başağrısı (GTB ve migren) olan bireylerin ve ardından saf GTB ve saf migreni olan bireylerin hem PCS hem de MCS puanları, yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyine göre düzeltilindiğinde başağrısız bireylere göre daha düşük olmuştur²⁵⁴. Ayrıca, KGTB'li hastalarda ve ardından EGTB'li hastalarda hem PCS hem de MCS puanlarının, başağrısı olmayan gruba göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. GTB'deki düşük PCS puanları yaş, kadın cinsiyeti ve sağlıkla ilgili kötü öz değerlendirme ile ilişkiliyken, GTB'deki düşük MCS-12 puanları depresyon ile ilişkili bulunmuştur²⁵⁴.

Tayvan'da bir üçüncü basamak ayakta tedavi başağrısı kliniğinde yapılan kapsamlı bir çalışmada, KGTB'li hastaların, sekiz alandan altısındaki SF-36 puanları migrenli olanlara göre sayısal olarak daha düşük olmuş ve bu bulgu SİYK'lerinin daha kötü olduğunu düşündürmüştür²⁵⁵. SİYK puanları genellikle KGTB'de transforme migrene göre daha yüksek bulunmuştur (çalışmada hem KGTB hem de transforme migren kriterlerini karşılayan hastalar transforme migren olarak sınıflandırılmıştır). SF-20 anketinin kullanıldığı üçüncü basamak bir başağrısı kliniğinde 209 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada²⁵⁶, "kötü sağlık durumu" sosyal fonksiyon ile ilişkilendirilmiş ve zihinsel sağlık ölçekleri GTB'de migrene göre daha yüksek bulunmuştur²⁵⁷.

Kutu 4 | Hasta savunucusunun bakış açısı

Anlayışsızlık, gerilim-tipi başağrısı (GTB) gibi başağrısı bozuklukları nedeniyle engelli olan çoğu insanın hayatında karşılaştığı bir gerçektir. Ailenize ve iş arkadaşlarınıza (geçici veya daha kalıcı olarak) engelli olduğunuzu söylediğinizde, hemen sürekli şikâyet eden biri olarak görmezden gelineceğinizi öğrenmek

zorunda kaldıysanız, bunu neden onlara söylemek isteyesiniz ki? Bu damga çok köklü bir olumsuz etki yaratıyor ve hastaların daha fazla araştırma ve daha iyi bakım taleplerini sıklıkla etkisiz hale getiriyor. Biz hayatı kaçırmak istemiyoruz. Ne zaman iyi hissedeceğimize, ne zamansa günlerimizi yatakta geçireceğimize biz karar vermiyoruz. Tekrarlayıcı başağrısı epizotlarından dolayı engellilik yaşamak zorunda kalmadan, topluma katkıda bulunmanın hayalini kuruyoruz.

Bu yüzden, GTB'nin biyolojik temellerinin daha fazla araştırılması gerekiyor. Böylece, etkili, kolay tolere edilebilir ve güvenli hedefli tedavilerin tespit edilmesi kolaylaşır. Politika yapıcılarının ve finansman kuruluşlarının başağrısı hastalıklarıyla yaşayan bireyleri fark etmesine ve GTB'nin ağır sosyoekonomik etkisini daha iyi anlamasına ihtiyacımız var. Bir hasta savunucusu olarak, başağrısı bozukluklarından dolayı engelli olan insanlara, sesimizi yükseltmenin ve düşündüklerimizi söylemenin önemini anlatmaya çalışıyorum. İçselleştirilmiş kişiler arası ve yapısal damgayı kırmak için, olumsuz etkiler ve kişisel hikayeler paylaşılmalı. Bu sayede, araştırmalara nihayet daha fazla kaynak ayrılır ve hem farmakolojik hem de yaşam tarzı temelli daha iyi tedavilerin geliştirilmesi için en önemli bileşen sağlanmış olur.

Katie MacDonald, Alliance for Headache Disorders Advocacy

Engellilik

KGTB'li hastaların çoğunda başağrısının orta şiddette seyretmesi nedeniyle, fonksiyondaki bozulma hayata katılmamaya yol açmayabilmektedir; KGTB'li hastaların sadece küçük bir kesimi iş performanslarının ve sosyal işlevlerinin ciddi şekilde bozulduğunu bildirmektedir^{258,259}. Buna paralel olarak, migrenli hastaların fiili olarak kaybettiği işgünü sayısı muhtemelen GTB'li hastalardan daha yüksek bildirilse de, GTB etkinliğinde başağrısı kaynaklı önemli bir kayba yol açmaktadır^{32,247}.

Anksiyete ve depresyon gibi önemli ve komplike komorbiditeleri olan GTB'li hastalarda, GTB'nin etkisi komorbiditesi olmayan hastalara göre daha yüksektir^{37,248,250}. Komorbid depresyon genellikle hafif ila orta şiddette seyredilse de, GTB'li hastalarda fonksiyonu önemli ölçüde bozan yüksek düzeyde anksiyete görülebilmektedir²⁵⁸. Aslına bakılırsa, bir nöroloji kliniğinden sevk edilen KGTB'li yirmi beş hastayla yürütülen küçük ölçekli bir çalışmada, anksiyetenin aracılık etkisi tespit edilmiş ve depresyonun, başağrısı sıklığı ve şiddeti ile SF-36'da ölçülen daha düşük yaşam kalitesi (ruh sağlığı ve sosyal fonksiyon) arasında modüle edici bir etkisi olduğu belirlenmiştir (Ref.250).Bununla birlikte, oldukça selektif çalışma örneklemeleri ve küçük örneklem boyutu bu çalışmada önemli bir kısıtlılığa yol açmıştır. GTB'li seksen dokuz hastayla yürütülen başka bir küçük ölçekli çalışmada, KGTB'li hastalarda depresyon puanları ile kötü yaşam kalitesi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Buna ek olarak, KGTB hastaları, Nottingham Sağlık Profili (NHP) günlük yaşam anketinde EGTB hastalarına göre daha düşük puan almıştır²²⁰. Ancak bu çalışmada KGTB grubundaki hastalar EGTB grubundakilere göre daha yaşlıdır.

Geleceğe bakış

GTB alanındaki temel ve klinik araştırmalarda kaydedilen ilerlemelere rağmen, bu primer başağrısı hala ihmal edilmektedir (Kutu 4). GTB'nin epidemiyolojisi, etkisi, tanısı, patofizyolojisi ve tedavisi hakkında birçok soru hala cevap beklemektedir. Bu soruların yanıtlanması, daha etkili ve mekanizma temelli tedavilerin geliştirilmesine imkân verebilecektir.

Epidemiyoloji

Gelecekte yapılacak epidemiyolojik çalışmalarda, ICHD kriterleri dâhil olmak üzere, GTB için daha iyi ve standart tanımlar ve titiz metodolojiler kullanılmalıdır. Migren sıklıkla GTB ile birlikte görülmektedir ve epidemiyolojik çalışmalarda bu etkileşimin daha fazla araştırılması gerekmektedir¹⁶⁷. Ayrıca, GTB insidansı ve ilişkili ve etkileyici faktörler hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. EGTB'den KGTB'ye dönüşüme

yönelik risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. Özellikle değiştirilebilir risk faktörleri çok değerlidir ve bunların belirlenmesi, klinik uygulamaların bilgi temelinde iyileştirilmesine yardımcı olabilir²⁶⁰. İnsidans ve prognoz konulu boylamsal çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, GTB için önleyici tedbirler geliştirmemize yardımcı olabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda, doğru toplam maliyet tahminlerine ulaşabilmek için GTB'nin dolaylı sonuçları da nicelenmelidir; bu kapsamda aile hayatı (örneğin, eş ilişkileri ve çocuk bakımı) ve kariyer potansiyeli (hastalıktan dolayı işe gidilmeyen günler ve işte üretkenlik kayıpları gibi) üzerindeki etkiler değerlendirilebilir.

Patofizyoloji

Gelecekteki çalışmalarda, çeşitli GTB fenotipleriyle ilişkili aday genler de hedef alınmalıdır. Tüm genom dizilimi, tüm ekzom dizilimi veya genom boyu ilişkilendirme çalışmaları gibi tarafsız yaklaşımlar kullanılarak, dikkatlice fenotiplenmiş GTB'li gruplardan oluşan daha büyük örneklemelerin incelenmesi, GTB'nin genetik temeli konusunda ek içgörüler sağlayabilir. Diğer nörokimyasal peptitlerin GTB'nin patofizyolojisindeki rolleri hala kesin değildir. Gelecekteki araştırmalarda, GTB tipi (seyrek EGTB, sık EGTB veya KGTB) ve komorbid migrenin etkisi dikkate alınmalıdır. Duygusal faktörlerin (psikolojik stres gibi) baş ağrısı mekanizmalarını nasıl harekete geçirebileceği belirsizdir ve gelecekte bu konuda çalışma yapılması gerekmektedir. Ayrıca, periferik miyofasiyal faktörlerin GTB'de ağrının oluşumundaki rolünü daha iyi anlamak için sağlam kanıtlara ihtiyaç vardır. Vasküler girdilerin GTB patofizyolojisindeki rolünü daha iyi aydınlatmak için GTB'li hastalardan oluşan daha büyük örneklemeler üzerinde daha fazla araştırma yapılmasına da ihtiyaç vardır. Bu çalışmalarda, sık EGTB'si olanlar ile migreni olanlar ve ayrıca baş ağrısı olmayan sağlıklı kontroller arasındaki farklılıkları araştırmak için, nörokimyasal sinyal bileşikleri, MRI ve anjiyografi ile provokasyon çalışmaları ele alınmalıdır. Bu yaklaşım, bazı hastalarda baskın miyofasiyal GTB patofizyolojisinin, diğerlerinde ise baskın vasküler/nöronal GTB patofizyolojisinin olup olmadığını belirlememize yardımcı olabilecektir.

Tanı

Güvenilir ve sağlam biyomarkerlar mevcut olmadığından, GTB tanısı hala tamamen klinik incelemelere göre belirlenmektedir. Migrende olduğu gibi, GTB dâhil olmak üzere primer baş ağrılarının tanısında, aktivitesinin izlenmesinde ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde kullanılacak güvenilir serum ve klinik biyomarkerlarının belirlenmesine yönelik talep giderek artmaktadır. Primer baş ağrılarında tanı ve tedavi aracı olarak CGRP gibi dolaşımdaki serum biyomarkerları önerilmiştir. CGRP'nin migren ve küme baş ağrısı için potansiyel ve umut vaat eden bir biyomarker olduğu düşünülmektedir²⁶¹. Hastalığın daha iyi karakterize edilmesi ve klinik biyomarkerların tanımlanması için GTB'li hastalarda prospektif baş ağrısı günlüğü çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır ve bu çalışmalar, KGTB'li hastalarda İAKB sekonder tanısının sıklığının belirlenmesi açısından da değerli olacaktır.

Yönetim

GTB tedavisi temelde hala hastalığa özgü yapıda değildir. Tedavi amaçlı NOS inhibitörlerinin tasarımı ilgi çeken bir alandır ve bu ilaçlar KGTB açısından test edilebilir. Triptanlar santral duyarlılaşmayı bloke edebileceğinden, triptanların KGTB'deki rolü gelecekteki çalışmalarla aydınlatılmalıdır²⁶². GTB'nin önlenmesi açısından CGRP monoklonal antikoları araştırılmalıdır. Davranışsal terapiler ile fiziksel tedavilerin tek başlarına veya farmakoterapi ile birlikte kullanımları iyi kanıtlarla desteklenmektedir. Farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin bazılarında erişimde, maliyetlerden, tedarikçilerin azlığından ve katılım için gerekli olan zamandan dolayı ciddi sorunlar ortaya çıkmaktadır. Akut olmayan baş ağrısında teletıp konsültasyonu yararlıdır ve yüz yüze gerçekleştirilen geleneksel klinik değerlendirmenin gerisinde değildir²⁶³. Mobil sağlık platformlarının ve telesağlığın kullanılması, maliyeti düşürerek ve erişim kolaylığını

artırarak bu tedavilerin erişilebilirliğini arttırabilecektir. Alternatif alım yöntemlerinin etkinliğini ve uygulanabilirliğini belirleyecek araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Çevrimiçi yayın tarihi: 25 Mart 2021

1. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 17, 954–976 (2018).

GBD verilerinden yararlanarak, migren ve GTB bağlamında prevalans ve engellilikle geçirilen yıllar için küresel, bölgesel ve ulusal öngörüler sunan önemli bir çalışma.

2. Deuschl, G. *et al.* The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public. Health* 5, e551–e567 (2020).

Migren ve GTB bağlamında insidans, prevalans ve engellilikle geçirilen yıllar için küresel öngörülerin ve Avrupa öngörülerinin sunulduğu GBD 2017 güncel verileri.

3. GBD 2017 US Neurological Disorders Collaborators. Burden of neurological disorders across the US from 1990-2017: a Global Burden Of Disease Study. *JAMA Neurol.* 78, 165–176 (2020).

Amerika Birleşik Devletleri'nde migren ve GTB bağlamında insidans, prevalans ve engellilikle geçirilen yıllar için öngörülerin sunulduğu GBD 2017 güncel verileri.

4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 38, 1–211 (2018).

GTB dahil olmak üzere başağrısı bozuklukları için tanı aracı olarak kullanılan ICHD-3'ün üçüncü ve son baskısı.

5. Jensen, R. H. Tension-type headache - the normal and most prevalent headache. *Headache* 58, 339–345 (2018).

6. Lyngberg, A. C., Rasmussen, B. K., Jorgensen, T. & Jensen, R. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. *Am. J. Epidemiol.* 161, 1066–1073 (2005).

GTB'nin genel nüfustaki insidansına ilişkin az sayıdaki toplum temelli çalışmalardan biri.

7. Lu, S. R. *et al.* Incidence and risk factors of chronic daily headache in young adolescents: a school cohort study. *Pediatrics* 132, e9–e16 (2013).

8. United Nations, Department of Economic and Social Affairs Population Division. World population prospects 2017 – data booklet (ST/ESA/SER.A/401), https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2017_world_population_prospects-2017_revision_databooklet.pdf (2017).

9. U.S. Census Bureau, <https://www.census.gov> (2021).

10. Yu, S. *et al.* The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. *Headache* 52, 582–591 (2012).

11. Alzoubi, K. H. *et al.* Prevalence of migraine and tension-type headache among adults in Jordan. *J. Headache Pain* 10, 265–270 (2009).

12. Schwartz, B. S., Stewart, W. F., Simon, D. & Lipton, R. B. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 279, 381–383 (1998).
13. Rasmussen, B. K., Jensen, R., Schroll, M. & Olesen, J. Epidemiology of headache in a general population - a prevalence study. *J. Clin. Epidemiol.* 44, 1147–1157 (1991).
14. Stovner, L. J. *et al.* The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 27, 193–210 (2007).
15. Russell, M. B., Levi, N., Saltyte-Benth, J. & Fenger, K. Tension-type headache in adolescents and adults: a population-based study of 33,764 twins. *Eur. J. Epidemiol.* 21, 153–160 (2006).
16. Winkler, A. *et al.* The prevalence of headache with emphasis on tension-type headache in rural Tanzania: a community-based study. *Cephalalgia* 29, 1317–1325 (2009).
17. Leonardi, M. *et al.* Global Burden of Headache Disorders in Children and Adolescents 2007-2017. *Int. J. Environ Res. Public Health* 18, 250 (2020).
18. Pascual, J., Colas, R. & Castillo, J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr. Pain Headache Rep.* 5, 529–536 (2001).
19. Gobel, H., Petersen-Braun, M. & Soyka, D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia* 14, 97–106 (1994).
20. Wang, S. J. *et al.* Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology* 54, 314–319 (2000).
21. Lavados, P. M. & Tenhamm, E. Epidemiology of tension-type headache in Santiago, Chile: a prevalence study. *Cephalalgia* 18, 552–558 (1998).
22. Pryse-Phillips, W. *et al.* A Canadian population survey on the clinical, epidemiologic and societal impact of migraine and tension-type headache. *Can. J. Neurol. Sci.* 19, 333–339 (1992).
23. Ferrante, T. *et al.* The PACE study: past-year prevalence of tension-type headache and its subtypes in Parma's adult general population. *Neurol. Sci.* 36, 35–42 (2015).
24. Wang, S. J., Fuh, J. L., Lu, S. R. & Juang, K. D. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology* 66, 193–197 (2006).
25. Silberstein, S. D., Lipton, R. B. & Sliwinski, M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 47, 871–875 (1996).
26. Rasmussen, B. K. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain* 53, 65–72 (1993).
27. Wang, S. J., Fuh, J. L., Lu, S. R. & Juang, K. D. Outcomes and predictors of chronic daily headache in adolescents: a 2-year longitudinal study. *Neurology* 68, 591–596 (2007).
28. Lyngberg, A. C., Rasmussen, B. K., Jorgensen, T. & Jensen, R. Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. *Neurology* 65, 580–585 (2005).

29. Ashina, S., Lyngberg, A. & Jensen, R. Headache characteristics and chronification of migraine and tension-type headache: a population-based study. *Cephalalgia* 30, 943–952 (2010).
30. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388, 1545–1602 (2016).
31. Cassidy, E. M., Tomkins, E., Hardiman, O. & O’Keane, V. Factors associated with burden of primary headache in a specialty clinic. *Headache* 43, 638–644 (2003).
32. Rasmussen, B. K., Jensen, R. & Olesen, J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. *J. Epidemiol. Community Health* 46, 443–446 (1992).
33. Rasmussen, B. K. Migraine and tension-type headache in a general population: psychosocial factors. *Int. J. Epidemiol.* 21, 1138–1143 (1992).
34. Bigal, M. E., Bigal, J. M., Betti, M., Bordini, C. A. & Speciali, J. G. Evaluation of the impact of migraine and episodic tension-type headache on the quality of life and performance of a university student population. *Headache* 41, 710–719 (2001).
35. Lipton, R. B., Cady, R. K., Stewart, W. F., Wilks, K. & Hall, C. Diagnostic lessons from the Spectrum study. *Neurology* 58, S27–S31 (2002).
36. Lipton, R. B. *et al.* 2000 Wolfe Award. Sumatriptan for the range of headaches in migraine sufferers: results of the Spectrum Study. *Headache* 40, 783–791 (2000).
37. Jensen, R. & Stovner, L. J. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 7, 354–361 (2008).
38. Ashina, S. *et al.* Neuroticism, depression and pain perception in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol. Scand.* 136, 470–476 (2017).
39. Ødegård, S. S., Sand, T., Engstrøm, M., Zwart, J. A. & Hagen, K. The impact of headache and chronic musculoskeletal complaints on the risk of insomnia: longitudinal data from the Nord-Trøndelag health study. *J. Headache Pain* 14, 24 (2013).
40. Ødegård, S. S. *et al.* Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trøndelag Health Study. *J. Headache Pain* 11, 197–206 (2010).
41. Kim, J. *et al.* Insomnia in tension-type headache: a population-based study. *J. Headache Pain* 18, 95 (2017).
42. Song, T. J. *et al.* Anxiety and depression in tension-type headache: a population-based study. *PLoS ONE* 11, e0165316 (2016).
43. Mitsikostas, D. D. & Thomas, A. M. Comorbidity of headache and depressive disorders. *Cephalalgia* 19, 211–217 (1999).
44. Fuensalida-Novo, S. *et al.* The burden of headache is associated to pain interference, depression and headache duration in chronic tension type headache: a 1-year longitudinal study. *J. Headache Pain* 18, 119 (2017).

45. Minen, M. T. *et al.* Migraine and its psychiatric comorbidities. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 87, 741–749 (2016).
46. Buse, D. C., Silberstein, S. D., Manack, A. N., Papapetropoulos, S. & Lipton, R. B. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J. Neurol.* 260, 1960–1969 (2013).
47. Yoon, M. S. *et al.* Chronic migraine and chronic tension-type headache are associated with concomitant low back pain: results of the German Headache Consortium study. *Pain* 154, 484–492 (2013).
48. Ashina, S. *et al.* Increased pain sensitivity in migraine and tension-type headache coexistent with low back pain: a cross-sectional population study. *Eur. J. Pain* 22, 904–914 (2018).
49. Ashina, S. *et al.* Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. *Cephalalgia* 35, 211–219 (2015).
50. Ulrich, V., Gervil, M. & Olesen, J. The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache. *Neurology* 62, 2065–2069 (2004).
51. Russell, M. B., Levi, N. & Kaprio, J. Genetics of tension-type headache: a population based twin study. *Am. J. Med. Genetics. B Neuropsychiatr. Genet.* 144b, 982–986 (2007).
52. Russell, M. B., Saltyte-Benth, J. & Levi, N. Are infrequent episodic, frequent episodic and chronic tension-type headache inherited? A population-based study of 11 199 twin pairs. *J. Headache Pain* 7, 119–126 (2006).
53. Ostergaard, S., Russell, M. B., Bendtsen, L. & Olesen, J. Comparison of first-degree relatives and spouses of people with chronic tension headache. *Br. Med. J.* 314, 1092–1093 (1997).
54. Park, J. W., Kim, J. S., Lee, H. K., Kim, Y. I. & Lee, K. S. Serotonin transporter polymorphism and harm avoidance personality in chronic tension-type headache. *Headache* 44, 1005–1009 (2004).
55. Fernández-de-las-Peñas, C. *et al.* Genetic contribution of catechol-O-methyltransferase polymorphism (Val158Met) in children with chronic tension-type headache. *Pediatr. Res.* 70, 395–399 (2011).
56. Fernández-de-las-Peñas, C. *et al.* Catechol-O-methyltransferase (COMT) rs4680Val158Met polymorphism is associated with widespread pressure pain sensitivity and depression in women with chronic, but not episodic, tension-type headache. *Clin. J. Pain* 35, 345–352 (2019).
57. Gupta, R., Kumar, V., Luthra, K., Banerjee, B. & Bhatia, M. S. Polymorphism in apolipoprotein E among migraineurs and tension-type headache subjects. *J. Headache Pain* 10, 115–120 (2009).
58. Jensen, R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. *Cephalalgia* 23 (Suppl. 1), 49–52 (2003).
59. Jensen, R. Pathophysiological mechanisms of tension-type headache: a review of epidemiological and experimental studies. *Cephalalgia* 19, 602–621 (1999).
60. Langemark, M. & Olesen, J. Pericranial tenderness in tension headache. A blind, controlled study. *Cephalalgia* 7, 249–255 (1987).
61. Jensen, R., Rasmussen, B. K., Pedersen, B. & Olesen, J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain* 52, 193–199 (1993).

62. Ashina, S., Bendtsen, L. & Ashina, M. Pathophysiology of tension-type headache. *Curr. Pain Headache Rep.* 9, 415–422 (2005).
63. Jensen, R. & Olesen, J. Initiating mechanisms of experimentally induced tension-type headache. *Cephalalgia* 16, 175–182 (1996).
64. Buchgreitz, L., Lyngberg, A. C., Bendtsen, L. & Jensen, R. Increased pain sensitivity is not a risk factor but a consequence of frequent headache: a population-based follow-up study. *Pain* 137, 623–630 (2008).
65. Fernandez-de-Las-Penas, C., Cuadrado, M. L., Arendt-Nielsen, L., Ge, H. Y. & Pareja, J. A. Increased pericranial tenderness, decreased pressure pain threshold, and headache clinical parameters in chronic tension-type headache patients. *Clin. J. Pain* 23, 346–352 (2007).
66. Ashina, M., Bendtsen, L., Jensen, R., Sakai, F. & Olesen, J. Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache: relation to actual headache state. *Pain* 79, 201–205 (1999).
67. Bendtsen, L., Ashina, S., Moore, A. & Steiner, T. J. Muscles and their role in episodic tension-type headache: implications for treatment. *Eur. J. Pain* 20, 166–175 (2016). A review on peripheral and muscular factors involved in the pathophysiology of TTH and implications for the treatment of episodic TTH.
68. Sakai, F., Ebihara, S., Akiyama, M. & Horikawa, M. Pericranial muscle hardness in tension-type headache. A non-invasive measurement method and its clinical application. *Brain* 118, 523–531 (1995).
69. Ashina, M., Lassen, L. H., Bendtsen, L., Jensen, R. & Olesen, J. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomised crossover trial. *Lancet* 353, 287–289 (1999).
70. Ashina, M., Bendtsen, L., Jensen, R., Sakai, F. & Olesen, J. Possible mechanisms of glyceryl-trinitrate induced immediate headache in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 20, 919–924 (2000).
71. Fernandez-De-Las-Penas, C. & Arendt-Nielsen, L. Improving understanding of trigger points and widespread pressure pain sensitivity in tension-type headache patients: clinical implications. *Expert Rev. Neurother.* 17, 933–939 (2017).
72. Schmidt-Hansen, P. T., Svensson, P., Jensen, T. S., Graven-Nielsen, T. & Bach, F. W. Patterns of experimentally induced pain in pericranial muscles. *Cephalalgia* 26, 568–577 (2006).
73. Fernandez-de-Las-Penas, C. Myofascial head pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 19, 28 (2015).
74. Do, T. P., Heldarskard, G. F., Kolding, L. T., Hvedstrup, J. & Schytz, H. W. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J. Headache Pain* 19, 84 (2018).
75. Palacios-Cena, M. *et al.* Trigger points are associated with widespread pressure pain sensitivity in people with tension-type headache. *Cephalalgia* 38, 237–245 (2018).
76. Arendt-Nielsen, L., Castaldo, M., Mechelli, F. & Fernandez-de-Las-Penas, C. Muscle triggers as a possible source of pain in a subgroup of tension-type headache patients? *Clin. J. Pain* 32, 711–718 (2016).
77. Bezov, D., Ashina, S., Jensen, R. & Bendtsen, L. Pain perception studies in tension-type headache. *Headache* 51, 262–271 (2011).

78. Bendtsen, L. & Fernandez-de-la-Penas, C. The role of muscles in tension-type headache. *Curr. Pain Headache Rep.* 15, 451–458 (2011).
79. Hubbard, D. R. & Berkoff, G. M. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine* 18, 1803–1807 (1993).
80. Jensen, R., Fuglsang-Frederiksen, A. & Olesen, J. Quantitative surface EMG of pericranial muscles in headache. A population study. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 93, 335–344 (1994).
81. Cathcart, S., Winefield, A. H., Lushington, K. & Rolan, P. Stress and tension-type headache mechanisms. *Cephalalgia* 30, 1250–1267 (2010).
82. Melzack, R. From the gate to the neuromatrix. *Pain Suppl.* 6, S121–S126 (1999).
83. Choi, J. C., Chung, M. I. & Lee, Y. D. Modulation of pain sensation by stress-related testosterone and cortisol. *Anaesthesia* 67, 1146–1151 (2012).
84. Leistad, R. B., Sand, T., Westgaard, R. H., Nilsen, K. B. & Stovner, L. J. Stress-induced pain and muscle activity in patients with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia* 26, 64–73 (2006).
85. Hatch, J. P. *et al.* Electromyographic and affective responses of episodic tension-type headache patients and headache-free controls during stressful task performance. *J. Behav. Med.* 15, 89–112 (1992).
86. Mense, S. The pathogenesis of muscle pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 7, 419–425 (2003).
87. Mork, H., Ashina, M., Bendtsen, L., Olesen, J. & Jensen, R. Possible mechanisms of pain perception in patients with episodic tension-type headache. A new experimental model of myofascial pain. *Cephalalgia* 24, 466–475 (2004).
88. Bendtsen, L. Central and peripheral sensitization in tension-type headache. *Curr. Pain Headache Rep.* 7, 460–465 (2003).
89. Henriksson, K. & Lindman, R. in *Tension-Type Headache: Classification, Mechanisms and Treatment* (eds Olesen, J. & Schoenen, J.) 97–107 (Raven Press, New York, 1993).
90. Kocer, A., Kocer, E., Memisogullari, R., Domac, F. M. & Yuksel, H. Interleukin-6 levels in tension headache patients. *Clin. J. Pain* 26, 690–693 (2010).
91. Ashina, M. *et al.* Tender points are not sites of ongoing inflammation -in vivo evidence in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 23, 109–116 (2003).
92. Langemark, M., Jensen, K. & Olesen, J. Temporal muscle blood flow in chronic tension-type headache. *Arch. Neurol.* 47, 654–658 (1990).
93. Ashina, M. *et al.* In vivo evidence of altered skeletal muscle blood flow in chronic tension-type headache. *Brain* 125, 320–326 (2002).
94. Olesen, J. Clinical and pathophysiological observations in migraine and tension-type headache explained by integration of vascular, supraspinal and myofascial inputs. *Pain* 46, 125–132 (1991).
95. Schytz, H. W., Amin, F. M., Selb, J. & Boas, D. A. Non-invasive methods for measuring vascular changes in neurovascular headaches. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 39, 633–649 (2019).

96. Wallasch, T. M. Transcranial Doppler ultrasonic features in episodic tension-type headache. *Cephalalgia* 12, 293–296 (1992).

97. Sliwka, U. *et al.* Spontaneous oscillations in cerebral blood flow velocity give evidence of different autonomic dysfunctions in various types of headache. *Headache* 41, 157–163 (2001).

98. Karacay Ozkalayci, S., Nazliel, B., Batur Caglayan, H. Z. & Irkec, C. Cerebral blood flow velocity in migraine and chronic tension-type headache patients. *J. Pain Res.* 11, 661–666 (2018).

99. Sarchielli, P., Alberti, A., Floridi, A. & Gallai, V. L-Arginine/nitric oxide pathway in chronic tension-type headache: relation with serotonin content and secretion and glutamate content. *J. Neurol. Sci.* 198, 9–15 (2002).

100. Hannerz, J. & Jogestrand, T. Is Chronic tensiontype headache a vascular headache? The relation between chronic tension-type headache and cranial hemodynamics. *Headache* 38, 668–675 (1998).

101. Drummond, P. D. & Lance, J. W. Extracranial vascular reactivity in migraine and tension headache. *Cephalalgia* 1, 149–155 (1981).

102. Langemark, M., Jensen, K., Jensen, T. S. & Olesen, J. Pressure pain thresholds and thermal nociceptive thresholds in chronic tension-type headache. *Pain* 38, 203–210 (1989).

103. Gobel, H., Weigle, L., Kropp, P. & Soyka, D. Pain sensitivity and pain reactivity of pericranial muscles in migraine and tension-type headache. *Cephalalgia* 12, 142–151 (1992).

104. Metsahonkala, L. *et al.* Extracranial tenderness and pressure pain threshold in children with headache. *Eur. J. Pain* 10, 581–585 (2006).

105. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 24 (Suppl. 1), 9–160 (2004).

106. Buchgreitz, L., Lyngberg, A. C., Bendtsen, L. & Jensen, R. Frequency of headache is related to sensitization: a population study. *Pain* 123, 19–27 (2006).

107. Fernández-de-Las-Peñas, C. *et al.* Evidence of localized and widespread pressure pain hypersensitivity in patients with tension-type headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 41, 265–273 (2021).

108. Bendtsen, L. Central sensitization in tension-type headache—possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 20, 486–508 (2000).

Santral duyarlılaşmanın KGTB'nin patofizyolojisindeki önemli rolüne ve ilgili mekanizmalarına ilişkin kapsamlı bir tarama.

109. Castien, R. F., van der Wouden, J. C. & De Hertogh, W. Pressure pain thresholds over the cranio-cervical region in headache: a systematic review and meta-analysis. *J. Headache Pain* 19, 9 (2018).

110. Bendtsen, L., Jensen, R. & Olesen, J. Decreased pain detection and tolerance thresholds in chronic tension-type headache. *Arch. Neurol.* 53, 373–376 (1996).

111. Ashina, S. *et al.* Increased muscular and cutaneous pain sensitivity in cephalic region in patients with chronic tension-type headache. *Eur. J. Neurol.* 12, 543–549 (2005).

112. Ashina, S., Bendtsen, L., Ashina, M., Magerl, W. & Jensen, R. Generalized hyperalgesia in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 26, 940–948 (2006).

113. Bendtsen, L., Jensen, R. & Olesen, J. Qualitatively altered nociception in chronic myofascial pain. *Pain* 65, 259–264 (1996).

114. Cathcart, S., Winefield, A. H., Lushington, K. & Rolan, P. Noxious inhibition of temporal summation is impaired in chronic tension-type headache. *Headache* 50, 403–412 (2010).

115. Bendtsen, L. & Jensen, R. Tension-type headache. *Neurol. Clin.* 27, 525–535 (2009).

116. Chen, W. T. *et al.* Comparison of somatosensory cortex excitability between migraine and “strict-criteria” tension-type headache: a magnetoencephalographic study. *Pain* 159, 793–803 (2018).

117. Rossi, P., Vollono, C., Valeriani, M. & Sandrini, G. The contribution of clinical neurophysiology to the comprehension of the tension-type headache mechanisms. *Clin. Neurophysiol.* 122, 1075–1085 (2011).

118. Ashina, M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 24, 161–172 (2004).

This review contributes to our understanding of the mechanisms leading to CTTH, and explains the role NO and neuropeptides have in the pathophysiology of this primary headache.

119. Ashina, M., Bendtsen, L., Jensen, R. & Olesen, J. Nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. *Brain* 123, 1830–1837 (2000).

120. Alam, Z., Coombes, N., Waring, R. H., Williams, A. C. & Steventon, G. B. Plasma levels of neuroexcitatory amino acids in patients with migraine or tension headache. *J. Neurol. Sci.* 156, 102–106 (1998).

121. de Tommaso, M. *et al.* Clinical features of headache patients with fibromyalgia comorbidity. *J. Headache Pain* 12, 629–638 (2011).

122. Gonçalves, D. A., Bigal, M. E., Jales, L. C., Camparis, C. M. & Speciali, J. G. Headache and symptoms of temporomandibular disorder: an epidemiological study. *Headache* 50, 231–241 (2010).

123. Cho, S. J., Song, T. J. & Chu, M. K. Sleep and tension-type headache. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 19, 44 (2019).

124. Engstrøm, M. *et al.* Sleep quality, arousal and pain thresholds in tension-type headache: a blinded controlled polysomnographic study. *Cephalalgia* 34, 455–463 (2014).

125. Fernández-de-Las-Peñas, C. *et al.* Sleep disturbances in tension-type headache and migraine. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 11, 1756285617745444 (2017).

126. Wang, P. *et al.* Regional homogeneity abnormalities in patients with tension-type headache: a resting-state fMRI study. *Neurosci. Bull.* 30, 949–955 (2014).

127. Schmidt-Wilcke, T. *et al.* Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology* 65, 1483–1486 (2005).

128. Chen, W. T. *et al.* Comparison of gray matter volume between migraine and “strict-criteria” tension-type headache. *J. Headache Pain* 19, 4 (2018).

129. Chen, B., He, Y., Xia, L., Guo, L. L. & Zheng, J. L. Cortical plasticity between the pain and pain-free phases in patients with episodic tension-type headache. *J. Headache Pain* 17, 105 (2016).
130. Fumal, A. & Schoenen, J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol.* 7, 70–83 (2008).
131. Sandrini, G. *et al.* Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalalgia* 26, 782–789 (2006).
132. Buchgreitz, L., Egsgaard, L. L., Jensen, R., Arendt-Nielsen, L. & Bendtsen, L. Abnormal pain processing in chronic tension-type headache: a high-density EEG brain mapping study. *Brain* 131, 3232–3238 (2008).
133. Law, L. F. & Sluka, K. A. How does physical activity modulate pain? *Pain* 158, 369–370 (2017).
134. D’Andrea, G. *et al.* Metabolism and menstrual cycle rhythmicity of serotonin in primary headaches. *Headache* 35, 216–221 (1995).
135. Marazziti, D. *et al.* Platelet 3H-imipramine binding and sulphotransferase activity in primary headache. *Cephalalgia* 14, 210–214 (1994).
136. Bendtsen, L. & Møllerup, E. T. The platelet serotonin transporter in primary headaches. *Eur. J. Neurol.* 5, 277–282 (1998).
137. Bendtsen, L., Jensen, R., Hindberg, I., Gammeltoft, S. & Olesen, J. Serotonin metabolism in chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 17, 843–848 (1997).
138. Sawynok, J. & Reid, A. Interactions of descending serotonergic systems with other neurotransmitters in the modulation of nociception. *Behav. Brain Res.* 73, 63–68 (1996).
139. Bendtsen, L., Jensen, R. & Olesen, J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 61, 285–290 (1996).
140. Ashina, S., Bendtsen, L. & Jensen, R. Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. *Pain* 108, 108–114 (2004).
141. Kumamoto, E., Mizuta, K. & Fujita, T. Opioid actions in primary-afferent fibers — involvement in analgesia and anesthesia. *Pharmaceuticals* 4, 343–365 (2011).
142. Bach, F. W., Langemark, M., Secher, N. H. & Olesen, J. Plasma and cerebrospinal fluid beta-endorphin in chronic tension-type headache. *Pain* 51, 163–168 (1992).
143. Leone, M., Sacerdote, P., D’Amico, D., Panerai, A. E. & Bussone, G. Beta-endorphin concentrations in the peripheral blood mononuclear cells of migraine and tension-type headache patients. *Cephalalgia* 12, 154–157 (1992).
144. Mazzotta, G., Sarchielli, P., Gaggioli, A. & Gallai, V. Study of pressure pain and cellular concentration of neurotransmitters related to nociception in episodic tension-type headache patients. *Headache* 37, 565–571 (1997).

145. Langemark, M., Bach, F. W., Ekman, R. & Olesen, J. Increased cerebrospinal fluid Met-enkephalin immunoreactivity in patients with chronic tension-type headache. *Pain* 63, 103–107 (1995).
146. de Lourdes Figuerola, M., Leston, J. & Barontini, M. Plasma met-enkephalin levels: its relationship with age and type of headache. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 22, 137–143 (1996).
147. Bach, F. W. *et al.* Effect of sulpiride or paroxetine on cerebrospinal fluid neuropeptide concentrations in patients with chronic tension-type headache. *Neuropeptides* 27, 129–136 (1994).
148. Tajti, J., Uddman, R., Moller, S., Sundler, F. & Edvinsson, L. Messenger molecules and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion. *J. Auton. Nerv. Syst.* 76, 176–183 (1999).
149. Goadsby, P. J., Edvinsson, L. & Ekman, R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann. Neurol.* 28, 183–187 (1990).
150. Ashina, M., Bendtsen, L., Jensen, R., Schifter, S. & Olesen, J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain* 86, 133–138 (2000).
151. Ashina, M. *et al.* Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache. *Neurology* 55, 1335–1340 (2000).
152. Gupta, R., Ahmed, T., Banerjee, B. & Bhatia, M. Plasma calcitonin gene-related peptide concentration is comparable to control group among migraineurs and tension type headache subjects during inter-ictal period. *J. Headache Pain* 10, 161–166 (2009).
153. Ashina, M., Bendtsen, L., Jensen, R., Schifter, S. & Olesen, J. Calcitonin gene-related peptide levels during nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. *Eur. J. Neurol.* 8, 173–178 (2001).
154. Uddman, R. *et al.* Peptide-containing nerve fibres in human extracranial tissue: a morphological basis for neuropeptide involvement in extracranial pain? *Pain* 27, 391–399 (1986).
155. Ashina, M., Bendtsen, L., Jensen, R., Ekman, R. & Olesen, J. Plasma levels of substance P, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide in patients with chronic tension-type headache. *Pain* 83, 541–547 (1999).
156. Gallai, V. *et al.* Neuropeptide Y in juvenile migraine and tension-type headache. *Headache* 34, 35–40 (1994).
157. Jensen, R. & Becker, W. J. in *The Headaches* (eds Olesen, J. *et al.*) 685-692 (Lippincott, Williams & Wilkins, 2005).
158. Jensen, R. & Becker, W. J. in *The Headaches* (eds Olesen, J. *et al.*) 693-699 (Lippincott, Williams & Wilkins, 2005).
159. Aaseth, K., Grande, R. B., Lundqvist, C. & Russell, M. B. Pericranial tenderness in chronic tension-type headache: the Akershus population-based study of chronic headache. *J. Headache Pain* 15, 58 (2014).
160. Schoenen, J. & Jensen, R. in *The Headaches* (eds Olesen, J. *et al.*) 701-709 (Lippincott, Williams & Wilkins, 2005).

161. Rasmussen, B. K., Jensen, R. & Olesen, J. Questionnaire versus clinical interview in the diagnosis of headache. *Headache* 31, 290–295 (1991).

162. Steiner, T. J. *et al.* Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J. Headache Pain* 20, 57 (2019).

Avrupa Başağrısı Federasyonu ile işbirliği içerisinde Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache tarafından bir araya getirilen uzmanların hazırladığı bu yayında, pratisyen hekimlerin ve uzmanlığı olmayan sağlık bakımı sağlayıcılarının başağrısı bozukluklarının yönetiminde değerlendirebileceği pratik araçların yer aldığı eğitim materyalleri sunulmaktadır.

163. Do, T. P. *et al.* Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. *Neurology* 92, 134–144 (2019).

164. Evans, R. W. *et al.* Neuroimaging for migraine: the American Headache Society systematic review and evidence-based guideline. *Headache* 60, 318–336 (2020).

165. Howard, L. *et al.* Are investigations anxiolytic or anxiogenic? A randomised controlled trial of neuroimaging to provide reassurance in chronic daily headache. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 1558 (2005).

166. Ashina, M. Migraine. *N. Engl. J. Med.* 383, 1866–1876 (2020).

167. Rasmussen, B. K., Jensen, R., Schroll, M. & Olesen, J. Interrelations between migraine and tension-type headache in the general population. *Arch. Neurol.* 49, 914–918 (1992).

168. Lyngberg, A. C., Rasmussen, B. K., Jorgensen, T. & Jensen, R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur. J. Epidemiol.* 20, 243–249 (2005).

169. Diener, H. C. *et al.* Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol.* 18, 891–902 (2019).

170. Yamani, N. & Olesen, J. New daily persistent headache: a systematic review on an enigmatic disorder. *J. Headache Pain* 20, 80 (2019).

171. Bigal, M. E., Sheftell, F. D., Rapoport, A. M., Tepper, S. J. & Lipton, R. B. Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. *Headache* 42, 575–581 (2002).

172. Bigal, M. E., Lipton, R. B., Tepper, S. J., Rapoport, A. M. & Sheftell, F. D. Primary chronic daily headache and its subtypes in adolescents and adults. *Neurology* 63, 843–847 (2004).

173. Forsyth, P. A. & Posner, J. B. Headaches in patients with brain tumors. *Neurology* 43, 1678 (1993).

174. Buse, D. C. & Lipton, R. B. Facilitating communication with patients for improved migraine outcomes. *Curr. Pain Headache Rep.* 12, 230–236 (2008).

175. Gaul, C. *et al.* Clinical outcome of a headache-specific multidisciplinary treatment program and adherence to treatment recommendations in a tertiary headache center: an observational study. *J. Headache Pain* 12, 475–483 (2011).

176. Joseph-Williams, N. *et al.* Implementing shared decision making in the NHS: lessons from the MAGIC programme. *Br. Med. J.* 357, j1744 (2017).
177. Mitsikostas, D. D. Nocebo in headache. *Curr. Opin. Neurol.* 29, 331–336 (2016).
178. Hagen, K., Jensen, R., Bøe, M. G. & Stovner, L. J. Medication overuse headache: a critical review of end points in recent follow-up studies. *J. Headache Pain* 11, 373–377 (2010).
179. Stephens, G., Derry, S. & Moore, R. A. Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6, CD011889 (2016).
180. Derry, S., Wiffen, P. J. & Moore, R. A. Aspirin for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD011888 (2017).
181. Bendtsen, L. *et al.* EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 17, 1318–1325 (2010). Evidence-based or expert recommendations for the management of the TTH.
182. Fernández-de-Las-Peñas, C. *et al.* Variables associated with use of symptomatic medication during a headache attack in individuals with tension-type headache: a European study. *BMC Neurol.* 20, 43–43 (2020).
183. Derry, S., Wiffen, P. J., Moore, R. A. & Bendtsen, L. Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 7, CD011474 (2015).
184. Veys, L., Derry, S. & Moore, R. A. Ketoprofen for episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 9, CD012190 (2016).
185. Prior, M. J., Cooper, K. M., May, L. G. & Bowen, D. L. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 22, 740–748 (2002).
186. Kubitzek, F., Ziegler, G., Gold, M. S., Liu, J. M. & Ionescu, E. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur. J. Pain* 7, 155–162 (2003).
187. Pini, L. A. *et al.* Tolerability and efficacy of a combination of paracetamol and caffeine in the treatment of tension-type headache: a randomised, double-blind, double-dummy, cross-over study versus placebo and naproxen sodium. *J. Headache Pain* 9, 367–373 (2008).
188. Diener, H. C., Pfaffenrath, V., Pageler, L., Peil, H. & Aicher, B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 25, 776–787 (2005).
189. Diener, H.-C., Gold, M. & Hagen, M. Use of a fixed combination of acetylsalicylic acid, acetaminophen and caffeine compared with acetaminophen alone in episodic tension-type headache: meta-analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover studies. *J. Headache Pain* 15, 76 (2014).
190. Lipton, R. B., Diener, H. C., Robbins, M. S., Garas, S. Y. & Patel, K. Caffeine in the management of patients with headache. *J. Headache Pain* 18, 107 (2017).

191. Migliardi, J. R., Armellino, J. J., Friedman, M., Gillings, D. B. & Beaver, W. T. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin. Pharmacol. Ther.* 56, 576–586 (1994).

192. Silverman, K., Evans, S. M., Strain, E. C. & Griffiths, R. R. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *N. Engl. J. Med.* 327, 1109–1114 (1992).

193. Göbel, H., Fresenius, J., Heinze, A., Dworschak, M. & Soyka, D. Effectiveness of *Oleum menthae piperitae* and paracetamol in therapy of headache of the tension type. *Nervenarzt* 67, 672–681 (1996).

194. Göbel, H., Heinze, A., Heinze-Kuhn, K., Göbel, A. & Göbel, C. Peppermint oil in the acute treatment of tension-type headache. *Schmerz* 30, 295–310 (2016).

195. Diener, H. C. *et al.* European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur. J. Neurol.* 27, 1102–1116 (2020).

Migren ve GTB dahil olmak üzere primer baş ağrılarının bir komplikasyonu olan İAKB'nin yönetimine ilişkin önemli bir kılavuz.

196. Brennum, J., Kjeldsen, M. & Olesen, J. The 5-HT₁-like agonist sumatriptan has a significant effect in chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 12, 375–379 (1992).

197. Banzi, R. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4, CD011681 (2015).

198. Exposto, F. G., Bendixen, K. H., Ernberg, M., Bach, F. W. & Svensson, P. Characterization and predictive mechanisms of experimentally induced tension-type headache. *Cephalalgia* 39, 1207–1218 (2019).

199. Starling, A. J. Diagnosis and management of headache in older adults. *Mayo Clin. Proc.* 93, 252–262 (2018).

200. Palacios-Ceña, M. *et al.* Variables associated with the use of prophylactic amitriptyline treatment in patients with tension-type headache. *Clin. J. Pain* 35, 315–320 (2019).

201. Bendtsen, L. & Jensen, R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 62, 1706–1711 (2004).

202. Martin-Araguz, A., Bustamante-Martinez, C. & de Pedro-Pi Joan, J. M. Treatment of chronic tension type headache with mirtazapine and amitriptyline [Spanish]. *Rev. Neurol.* 37, 101–105 (2003).

203. Zisis, N. P. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalalgia* 27, 315–324 (2007).

204. Jackson, J. L., Mancuso, J. M., Nickoloff, S., Bernstein, R. & Kay, C. Tricyclic and tetracyclic antidepressants for the prevention of frequent episodic or chronic tension-type headache in adults: a systematic review and meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.* 32, 1351–1358 (2017).

205. Fogelholm, R. & Murros, K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache* 32, 509–513 (1992).

206. Murros, K. *et al.* Modified-release formulation of tizanidine in chronic tension-type headache. *Headache* 40, 633–637 (2000).

207. Agius, A. M., Jones, N. S. & Muscat, R. A randomized controlled trial comparing the efficacy of low-dose amitriptyline, amitriptyline with pindolol and surrogate placebo in the treatment of chronic tension-type facial pain. *Rhinology* 51, 143–153 (2013).
208. Mitsikostas, D. D., Gatzonis, S., Thomas, A. & Ilias, A. Buspirone vs amitriptyline in the treatment of chronic tension-type headache. *Acta Neurol. Scand.* 96, 247–251 (1997).
209. Lenaerts, M., Bastings, E., Sianard, J. & Schoenen, J. Sodium valproate in severe migraine and tension-type headache: an open study of long-term efficacy and correlation with blood levels. *Acta Neurol. Belg.* 96, 126–129 (1996).
210. Lampl, C., Marecek, S., May, A. & Bendtsen, L. A prospective, open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 26, 1203–1208 (2006).
211. Bottiroli, S. *et al.* Psychological, clinical, and therapeutic predictors of the outcome of detoxification in a large clinical population of medication-overuse headache: a six-month follow-up of the COMOESTAS Project. *Cephalalgia* 39, 135–147 (2018).
212. Monteith, T. S. & Oshinsky, M. L. Tension-type headache with medication overuse: pathophysiology and clinical implications. *Curr. Pain Headache Rep.* 13, 463–469 (2009).
213. Grande, R. B., Aaseth, K., Benth, J., Lundqvist, C. & Russell, M. B. Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache. *Eur. J. Neurol.* 18, 129–137 (2011).
214. Carlsen, L. N. *et al.* Comparison of 3 treatment strategies for medication overuse headache: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 77, 1069–1078 (2020).
215. Chiang, C. C., Schwedt, T. J., Wang, S. J. & Dodick, D. W. Treatment of medication-overuse headache: a systematic review. *Cephalalgia* 36, 371–386 (2016).
216. Andrasik, F. *et al.* Non-pharmacological approaches for headaches in young age: an updated review. *Front. Neurol.* 9, 1009 (2018).
217. Nestoriuc, Y., Rief, W. & Martin, A. Meta-analysis of biofeedback for tension-type headache: efficacy, specificity, and treatment moderators. *J. Consult. Clin. Psychol.* 76, 379–396 (2008).
218. Holroyd, K. A. *et al.* Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA* 285, 2208–2215 (2001).
219. Ukestad, L. K. & Wittrock, D. A. Pain perception and coping in female tension headache sufferers and headache-free controls. *Health Psychol.* 15, 65–68 (1996).
220. Rollnik, J. D., Karst, M., Fink, M. & Dengler, R. Coping strategies in episodic and chronic tension-type headache. *Headache* 41, 297–302 (2001).
221. Martin, P. R. *et al.* Behavioral management of the triggers of recurrent headache: a randomized controlled trial. *Behav. Res. Ther.* 61, 1–11 (2014).

222. Christiansen, S., Jürgens, T. P. & Klinger, R. Outpatient combined group and individual cognitive-behavioral treatment for patients with migraine and tension-type headache in a routine clinical setting. *Headache* 55, 1072–1091 (2015).
223. Gu, Q., Hou, J. C. & Fang, X. M. Mindfulness meditation for primary headache pain: a meta-analysis. *Chin. Med. J.* 131, 829–838 (2018).
224. Wang, J. *et al.* Triggers of migraine and tension-type headache in China: a clinic-based survey. *Eur. J. Neurol.* 20, 689–696 (2013).
225. Pellegrino, A. B. W., Davis-Martin, R. E., Houle, T. T., Turner, D. P. & Smitherman, T. A. Perceived triggers of primary headache disorders: a meta-analysis. *Cephalalgia* 38, 1188–1198 (2018).
226. Lipton, R. B., Pavlovic, J. M., Haut, S. R., Grosberg, B. M. & Buse, D. C. Methodological issues in studying trigger factors and premonitory features of migraine. *Headache* 54, 1661–1669 (2014).
227. Kim, K. M. *et al.* Excessive daytime sleepiness in tension-type headache: a population study. *Front. Neurol.* 10, 1282 (2019).
228. Benito-González, E. *et al.* Variables associated with sleep quality in chronic tension-type headache: A cross-sectional and longitudinal design. *PLoS ONE* 13, e0197381 (2018).
229. Sullivan, D. P., Martin, P. R. & Boschen, M. J. Psychological sleep interventions for migraine and tension-type headache: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 9, 6411 (2019).
230. Tornøe, B. *et al.* Specific strength training compared with interdisciplinary counseling for girls with tension-type headache: a randomized controlled trial. *J. Pain Res.* 9, 257–270 (2016).
231. Andersen, C. H. *et al.* Effect of resistance training on headache symptoms in adults: secondary analysis of a RCT. *Musculoskelet. Sci. Pract.* 32, 38–43 (2017).
232. Krøll, L. S., Hammarlund, C. S., Linde, M., Gard, G. & Jensen, R. H. The effects of aerobic exercise for persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. A randomized, controlled, clinical trial. *Cephalalgia* 38, 1805–1816 (2018).
233. Espí-López, G. V., Zurriaga-Llorens, R., Monzani, L. & Falla, D. The effect of manipulation plus massage therapy versus massage therapy alone in people with tension-type headache. A randomized controlled clinical trial. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 52, 606–617 (2016).
234. Falsiroli Maistrello, L., Geri, T., Gianola, S., Zaninetti, M. & Testa, M. Effectiveness of Trigger point manual treatment on the frequency, intensity, and duration of attacks in primary headaches: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Neurol.* 9, 254 (2018).
235. Falsiroli Maistrello, L., Rafanelli, M. & Turolla, A. Manual therapy and quality of life in people with headache: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr. Pain Headache Rep.* 23, 78 (2019).
236. Bot, M. N. *et al.* Physical treatments reduce pain in children with tension-type headache: a systematic review and meta-analysis. *J. Oral. Facial Pain Headache* 34, 240–254 (2020).

237. Kamonseki, D. H., Lopes, E. P., van der Meer, H. A. & Calixtre, L. B. Effectiveness of manual therapy in patients with tension-type headache. A systematic review and meta-analysis. *Disabil. Rehabil.* <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1813817> (2020).
238. Linde, K. *et al.* Acupuncture for the prevention of tension-type headache. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4, CD007587 (2016).
239. Karadaş, Ö., Gül, H. L. & Inan, L. E. Lidocaine injection of pericranial myofascial trigger points in the treatment of frequent episodic tension-type headache. *J. Headache Pain* 14, 44 (2013).
240. Gildir, S., Tüzün, E. H., Eroğlu, G. & Eker, L. A randomized trial of trigger point dry needling versus sham needling for chronic tension-type headache. *Medicine* 98, e14520 (2019).
241. Vázquez-Justes, D., Yarzabal-Rodríguez, R., Doménech-García, V., Herrero, P. & Bellosta-López, P. Effectiveness of dry needling for headache: a systematic review. *Neurologia* <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.09.010> (2020).
242. Linde, M. *et al.* The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur. J. Neurol.* 19, 703–711 (2012).
243. Edmeads, J. *et al.* Impact of migraine and tension-type headache on life-style, consulting behaviour, and medication use: a Canadian population survey. *Can. J. Neurol. Sci.* 20, 131–137 (1993).
244. Lyngberg, A. C., Rasmussen, B. K., Jorgensen, T. & Jensen, R. Secular changes in health care utilization and work absence for migraine and tension-type headache: a population-based study. *Eur. J. Epidemiol.* 20, 1007–1014 (2005).
245. Lavados, P. M. & Tenhamm, E. Consulting behaviour in migraine and tension-type headache sufferers: a population survey in Santiago, Chile. *Cephalalgia* 21, 733–737 (2001).
246. Wang, S. J., Fuh, J. L., Young, Y. H., Lu, S. R. & Shia, B. C. Frequency and predictors of physician consultations for headache. *Cephalalgia* 21, 25–30 (2001).
247. Jensen, R. & Rasmussen, B. K. Burden of headache. *Expert Rev. Pharmacoecon Outcomes Res.* 4, 353–359 (2004).
248. Lenaerts, M. E. Burden of tension-type headache. *Curr. Pain Headache Rep.* 10, 459–462 (2006).
- Bu tarama makalesinde, GBT'nin topluma getirdiği yükler tartışılmakta ve bu kapsamda, ekonomik etkiler, verim kaybı, sağlık hizmetlerinin kullanımındaki artış ve azalan yaşam kalitesi değerlendirilmiştir.
249. Saylor, D. & Steiner, T. J. The global burden of headache. *Semin. Neurol.* 38, 182–190 (2018).
250. Penacoba-Puente, C., Fernandez-de-Las-Penas, C., Gonzalez-Gutierrez, J. L., Miangolarra-Page, J. C. & Pareja, J. A. Interaction between anxiety, depression, quality of life and clinical parameters in chronic tension-type headache. *Eur. J. Pain* 12, 886–894 (2008).
251. Abu Bakar, N. *et al.* Quality of life in primary headache disorders: A review. *Cephalalgia* 36, 67–91 (2016).

252. Lampl, C. *et al.* Will (or can) people pay for headache care in a poor country? *J. Headache Pain* 13, 67–74 (2012).
253. Guitera, V., Munoz, P., Castillo, J. & Pascual, J. Quality of life in chronic daily headache: a study in a general population. *Neurology* 58, 1062–1065 (2002).
254. Ashina, S. *et al.* Health-related quality of life in tension-type headache: a population-based study. *Scand. J. Pain* <https://doi.org/10.1515/sjpain-2020-0166> (2021).
255. Wang, S. J., Fuh, J. L., Lu, S. R. & Juang, K. D. Quality of life differs among headache diagnoses: analysis of SF-36 survey in 901 headache patients. *Pain* 89, 285–292 (2001).
256. Solomon, G. D., Skobieranda, F. G. & Gragg, L. A. Does quality of life differ among headache diagnoses? Analysis using the medical outcomes study instrument. *Headache* 34, 143–147 (1994).
257. Stewart, A. L., Hays, R. D. & Ware, J. E. Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med. Care* 26, 724–735 (1988).
258. Palermo, T. M., Putnam, J., Armstrong, G. & Daily, S. Adolescent autonomy and family functioning are associated with headache-related disability. *Clin. J. Pain* 23, 458–465 (2007).
259. Nachit-Ouinekh, F. *et al.* Use of the headache impact test (HIT-6) in general practice: relationship with quality of life and severity. *Eur. J. Neurol.* 12, 189–193 (2005).
260. Bigal, M. E. & Lipton, R. B. Modifiable risk factors for migraine progression (or for chronic daily headaches)– clinical lessons. *Headache* 46 (Suppl. 3), S144–S146 (2006).
261. Durham, P. & Papapetropoulos, S. Biomarkers associated with migraine and their potential role in migraine management. *Headache* 53, 1262–1277 (2013).
262. Burstein, R., Collins, B. & Jakubowski, M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann. Neurol.* 55, 19–26 (2004).
263. Müller, K. I., Alstadhaug, K. B. & Bekkelund, S. I. A randomized trial of telemedicine efficacy and safety for nonacute headaches. *Neurology* 89, 153–162 (2017).
264. Friedman, B. W. *et al.* A randomized trial of intravenous ketorolac versus intravenous metoclopramide plus diphenhydramine for tension-type and all nonmigraine, noncluster recurrent headaches. *Ann. Emerg. Med.* 62, 311–318.e314 (2013).
265. Cicek, M. *et al.* Prospective, randomised, double blind, controlled comparison of metoclopramide and pethidine in the emergency treatment of acute primary vascular and tension type headache episodes. *Emerg. Med. J.* 21, 323–326 (2004).
266. Bendtsen, L., Buchgreitz, L., Ashina, S. & Jensen, R. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. *Eur. J. Neurol.* 14, 187–193 (2007).
267. Pothmann, R. & Lobisch, M. Acute treatment of episodic childhood tension-type headache with flupirtine and paracetamol - a double-blind crossover-study [German]. *Schmerz* 14, 1–4 (2000).

268. Hershey, A. D., Powers, S. W., Benti, A. L. & Degrauw, T. J. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 40, 539–549 (2000).
269. Andrasik, F., Grazzi, L., Usai, S. & Bussone, G. Pharmacological treatment compared to behavioural treatment for juvenile tension-type headache: results at two-year follow-up. *Neurol. Sci.* 28 (Suppl. 2), S235–S238 (2007).
270. Balottin, U. *et al.* Psychotherapy versus usual care in pediatric migraine and tension-type headache: a singleblind controlled pilot study. *Ital. J. Pediatr.* 40, 6 (2014).
271. Klausen, S. H., Rønne, G., Tornøe, B. & Bjerregaard, L. Nonpharmacological interventions addressing pain, sleep, and quality of life in children and adolescents with primary headache: a systematic review. *J. Pain Res.* 12, 3437–3459 (2019).
272. Soee, A. B., Skov, L., Skovgaard, L. T. & Thomsen, L. L. Headache in children: effectiveness of multidisciplinary treatment in a tertiary paediatric headache clinic. *Cephalalgia* 33, 1218–1228 (2013).
273. Berk, T., Ashina, S., Martin, V., Newman, L. & Vij, B. Diagnosis and treatment of primary headache disorders in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 66, 2408–2416 (2018).
274. Yang, F. C. *et al.* Increased risk of dementia in patients with tension-type headache: a nationwide retrospective population-based cohort study. *PLoS ONE* 11, e0156097 (2016).
275. Negro, A. *et al.* Headache and pregnancy: a systematic review. *J. Headache Pain* 18, 106 (2017).

Teşekkürler

Yazarlar, hünereli yardımları ve Şekil 1 ve 2'nin ilk çizimlerini sağladığı için T. P. Do'ya teşekkür eder. R. Burstein'a da Şekil 2'de yapısal ve fonksiyonel nöroanatominin düzenlenmesine yardımcı olduğu ve bu konuda tavsiye verdiği için teşekkür ederler. Ayrıca, gerilim-tipi baş ağrısına ilişkin bakış açısını sunduğu için Alliance for Headache Disorders Advocacy'den K. MacDonald'a teşekkür ederler.

Yazarların katkıları

Giriş (H.A., R.B.L. ve S.A.); Epidemiyoloji (S.J.W., S.A. ve R.B.L.); Mekanizmalar/patofizyoloji (R.M., M.J.L., S.A. ve R.H.J.); Tanı, tarama ve önleme (H.A., H.C.D. ve S.A.); Yönetim (D.D.M, D.C.B. ve R.B.L.); Yaşam kalitesi (N.Y., P.P.R. ve R.B.L.); Geleceğe bakış (S.A., H.-C.D., R.H.J. ve R.B.L.); Primere Genel Bakış (S.A.)

Çatışan çıkarlar

S.A., danışmanlık için Allergan/AbbVie, Amgen, Biohaven, Eli Lilly, Impel NeuroPharma, Novartis, Satsuma, Supernus, Theranica ve Percept'ten ücret almıştır. S.A., *Neurology Reviews* ve *BMC Neurology*'nin yardımcı editörüdür, *Journal of Headache and Pain*'in Danışma Kurulu'nda görev yapmaktadır ve Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu'nun Eğitim Komitesi üyesidir. D.D.M. Allergan/AbbVie, Amgen, Biogen, Cefaly, Eli Lilly, Genesis Pharma, Medscape, Merz, Mylan, Novartis, Roche, Sanofi, Specifar ve Teva Pharmaceuticals'tan danışman ve/veya konuşmacı olarak ücret almıştır; Alder, Cefaly, Electrocore, Biogen, Eli Lilly, Genesis Pharma, Merz, Novartis ve Teva'dan klinik araştırmalar için fon almıştır. D.D.M. aynı zamanda Avrupa Baş ağrısı Federasyonu'nun eski başkanı, Avrupa Nöroloji Akademisi'ndeki Baş ağrısı Paneli'nin şu anki eş başkanı ve Hellenic Headache Society'nin başkanı ve *Journal of Headache and Pain*'in yardımcı editörüdür. D.D.M. herhangi bir ilaç firmasının hissesine sahip değildir. M.J.L. Eli Lilly, Sanofi-Aventis ve YuYu Pharma için danışman ve/veya konuşmacı olarak ücret almıştır; Eli Lilly, Novartis, Teva (Otsuka), Allergan/AbbVie, Yuhan Company, Samjin Pharm ve DongA ST sponsorluğunda yürütülen

çalışmalarda baş araştırmacı veya yardımcı araştırmacı olarak görev yapmıştır; Kore Ulusal Araştırma Vakfı'ndan araştırma desteği almıştır; Uluslararası Başağrısı Topluluğu'nun mütevelli üyesi ve Cephalgia'nın kıdemli editörüdür. SJW Daiichi-Sankyo, Eli Lilly ve Taiwan Novartis'in danışma kurullarında görev yapmıştır; Allergan/AbbVie, Pfizer, Eli Lilly ve Eisai'den moderatör olarak ücret almıştır ve Eli Lilly, Novartis ve Allergan/AbbVie tarafından desteklenen denemelerde baş araştırmacı olarak görev yapmıştır. S.J.W. Tayvan Teknoloji ve Bilim Bakanı (MOST), Beyin Araştırmaları Merkezi, Ulusal Yang-Ming Üniversitesi'nden ve Tayvan'da Millî Eğitim Bakanlığı (MOE) tarafından yürütülen Higher Education Sprout Project çerçevesinde Öne Çıkan Alanlar Araştırma Merkezi Programı'ndan ve Tayvan Taipei Gazileri Genel Hastanesi ve Tayvan Başağrısı Derneği'nden araştırma hibeleri almıştır. R.M. Eli Lilly, Novartis ve Teva Pharmaceuticals için konuşmacı olarak ücret almıştır. D.B. Allergan, Amgen, Biohaven, Eli Lilly, Novartis ve Teva için danışmanlık hizmeti için ücret ve Amgen, Ulusal Başağrısı Vakfı ve FDA'dan hibe desteği almıştır. D.B. Current Pain and Headache Reports'un editörlerinden biridir. P.P.-R. Allergan/AbbVie, Almirall, Biohaven, Chiesi, Eli Lilly, Lundbeck, Medscape, Neurodiem, Novartis ve Teva Pharmaceuticals için danışman ve/veya konuşmacı olarak ücret almıştır. Bu yazarın araştırma grubu AGAUR, ERANet Neuron, la Caixa vakfı, Uluslararası Başağrısı Topluluğu, Migren Araştırma Vakfı, FEDER RISC3CAT, Instituto Investigación Carlos III, PERIS, Novartis ve Teva'dan araştırma hibeleri almış, AbbVie, Alder, Electrocore, Eli Lilly, Lundbeck, Novartis ve Teva'dan ise klinik deneyler için fon almıştır. P.P.-R. Uluslararası Başağrısı Topluluğu yönetim kurulunun mütevelli üyesi ve Avrupa Başağrısı Federasyonu Konseyi üyesidir ve Revista de Neurologia'nın yayın kurulundadır; Cephalgia, Headache, Frontiers in Neurology, Neurologia için yardımcı editör olarak görev yapmakta ve Journal of Headache and Pain'in Bilimsel Danışma Kurulu'nda yer almaktadır. P.P.-R. herhangi bir ilaç firmasının hissesine sahip değildir. R.H.J. MSD, Berlin-Chemie Menarini, ATI, Novartis, Teva, Allergan ve Pfizer'dan konferanslar ve hasta broşürleri için ücret almıştır ve Eli-Lilly ve Lundbeck için klinik deneyler yürütmektedir. H.-C.D. Allergan/AbbVie, Amgen, Electrocore, Lilly, Medtronic, Novartis, Pfizer, Teva ve Weber & Weber'den klinik araştırmalara katılım, danışma kurullarına katkı veya sözlü sunumlar için ücret almıştır. Electrocore, araştırma projeleri için finansal destek sağlamıştır. Alman Araştırma Konseyi (DFG), Alman Eğitim ve Araştırma Bakanlığı (BMBF) ve Avrupa Birliği kendisinin başağrısı araştırmasını desteklemektedir. H.-C.D. Cephalgia ve Lancet Neurology'nin yayın kurullarında görev yapmakta ve Alman Nöroloji Derneği'nin Klinik Yönergeler Komitesine başkanlık etmektedir ve IHS'nin Klinik Araştırmalar Komitesi'nin üyesidir. R.B.L. New York'taki Albert Einstein Tıp Fakültesi'nin Edwin S. Lowe Nöroloji Profesörüdür. NIH'den araştırma desteği almaktadır. R.B.L. ayrıca Migren Araştırma Vakfı ve Ulusal Başağrısı Vakfı'ndan da destek almaktadır. R.B.L. Neurology'nin yayın kurulunda görev yapmaktadır, Headache'in kıdemli danışmanıdır, Cephalgia'nın yardımcı editörüdür ve NIA ve NINDS için inceleme yapmıştır, Biohaven Holdings ve CntrlM'de hisse senedi opsiyonlarına sahiptir; Allergan/AbbVie, Amerikan Nöroloji Akademisi, Amerikan Başağrısı Topluluğu, Amgen, Biohaven, Biovision, Dr. Reddy's (Promius), Electrocore, Eli Lilly, eNeura Therapeutics, GlaxoSmithKline, Grifols, Lundbeck (Kızılağaç), Merck, Pernix, Pfizer, Teva, Trigemina, Vector ve Vedanta için danışman ve danışma kurulu üyesi olarak görev yapmaktadır veya bu kuruluşlardan ücret almıştır veya bu kuruluşlar tarafından finanse edilen araştırmalar yürütmüştür. R.L., Oxford University Press, 2009 Wolff's Headache yedinci ve sekizinci baskılarından, Wiley and Informa'dan telif ücreti almaktadır. Diğer tüm yazarlar, çıkarılan hiçbir çıkarları bulunmadığını beyan eder.

Akran değerlendirmesi bilgileri

Nature Reviews Disease Primers M. Cuadrado, H. Göbel, P. Martin ve L. Stovner ile birlikte ortak değerlendirme yürüten V. Gómez-Mayordomo'ya bu çalışmanın akran değerlendirmesine olan katkıları için teşekkür eder.