

# Perikranial hassasiyet ile ilişkili kronik gerilim tipi baş ağrısında botulinum toksin tip A tedavisi

## *Botulinum neuro-toxin aype-A in the treatment of chronic tension type headache associated with pericranial tenderness*

Ömer KARADAŞ,<sup>1</sup> İlker Hüseyin İPEKDAL,<sup>2</sup> Ümit Hıdır ULAŞ,<sup>1</sup> Yaşar KÜTÜKÇÜ,<sup>1</sup> Zeki ODABAŞI<sup>1</sup>



### Özet

**Amaç:** Kronik gerilim tipi baş ağrısının (GTBA) gelişiminden periferik ve santral nosiseptif mekanizmalar sorumludur. Kronik GTBA'nın akut tedavisinde analjezikler, koruyucu tedavisinde ise antidepresanlar kullanılmakla birlikte, yeni tedavi seçeneklerinin sunulduğu çalışmalara da ihtiyaç vardır. Çalışmamızın amacı, perikranial hassasiyet ile ilişkili kronik gerilim tipi baş ağrılı hastalarda Botulinum Nörotoksin Tip A (BoNTA) uygulamasının ağrı şiddeti ve ağrı sıklığı üzerine etkisini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Perikranial hassasiyeti olan 14 kronik GTBA'lı hasta çalışmaya alındı. Her hastanın perikranial kaslarına toplam 50 ünite Botox® enjeksiyonu (iki taraflı olmak üzere frontal kaslara 5; temporal kaslara 5; servikal bölgede semispinalis capitis, splenius capitis ve trapezius kaslarına 5'er ünite) uygulandı. Uygulama öncesinde ve uygulama sonrası 2. ve 4. aylarda her hastanın VAS (Görsel Analog Skalası) ile ağrı şiddetleri ve bir ay içerisindeki ağrılı gün sayısı kaydedildi.

**Bulgular:** Hastaların tedavi öncesi bir ay içindeki ağrılı gün sayısı  $19.57 \pm 3.25$  gün iken tedavi sonrası 2. ayda  $15.28 \pm 4.37$  gün, 4. ayda  $15.78 \pm 3.90$  gün idi. Ağrı şiddeti tedavi öncesinde  $65.71 \pm 9.16$  iken tedavi sonrası 2. ayda  $50.71 \pm 13.56$  ve 4. ayda  $54.28 \pm 10.35$  idi. Tedavi sonrası 2. ayda bir ay içerisindeki ağrılı gün sayısı ve ağrı şiddeti tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüş idi ( $p < 0.05$ ). Bu istatistiksel anlamlılık 4. ayda da devam etmekte idi ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Perikranial hassasiyeti olan KGBT hastalarında BoNTA uygulaması etkili tedavi olabilir.

Anahtar sözcükler: Botulinum toksin tip A; gerilim tipi baş ağrısı; tedavi.

### Summary

**Objectives:** Both peripheral and central nociceptive mechanisms are responsible in chronic TTH. Analgesics are used in the acute treatment of chronic TTH and antidepressants are used in prophylactic treatment. However, further studies are needed to bring out new treatment options. The aim of our study is to investigate the effectiveness of Botulinum Neuro-toxin Type-A (BoNTA) in the treatment of chronic TTH associated with pericranial tenderness (PT).

**Methods:** 14 patients with chronic TTH with PT were included in the study. 50 units Botox® injection was applied to the pericranial muscles (5 units for each muscles bilaterally: frontal, temporal, semispinalis capitis, splenius capitis and trapezius muscles) for each patient. Severity of headache was evaluated by VAS (Visual Analogue Scale) and number of days with headache per month were recorded before treatment and 2nd and 4th months after treatment.

**Results:** Number of days with headache per month were  $19.57 \pm 3.25$  before treatment,  $15.28 \pm 4.37$  at the 2nd month after treatment and  $15.78 \pm 3.90$  at the 4th month after treatment. Severity of headache was  $65.71 \pm 9.16$  before the treatment,  $50.71 \pm 13.56$  at the 2nd month after treatment and  $54.28 \pm 10.35$  at the 4th month after treatment ( $p < 0.05$ ). Frequency and severity of headache before treatment were significantly decreased at the 2nd month after treatment and this significance continued at the 4th month after treatment ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** BoNTA treatment may be usefull in the treatment of patients with chronic TTH associated with PT.

Key words: Botulinum neurotoxin type A; tension type headache; treatment.

<sup>1</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara;

<sup>2</sup>Mareşal Çakmak Asker Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Erzurum

<sup>1</sup>Department of Neurology, Gülhane Military Medical Faculty, Ankara;

<sup>2</sup>Department of Neurology, Mareşal Çakmak Military Hospital, Erzurum, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted) 18.08.2010 Düzeltme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision) 07.02.2011

**İletişim (Correspondence):** Dr. Ömer Karadaş. GATA Nöroloji Kliniği, Etlik 06320 Ankara, Turkey.

Tel: +90 - 312 - 322 89 18 e-mail (e-posta): dromerkaradas@hotmail.com

## Giriş

Primer baş ağrısı bozuklukları içerisinde en sık görülen gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) sosyoekonomik etkileri de en fazla olan baş ağrısı tipidir. Primer baş ağrıları içerisinde migrenden sonra ikinci sırada yer alır.<sup>[1]</sup> İlk sınıflamanın yapıldığı 1988'de perikranial kaslarda bozukluk olup olmamasına göre ayırım, EMG ile kas kasılmalarının değerlendirilmesine bağlanmıştı. Fakat 2004 sınıflamasında tanı kriteri olarak perikranial hassasiyet tanısı elle yapılan palpasyonda hassasiyetin olup olmaması şeklinde düzenlenmiştir. GTBA 30 dakikadan 7 güne kadar sürebilen, ağrıların devamlı hal almasıyla da kronikleşebilen baş ağrısı tipidir.<sup>[1]</sup>

Kronik GTBA prevalansı %1-%5.6 oranlarında bulunmuştur.<sup>[2]</sup> Stovner ve ark.nın<sup>[3]</sup> çalışmalarında GTBA oranı %42 ve kronik GTBA oranı ise %3 olarak belirtilmiştir. Kronik GTBA'nın yıllık prevalansı %2-3 oranında bildirilmesine rağmen toplumun daha büyük kısmını etkilediği düşünülmektedir.<sup>[4]</sup> Türkiye baş ağrısı epidemiyoloji verilerine göre Türkiye'de GTBA prevalans oranları epizodik GTBA için %20-%30, kronik GTBA için %3.1 olarak bulunmuştur.<sup>[5]</sup> GTBA prevalansı en sık 2. ve 5. dekatlarda görülmektedir. 30 ve 40 yaşlar arasında pik yapmaktadır.<sup>[6,7]</sup>

GTBA patogenezinin anlaşılmasına yönelik bilimsel çalışmalar halen devam etmektedir. GTBA hastalarında anti-nosiseptif sistemlerin yeterince aktive edilemediği düşünülmektedir.<sup>[8]</sup> Miyofasial mekanizmalar GTBA patofizyolojisinde önemli yer tutar ve perikranial miyofasial yapılardaki hassasiyet en karakteristik bulgudur.<sup>[1,9]</sup> Periferik mekanizmalar GTBA'da ana öneme sahiptir. Periferik uzamış nosiseptif girdiler, santral mekanizmaları duyarlı hale getirerek, artmış ağrı duyarlılığı oluşturmaktadır ve kronik GTBA'ya neden olduğu düşünülmektedir.<sup>[10,11]</sup>

Kas afferentlerinden salınan substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptid gibi nöropeptidler de miyofasial ağrıda rol oynamaktadır.<sup>[12]</sup> Jensen ve Olesen,<sup>[8]</sup> kronik GTBA veya epizodik GTBA'lı plasebo kontrollü çalışmada 30 dakika sürekli dış sıkma ile GTBA'nın tetiklendiğini göstermişlerdir. 24 saat içinde temporal kas hassasiyetinde eşlik ettiği has-

taların %69'unda ve kontrollerin %17'sinde GTBA gelişmiştir. Ağrı toleransı, baş ağrısı gelişen kişilerde azalmış, diğer hastalarda değişmemiştir ve bu durum GTBA'lı hastalarında antinosiseptif sistemleri yeterince aktive edemediklerini göstermektedir. Bu çalışma periferik mekanizmaların santral mekanizmaları tetikleyerek GTBA patogenezinde rol oynayabileceklerini düşündürmektedir. Hu ve ark.<sup>[13]</sup> da kraniyofasial kas afferentlerinin uyarılması ile trigeminal beyin sapı nöronlarında sensitizasyon oluştuğunu göstermişlerdir.

GTBA'da akut semptom tedavisi ve profilaktik tedavi olmak üzere iki tür yaklaşım vardır. Akut semptomların tedavisinde basit analjezikler kullanılmaktadır. Kronik GTBA'da hastayı temel alan tedavi yaklaşımlarının uygun olacağı belirtilmiştir. Profilaktik tedavide antidepresan ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçların yan etki profili çok geniştir. Konstipasyon, sedasyon, ortostatik hipotansiyon, kilo alımı, kardiyotoksisite gibi yan etkilerinin dışında tehlikeli olabilecek ilaç etkileşimleri ve yüksek doz kullanımlarında ölüme neden olabilecekleri akıldan tutulmalıdır.<sup>[14]</sup> Farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin yan etkilerinin daha az olmasına rağmen etkinlikleri konusunda daha çok bilimsel veriye ihtiyaç vardır.<sup>[15]</sup>

GTBA profleksisinde botulinum toksin kullanımı ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Evers'in derlemesinde GTBA'lı hastalar üzerinde yapılmış randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü, 10 çalışma analiz edilmiştir. Bir çalışmanın dışında diğer tüm çalışmalarda BoNTA kullanımının etkisiz olduğu görülmüştür. Fakat bu çalışmalarda hastalar perikranial hassasiyetle ilişkili olan veya perikranial hassasiyetle ilişkili olmayan şekilde sınıflandırılmamıştır.<sup>[16]</sup> Ancak en çarpıcı sonuçlardan biri Ninan ve ark.nın<sup>[17]</sup> yaptığı çalışmadan elde edilmiştir; 71 kronik migrenli (KM) ve 11 kronik GTBA'lı hastaya 100 ünite BoNTA tedavisi uygulanmıştır. KM grubunun %76.1'i (54/71), kronik GTBA grubunun %36.4'ü (4/11), BoNTA'ya yanıt vermiştir. Kronik GTBA grubunda BoNTA'ya yanıt veren hastaların tümü perikranial kas hassasiyetine sahip iken, yanıt vermeyen Kronik GTBA hastalarının hiçbirinde perikranial kas hassasiyeti bulunmamıştır.

Perikranial hassasiyetle ilişkili olan Kronik GTB'da,

BoNTA'nın güvenilirliğini ve etkinliğini belirleme-ye ihtiyaç vardır. Kronik GTBA çalışmaları spesifik olarak, kronik GTBA alt gruplarına ayrılmadan yapıldığı için, BoNTA'nın etkisini belirlemede başarılı olmuştur.

Bu çalışmanın amacı perikranial hassasiyetle ilişkili Kronik GTBA tedavisinde BoNTA'nın güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya baş ağrısı şikayeti ile müracaat eden, 2004 Uluslararası Baş Ağrısı Derneği tarafından yayınlanan rehberdeki tanı kriterlerine uygun olarak perikranial hassasiyeti olan kronik GTBA tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Genel fizik muayene ve nörolojik muayeneleri normal olan, 18-65 yaş arası, başlangıçtan itibaren en az 6 aylık geçmişi olan ve baş ağrısı ayda 15 gün veya daha fazla bulunan, perikranial hassasiyeti olan kronik GTBA hastaları seçildi.

Herhangi bir terapötik nedenden dolayı botulinum toksin kullananlar, nöromüsküler kavşak hastalığı hikayesi olanlar, nöromüsküler fonksiyonları etkileyen aminoglikozit grubu antibiyotik veya Kürar benzeri farmakolojik ajan alanlar, gebe hastalar, malignite hikayesi olan hastalar, servikal ve kranial cerrahi uygulanmış hastalar, son 6 ay içerisinde non-farmakolojik tedavi almış hastalar, anemi veya kanama diyatezi olan hastalar, majör psikiyatrik hastalığı olanlar (majör depresyon gibi), çalışmadan önceki son 3 aylık dönem içerisinde antipsikotik, antidepresan, anti epileptik ilaç kullanan hastalar, çalışma dışı bırakıldılar. Çalışma sırasında ilaç aşırı kullanım kriterleri de göz önüne alınarak, ayda 15 adetten fazla analjezik kullananlar, haftada 3 adet'ten fazla triptan veya kombine analjezik kullananlar'da çalışmaya dahil edilmedi.

Sekonder nedenleri dışlamak amacı ile tüm hastalara tam kan, rutin biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, folik asit, ferritin düzeyleri incelendi. Gerek duyulan hastalara beyin bilgisayarlı tomografisi (BBT) veya beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri yapıldı.

Bu çalışma yerel etik kurulu tarafından onaylandı

ve bütün katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmaya dahil edilme ve çıkarılma kriterlerine göre 10'u kadın, 4'ü erkek 14 hasta çalışmaya dahil edildi. Bütün hastaların uygulama öncesinde ağrı şiddetleri Vizüel Analog Skala (VAS) ile değerlendirilmiş ve ağrılı gün sayıları kaydedildi. Baş ağrısı günlüklerini tutmaları için gerekli bilgiler verildi.

## Uygulama

Hastaların her birine iki taraflı olmak üzere frontal kaslara 5 ünite, temporal kaslara 5 ünite, servikal bölgede semispinalis capitis, splenius capitis ve trapezius kaslarına 5'er ünite olmak üzere toplamda 50 ünite Botox, tek bir seansta uygulanmıştır. Enjeksiyonlar, perikranial kasların ağrı yönünden baskın alanları olan miyofasial tetik noktalarına yapılmıştır.

Hastalar uygulamadan sonra gelişebilecek yan etkiler açısından yarım saat gözlem altında tutulmuştur. Baş ağrısı günlüklerine yaşamış oldukları her baş ağrısı gününü, süresini, en yüksek ağrı şiddetini ve varsa yaşadıkları yan etkileri not ettiler. Hastaların tedavi sonrası 2. ve 4. aylar'da değerlendirmeleri yapılarak, bir ay içerisindeki ağrılı gün sayıları ve ağrı şiddetleri (VAS -Vizüel Analog Skala), kaydedildi (Tablo 1).

## İstatistik

İstatistik analizler "SPSS for Windows 16.0" ile yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası ikinci ve dördüncü ayda VAS değerleri ve ağrı sıklıkları Wilcoxon testi ile değerlendirildi. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların 10'u (%71.4) kadın 4'ü (%38.6) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 35.92

**Tablo 1.** Botulinum toksin tip A dozu ve uygulama yerleri

	Toplam ünite	Enjeksiyon sayısı
Frontal	10	2
Temporal	10	2
Semispinalis	10	2
Splenius capitis	10	2
Trapezius	10	2
<b>Toplam</b>	<b>50</b>	<b>10</b>

idi. Hastaların tedavi öncesi bir ay içindeki ağırlı gün sayısı  $19.57 \pm 3.25$  gün iken tedavi sonrası 2. ayda  $15.28 \pm 4.37$  gün, 4. ayda  $15.78 \pm 3.90$  gün idi. Tedavi sonrası 2. ayda bir ay içerisindeki ağırlı gün sayısı tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüş idi ( $p < 0.05$ ). Bu istatistiksel anlamlılık 4. ayda da devam etmekte idi ( $p < 0.05$ ). Bir ay içindeki ağırlı gün sayısı açısından 2. ve 4. ay değerlendirmeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların VAS ile değerlendirilen ağrı şiddeti tedavi öncesinde  $65.71 \pm 9.16$  iken tedavi sonrası 2. ayda  $50.71 \pm 13.56$  iken 4. ayda  $54.28 \pm 10.35$  idi. Tedavi sonrası 2. ayda ağrı şiddeti tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüş idi ( $p < 0.05$ ). Bu istatistiksel anlamlılık 4. ayda da devam etmekte idi ( $p < 0,05$ ). Ağrı şiddeti açısından 2. ve 4. ay değerlendirmeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 1, Tablo 2).

## Tartışma

Bu çalışmada, perikranial hassasiyet ile ilişkili kronik gerilim tipi baş ağrısında, perikranial kaslara Botulinum toksin tip A enjeksiyonu uygulaması neticesinde, hastaların bir ay içerisindeki ağırlı gün sayılarında ve ağrı şiddetinde azalma gözlenmiştir.

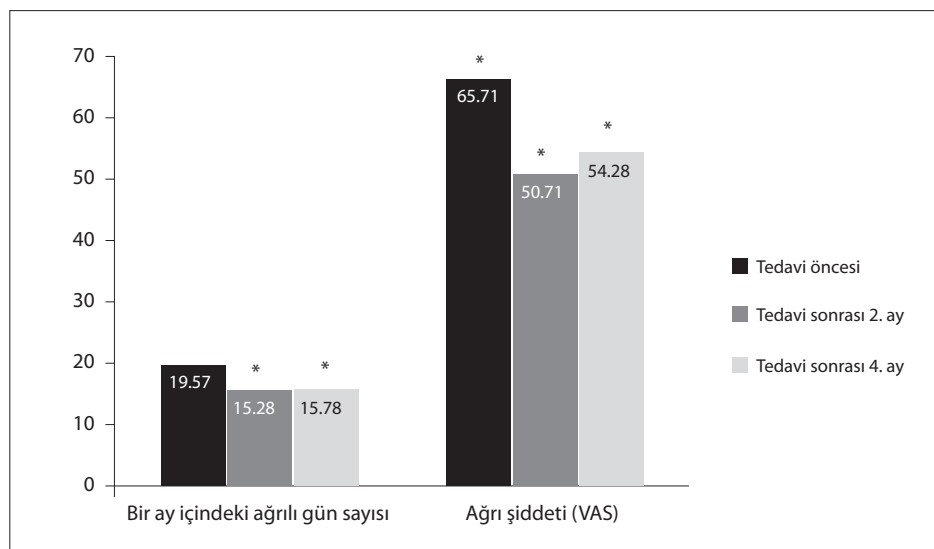
Kronik GTBA sıklıkla 30-40 yaşları arasındaki bireyleri etkilemektedir.<sup>[6,7]</sup> Çalışmamızda da kronik GTBA hasta grubunun yaş ortalaması 35.92 olup

**Tablo 2.** Yan etki sıklıkları

Yan etkiler	Hasta sayısı
Enjeksiyon yer ağrısı	1
Baş dönmesi	1
Servikal kas spazmı	1

literatürle uyumludur. Artmış perikranial hassasiyet ve basınca cevaben oluşan düşük ağrı eşliği seviyesi, kronik GTBA'lı hastalarda santral veya periferel sinir sisteminde artmış duyarlılığa bağlı olabilir. Santral sensitizasyonla ilgili oluşturulmuş olan modelde çeşitli araştırmacılar kronik GTBA'da asıl problemin, perikranial myofasial hassas dokulardan, periferde algojenik maddelerin açığa çıkmasının yol açtığı, uzamış nosiseptif girdilere bağlı olarak santral ara yolların duyarlılaşması olduğu belirtilmektedir.<sup>[9,18]</sup> Perikranial miyofasial dokulardaki, aktif tetik noktalarının histopatolojik incelenmesinde yüksek konsantrasyonda bradikinin, CGRP, substans P, TNF- $\alpha$ , IL-1b, serotonin ve norepinefrin bulunmuştur. Bu mediatörler aracılığı ile kronik GTBA patogeneğinde rolünün olduğu düşünülmektedir.<sup>[19]</sup>

Anaerobik bakterilerden *Clostridium botulinum*, sinaps öncesi proteinleri hedefleyen ve asetilkolin salgısını bloke eden bir toksinler ailesini sentez etmektedir. Botulinum toksin A, asetilkolin salıverilmesini bloke ederek iskelet kasında gevşek felç ve para-



**Şekil 1.** Hastaların bir ay içerisindeki ağırlı gün sayısı ve VAS ile değerlendirilen ağrı şiddetindeki değişimler. Tedavi sonrası 2. ve 4. ay değerlendirmelerinde ağırlı gün sayısı ve ağrı şiddeti tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı. \* $p < 0.05$ .

sempatik ve sempatik kolinerjik sinapların aktivitesinde azalma yapar. İnhibisyon birçok haftadan 3-4 aya kadar uzar ve fonksiyonun düzelmesi sinir filizlenmesini gerektirir. Sürekli kullanmaya karşı koruyucu (immün) direnç gelişir.<sup>[20]</sup>

BoNTA nosiseptif stimülasyon veya periferik sinir hasarı sonrası ortaya çıkan nörotransmitterlerin salınımını inhibe ederek periferik sensitizasyonu doğrudan sınırlarken glutamat ve substans P gibi nörotransmitterleri inhibe ederek santral sensitizasyonu dolaylı olarak sınırlar.<sup>[21]</sup>

Perikranial kaslara BoNTA enjeksiyonu ile elde edilen olumlu etkinin olası mekanizmaları, bu bölgelerde aljeziye neden olan mediatörlerin azaltılması, ortamdaki substans P'ye bağlı olarak artan yeni reseptif alanların ortadan kaldırılması, serbest sinir sonlanmalarının duyarsızlaştırılması, ağrı uyarısının ilgili kas bölgesinde yayılımının azaltılması ve sonuç olarak periferdeki uzamış ağrı algılama sürecinin baskılanması şeklinde açıklanabilir.

Venancio ve ark.,<sup>[22]</sup> çalışmalarında baş ağrısı olan hastaların miyofasial tetik noktalara BoNTA, lidokain ve kuru iğne uygulayarak etkinliklerini mukayese etmiş ve lokal lidokain uygulamasına yanıt vermeyen vakalarda ise BoNTA kullanılması gerektiğini ifade etmiştir. GTBA'da BoNTA uygulamalarında farklı doz ve farklı enjeksiyon bölgeleri kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Smuts ve ark.nın<sup>[23]</sup> yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada kronik GTBA hastalarına BoNTA uygulaması sonrası baş ağrısı şiddeti ve ağrılı gün sayısında azalma saptanmışken, Padberg ve ark.nın<sup>[24]</sup> kronik GTBA'lı hastalarda yaptıkları çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada önemli bir sonuç elde edilememiştir. BoNTA'nın etkili olmadığını belirtmişlerdir. Hem Smuts hemde Padberg çalışmalarında, kronik GTBA'nın perikranial hassasiyet ile ilişkili alt gruplarını göz önünde bulundurmamışlardır.

Ninan ve ark.<sup>[17]</sup> kronik günlük baş ağrılı hastalarda BoNTA'ya yanıtı belirleyen faktörleri ortaya koymaya çalışmışlardır. Çalışmada, KM'li hastaların büyük çoğunluğu BoNTA'ya yanıt vermiş ve perikranial kas hassasiyeti KM'de yanıt belirleyicisi olarak ifade edilmiştir. Kronik GTBA'lı hastaların 4'ü

BoNTA'ya yanıt vermiş. Kronik GTBA'lı hastalardan yanıt verenlerin tümünde perikranial kas hassasiyeti mevcut iken, BoNTA'ya yanıt vermeyen diğer 7 KGTBA'lı hastanın hiçbirinde perikranial kas hassasiyeti yokmuş. Bu sonuç kronik GTBA'da perikranial kas hassasiyetinin yanıt belirleyicisi olabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışmada BoNTA'nın merkezi sensitizasyona yol açan süreçlere etki ederek, kas allodinili KM ve kronik GTBA hastalarına etkili olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmada bir ay içerisindeki ağrılı gün sayısı ve VAS ile değerlendirilen ağrı şiddetindeki değişimler, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmış olmasına rağmen, sonuç ölçümleri başlangıçla karşılaştırıldığında %50'den daha düşük oranda yanıt elde edildi. Ninan ve ark.nın KM ve kronik GTBA hastalarında BoNTA'nın etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, perikranial kas hassasiyetiyle ilişkili kronik GTBA'lı hastaların BoNTA'ya yanıt oranı %100 idi. Çalışmamız ile karşılaştırıldığında, Ninan ve ark.nın yaptıkları çalışmada, kronik GTBA'lı hastaların BoNTA'ya daha fazla yanıt verdiği görülmüştür. Bu yüksek yanıt oranı, çalışmamızdaki 50 U BoNTA ile karşılaştırıldığında, Ninan ve ark.nın kullandığı 100 U BoNTA'nın yüksek dozuna bağlı olabilir. Ninan ve ark.nın aynı-yer, ağrı-takibi yaklaşımlarının karışımı bir yöntem uygulamış olmaları, çalışma tasarımı ve hasta popülasyonu gibi faktörlerde, yanıt oranlarındaki farklılıklarda rol oynayabilir.

Bu çalışmanın en önemli sınırlaması, kontrol grubunun olmamasıdır. Bu durum çalışma sonuçlarını etkileyebilmektedir. Bu çalışmada enjeksiyon uygulamalarına bağlı, çalışmanın sonlandırılmasına neden olacak klinik olarak ciddi yan etki görülmemesi BoNTA'nın Kronik GTBA tedavisinde güvenilirliğini göstermektedir. Bu çalışmada bildirilen doz ve bulgular Allergan, Inc. (Irvine, USA) tarafından üretilen BoNTA formülüne spesifiktir.

Bu çalışma ile kronik GTBA alt gruplarının BoNTA tedavisine yanıtının farklı olabileceği düşünülebilir ve perikranial hassasiyetin BoNTA tedavisinde tedavi sonuçlarını etkileyebilecek bir faktör olduğu söylenebilir. Elde edilen sonuçlara göre de perikranial hassasiyetle ilişkili kronik GTBA tedavisinde BoNTA'nın güvenliği ve etkinliği gösterilmiştir.

BoNTA'nın tedavideki etkinliği ve gücünü tam olarak ortaya koymak için birden fazla uygulama, farklı doz ve farklı uygulama yöntemlerini içeren daha geniş ve plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd ed. Cephalalgia 2004;24:9-160.
2. Svensson P. Muscle pain in the head: overlap between temporomandibular disorders and tension-type headaches. *Curr Opin Neurol* 2007;20(3):320-5.
3. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27(3):193-210.
4. Ashkenazi A, Silberstein SD. Headache management for the pain specialist. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29(5):462-75.
5. Siva A. Baş ağrısı epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri* 2003;(1):94-7.
6. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Tension-type headache: diagnosis and treatment. In: *Clinical practice of headache*. 2nd ed. Oxford: Martin Dunitz; 2002. p. 113-28.
7. Lipton RB, Hamelsky SW. Epidemiology and impact of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, editors. *Wolff's headache and other head pain*. 7th ed. New York: Oxford University Press; 2001. p. 85-107.
8. Jensen R, Olesen J. Initiating mechanisms of experimentally induced tension-type headache. *Cephalalgia* 1996;16(3):175-82.
9. Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. *Cephalalgia* 2003;23:49-52.
10. Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Increased prevalence of tension-type headache over a 12-year period is related to increased pain sensitivity. A population study. *Cephalalgia* 2007;27(2):145-52.
11. Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain* 1993;54(3):241-89.
12. Schmidt RF. Sensitization of peripheral nociceptors in muscle. In: Olesen J, Schoenen J, editors. *Tension-type headache: classification, mechanisms and treatment*. New York: Raven Press; 1993. p. 47-59.
13. Hu JW, Sessle BJ, Raboisson P, Dalle R, Woda A. Stimulation of craniofacial muscle afferents induces prolonged facilitatory effects in trigeminal nociceptive brain-stem neurones. *Pain* 1992;48(1):53-60.
14. Zisis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalalgia* 2007;27(4):315-24.
15. Silver N. Headache (chronic tension-type). *Am Fam Physician* 2007;76(1):114-6.
16. Evers S. Status on the use of botulinum toxin for headache disorders. *Curr Opin Neurol* 2006;19(3):310-5.
17. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Predictors of response to botulinum toxin type A (BoNTA) in chronic daily headache. *Headache* 2008;48(2):194-200.
18. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache - possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2000;20(5):486-508.
19. Shah JP, Phillips TM, Danoff JV, Gerber LH. An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2005;99(5):1977-84.
20. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, (editors): *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics: Tedavinin farmakolojik temeli*. (Çeviri editörü: Süzer Ö) İstanbul: Nobel Yayınevi; Kasım-2008. s. 225-30.
21. Zarifoglu M, Siva A, Hayran O, Selekler K, Idiman F, Sanca Y. An epidemiologic study of headache in Turkey: a nationwide survey. *Neurology* 1998; 50(4):A225.
22. Venancio Rde A, Alencar FG Jr, Zamperini C. Botulinum toxin, lidocaine, and dry-needling injections in patients with myofascial pain and headaches. *Cranio* 2009;27(1):46-53.
23. Smuts JA, Baker MK, Smuts HM, Rheta Stassen JM, Rossouw E, Barnard PWA. Prophylactic treatment of chronic tension-type headache using botulinum toxin type A. *Eur J Neurology* 1999; 6(suppl 4): S99-S-102.
24. Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ, Tavy DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2004;24(8):675-80.