

OZET

Nöroloji uzmanlık tezi olarak yapılan bu çalışmada kronik gerilim tipi başağrısı profilaksi tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçlardan amitriptilin, mirtazapin, venlafaksin ve sitapramın etkinliğini, tolerabilitesini ve serum lipid düzeyleri ile koagülasyon parametreleri üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Bu çalışmayı yaparken antidepresanların ağrı tedavisinde kullanımı ile ilişkili önceki çalışmalardan faydalandık. Antidepresan kullanan hastalarda bildirilen serum lipid düzeyi değişiklikleri ve olgu sunumları şeklinde hemoraji vakalarını vurgulayan çalışmalardan esinlendik.

Çalışmamızda 200 kronik gerilim tipi başağrısı tanılı hastaya profilaktik tedavi amacıyla amitriptilin 25 mg/gün, mirtazapin 30 mg/gün, sitapram 20 mg/gün ve venlafaksin 75 mg/gün verildi. Hastaların ilk muayene sırasında ve üç aylık tedavi süresince başağrısı atak sayısı, süresi ve Vizüel Ağrı Skalası kullanarak ağrı şiddeti, Hamilton Anksiyete ve Depresyon Değerlendirme Ölçeği kullanarak eşlik eden anksiyete ve depresyon varlığı kaydedildi. Ayrıca hastaların serum trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol değerleri ile protrombin zamanı, aktive tromboplastin zamanı, INR değeri ve trombosit değerleri de ilk muayene sırasında ve 4. ve 8. haftalarda kaydedildi. Tedavide kullandığımız dört tip antidepresan ilacın da kronik gerilim tipi başağrısı profilaktik tedavisinde etkili olduğunu bulduk. Atak sayısı mirtazapin kullanan hastalarda daha az saptandı. Fakat atak şiddetini azaltmada mirtazapinin diğer ilaçlara göre daha az etkili idi. Bu antidepresan ilaçların serum trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol değerleri ile protrombin zamanı, aktive tromboplastin

zamanı, INR değeri ve trombosit değerleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını saptadık.

Verilerimiz antidepresan ilaçların kronik gerilim tipi başağrısı profilaktik tedavisinde etkili olduğunu desteklemekteydi. Serum lipid düzeyleri ve koagülasyon parametreleri üzerine kliniğe yansıyabilecek olumsuz etkilerini saptamadık. Daha uzun süreli hasta izlemi ve kanama zamanı, trombosit fonksiyonu gibi diğer koagülasyon parametrelerinin de incelenmesi ile yeni geniş serili klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KRONİK GERİLİM TİPİ BASAĞRISI PROFLAKSİ TEDAVİSİNDE AMITRIPTİLİN, MIRTAZAPİN, VENLAFAKSİN VE SİTALOPRAM ETKİNLİĞİ, TOLERABILİTESİ İLE SERUM LİPİD DÜZEYLERİ VE KOAGULASYON PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

GİRİŞ

Baş ağrısı hayat boyu prevalansı %100'e ulaşan sıklıkta görülen bir semptomdur. Birçok nedene bağlı ortaya çıkabilir. Migren ve gerilim tipi baş ağrısı gibi birçoğu benign seyirlidir ancak günlük yaşam aktivitelerini sınırlamaktadır. Gerilim tipi baş ağrısı en sık görülen baş ağrısıdır . Baş ağrısı sınıflaması ve tanısına sistematik bir yaklaşım doğru tanı ve tedavi için çok önemli bir basamaktır. IHD (Uluslararası Baş ağrısı Sınıflaması) kriterleri¹ baş ağrısı tiplerine tanı koymak üzere belirlenmiştir. IHD-2004 tanı kriterlerine göre;

Gerilim Tip Baş ağrısı

2.1. Seyrek episodik gerilim-tip baş ağrısı

2.1.1 Perikraniyal hassasiyet ile birlikte olan seyrek episodik gerilim tip baş ağrısı

2.1.2 Perikraniyal hassasiyet ile birlikte olmayan seyrek episodik gerilim tip baş ağrısı

2.2. Sık episodik gerilim tip baş ağrısı

2.2.1. Perikraniyal hassasiyet ile birlikte olan sık episodik gerilim tip baş ağrısı

2.2.2 Perikraniyal hassasiyetle birlikte olmayan sık episodik gerilim tip baş ağrısı

2.3. Kronik gerilim tip baş ağrısı

2.3.1. Perikraniyal hassasiyet ile birlikte olan kronik gerilim tip baş ağrısı

2.3.2. Perikraniyal hassasiyet ile birlikte olmayan kronik gerilim tip baş ağrısı

2.4. Olası gerilim tip baş ağrısı

2.4.1. Olası seyrek episodik gerilim tip başağrısı

2.4.2. Olası sık episodik gerilim tip başağrısı

2.4.3. Olası kronik gerilim tip başağrısı

Gerilim başağrısının episodik ve kronik olarak iki alt gruba ayrılması 1988'deki ilk sınıflamada yer almıştır. Kronik formu ciddi bir hastalıktır ve ileri derece yaşam kalitesinde azalma ve ileri derecede maluliyete neden olmaktadır.

Son 2004 sınıflamasında episodik gerilim tip başağrısı seyrek ve sık episodik gerilim başağrısı adıyla ikinci bir alt sınıflamaya uğratılmıştır.

Her iki alt başlıkta perikranial kas hassasiyetinin olup olmamasına göre iki alt başlıkta incelenir. İlk sınıflamanın yapıldığı 1988'de perikraniyal 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.

2.1. Seyrek episodik gerilim tip başağrısı

Teşhis kriteri;

A. Ayda 1, yılda 12'den az olan,

B-D kriterlerini dolduran,

en az 10 başağrısı epizodu olması.

B. Başağrısı 30 dakika ile 7 gün arasında sürede olmalıdır.

C. Başağrısı aşağıda belirtilen karakterlerden en az ikisini içermelidir.

1. İki taraflı lokalizasyon

2. Basınç / sıkıştırıcı (zonklayıcı olmayan) kalitede

3. Hafif veya orta şiddette

4. Merdiven çıkma ya da benzer fiziksel aktivitelerle artış olmaması

D. Aşağıdakilerin hepsi:

5. Bulantı veya kusma yok (iştahsızlık olabilir).
6. Fotofobi ve fonofobi yoktur, veya biri varsa diğeri yoktur.

E. Zamansal ilişkili yapısal veya metabolik hastalık kanıtı olmayacak.

Seyrek episodik gerilim tip baş ağrısı perikraniyal kas hassasiyetinin olup olmamasına göre 2 ayrı alt gruba da ayrılmıştır. EMG ve basınç algometresinin teşhis değeri sınırlı olduğundan son sınıflandırmada kaldırılmıştır.

2.2. Sık episodik gerilim-tip baş ağrısı

Teşhis kriteri

- A. Ayda 1 veya 1 den fazla, 15 günden az olmak üzere (yilda 12 veya 12 günden fazla, 180 günden az) en az 3 aydır en az 10 baş ağrısı epizodu olacak ve B-D deki kriterleri içerecek.

B-D: seyrek episodik gerilim tip baş ağrısı ile aynıdır.

E: seyrek episodik gerilim tip baş ağrısı ile aynıdır.

Sık episodik gerilim tip baş ağrısı da perikraniyal hassasiyet olup olmamasına göre 2 alt gruba ayrılmaktadır.

2.3. Kronik gerilim tip baş ağrısı

Teşhis kriteri

- A. Baş ağrısı ayda 15 gün veya 15 günden fazla olmak üzere 3 aydan fazla (yilda 180 gün veya daha fazla) olmalıdır ve B-D kriterlerini içermeli
- B. Baş ağrısı saatlerce sürebilir veya devamlıdır.
- C. Baş ağrısı aşağıda belirtilen karakterlerden en az ikisini içermelidir.
1. İki taraflı lokalizasyon
 2. Basınç / sıkıştırıcı (zonklayıcı olmayan) kalitede

3. Hafif veya orta şiddette

4. Merdiven çıkma ya da benzer fiziksel aktivitelerle artış olmaz.

D. Aşağıdakilerin hepsi birlikte

1. Fotofobi, fonofobi veya hafif bulantıdan en fazla bir tanesi.

2. Orta veya şiddetli bulantı veya kusma nın hiçbiri olmayacak.

E. Seyrek episodik gerilim tip baş ağrısı ile aynıdır.

Kronik gerilim tip baş ağrısı da perikraniyal hassasiyetin olup olmamasına göre ikiye ayrılır.

2.4. Olası gerilim tip baş ağrısı,

Bu grupta olası seyrek episodik gerilim tip baş ağrısı, olası sık episodik gerilim tip baş ağrısı, olası kronik gerilim tip baş ağrısı vardır. Bu grupta A-D deki kriterlerden birisi hariç hepsi karşılanmaktadır. Aurasız migren kriterlerine de uymaması gerekir.

Gerilim tipi baş ağrısının prevalans çalışmaları değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda batı ülkelerinde bir yıllık prevalans oranları erkeklerde %28 ile %63 arasında, kadınlarda %34 ile %86 arasında değişmektedir². Gerilim tipi baş ağrısı kadınlarda daha siktir, kadın / erkek oranları 1.04 ile 1.8 arasındadır³. Danimarka'da yapılan populasyon temelli epidemiyolojik çalışmada gerilim tipi baş ağrısı hayat boyu prevalansı %78 olarak bildirilmiştir. Bu olguların çoğunda kısa süreli ve sık olmayan baş ağrısı atakları tariflenmekteyken, %10'unda haftada bir, %2-3'ünde günlük baş ağrısı atakları tanımlanmaktadır⁴. Birçok çalışmada epizodik gerilim tipi baş ağrısı prevalansı %32 ile %35 arasında, kronik gerilim tipi baş ağrısı prevalansı %2,2 ile %2,7 arasında bildirilmiştir⁵. Yıllık prevalansı %2-3 oranında bildirilmesine rağmen kronik gerilim tipi baş ağrısı toplumun yaklaşık %92'sini etkilemektedir⁶. Türkiye prevalansı %31.7 olarak bildirilmiştir⁷. Köseoğlu ve ark. Kayseri'de kadınlarda

yaptıkları bir epidemiyolojik çalışmada gerilim tipi başağrısı yıllık prevalansını %18.8 (%12.5 episodik ve %6.3 kronik tip) olarak tespit etmişlerdir. Prevalansın 45-64 yaş arası grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır⁸. Karlı ve ark. adolesanlarda yaptıkları çalışmada sık episodik gerilim tipi başağrısı prevalansını %25.9 olarak saptamışlardır⁹. Gerilim tipi başağrısı orta yaşların hastalığıdır, prevalansı 20 ile 50 yaşları arasında maksimum düzeydedir¹⁰. Prevalansı 30 ve 39 yaşları arasında pik yapmaktadır ve her iki cinste de yaş ilerledikçe sıklığı azalır¹¹.

Schwartz ve ark., episodik gerilim tipi başağrısı ile eğitim düzeyleri arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermişlerdir¹². Payse-Phillips ve ark. yüksek gelir gruplarında prevalansın artmış olduğunu göstermelerine karşın¹³, Rasmussen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada gerilim tipi başağrısı sıklığının sosyoekonomik durumdan etkilenmediği gösterilmiştir¹⁴.

Kronik gerilim tipi başağrısı tedavi seçeneklerinin etkinliğinin azlığı, daha fazla analjezik aşırı kullanımının olması, daha fazla disabiliteye sebep olması, kişisel ve sosyoekonomik maliyeti nedeniyle episodik formdan ayrılmaktadır. Gerilim tipi başağrısı hastalarının medikal servis ve medikasyona maliyeti migren olgularından daha fazladır. Olguların %60'ında iş kapasitesinde ve diğer sosyal yaşam aktivitelerinde azalma söz konusudur. Bu kısıtlanmaya rağmen olguların %80'den fazlası doktora başvurmamaktadır. Gerilim tipi başağrıları sıklıkla günlük yaşam aktivitelerine engel olur. Gerilim tipi başağrısı çeken kişilerin %18'i normal aktivitelerini bırakmak zorunda kalırken, %44'ü bu aktivitelerinde kısıtlanma yaşamaktadırlar¹⁰. Danimarka'da yapılan bir çalışmada yılda 1000 çalışan başına gerilim tipi başağrısı nedeniyle 820 iş günü kaybı gerçekleştiği bildirilmiştir¹⁵. Sık episodik gerilim tipi başağrısı geçiren bireyler kronik gerilim tipi başağrısı açısından

da risk altındadırlar. Migren ve gerilim tipi baş ağrısı birlikteliği söz konusu ise, gerilim tipi baş ağrıları daha sık ve şiddetli olmaktadır. Baş ağrısı sıklığının artması ve epizodik bir baş ağrısının kronikleşmesine transformasyon adı verilir. Analjeziklerin aşırı kullanımı transformasyona yol açan en sık nedendir. Bu hastalarda analjezik kullanımı önlenmez ise profilaktik tedaviye dirençli hale gelebilir ve kötü prognozlu olabilirler¹⁰. 1989'da yapılan ve 2001 yılında tekrar değerlendirilen bir çalışmada gerilim tipi baş ağrısı olgularının %45'inde remisyon gözleendiği, %39'unda değişmeyen sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı ataklarının devam ettiği, %16'sında baş ağrısının kronikleştiği saptanmıştır¹⁶.

Gerilim tipi baş ağrısı daha çok dış faktörlere bağlansa da, çalışmalar kronik gerilim tipi baş ağrısında ailesel kümelenmenin rolüne dair veriler sunmaktadır. Russell ve ark. kronik gerilim tipi baş ağrısının birinci derece akrabalarda ve eşlerdeki sıklığını incelemiştir. Bir yıl boyunca, birinci derece akrabalarda rölatif risk 3.2 iken, eşlerdeki rölatif risk 1.23 bulunmuştur. Eşler, genetik risk faktörlerini paylaşmaksızın aynı çevresel ortamı paylaştığından, bu bulgular genetik faktörlerin varlığını destekler niteliktedir¹⁷.

Gerilim tipi baş ağrısı gerek sıklık, gerekse şiddet bakımından değişkenlik gösterir. Nadir ve kısa baş ağrısı epizodlarından sık ve genellikle sürekli kısıtlayıcı baş ağrılarına kadar her şekilde karşımıza çıkabilir. Klasik olarak gerilim tipi baş ağrısının herhangi bir prodrom belirtisi veya aurası yoktur^{2,3}. Ağrı, tipik olarak künt, zonklayıcı olmayan, gerginlik, basınç hissi veya sıkıştırma hissi tarzında hafif veya orta şiddettedir^{3,18}. Hastaların çoğunda baş ağrısı iki taraflıdır, ancak yerleşimi her hastada ve her atakta değişebilir, frontal, temporal, parietal veya oksipital bölgelerden birinde veya bir kaçında birlikte yerleşebilir. Atak sırasında ağrı

lokalizasyon deęiřtirebilir¹⁴. Tek taraflı ağrı hastaların %10-20'sinde görülebilir^{18,19}. Kafa derisi hassasiyeti başağrısı sırasında başağrısız kontrollere göre gerilim tipi başağrısı olgularında daha sıktır ve daha şiddetlidir, başağrısı geçtikten sonra günlerce devam edebilir^{3,20}. Bazı hastalarda perikraniyal ve servikal kaslarda baş ve boyun kaslarının palpasyonu ile saptanan hassas noktalar bulunabilir²¹. Perikraniyal hassasiyet; migren, menenjit, subaraknoid kanama veya intrakraniyal tümör gibi semptomatik başağrılarında da gözlenebilmektedir.

Hastaların çoğunda eşlik eden bulgular yoktur ve fizik aktivite ile artış göstermez. Ancak bazıları hafif fonofobi, fotofobi veya bulantı tarifleyebilir¹⁴. Uykusuzluk sık tariflenen tetikleyici faktördür ve sağlıklı gönüllülerin uyku deprivasyonu sonrası %39'unda gerilim tipi başağrısı görülmüřtür²². Gerilim tipi başağrısı olan hastaların başağrısız kontrollere ve migren olgularına göre daha fazla uyku sorunu vardır²³. DSM-IV tarafından tanımlanan psikolojik ve psikiyatrik nedensel faktörler ise tekrarlayan ağrının nedeninden çok sonucu olabilir. Toplum temelli bir çalışmada orta-ileri şiddette migren dışı başağrısının depresyon açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir^{3,24}.

Primer bir başağrısı bozukluğu tanısı diğer organik nedenlerin dışlanmasını gerektirmektedir. Gerilim tipi başağrısı primer başağrısı bozukluklarının içinde en sık görülen, ancak en az özellikli olanıdır. Klinik tanısı başlıca migren için karakterize olan belirtilerin (tek taraflı, zonklayıcı tarzda ağrı, eşlik eden belirtiler, fizik aktivite ile artış gösterme, vs) yokluğuna dayanır. Sekonder organik nedenli başağrısı tipleri sıklıkla gerilim tipi başağrısını taklit eden belirtiler gösterebilirler²⁵. Gerilim tipi başağrısı için herhangi bir tanı testi olmadığı için gerilim tipi başağrısı tanı kriterlerine uyan bir hasta değerlendirilirken klinisyen altta yatan organik nedenlere yönelik atipik

bulgular ve nörolojik muayene açısından dikkatli olmalıdır. Özellikle 50 yaş üzerinde yeni başlayan baş ağrısı olanlarda, ani başlangıçlı baş ağrısında, hastanın hayatta hissettiği en kötü ağrı olarak tariflediği baş ağrısında, şiddeti progresyon gösteren baş ağrısında, ateş ve döküntünün eşlik ettiği baş ağrısında, papil ödem veya fokal nörolojik bulguların eşlik ettiği baş ağrısında dikkatli olunmalı, nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri ve diğer tanı testleri uygulanmalıdır⁶.

GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI MEKANİZMASI

Gerilim tipi baş ağrısı anormal nöron duyarlılığı ve ağrının kolaylaşmasının klinik yansımasıdır, ağrı duyarlılığı artmıştır ve perikraniyal kaslarda hassasiyet olabilir. Perikraniyal kaslarda hassasiyet epizodik gerilim tipi baş ağrısı atağında fiziksel veya psikolojik stresle ortaya çıkabilir. Zorlanan kaslardan gelen nosisepsiyon artışı ağrı modülasyonu bozulmuş bir kişide atağı tetikleyebilir. Emosyonel mekanizmalar da endojen antinoseptif sistemi baskılayabilmektedir. Nosiseptif nöronların uzun süreli aktivasyonu ve antinoseptif sistemin aktivitesinin azalması kronik gerilim tipi baş ağrısına yol açabilmektedir¹⁰.

Baş ve yüz ağrılarının ana nukleusu olan trigeminal kaudal nukleus nöronlarının duyarlılaşması, normalde ağrıya yol açmayacak uyarıların ağrılı olmasına ve tetik noktaları oluşturarak gerilim tipi baş ağrısı belirtilerinin oluşmasına neden olabilir.

Ağrı patofizyolojisinde üç farklı özellik gözlenebilir²⁶.

- i. Ağrının şiddeti artarken, ağrının hissedildiği bölge de sıklıkla genişler (radyasyon).
- ii. Ağrı genellikle uyarıcı etkenin etki süresini aşar.

- iii. Tekrarlanan nosiseptif uyaranlar, periferik girdide artış olmasa bile yavaş yavaş algılanan ağrı şiddetini artırır (duyarlılaşma).

Gerilim tipi baş ağrısında perikraniyal myofasiyal kaslarda artmış hassasiyet söz konusudur ancak patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır.^{27,28} Myofasiyal ağrı ve hassasiyetin olası mekanizmaları; periferik myofasiyal nosiseptörlerin sensitizasyonu, spinal dorsal horn/trigeminal nükleus seviyesindeki nöronların sensitizasyonu, supraspinal nöronların sensitizasyonu ve supraspinal yapılardaki antinoseptif aktivitenin azalması olarak tanımlanabilir²⁹. Patofizyoloji de ayrıca santral mekanizmanın da etkili olduğu düşünülmektedir³⁰. Hem epizodik hem de kronik gerilim tipi baş ağrısı hastalarında en belirgin klinik bulgu perikraniyal myofasiyal kaslarda palpasyonla hassasiyet olmasıdır. Bu perikraniyal hassasiyet baş ağrısının sıklığı ve şiddeti ile de ilişkilidir³¹.

Elektromyografik çalışmalarda gerilim tipi baş ağrısında normal veya hafif artmış kas aktivitesi saptanmıştır³²⁻³⁴, ancak bu çalışmalarda yüzey elektrotları kullanılmıştır. Hubbard ve Berkoff çalışmalarında myofasiyal tetik noktalarından iğne elektrot ile kas aktivitesini değerlendirmiş ve belirgin olarak artmış aktivite saptamışlardır³⁵. Bu motor ünitlerde uzun süreli ve sürekli aktivite myofasiyal ağrı ve baş ağrısının oluşmasına neden olmaktadır³⁶.

Nosiseptif sinir sonlanmalarını kimyasal mediatörler de sensitize edebilmektedir. Nosiseptörlere etkili endojen stimulanlar serotonin, bradikinin ve potasyum iyonlarıdır³⁷. Myofasiyal ağrıda kas afferentlerinden salınan substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptid gibi nöropeptidler de rol oynamaktadır³⁸. Jensen ve Olesen, sık ancak her gün olmayan kronik gerilim tipi baş ağrısı veya epizodik gerilim tipi baş ağrısı olan 58 hastada ve 58 kişi kontrol grubunda, 30 dakika sürekli diş sıkma ile

gerilim tipi başağrısını tetiklendiğini göstermişlerdir. 24 saat içinde hastaların %69'unda ve kontrollerin %17'sinde gerilim tipi başağrısı gelişmiş ve başağrısı gelişen hastalarda temporal kasta hassasiyet oluşmuştur. Ağrı toleransı başağrısı gelişen kişilerde azalmış, diğer hastalarda değişmemiştir ve bu da başağrısı hastalarının antinositif sistemleri yeterince aktive edemediklerini göstermektedir³⁹. Bu çalışma periferik mekanizmaların tek başına gerilim tipi başağrısı patogeneğinde etkili olmadığını ancak merkezi bir sürecin tetikleyicisi olarak rol oynayabileceklerini düşündürmektedir. Patofizyolojide santral mekanizmalar daha önemli rol oynamaktadır. Artmış perikraniyal hassasiyet periferden gelen nositif stimuluslara santral sinir sisteminde artmış sensitivite ile ilişkili olabilir. Yapılan çalışmalarda kronik gerilim tipi başağrısı hastalarında sefalik ve ekstrasefalik lokalizasyonlarda basınç, ağrı ve ısı stimuluslarına tolerans eşiklerinde azalma olduğu saptanmıştır. Bu da spinal dorsal horn/trigeminal nukleus ve supraspinal seviyelerde daha fazla olmak üzere ağrı hipersensitivitesi oluştuğunu ve santral hipersensitivite ile perikraniyal myofasiyal kaslarda hassasiyet arasında ilişki olduğunu göstermektedir²⁹. Woolf uzamış periferik ağrı inputunun spinal dorsal horn hücrelerini sensitize ettiğini göstermiştir³⁰. Hu ve ark. da kraniyofasiyal kas afferentlerinin uyarılması ile trigeminal beyinsapı nöronlarında sensitizasyon oluştuğunu göstermişlerdir⁴⁰. Serotonin predominant olarak beyinsapından spinal dorsal horna inen anti-nositif yollarda en önemli nörotransmitterdir^{41,42}.

GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI İLE STRES, DEPRESYON VE ANKSİYETE İLİŞKİSİ

Birçok araştırmacı gerilim tipi başağrısını primer bir psikiyatrik bozukluk olarak ele almıştır⁴³. Daha çok sıklıkla aşırı ilaç kullanımı ile komplike olmuş kronik gerilim tipi başağrısı hastaları ile gerçekleştirilen çalışmalara dayanan bu sonuç, epizodik gerilim tipi başağrısı hastalarına hitap etmemektedir. Merikangas ve ark.'nın Zürih'de yaptıkları çalışmada, epizodik gerilim tipi başağrısı olan hastalarda anksiyete ve depresyonun eşlik etmediği gösterilmiştir⁴⁴. Breslau ve ark.'nın çalışmasında ise migren dışı primer başağrıların, major depresyonun ilk kez ortaya çıkması açısından risk artışına neden olmasına rağmen, major depresyonda şiddetli başağrısı oluşumunun ortaya çıkmasında risk oluşturmadığı bildirilmiştir²⁴. Başağrısı ve depresyon arasındaki ilişki halen belirsiz olup Depresyon başağrısı tanımlanmıştır^{45,46}. Depresyon kronik ağrının sebebi değil sonucu olabileceği gibi, depresyon, anksiyete ve kronik başağrısı ortak bir biyolojik temele sahip komorbid durumlar olabilir. Kronik gerilim tipi başağrısının ilk kez ortaya çıkışının öncesinde hastalar stresli olarak algılanan yaşam olaylarının sayısında artış göstermektedir. Hastaların önemli yaşam olaylarına nedeni bilinmese de biyolojik olarak belirlenmiş bir şekilde aşırı reaksiyon vermelerinden kaynaklanıyor olabilir⁴⁷. Psikolojik stres ile gerilim tipi başağrısının ağırlaştığı bilinmektedir. Stres gerilim tipi baş ağrısını presipite eden en sık faktördür⁴⁸. Psikolojik ve davranışçı terapiler tedavide etkili olmaktadır⁴⁹. Psikolojik stresin supraspinal desendan ağrı-inhibitör aktivitesinin azalması ve nosiseptif stimuluslara supraspinal hipersensitivite gibi santral faktörler aracılığı ile sefalik kaslarda istemsiz kasılmalara neden olduğu düşünülmektedir⁵⁰.

GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI TEDAVİSİ

Epizodik gerilim tipi başağrısı en sık görülen başağrısı tipidir ve hastaların çoğu basit analjeziklerle kendi kendilerini tedavi ederler. Epizodik gerilim tipi başağrısı atakları sıklaşır veya şiddetlenirse tıbbi yardıma başvurulmaktadır⁵¹. Gerilim tipi başağrısı tedavisinde farmakolojik ve psikofizyolojik tedavi gibi non-farmakolojik tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

- Farmakolojik tedavi;

Herhangi bir atağı durdurmak veya şiddetini azaltmaya yönelik akut tedavi tek başına veya kafeinle, anksiyolitikler ile veya kodeinle kombine olarak basit analjeziklerin ve non steroid antiinflamatuvar ajanların yapılandırılmış bir biçimde kullanılmasını içermektedir. Pek çok akut tedavi seçeneği mevcuttur. Seçim baş ağrılarının sıklığına, şiddetine, ilişkili belirtilerin ve eşlik eden başka hastalıklarının varlığına bağlıdır. Analjezikler, non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve kafeinle kombine bileşikler gibi oral tedaviler, bulantının eşlik etmediği hafif-orta şiddette başağrılarında uygundur. En sık kullanılan analjezik olan aspirinin etkinliği asetaminofene benzer düzeydedir^{52,53}. Sevelius ve ark. başağrısı da dahil olmak üzere çeşitli ağrı durumlarında naproksen sodyumun aspirine oranla daha erken ve daha iyi bir ağrı rahatlaması sağladığını ve etkisinin zaman içinde tutarlılığını sürdürdüğünü göstermiştir⁵². Analjezik kombinasyonları, sedatifler ve trankilizan/analjezik kombinasyonları da akut gerilim tipi başağrısı tedavisinde kullanılmışlardır⁵⁴. Akut tedaviler haftada iki günden fazla kullanılmamalıdır. Eğer gerilim tipi başağrısı sürekli olarak haftada iki günden sık ortaya çıkıyorsa, süresi 3-4 saatten uzunsa, şiddeti ciddi kısıtlılığa yol açıyorsa veya atak tedavisinin aşırı kullanımına neden oluyorsa,

atakta kullanılan ilaçlara duyarlılık veya kontrendikasyon varsa, önleyici profilaktik tedaviye geçilmesi düşünülmelidir.

Önleyici tedavi başağrısı ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltmayı hedefler. Trisiklik antidepresanlar gerilim tipi başağrısı için en sık kullanılan ilaçlardır. En sık kullanılan trisiklik antidepresan amitriptilindir. Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI), trisiklik antidepresanlara göre daha az yan etkisi vardır ve hastalar tarafından daha fazla tercih edilirler, ancak çift etki mekanizması olan trisiklik antidepresanlar kadar etkili olmayabilirler. Önleyici tedaviler başlangıçta düşük dozda başlanmalı ve tedavi edici etkiler ortaya çıkana kadar ya da kullanılan ajanın maksimum dozuna ulaşılan kadar yavaş yavaş arttırılmalıdır. Tam bir tedavi denemesi 2-6 ay sürebilir. Eğer baş ağrısı kontrolü sağlanmış ise kullanılan önleyici tedavinin dozu yavaşça azaltılıp kesilerek bir “ilaç tatili” yapılabilir¹⁰.

- Non-farmakolojik tedaviler;

Primer başağrıların tedavisinde farmakolojik olmayan yöntemler de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalara düzenli uyku ve beslenme alışkanlığı edinmeleri, sigara ve alkolü bırakmak gibi önerilerde bulunulmalıdır. Psikolojik faktörlerin üzerinde durulmalıdır. Depresyon, anksiyete veya her ikisi birlikte gerilim tipi başağrısına eşlik edebilir ve başağrıların arttırabilir. Baş ağrılarının nedeni olmaktan çok sonucu olan bu durumların tanınması ve tedavi edilmesi gerekir^{55,56}. Psikofizyolojik tedavi seçenekleri arasında hastanın rahatlatılması, danışmanlık, stres ile başa çıkma, gevşeme tedavisi ve ‘biofeedback’, hatta akupunktur sayılabilir. Elektromyografi (EMG) ile yapılan biofeedback hastanın sürekli olarak başta frontal kas olmak üzere bir yada daha fazla kasının gerginlik durumu hakkında bilgi sahibi olması sonucu, hastanın kendi kas gerilimini kontrol etmesini mümkün kılar⁵⁷. En sık kullanılan

gevşeme yöntemleri arasında progresif gevşeme eğitimi yer alır. Progresif gevşeme eğitiminin amacı hastaların günlük yaşamdaki gerilimi ve gevşemeyi algılamasına yardımcı olunmasıdır. Meta analizlerde EMG ile biofeedback eğitimi, gevşeme eğitimi ve kognitif davranışsal eğitim gibi yaklaşımların gerilim tipi baş ağrısını etkin bir şekilde azalttığı sonucuna varılmıştır⁵⁸. Perikraniyal kas bozuklukları ile ilişkili gerilim tipi baş ağrısı hastalarında fizik tedavi gerekebilir⁵⁹. Fizik tedavide sıcak uygulama, soğuk kompres, germe, egzersiz, tetik noktalarının enjeksiyonu, oksipital sinir blokları, masaj ve manipulasyon tedavileri yer alır⁶⁰.

Perikraniyal kaslara botulinum toksini enjeksiyonlarının gerilim tipli baş ağrısında etkili olduğu bir açık çalışmada ve beş plasebo kontrollü, çift-kör çalışmada gösterilmiştir. Elde edilen deneyimlerden çıkarılabilecek sonuç, gerilim tipi baş ağrısında uygulanacak botulinum toksini A enjeksiyonlarının ağrı noktalarına veya tetik noktalara uygulanması gerektiğidir⁶¹. Ancak baş ağrılarında botulinum toksin kullanımı halen tartışmalıdır.

AMİTRİPTİLİN ETKİ MEKANİZMASI, TOLERABİLİTESİ VE YAN ETKİLER

Amitriptilin dibenzosikloheptadin derivatı bir trisiklik antidepressandır. Adrenerjik ve serotonerjik nöronlarda noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe ederek sinaptik aralıktaki konsantrasyonlarını arttırmaktadır. Ayrıca muskarinik kolinerjik reseptörleri, H1 ve H2 histamin reseptörlerini, alfa-1 adrenerjik reseptörleri ve dopaminerjik reseptörleri de bloke etmektedir⁶². Oral olarak alınan ilaç hızlı bir şekilde absorbe olmaktadır. Sitokrom P450 2D6 enzimi tarafından karaciğerde metabolize edilmektedir. Aktif metaboliti nortriptilindir. Eliminasyon yarı ömrü 9-25 saattir. Plazma maksimum konsantrasyonuna yaklaşık 4 saatte ulaşır. İdrar ve az miktarda da feçes

ile atılır. Kolinerjik (idrar retansiyonu, konstipasyon, bulanık görme, akomodasyon bozuklukları, ağız kuruluğu), histaminerjik (mental konfüzyon, sedasyon, kilo artışı, hipotansiyon, sersemlik), serotonerjik (bulantı, terleme), alfa 1 adrenerjik (postural hipotansiyon, dizziness, refleks taşikardi, palpasyon), dopaminerjik (tremor, kas tonusunda artış, tardiv diskinezi) gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Nadiren uygunsuz ADH sendromu gelişebilir⁶³.

MİRTAZAPİN ETKİ MEKANİZMASI, TOLERABİLİTESİ VE YAN ETKİLERİ

Mirtazapin piperazinoazepinler olarak adlandırılan bir kimyasal bileşik sınıfının üyesidir. Noradrenerjik α_2 -oto ve heteroreseptörlerini yüksek affiniteyle bloke eder. Ayrıca 5-HT₂ ve 5-HT₃ serotonin reseptörlerini de bloke etmektedir⁶⁴⁻⁶⁸. Fizyolojik açıdan bakıldığında, α_2 -oto reseptörlerin noradrenalin tarafından uyarılması, noradrenalin salımının inhibisyonuna yol açar. Mirtazapin bu reseptörleri bloke ederek noradrenerjik nörotransmisyonu artırır. Ayrıca noradrenalinin serotonerjik hücreler üzerine etkileri ile de serotonerjik nörotransmisyon da uyarılır⁶⁷. Mirtazapinin α_1 -adrenerjik, kolinerjik ve dopaminerjik reseptörlere karşı affinitesi çok düşüktür⁶⁹. Bu nedenle adrenerjik (örn., ortostatik hipotansiyon, taşikardi), antikolinerjik (örn., ağız kuruluğu, bulanık görme, kabızlık) ve dopaminerjik yan etki insidansı çok düşüktür. Ancak H₁ histamin reseptörlerine karşı görece yüksek affinitesi sedasyon, uykululuk hali ve vücut ağırlığında artış gibi yan etkilerden sorumludur. Sedasyon ve uykululuk halinin sıklıkla geçici olduğu izlenimi edinilmiştir⁷⁰, bu yan etkilerin geçici olması, olasılıkla noradrenerjik sistemin aracılık ettiği merkezi uyanıklık durumunun, antihistaminik etkiyle bağlantılı sedasyonu dengelemesinden kaynaklanmaktadır.

Mirtazapin, ağız yoluyla uygulama sonrası gastrointestinal sistemden absorbe edilir. Biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir ve tek veya birden çok doz arasında bu açıdan önemli fark yoktur⁷¹. Eliminasyon yarılanma ömrü 20-40 saat arasındadır ve kararlı duruma 4-6 gün içinde ulaşılır⁷². Gastrointestinal sistemden emildikten sonra yaklaşık %85'i plazma proteinlerine bağlanır ve büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir. Farklı çalışmalarda dört ana biyotransformasyon yolu belirlenmiştir. %40-50 kadarı CYP2D6/CYP1A2, %25-35'i CYP3A3/4, %10'u CYP3A4 tarafından metabolize edilir, <%25'i N(2) glukoronidasyon yoluyla biyotransformasyona uğratılır^{73,74}. Farmakolojik açıdan aktif tek metabolit desmetilmirtazapin (DMM) dir. Oral uygulama sonrası mirtazapin ve metabolitlerinin %85'i idrar yoluyla, %15'i ise dışkı yoluyla atılır.

VENLAFAKSİN ETKİ MEKANİZMASI, TOLERABİLİTESİ VE YAN ETKİLERİ

Venlafaksin, noradrenalin ve serotoninin ve daha az derecede de dopaminin sinaptosomal geri alımını bloke eden SNRI (Serotonin Noradrenalin Reuptake İnhibitörü) grubu bir antidepresandır⁷⁵. Çift etki mekanizması nedeniyle trisiklik antidepresanlar kadar etkilidir ancak muskarinik, histaminerjik veya alfa adrenerjik reseptör affinitesi olmadığı için SSRI'lar kadar güvenli ve tolere edilebilmektedir. Oral uygulamadan sonra iyi tolere edilir ve karaciğerde metabolize edilir. Başlıca metaboliti odesmetilvenlafaksindir. Absorbsiyon yarı ömrü yaklaşık 15 saattir. Başdönmesi, hipertansiyon, ağız kuruluğu, huzursuzluk, uykusuzluk, sinirlilik, uyuşukluk şeklinde santral sinir sistemi şikayetleri, bulantı, kusma, konstipasyon şeklinde gastrointestinal sistem şikayetleri ve cinsel disfonksiyon şeklinde yan etkiler görülebilmektedir^{75,76}.

SİTALOPRAM ETKİ MEKANİZMASI, TOLERABİLİTESİ VE YAN ETKİLERİ

Sitalopram, serotonin (5HT) geri-alımını seçici olarak bloke ederek serotonerjik iletiyi güçlendiren, selektif bir serotonin geri alım inhibitörüdür⁷⁷. Asetilkolin, histamin, noradrenalin, dopamin, GABA reseptörlerine affinitesi ya yoktur ya da çok minimaldir⁷⁸. Oral uygulamadan yaklaşık 4 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Lipofilik özelliktedir ve oral biyoyararlanımı yüksektir (%80). Sitalopram plazma proteinlerine yaklaşık %80 oranında bağlanmaktadır. Karaciğerde aktif metabolitleri olan desmetilsitalopram, didesmetilsitalopram, sitalopram-N-oksit ve inaktif metaboliti olan deamine propiyonik asit türevine metabolize olmaktadır. Metabolizasyonunda sitokrom P 450 3A, 2C19 ve daha az olarak 2D6 görev yapmaktadır⁷⁹. Oral yoldan alınan sitalopramın yaklaşık %12-23'ü değişmemiş sitalopram şeklinde idrarla, %10'u feçesle atılmaktadır. Ağız kuruluğu, bulantı, somnolans, fazla terleme, tremor, uykusuzluk, halsizlik, iştahsızlık, libido azalması, ejakülasyon bozukluğu şeklinde yan etkiler bildirilmektedir⁸⁰.

ANTİDEPRESANLARIN AĞRI TEDAVİSİNDEKİ KULLANIMI

Yapılan çalışmaların birçoğunda hemen tüm antidepresanların kronik ağrıda antinosiseptif etkileri olduğu gösterilmiştir⁸¹. Ağrı tedavisinde antidepresanların kullanılması ile ilgili ilk bildiri 1964 yılında Lance ve Curran'ın amitriptilinin kronik gerilim tipi baş ağrısında etkinliğini gösterdiği çalışmadır⁸². Kronik gerilim tipi baş ağrısında serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu mekanizması ile trisiklik antidepresanların etkisi gösterilmiştir. Daha sonraları değişik mekanizmalar üzerinden etki eden ancak sonuçta serotonin ve/veya noradrenalin metabolizması üzerinden etkili antidepresanlar kronik gerilim tipi baş ağrısı profilaksi tedavisinde

yaygın olarak kullanıma girmişlerdir⁸³⁻⁸⁶. Antidepresanların gerilim tipi baş ağrısı dışında nöropatik ağrı, post herpetik nevralji gibi depresyondan bağımsız olarak düşünülebilecek diğer ağrı sendromlarında da kullanılması, antidepresan etkinlik gösteren dozlardan daha düşük dozlarda ve daha kısa sürede ağrı kontrolünde etkili olması direkt analjezik etkileri üzerinde durmamıza neden olmaktadır⁸⁷⁻⁸⁹.

STRES VE SERUM LİPİD DÜZEYLERİ

Stres ve anksiyete ile yüksek serum lipid seviyeleri arasında bir ilişki vardır⁹⁰⁻⁹². Strese organizmanın tepkisi homeostazı yeniden kurmaya yani yeni duruma uyum sağlamaya çalışma şeklinde olmaktadır. Bireyin fizyolojik olarak strese tepki sürecinde iki aşama vardır. 1. Strese nörotransmitter cevabı (genellikle locus seruleustaki noradrenerjik sistemin aktivasyonu) 2. strese endokrin cevap hipotalamusta Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRF) salınması ile başlayan hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) sistemin aktivasyon süreci şeklindedir⁹³. Stres, HPA aktivasyonu ile hipotalamustan Adrenokortikotropin Hormon (ACTH), Kortikotropin-releasing Hormon (CRH) ve Arjinin-vazopressin salınımını stimüle eder ve sonuçta plazma kortizolü artar^{94,95}. Aşırı kortizol salınımı, lipoprotein trigliseridi serbest yağ asitlerine parçalayan ve trigliseridin adipozitlerde birikmesine neden olan lipoprotein lipaz aktivitesini uyarmaktadır^{96,97}.

ANTİDEPRESANLAR İLE SERUM LİPİD DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Serum kolesterol seviyeleri ve antidepresan tedavi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada vücut ağırlığında artışa neden olan trisiklik antidepresanlar ve mirtazapinin trigliserid ve LDL-kolesterolü arttırdığı,

vücut ağırlığını değiştirmeyen venlafaksin ve SSRI'lar gibi antidepresanların lipid metabolizmasını çok daha az etkilediği bildirilmiştir⁹⁸.

ANTİDEPRESANLAR İLE KOAGULASYON PARAMETRELERİNİN İLİŞKİSİ

Literatürde antidepresan kullanımı ve kanama ile ilişkili yayınlar mevcuttur⁹⁹⁻¹⁰¹. Birçoğu vaka bildirimleri şeklindedir¹⁰²⁻¹⁰⁴. Serotonin platelet agregasyonunda rol oynamaktadır. Antidepresanların da trombositlerden serotonin salınımını ve platelet agregasyonunu arttırdığı, sonuçta hemorajiye neden olduğu öne sürülmüştür¹⁰². Trombosit serotonin taşıyıcı molekülleri, SSRI ve benzeri serotonin artmasına neden olan ilaçlar ile inhibe olmakta ve kandaki seviyeleri azalmaktadır. Bu da trombositlerin plazmadan serotonin alımını bozarak disfonksiyonuna neden olmaktadır ve serotonin geri alım inhibisyonunun düzeyine göre kanama riski artmaktadır¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

AMAÇ

Biz de bu çalışmada NaSSA grubu bir antidepresan olan Mirtazapin'in, bir SSRI olan Sitalopram'ın, bir trisiklik antidepresan olan Amitriptilin'in ve bir SNRI grubu antidepresan olan Venlafaksin'in kronik gerilim tipi baş ağrısı profilaktik tedavisinde etkinliğini ve tolerabilitesini, etkinlikleri arasında bir fark olup olmadığını, gerilim tipi baş ağrısı hastalarının antidepresan tedavi sonrasında plazma lipid seviyelerinde oluşan değişiklikleri ve antidepresan kullanımının koagülasyon parametreleri üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD

Bu çalışma, prospektif, tek kör, karşılaştırmalı bir çalışmadır. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, başağrısı polikliniğinde kronik gerilim tipi başağrısı tanısı alan 200 olgu değerlendirildi. ADÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı. Hastalara depresyon ve anksiyete tanısı; DSM-IV tanı kriterleri, Hamilton Depresyon ve Anksiyete testleri ile, kronik gerilim tip başağrısı tanısı ise IHS 2004 kriterleri ile kondu. Kronik gerilim tipi başağrılarına eşlik edebilecek göz, KBB, diş temporomandibuler eklem ve servikal şikayetleri olanlar, hipertansiyon, kardiyak ve metabolik hastalıkları olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların ağrı şiddeti vizüel analog skala (VAS) ile, ağrı sıklığı ise haftalık ağrı günlükleri tutmaları istenerek değerlendirildi. Tüm olgulara fizik ve nörolojik muayene, laboratuvar testleri 1. çalışmacı nörolog tarafından uygulandı. Hastalara 2 hafta süreyle ilaç tatili yapıldı. Rastgele yöntemle 25 mg/gün Amitriptilin, 30 mg/gün Mirtazapin, 75 mg/gün Venlafaksin veya 20 mg/gün Sitalopram oral yol ile verildi. 0., 4., 12. haftalarda tüm hastaların ağrı atak sayısı, atak ağrı süresi, Vizüel Analog Skala ile atak ağrı şiddeti, HAM-D (Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği), HAM-A (Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği), kan trigliserid, total kolesterol, VLDL-kolesterol (Çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol), LDL-kolesterol (Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol), HDL-kolesterol (Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol) düzeyleri, trombosit sayısı, INR (İnternational Normalized Ratio), PT (Protrombin zamanı) ve APTT (Aktive tromboplastin zamanı) değerleri 2. çalışmacı nörolog tarafından değerlendirildi ve yan etkiler kaydedildi. Kontrol muayeneleri ise ilk nörolog tarafından yapıldı. Tüm sonuçlar 3. çalışmacı nörolog ve bir dahiliye-hematoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlardan (Frekans sayımı, ortalama, standart sapma) hesaplanmıştır. Parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini test etmek için (Kolmogorov-Smirnov) testi yapılmıştır. İstatistiksel anlamda bir farklılık olup olmadığı ki-kare testi yapılarak bulunmuştur. Zamansal farklılıkların anlamlılığı anova test kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuçlar %95'lik güven seviyesinde anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR

Kronik gerilim tipi baş ağrısı olan 200 hastadan rastgele yöntemle 50'sine (%25'ine) mirtazapin, 50'sine (%25'ine) sitalopram, 50'sine (% 25'ine) venlafaksin ve 50'sine (%25'ine) amitriptilin tedavisi oral yol ile verildi.

Hastaların ilaç gruplarına göre yaş ortalamalarında herhangi bir istatistiksel fark yoktu. (Yaş ortalamaları; Mirtazapin grubu 43, sitalopram grubu 43, venlafaksin grubu 42, amitriptilin grubu 42 idi.)

Kullanılan bu ilaçların yan etkileri incelendiğinde 183 hastada (%91,5) yan etki olmadığı görüldü. Geriye kalan 17 hastadan 3'ünde (%1,5) sedasyon, 1'inde (%0,5) ellerde karıncalanma ve uyuşma, 3'ünde (%1,5) kilo artışı, 1'inde (%0,5) ağız kuruluğu, 2'sinde (%1) uyku düzensizliği, 3'ünde (%1.5) bulantı, 2'sinde (%1) başdönmesi, 1'inde (%0.5) kabızlık, 1'inde (%0.5) impotans şeklinde yan etkiler kaydedilmiştir.

Tablo 1: Tedavi süresince hastaların bildirdiği antidepresanlara bağlı yan etkiler

YAN ETKİLER	GÖRÜLME SAYISI	ORANSAL DAĞILIMI(%)
YOK	183	91,5
SEDASYON	3	1,5
KARINCALANMA-UYUŞMA	1	,5
KİLO ARTIŞI	3	1,5
AĞIZ KURULUĞU	1	,5
UYKU DÜZENSİZLİĞİ	2	1,0
BULANTI	3	1,5
BAŞ DÖNMESİ	2	1,0
KABIZLIK	1	,5
İMPOTANS	1	,5
TOPLAM	200	100

Tablo 2: Yan etkilerin ilaç gruplarına göre oranı

İLAÇLAR	YOK	SEDASYON	KARINCALANMA UYUŞMA	KİLO ARTIŞI	AĞIZ KURULU ĞU	UYKU DUZENSİZLİĞİ	BULANTI	BAŞ DÖNMESİ	KABIZLIK	İMPOTANS
MİRTAZAPİN	%22 (44)	%1 (2)	0	%1 (2)	0	%0,5 (1)	%0,5 (1)	0	0	0
SİTALOPRAM	%23,5 (47)	0	%0,5 (1)	0	0	%0,5 (1)	0	0	0	%0,5 (1)
VENLAFKSİN	%23 (46)	%0,5 (1)	0	0	0	0	%1 (2)	%0,5 (1)	0	0
AMİTRİPTİLİN	%23 (46)	0	0	%0,5 (1)	%0,5 (1)	0	0	%0,5 (1)	%0,5 (1)	0

Antidepresan ilaçlar ile yan etkiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığını test etmek için ki-kare testi kullanılmış, $p>0,05$ olarak bulunmuştur. Yani ilaçlar ile yan etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Tablo 3: Antidepresanlara bağlı yan etkilerin cinsiyete göre dağılımı

CİNSİYET	YOK	SEDASYON	ELLERDE KARINCALANMA UYUŞMA	KİLO ARTIŞI	AĞIZ KURULUĞU	UYKU DUZENSİZLİĞİ	BULANTI	BAŞ DÖNMESİ	KABIZLIK	İMPOTANS
KADIN	%46,5	%1	%0,5	%0,5	0	%0,5	%1	0	0	0
ERKEK	%45	%0,5	0	%1	%0,5	%0,5	%0,5	%1	%0,5	%0,5

Cinsiyet ile yan etkiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığını test etmek için ki-kare testi kullanılmış, $p>0,05$ olarak bulunmuştur. Cinsiyet ile yan etkiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Hastalara uygulanan 4 çeşit antidepresan ilaç ile atak sayıları arasında anlamlı farklılık olup olmadığını ve bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu incelemek için oneway-anova testi uygulanmıştır.

Test sonucunda **birinci ay kontrolünde atak sayısı** için tüm antidepresanlar ile atak sayısında azalma saptanmıştır. Ancak mirtazapin ve venlafaksin grupları arasında atak sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Venlafaksin atak sayısı ortalaması mirtazapinin ortalamasından yüksektir ($8,52>6,40$), bu sonuç ilk ay için mirtazapinin atak sayısını azaltmada daha avantajlı olduğunu göstermektedir.

Tablo4: Tedavi sonunda ilaç gruplarına göre başağrısı atak sayısındaki değişim

		N	ORTALAMA	STD. SAPMA
ATAK SAYISI İLK MUAYENE	MİRTAZAPİN	50	21,62	5,678
	SİTALOPRAM	50	20,34	5,029
	VENLAFAKSİN	50	20,76	4,980
	AMİTRİPTİLİN	50	19,98	4,971
ATAK SAYISI BİRİNCİ AY KONTROL	MİRTAZAPİN	50	6,40	4,121
	SİTALOPRAM	50	7,24	3,946
	VENLAFAKSİN	50	8,52	3,835
	AMİTRİPTİLİN	50	8,26	3,697
ATAK SAYISI ÜÇÜNCÜ AY KONTROL	MİRTAZAPİN	50	1,60	1,714
	SİTALOPRAM	50	2,22	2,053
	VENLAFAKSİN	50	1,88	1,902
	AMİTRİPTİLİN	50	2,28	2,348

Atak şiddetleri ile antidepresan ilaç grupları arasındaki farklılık incelendiğinde **birinci ay kontrolünde atak şiddeti** için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p< 0,05$). Bu farklılık mirtazapin ilacı ile diğer üç ilaç grubu arasında görülmüştür.

Mirtazapin ilacının ortalaması diğer ilaç gruplarının ortalamasından yüksek bulunmuştur. Bu sonuç ilk ay için mirtazapinin baş ağrısı atak şiddetini azaltmada diğer üç antidepresana göre daha az etkili olduğunu göstermektedir.

Tablo5: Tedavi sonunda ilaç gruplarına göre başağrısı atak şiddetindeki değişim

		N	ORTALAMA	STD. SAPMA
ATAK ŞİDDETİ İLK MUAYENE	MİRTAZAPİN	50	6,92	1,759
	SİTALOPRAM	50	6,30	2,234
	VENLAFKSİN	50	6,56	2,022
	AMİTRİPTİLİN	50	6,28	2,080
ATAK ŞİDDETİ BİRİNCİ AY KONTROL	MİRTAZAPİN	50	4,08	1,576
	SİTALOPRAM	50	3,06	1,778
	VENLAFKSİN	50	3,16	1,683
	AMİTRİPTİLİN	50	2,92	1,523
ATAK ŞİDDETİ ÜÇÜNCÜ AY KONTROL	MİRTAZAPİN	50	1,76	1,506
	SİTALOPRAM	50	1,38	1,176
	VENLAFKSİN	50	1,32	1,077
	AMİTRİPTİLİN	50	1,32	1,168

Atak süreleri ile antidepresan ilaç grupları arasındaki farklılık incelendiğinde atak süreleri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6: Tedavi sonunda ilaç gruplarına göre başağrısı atak süresindeki değişim

		ORTALAMA	STD.SAPMA
ATAK SÜRESİ İLK MUAYENE	MİRTAZAPİN	10,04	8,476
	SİTALOPRAM	8,22	9,246
	VENLAFKSİN	9,14	10,541
	AMİTRİPTİLİN	8,14	8,154
ATAK SÜRESİ BİRİNCİ AY KONTROL	MİRTAZAPİN	4,74	3,875
	SİTALOPRAM	3,10	2,957
	VENLAFKSİN	3,88	3,998
	AMİTRİPTİLİN	3,18	2,933
ATAK SÜRESİ ÜÇÜNCÜ AY KONTROL	MİRTAZAPİN	1,76	1,506
	SİTALOPRAM	1,38	1,176
	VENLAFKSİN	1,32	1,077
	AMİTRİPTİLİN	1,32	1,168
			p>0.05

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği değerleri ile antidepresan ilaç grupları arasındaki farklılık incelendiğinde bu değerler için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$)

Tablo7:Tedavi sonunda ilaç gruplarına göre Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği skorlarındaki değişim

		ORTALAMA	STD. SAPMA
HAM- A İLK MUAYENE	MIRTAZAPİN	4,22	1,788
	SİTALOPRAM	3,88	2,210
	VENLAFAKSİN	3,52	2,178
	AMİTRİPTİLİN	3,64	2,284
HAM- A Birinci AY KONTROL	MIRTAZAPİN	1,34	1,465
	SİTALOPRAM	1,48	1,282
	VENLAFAKSİN	1,40	1,443
	AMİTRİPTİLİN	1,38	1,615
HAM- A ÜÇÜNCÜ AY KONTROL	MIRTAZAPİN	0,62	0,945
	SİTALOPRAM	0,46	0,813
	VENLAFAKSİN	0,54	0,788
	AMİTRİPTİLİN	0,44	0,837
			p>0,05

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği değerleri ile antidepresan ilaç grupları arasındaki farklılık incelendiğinde bu değerler için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 8:Tedavi sonunda ilaç gruplarına göre Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği skorlarındaki değişim

		ORTALAMA	STD. SAPMA
HAM- D İLK MUAYENE	MİRTAZAPİN	4,14	2,778
	SİTALOPRAM	4,22	2,590
	VENLAFAKSİN	3,84	2,590
	AMİTRİPTİLİN	3,92	2,594
HAM- D BİRİNCİ AY KONTROL	MİRTAZAPİN	1,40	1,750
	SİTALOPRAM	1,72	1,807
	VENLAFAKSİN	1,16	1,765
	AMİTRİPTİLİN	1,14	1,629
HAM-D ÜÇÜNCÜ AY KONTROL	MİRTAZAPİN	0,80	1,229
	SİTALOPRAM	0,42	0,950
	VENLAFAKSİN	0,38	0,753
	AMİTRİPTİLİN	0,34	0,745
			p>0,05

Hastaların ilk başvuru sırasında yapılan lipid profili incelemesinde 69 hastanın (%34,5) total kolesterol yüksekliği, 46 hastanın (%23) LDL-kolesterol yüksekliği ve 53 hastanın (%26,5) trigliserid yüksekliği olduğu saptandı.

Tablo 9: Cinsiyete göre total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri

T kolesterol >200 mg/dl		
Cinsiyet	Sayısı	Yüzdesi
Kadın	35	50,7
Erkek	34	49,3
Toplam	69	100
Trigliserid> 130 mg/dl		
Kadın	28	52,9
Erkek	25	47,1
Toplam	53	100
LDL-kolesterol> 160 mg/dl		
Kadın	19	41,3
Erkek	27	58,7
Toplam	46	100

Trigliserid değerleri ile antidepresan ilaç grupları arasındaki farklılık incelendiğinde trigliserid değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 10: Tedavi sonunda ilaç gruplarına göre trigliserid düzeylerindeki değişim

		ORTALAMA	STD. SAPMA
TRİGLİSERİD İLK MUAYENE	MIRTAZAPİN	115,24	64,027
	SİTALOPRAM	105,12	70,378
	VENLAFAKSİN	99,98	63,540
	AMİTRİPTİLİN	108,44	62,976
TRİGLİSERİD BİRİNCİ AY KONTROL	MIRTAZAPİN	113,32	62,776
	SİTALOPRAM	103,30	70,308
	VENLAFAKSİN	98,72	63,816
	AMİTRİPTİLİN	105,52	60,407
TRİGLİSERİD ÜÇÜNCÜ AY KONTROL	MIRTAZAPİN	112,90	63,149
	SİTALOPRAM	101,42	68,572
	VENLAFAKSİN	96,04	62,911
	AMİTRİPTİLİN	103,18	60,136
			p>0,05

Total kolesterol değerleri ile antidepresan ilaç grupları arasındaki farklılık incelendiğinde Total kolesterol değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 11: Tedavi sonunda ilaç gruplarına göre total kolesterol düzeylerindeki değişim

		ORTALAMA	STD. SAPMA
T. KOLESTROL İLK MUAYENE	MIRTAZAPİN	189,18	48,766
	SİTALOPRAM	177,78	66,865
	VENLAFAKSİN	178,08	66,691
	AMİTRİPTİLİN	184,90	57,362
T. KOLESTROL BİRİNCİ AY KONTROL	MIRTAZAPİN	186,64	48,157
	SİTALOPRAM	175,74	66,653
	VENLAFAKSİN	176,12	67,333
	AMİTRİPTİLİN	181,12	56,715
T. KOLESTROL ÜÇÜNCÜ AY KONTROL	MIRTAZAPİN	184,82	48,483
	SİTALOPRAM	173,60	66,036
	VENLAFAKSİN	174,02	67,209
	AMİTRİPTİLİN	182,22	58,966
			p>0,05

HDL-Kolesterol değerleri ile antidepresan ilaç grupları arasındaki farklılık incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo12: Tedavi sonunda ilaç gruplarına göre HDL- kolesterol düzeylerindeki değişim

		ORTALAMA	STD. SAPMA
HDL-K İLK MUAYENE	MİRTAZAPİN	51,14	10,556
	SİTALOPRAM	52,06	14,319
	VENLAFAKSİN	51,16	12,754
	AMİTRİPTİLİN	49,84	12,986
HDL-K BİRİNCİ AY KONTROL	MİRTAZAPİN	52,02	10,221
	SİTALOPRAM	52,12	14,441
	VENLAFAKSİN	51,26	12,804
	AMİTRİPTİLİN	50,06	12,972
HDL-K ÜÇÜNCÜ AY KONTROL	MİRTAZAPİN	51,64	10,472
	SİTALOPRAM	52,26	14,493
	VENLAFAKSİN	51,26	12,692
	AMİTRİPTİLİN	50,14	12,938
			p>0,05

VLDL-Kolesterol değerleri ile antidepresan ilaç grupları arasındaki farklılık

incelendiğinde ilk muayene, birinci ay kontrolü ve üçüncü ay kontrolü değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo12: Tedavi sonunda ilaç gruplarına göre VLDL- kolesterol düzeylerindeki değişim

		ORTALAMA	STD. SAPMA
VLDL-K İLK MUAYENE	MİRTAZAPİN	28,03	17,327
	SİTALOPRAM	31,08	15,965
	VENLAFAKSİN	32,36	19,926
	AMİTRİPTİLİN	30,70	11,553
VLDL-K BİRİNCİ AY KONTROL	MİRTAZAPİN	27,22	17,257
	SİTALOPRAM	30,20	15,872
	VENLAFAKSİN	31,52	19,672
	AMİTRİPTİLİN	29,90	11,204
VLDL-K ÜÇÜNCÜ AY KONTROL	MİRTAZAPİN	27,18	17,242
	SİTALOPRAM	29,66	15,581
	VENLAFAKSİN	31,02	19,492
	AMİTRİPTİLİN	29,52	11,191
			p>0,05

LDL- kolesterol değerleri ile antidepresan ilaç grupları arasındaki farklılık incelendiğinde LDL-kolesterol değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 14: Tedavi sonunda ilaç gruplarına göre LDL- kolesterol düzeylerindeki değişim

		ORTALAMA	STD. SAPMA
LDL-K İLK MUAYENE	MİRTAZAPİN	109,10	35,662
	SİTALOPRAM	98,04	38,966
	VENLAFKSİN	93,10	37,992
	AMİTRİPTİLİN	104,36	42,881
LDL-K BİRİNCİ AY KONTROL	MİRTAZAPİN	107,22	35,397
	SİTALOPRAM	96,98	38,671
	VENLAFKSİN	91,22	37,597
	AMİTRİPTİLİN	102,66	42,962
LDL-K ÜÇÜNCÜ AY KONTROL	MİRTAZAPİN	105,48	35,775
	SİTALOPRAM	93,66	39,823
	VENLAFKSİN	89,78	37,428
	AMİTRİPTİLİN	101,40	42,764
			$p>0,05$

PT değerleri ile antidepresan ilaç grupları arasındaki farklılık incelendiğinde ilk muayene, birinci ay kontrolü ve üçüncü ay kontrolü değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 15: Tedavi sonunda ilaç gruplarına göre protrombin zamanındaki değişim

		ORTALAMA	STD. SAPMA
PT İLK MUAYENE	MIRTAZAPİN	12,924	1,3707
	SİTALOPRAM	12,990	,9832
	VENLAFAKSİN	13,214	1,0570
	AMİTRİPTİLİN	13,042	1,1578
PT BİRİNCİ AY KONTROL	MIRTAZAPİN	12,894	1,3742
	SİTALOPRAM	12,978	,9879
	VENLAFAKSİN	13,212	1,0518
	AMİTRİPTİLİN	13,037	1,1610
PT ÜÇÜNCÜ AY KONTROL	MIRTAZAPİN	12,906	1,3805
	SİTALOPRAM	12,980	,9883
	VENLAFAKSİN	13,208	1,0581
	AMİTRİPTİLİN	13,042	1,1560
			p>0,05

APTT değerleri ile antidepresan ilaç grupları arasındaki farklılık incelendiğinde APTT değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo16: Tedavi sonunda ilaç gruplarına göre aktive parsiyel tromboplastin zamanındaki değişim

		ORTALAMA	STD. SAPMA
APTT İLK MUAYENE	MIRTAZAPİN	26,702	2,1012
	SİTALOPRAM	26,476	2,1183
	VENLAFAKSİN	26,726	2,3772
	AMİTRİPTİLİN	26,462	2,0975
APTT BİRİNCİ AY KONTROLÜ	MIRTAZAPİN	26,698	2,0759
	SİTALOPRAM	26,484	2,0847
	VENLAFAKSİN	26,734	2,3727
	AMİTRİPTİLİN	26,460	2,0978
APTT ÜÇÜNCÜ AY KONTROLÜ	MIRTAZAPİN	26,688	2,0737
	SİTALOPRAM	26,016	3,9664
	VENLAFAKSİN	26,736	2,3699
	AMİTRİPTİLİN	26,464	2,0979
			p>0,05

INR değerleri ile antidepresan ilaç grupları arasındaki farklılık incelendiğinde INR değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 17: Tedavi sonunda ilaç gruplarına göre INR değerindeki değişim

		ORTALAMA	STD. SAPMA
INR İLK MUAYENE	MIRTAZAPİN	1,1600	,19935
	SİTALOPRAM	1,1104	,20191
	VENLAFKSİN	1,0920	,13231
	AMİTRİPTİLİN	1,0704	,14136
INR BİRİNCİ AY KONTROLÜ	MIRTAZAPİN	1,1558	,19627
	SİTALOPRAM	1,1108	,20160
	VENLAFKSİN	1,0926	,13138
	AMİTRİPTİLİN	1,0734	,14014
INR ÜÇÜNCÜ AY KONTROLÜ	MIRTAZAPİN	1,1556	,19686
	SİTALOPRAM	1,1108	,20115
	VENLAFKSİN	1,0926	,13183
	AMİTRİPTİLİN	1,0734	,14014
			$p>0,05$

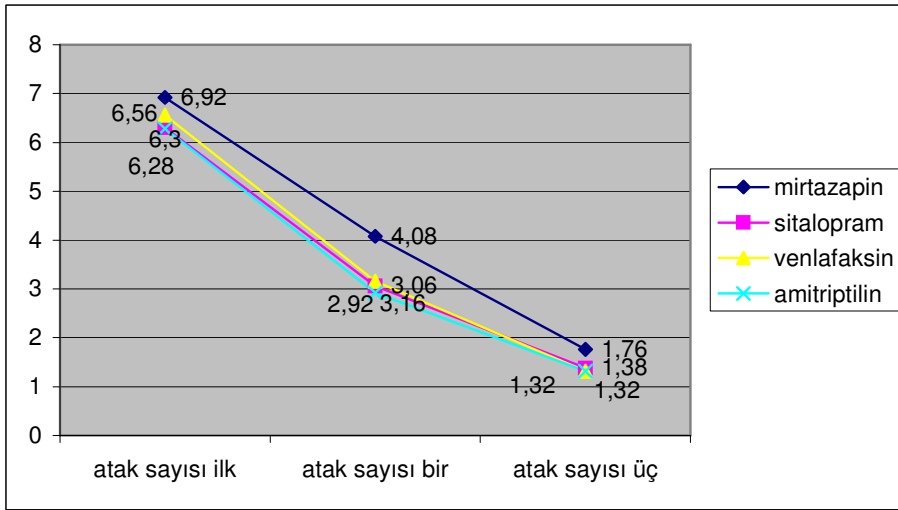
Trombosit değerleri ile antidepresan ilaç grupları arasındaki farklılık incelendiğinde trombosit değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 18: Tedavi sonunda ilaç gruplarına göre trombosit sayısındaki değişim

		ORTALAMA	STD. SAPMA
TROMBOSİT İLK MUAYENE	MIRTAZAPİN	242680,00	66044,648
	SİTALOPRAM	237720,00	65124,070
	VENLAFKSİN	277000,00	443145,114
	AMİTRİPTİLİN	267080,00	197535,100
TROMBOSİT BİRİNCİ AY KONTROLÜ	MIRTAZAPİN	242440,00	66058,156
	SİTALOPRAM	237740,00	65088,577
	VENLAFKSİN	277000,00	443138,022
	AMİTRİPTİLİN	267100,00	197541,652
TROMBOSİT ÜÇÜNCÜ AY KONTROLÜ	MIRTAZAPİN	242450,00	66032,324
	SİTALOPRAM	232020,00	70195,787
	VENLAFKSİN	273940,00	444418,373
	AMİTRİPTİLİN	267120,00	197530,637
			$p>0,05$

PARAMETRE DEĞERLERİNİN MUAYENELERDE KULLANILAN İLACA GÖRE DEĞİŞİKLİK GRAFİKLERİ

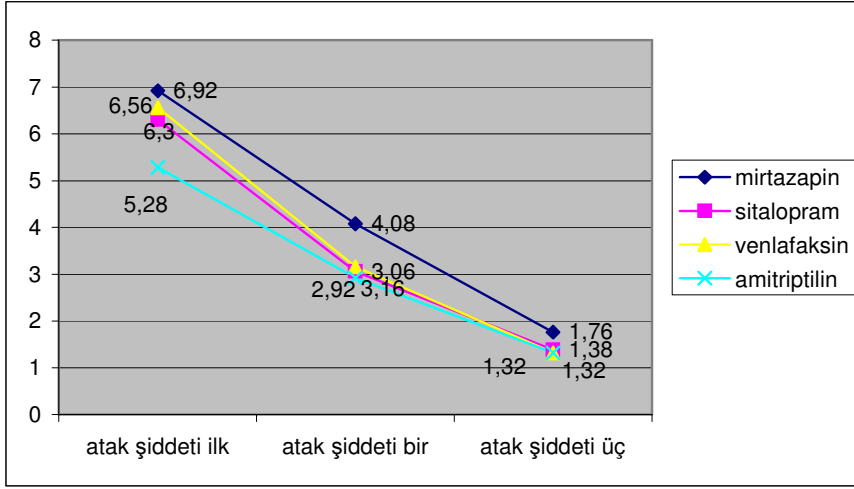
Dört çeşit antidepresan ilacın kullanılmaya başladığında ve sonraki üç ay içerisindeki muayenelerde gözlenen ortalama atak sayısı parametre değerleri açısından değerlendirilmesi grafik 1’de gösterilmiştir.



Grafik 1: Antidepresanların atak sayısı üzerine etkileri

Grafik incelendiğinde ilk muayene ile sonraki muayenelerde gözlenen ortalama atak sayılarında bir azalma görülmüştür.

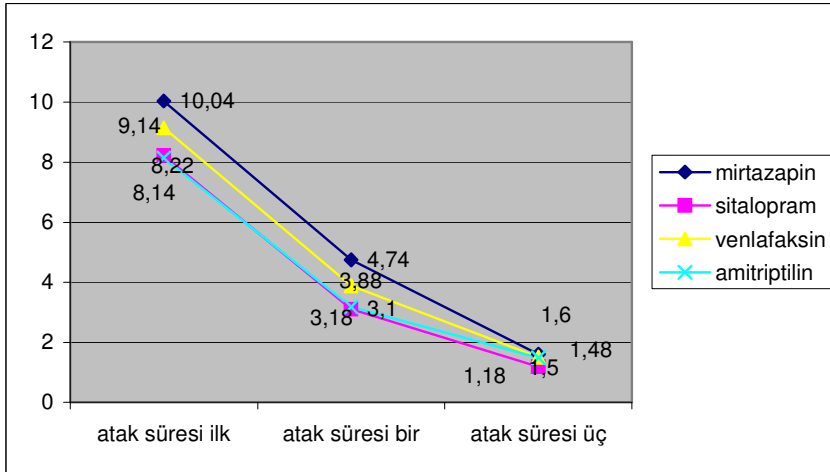
Dört çeşit antidepresan ilaçların kullanılmaya başlandığı ve sonraki üç ay içerisindeki muayenelerde gözlenen ortalama atak şiddeti parametre değerleri açısından değerlendirilmesi grafik 2’de gösterilmiştir.



Grafik 2 : Antidepresanların atak şiddeti üzerine etkileri

Grafik incelendiğinde ilk muayene ile sonraki muayenelerde gözlenen ortalama atak şiddetinde bir azalma görülmüştür.

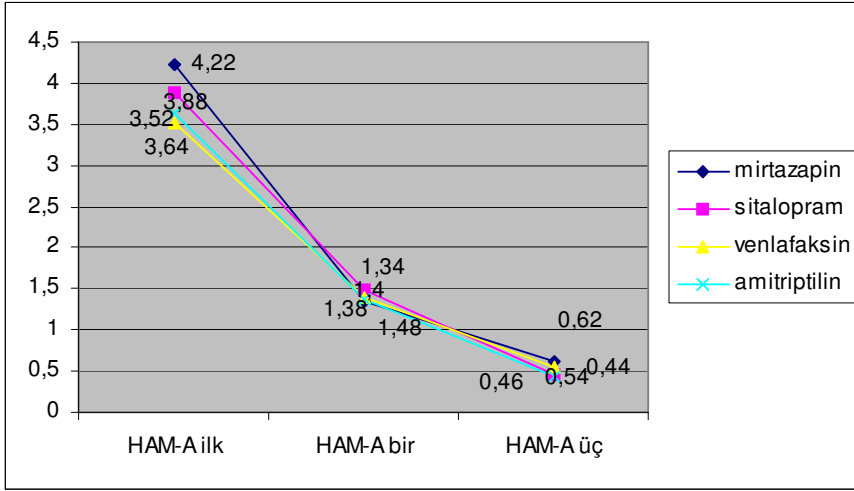
Dört çeşit antidepresan ilacın kullanılmaya başlandığı ve sonraki üç ay içerisindeki muayenelerde gözlenen ortalama atak süresi parametre değerleri açısından değerlendirilmesi grafik 3’de gösterilmiştir.



Grafik 15: Antidepresanların atak süresi üzerine etkileri

Grafik incelendiğinde ilk muayene ile sonraki muayenelerde gözlenen ortalama atak süresinde bir azalma görülmüştür.

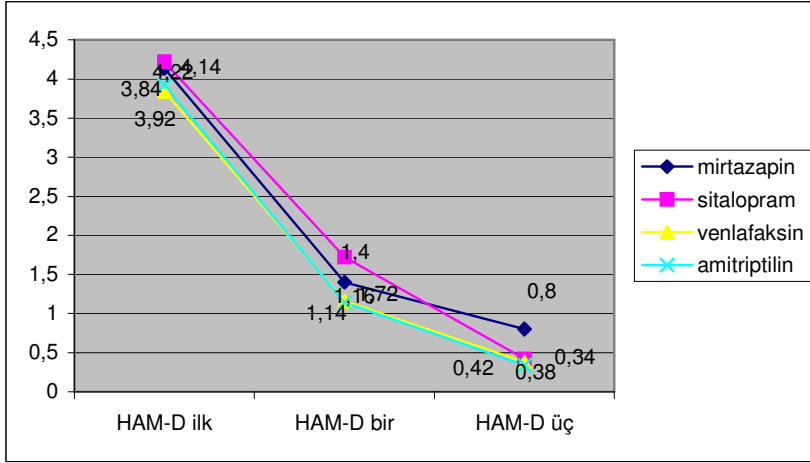
Dört çeşit antidepresan ilacın kullanılmaya başlandığı dönemdeki ve sonraki üç ay içerisindeki muayenelerde gözlenen ortalama HAM-A parametre değerleri açısından değerlendirilmesi grafik 4’de gösterilmiştir.



Grafik 4: Antidepresanların HAM-A değerlendirme ölçeği skorları üzerine etkileri

Grafik incelendiğinde ilk muayene ile sonraki muayenelerde gözlenen ortalama HAM-A değerlerinde bir azalma görülmüştür.

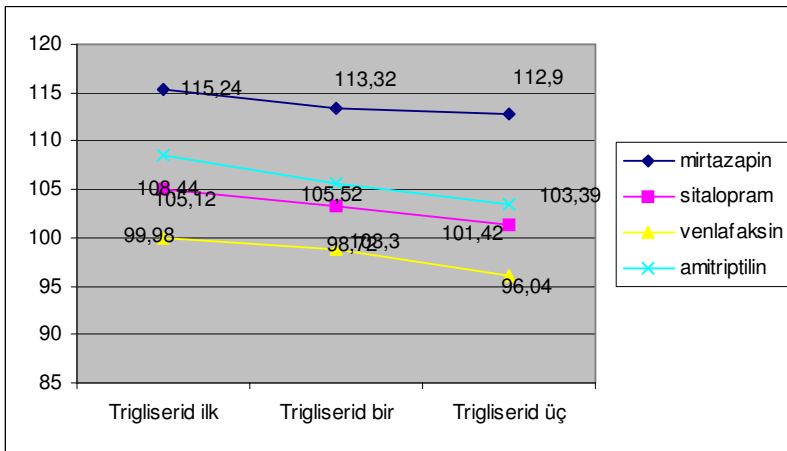
Dört çeşit antidepresan ilacın kullanılmaya başlandığı dönemdeki ve sonraki üç ay içerisindeki muayenelerde gözlenen ortalama HAM-D parametre değerleri açısından değerlendirilmesi grafik 5’de gösterilmiştir.



Grafik 5: Antidepresanların Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği skorları üzerine etkileri

Grafik incelendiğinde ilk muayene ile sonraki muayenelerde gözlenen ortalama HAM-D değerlerinde bir azalma görülmüştür.

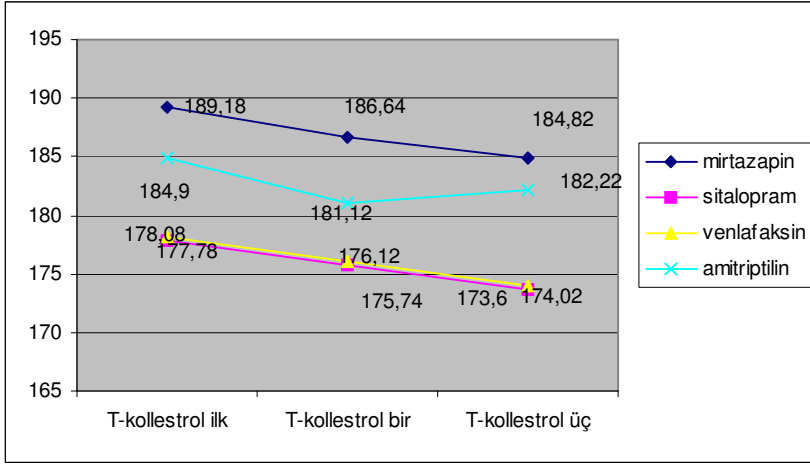
Dört çeşit antidepresan ilacın kullanılmaya başlandığı dönemdeki ve sonraki üç ay içerisindeki muayenelerde gözlenen ortalama Trigliserid parametre değerleri açısından değerlendirilmesi grafik 6'da gösterilmiştir.



Grafik 6: Antidepresanların trigliserid düzeyleri üzerine etkileri

Grafik incelendiğinde ilk muayene ile sonraki muayenelerde gözlenen ortalama Trigliserid değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

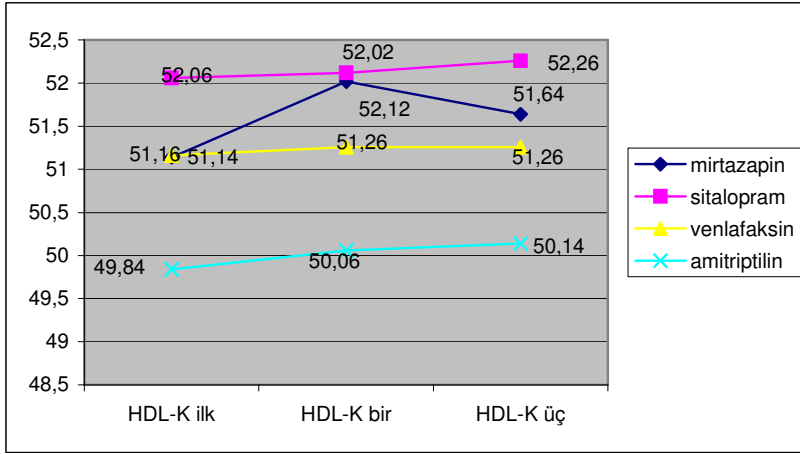
Dört çeşit antidepresan ilacın kullanılmaya başladığı dönemdeki ve sonraki üç ay içerisindeki muayenelerde gözlenen ortalama Total Kolesterol parametre değerleri açısından değerlendirilmesi grafik 7’de gösterilmiştir.



Grafik 7: Antidepresanların total kolesterol düzeyleri üzerine etkileri

Grafik incelendiğinde ilk muayene ile sonraki muayenelerde gözlenen ortalama Total Kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

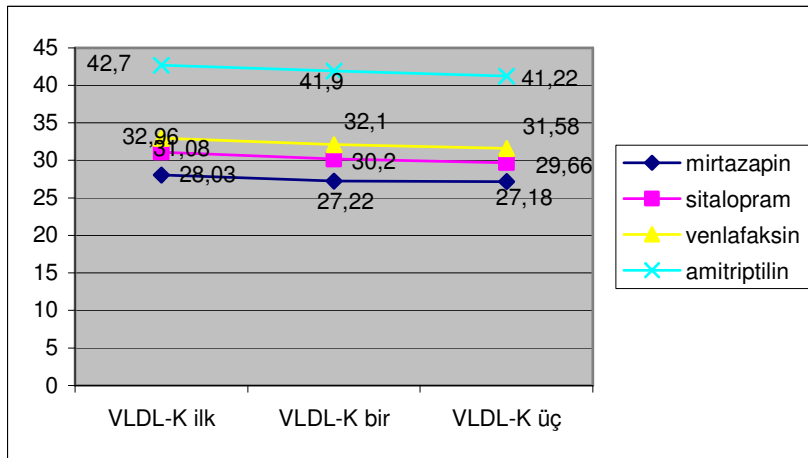
Dört çeşit antidepresan ilacın kullanılmaya başladığı ve sonraki üç ay içerisindeki muayenelerde gözlenen ortalama HDL-Kolesterol parametre değerleri açısından değerlendirilmesi grafik 8’de gösterilmiştir.



Grafik 8: Antidepresanların HDL-kolesterol düzeyleri üzerine etkileri

Grafik incelendiğinde ilk muayene ile sonraki muayenelerde gözlenen ortalama HDL Kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmemiştir.

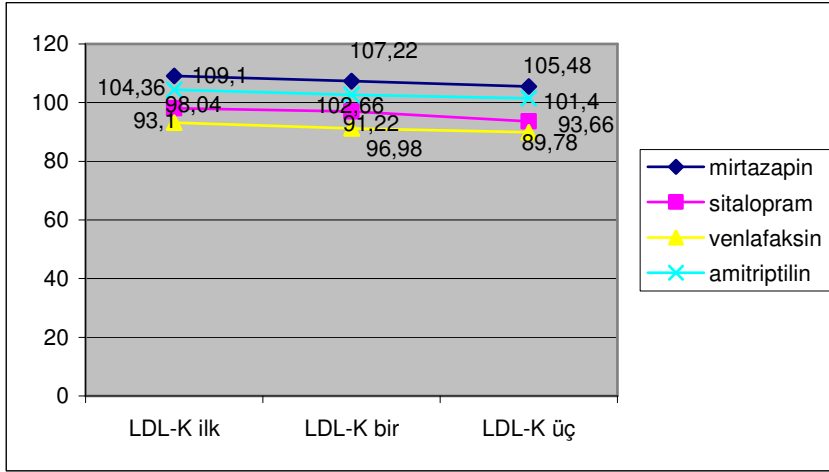
Dört çeşit antidepresan ilacın kullanılmaya başladığı dönemdeki ve sonraki üç ay içerisindeki muayenelerde gözlenen ortalama VLDL Kolesterol parametre değerleri açısından değerlendirilmesi grafik 9'da gösterilmiştir.



Grafik 9: Antidepresanların VLDL-kolesterol düzeyleri üzerine etkileri

Grafik incelendiğinde ilk muayene ile sonraki muayenelerde gözlenen ortalama VLDL Kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmemiştir.

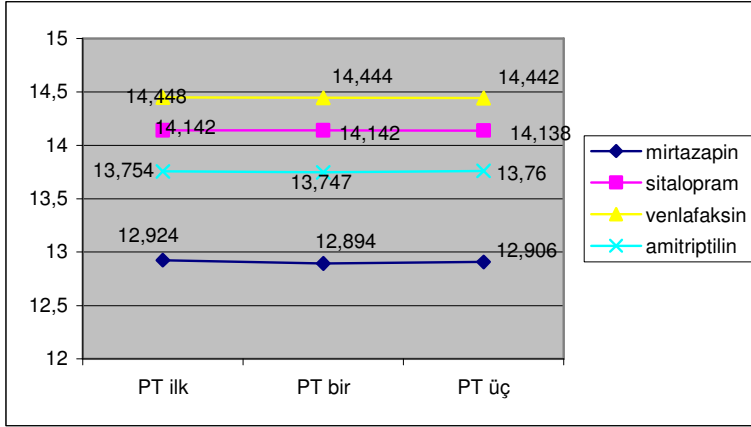
Dört çeşit antidepresan ilacın kullanılmaya başlandığı dönemdeki ve sonraki üç ay içerisindeki muayenelerde gözlenen ortalama LDL-Kolesterol parametre değerleri açısından değerlendirilmesi grafik 10'da gösterilmiştir.



Grafik 10: Antidepresanların LDL-kolesterol düzeyleri üzerine etkileri

Grafik incelendiğinde ilk muayene ile sonraki muayenelerde gözlenen ortalama LDL Kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmemiştir.

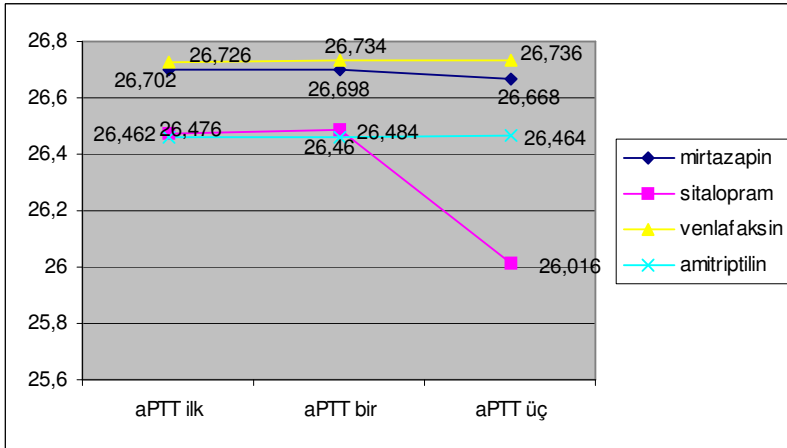
Dört çeşit antidepresan ilacın kullanılmaya başlandığı dönemdeki ve sonraki üç ay içerisindeki muayenelerde gözlenen ortalama Protrombin zamanı (PT) parametre değerleri açısından değerlendirilmesi grafik 11'de gösterilmiştir.



Grafik 11: Antidepresanların protrombin zamanı üzerine etkileri

Grafik incelendiğinde ilk muayene ile sonraki muayenelerde gözlenen ortalama PT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

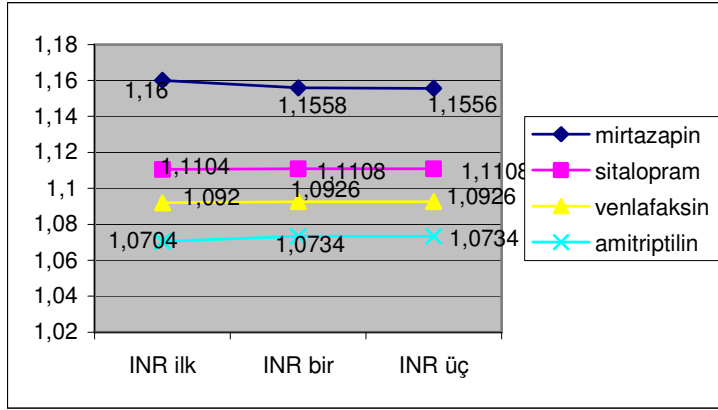
Dört çeşit antidepresan ilacın kullanılmaya başlandığı dönemdeki ve sonraki üç ay içerisindeki muayenelerde gözlenen ortalama Aktive Parsiyel Tromboplastin zamanı (APTT) parametre değerleri açısından değerlendirilmesi grafik 12’de gösterilmiştir.



Grafik 12: Antidepresanların aktive parsiyel tromboplastin zamanı üzerine etkileri

Grafik incelendiğinde ilk muayene ile sonraki muayenelerde gözlenen ortalama APTT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

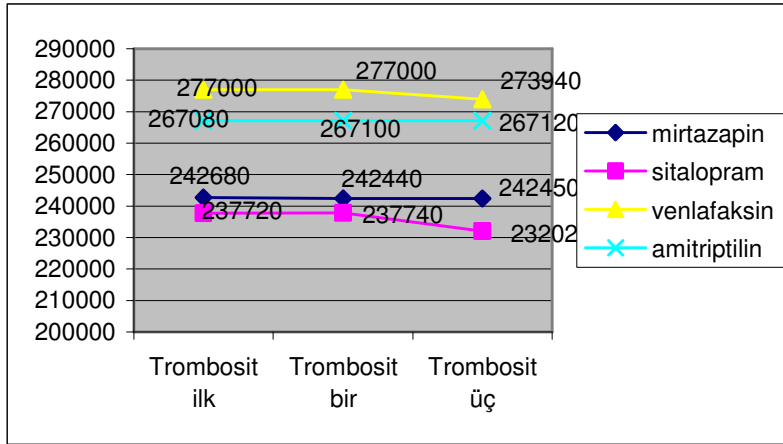
Dört çeşit antidepresan ilacın kullanılmaya başlandığı dönemdeki ve sonraki üç ay içerisindeki muayenelerde gözlenen ortalama INR parametre değerleri açısından değerlendirilmesi grafik 13’de gösterilmiştir.



Grafik 13: Antidepresanların INR değeri üzerine etkileri

Grafik incelendiğinde ilk muayene ile sonraki muayenelerde gözlenen ortalama INR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Dört çeşit antidepresan ilacın kullanılmaya başlandığı dönemdeki ve sonraki üç ay içerisindeki muayenelerde gözlenen ortalama Trombosit parametre değerleri açısından değerlendirilmesi grafik 14’de gösterilmiştir.



Grafik 14: Antidepresanların trombosit sayısı üzerine etkileri

Grafik incelendiğinde ilk muayene ile sonraki muayenelerde gözlenen ortalama Trombosit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

TARTIŞMA

Baş ağrısı doktora başvuru nedeni olan en sık on şikayetten birisidir. Sık tekrarlayan baş ağrısı yılda 180 gün veya daha fazlasında baş ağrısının görüldüğü bir tablodur ve en sık nedenlerinden biri kronik gerilim tipi baş ağrısıdır¹. Yıllık prevalansı %2-3 oranında bildirilmesine rağmen kronik gerilim tipi baş ağrısı toplumun yaklaşık %92'sini etkilemektedir⁶. Kronik baş ağrısı disabilite, iş gücü kaybı ve ekonomik yüke neden olmaktadır ve atak önleme ve analjezi amaçlı tedavi gerekmektedir¹⁰⁹. Gerilim tipi baş ağrısı tedavisinde farmakolojik (proflaktik-akut atak tedavisi) ve psikofizyolojik tedavi gibi non-farmakolojik tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların birçoğunda hemen tüm antidepresanların kronik ağrıda antinosiseptif etkileri olduğu gösterilmiştir⁸¹. Ağrı tedavisinde antidepresanların kullanılması ile ilgili ilk bildiri 1964 yılında Lance ve Curran'ın amitriptilinin kronik gerilim tipi baş ağrısında etkinliğini gösterdiği çalışmadır⁸². Kronik gerilim tipi baş ağrısında serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu mekanizması ile trisiklik antidepresanların etkisi gösterilmiştir. Daha sonraları değişik mekanizmalar üzerinden etki eden ancak sonuçta serotonin ve/veya noradrenalin metabolizması üzerinden etkili antidepresanlar kronik gerilim tipi baş ağrısı proflaksi tedavisinde yaygın olarak kullanıma girmişlerdir⁸³⁻⁸⁵. Gerilim tipi baş ağrısının stres, anksiyete, depresyon veya emosyonel durumlara fizyolojik bir yanıt olduğu düşünülmektedir¹¹⁰. Yüksek serum lipid seviyeleri stres ve anksiyete ile yakından ilişkilidir⁹². Yapılan bir çalışmada gerilim tipi baş ağrısı hastalarında da artmış serum lipid seviyeleri gösterilmiştir⁹⁰.

Literatürde antidepresan kullanımı ile hastalarda kanama görülmesi olgular şeklinde bildirilmiştir. Antidepresanların trombositlerden serotonin salınımını arttırdığı, böylece platelet agregasyonunu arttırdığı ve hemorajiye neden olduğu öne sürülmüştür¹⁰².

Kanama mekanizmasının tam olarak bilinmemesine rağmen platelet agregasyonunda serotoninin rolü ve platelet serotonin transporterdaki değişikliklerin pıhtılaşma mekanizmasını etkileyebileceği düşünülmüştür¹⁰⁴.

Biz de bu çalışmada NaSSA grubu bir antidepresan olan Mirtazapin'in, SSRI etkili Sitalopram'ın, trisiklik antidepresan olan Amitriptilin'in ve bir SNRI grubu antidepresan olan Venlafaksin'in kronik gerilim tipi başağrısı profilaktik tedavisinde etkinliği ile tolerabilitesini, etkileri arasında bir fark olup olmadığını, gerilim tipi başağrısının tedavisi ile hastaların kan lipid seviyelerinde oluşan değişiklikleri ve antidepresan kullanımının ile kanama parametrelerine etkilerini araştırdık.

Basağrısı, stres ve depresyon arasında oldukça yakın bir ilişki vardır¹¹¹⁻¹¹⁸. Anksiyete, depresyon ve günlük yaşam stresörleri gibi psikososyal değişkenler gerilim tipi başağrısının başlaması, şiddetlenmesi ve sürmesi ile ilişkilidir¹¹⁹. Başağrısı psikolojik semptomların ağrı yoluyla ifade edilmesi şeklinde ortaya çıkabilmektedir^{120,121}. Güvensizlik, kontrolünü kaybetme hissi ve olumsuz beklentilerin ağrı şiddetinin daha fazla hissedilmesi ve kronik ağrıda ortaya çıkan depresyon ile ilişkili olarak düşünülmektedir^{122,123}. Walter ve Brannon yaptıkları bir çalışmada MPI (Çok boyutlu Ağrı Envanteri) skalasını kullanarak ağrı şiddeti, endişe ve yaşam kontrolünü kaybetme hissi arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir¹²⁴. Psikolojik etkenler gerilim tipi başağrısına eşlik edebilir¹²². Yaş ortalaması 46 olan 261 kronik gerilim tipi başağrısı olan hasta ile yapılan bir çalışmada, olguların %64'ünde major depresyon (%51), distimi (8), panik bozukluk (22) ve yaygın anksiyete bozukluğu (1) olmak üzere psikiyatrik hastalıkların olduğu saptanmıştır¹²¹. Çocuklarda ve adolesanlarda yapılan bir çalışmada ise gerilim tipi başağrısı olanların

boşanmış aile çocukları olduğu ve arkadaşlık ilişkilerinde sorunlar yaşadıkları gösterilmiştir¹²³.

Tomkins ve ark. 2001 yılında yayınladıkları bir meta analizde 38 randomize kontrollü çalışma incelenmiş ve antidepresanların kronik baş ağrısını azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir¹⁰⁹. Ancak bu çalışmalarda bazı noktalara dikkat çekilmiştir. İlk olarak antidepresan ilaçların baş ağrısı üzerine etkilerinin depresyon üzerine olan etkilerinden bağımsız olup olmadığı tartışılmıştır. Çünkü depresyon ve fiziksel semptomlar arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. Depresyon hastaları artmış sayı, şiddette fiziksel semptomdan yakınmaktadırlar¹²⁵⁻¹²⁷. Deprese hastaların somatik yakınmaları altta yatan depresyonun etkin tedavisi ile ortadan kalkmaktadır¹²⁸. Depresyon hastalarının çoğunda baş ağrısı yakınması mevcuttur^{129,130} ve bu durum baş ağrıları sonucu gelişebileceği gibi baş ağrısının sebebi de olabilmektedir¹³¹.

Antidepresanların gerilim tipi baş ağrısı dışında nöropatik ağrı, post herpetik nevralji gibi depresyondan bağımsız olarak düşünülebilecek diğer ağrı sendromlarında da kullanılması, antidepresan etkinlik gösteren dozlardan daha düşük dozlarda ve daha kısa sürede ağrı kontrolünde etkili olması direkt analjezik etkileri üzerinde durmamıza neden olmaktadır¹³¹⁻¹³³. Biz de bu çalışmamızda tedavi amacıyla verdiğimiz dört tip antidepresan ilacın analjezik etkileri ile baş ağrısında etkinliklerini incelemeyi amaçladık. Hastalara kronik gerilim tipi baş ağrısına depresyon ve anksiyetenin eşlik edip etmediği belirlemek amacıyla Hamilton Anksiyete ve Depresyon Değerlendirme Ölçeklerini uyguladık. Depresyon ve anksiyete saptanmayan olguları sıra ile çalışmaya aldık. İlk başvuru sırasındaki hastaların Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği ortalama skorları mirtazapin grubunda 4.2, sitalopram grubunda 3.8, venlafaksin grubunda 3.6 ve amitriptilin grubunda 3.5 idi. Hamilton Depresyon

değerlendirme ölçeği ortalama skorları ise mirtazapin grubunda 4.1, sitalopram grubunda 4.2, venlafaksin grubunda 3.8 ve amitriptilin grubunda 3.9 idi. Tüm ilaç gruplarında tedavinin üçüncü ayında, birinci ayından itibaren gözlenen HAM-A ve HAM-D değerlerinde belirgin azalma saptandı. Ancak bu değerler ile antidepresan ilaç grupları arasındaki farklılık incelendiğinde bu değerler için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Baş ağrısı ve ağrı yollarındaki mekanizmaların hala tam olarak bilinmemesi nedeniyle profilaktik tedavide sınırlı sayıda seçenek bulunmaktadır. Bir trisiklik antidepresan olan amitriptilin kronik ağrıda etkili olduğunun¹³⁴, etkisinin beyinde noradrenalin ve serotonin nöronal geri alımını inhibe ederek olduğu gösterilmiştir. Daha sonraları değişik mekanizmalar üzerinden etki eden ancak sonuçta serotonin ve/veya noradrenalin metabolizması üzerinden etkili antidepresanlar kronik gerilim tipi baş ağrısı profilaksi tedavisinde yaygın olarak kullanıma girmişlerdir⁸³⁻⁸⁵.

SEROTONİNİN AĞRI MEKANİZMASINDAKİ YERİ

Serotonin, uyku, iştah, ağrıyı algılama, duygu-durum, termal regülasyon, kognitif fonksiyonlar, seksüel fonksiyonlar denge ve duysal algılama gibi bir çok fizyolojik sistemde yer alan bir nörotransmitterdir¹³⁵. SSRI'lar noradrenaline göre serotonin geri alımında daha selektif ve daha potenttir. Trisiklik antidepresanların ise noradrenalin geri alımı etkisi daha fazladır¹³⁶.

Serotonerjik nöronlar ağrı regülasyonunda önemli rol oynamaktadır ve gerilim tipi baş ağrısı patofizyolojisinde yer almaktadır. Trombositler plazma serbest serotonin seviyelerinin düzenlenmesinde etkilidir ve morfolojik, biyokimyasal ve farmakolojik benzerlikleri nedeniyle serotonerjik nöronlar için model oluşturmaktadırlar¹³⁷.

Bendtsen ve Jensen'in yaptıkları bir çalışmada perikraniyal myofasiyal dokulara uzun süreli ağrı inputunun santral sinir sistemi sensitizasyonu ile ağrı sensitivitesinde artışa neden olduğu ve baş ağrısının kronikleştiğini bildirmişler. Plazma, trombosit ve sinaptik serotonin seviyelerinde artış gözlenmeyen hastaların ağrı yanıtı olarak santral sensitizasyon geliştirmeye daha yatkın olduğunu öne sürmüşlerdir¹³⁸.

VENLAFAKSİN, SİTALOPRAM, MİRTAZAPİN VE AMİTRİPTİLİN ETKİ MEKANİZMALARI İLE AĞRI TEDAVİSİNDE ETKİNLİK ÇALIŞMALARI

Amitriptilin, kronik ağrı tedavisinde de kullanılan bir trisiklik antidepresandır. Richeimer ve ark. trisiklik antidepresanların Amerika Birleşik Devleti'inde multidisipliner ağrı tedavi kliniklerinde hastaların %25'inde kullanıldığını, amitriptilinin ise bu hastaların %58'inde tercih edildiğini bildirmişlerdir¹³⁹. Amitriptilinin baş ağrısı, sırt ağrısı, fibromyalji, post-herpetik nevralji, romatoid artrit ve diyabetik nöropati gibi birçok ağrı sendromunun tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur¹⁴⁰⁻¹⁴⁵. Ancak kronik gerilim tipi baş ağrısındaki geniş kullanım alanına rağmen analjezik etkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir⁶². Amitriptilin serotonin ve noradrenalinin nöronal geri alınımını bloke ederek nöronal sinapta bu transmitterlerin konsantrasyonunu arttırmaktadır¹⁴⁰⁻¹⁴⁵. Bu durumun amitriptilinin analjezik etkisinden sorumlu olduğu, bu nedenle klinik olarak yeterli analjezik etki için hem 5-HT hem de noradrenalin aktivitesinde artış olması gerektiği düşünülmüştür¹⁴⁶. Hayvan ve insan çalışmalarında ağrıyı azaltmada trisiklik antidepresanların selektif serotonin geri alım inhibitörlerine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ashina ve ark. trisiklik antidepresanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin kronik ağrıda etkinliklerinin karşılaştırılması ve serotonin geri alımı ile analjezik etkinliğin

değerlendirilmesi amacıyla yaptıkları çalışmada trombosit 5-HT kullanmışlardır. Kronik gerilim tipi baş ağrısı hastalarında amitriptilin, sitalopram ve plasebo karşılaştırılmış ve tedavi sonrası azalmış trombosit 5-HT seviyelerinin daha düşük klinik etkinlik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonrası en düşük seviyeler sitalopram tedavi grubunda gözlenmiştir⁶². Amitriptilinin antinosiseptif etkisini açıklamak için bir çok mekanizma öne sürülmüştür. Spiegel ve ark. trisiklik antidepresanların spinal ve supraspinal biyojenik aminlerin geri alım inhibisyonu ile nosiseptif yollarda desendan inhibitör etkinin artmasını sağladığını göstermişlerdir¹⁴⁷. Diğer olası mekanizmalar amitriptilinin endojen opioidlerin etkisini artırma, muskorinik kolinerjik reseptörleri, H1 histamin reseptörlerini, alfa-1 adrenerjik reseptörleri ve sodyum, kalsiyum ve potasyum kanallarını bloke etmesi ile ilişkili olabilir¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Amitriptilin NMDA reseptör antagonisti etkisiyle santral sensitizasyonu azaltmaktadır¹⁵¹. Bendtsen ve Jensen'in yaptıkları çalışmada kronik gerilim tipi baş ağrısında trigeminal nukleus ve spinal dorsal horn seviyelerinde santral sensitizasyonun önemi gösterilmiştir. Amitriptilin'in kronik gerilim tipi baş ağrısı hastalarında perikraniyal myofasiyal dokulardan ağrılı stimulusların transmisyonunu azalttığı ve bunun periferik antinosiseptif etki ve santral sensitizasyonda segmental azalma ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir¹⁵².

Mirtazapin, etkisini noradrenerjik ve serotonerjik sistem üzerinden gösteren bir antidepresandır. Presinaptik α -2 adrenerjik otoresseptörlerin, hem noradrenalin hem de serotonin presinaptik aksonlarındaki heteroresseptörlerin antagonistidir ve ek olarak 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerinin potent antagonistidir. Tüm bu etkileri özellikle 5-HT_{1A} reseptörlerinde belirgin artmış serotonerjik ve noradrenerjik aktivite ile sonlanmaktadır^{64,86}. Fizyolojik açıdan bakıldığında, α 2-oto reseptörlerin noradrenalin

tarafından uyarılması, noradrenalin salımının inhibisyonuna yol açar. Mirtazapin bu reseptörleri bloke ederek noradrenerjik nörotransmisyonu artırır. Ayrıca noradrenalinin serotonerjik hücreler üzerine etkileri ile de serotonerjik nörotransmisyon da uyarılır. Örneğin, rafe nükleusunda noradrenalin, serotonerjik nöronlar üzerindeki $\alpha 1$ -adrenoreseptörleri uyararak, bu nöronlarda ateşlenme sıklığını artırır ve sonuçta serotonerjik transmisyon güçlenir⁶⁷. Serotonerjik sinir uçlarında $\alpha 2$ -heteroreseptör olarak bulunan $\alpha 2$ -adrenoreseptörlerin blokajı, noradrenalinin serotonin salınımı üzerindeki inhibitör etkisini önleyerek, serotonin salınımında ek artışa yol açar. Sonuç olarak, dolaylı ve dolaysız noradrenerjik etki aracılığıyla, serotonerjik nörotransmisyon artar¹⁵³.

Mirtazapinin kronik gerilim tipi baş ağrısında klinik etkinliğini gösteren bir çok çalışma vardır. Mirtazapin bir noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresan olduğu için serotonerjik ve noradrenerjik nörotransmisyonu arttırmaktadır¹⁵⁴. Trisiklik antidepresanlara göre hem daha spesifiktir hem daha iyi tolere edilebilmektedir¹⁵⁵. Bendtsen ve Jensen'in yaptığı bir çalışmada mirtazapinin kronik gerilim tipi baş ağrısı profilaktik tedavisinde oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi depresyonu olmayan hastalar çalışmaya alınmış, diğer profilaktik tedavilere dirençli, uzun yıllardır kronik gerilim tipi baş ağrısı olan olgular seçilmiş. Mirtazapin 15-30 mg/ gün olarak 8 hafta boyunca verilmiş ve tedavi sonunda hastaların baş ağrısı sıklığı, süresi ve şiddetinde belirgin azalma saptanmış. Çalışma sonunda mirtazapinin etkinliğinin başka çalışmalarda amitriptilin için saptanan düzeyde olduğu gösterilmiş¹⁴¹.

Martin-Araguz ve ark. yayınladıkları mirtazapin ve amitriptilinin kronik gerilim tipi baş ağrısı tedavisinde etkinliği ile ilgili çalışmada, 60 hasta iki gruba ayrılarak 25 mg

amitriptilin ve 30 mg mirtazapin verilerek değerlendirilmiş ve mirtazapinin en az amitriptilin kadar etkili olduğu, üstelik daha az yan etki görüldüğü bildirilmiřtir¹⁵⁶. Kulaksızıoğlu ve ark. mirtazapinin depresyon ve kronik gerilim tipi başağrısı olan hastaların tedavisinde etkinliği ile ilgili yaptıkları çalışmada da mirtazapinin hem başağrısı hem de depresyonu başarılı olarak iyileştirebildiği gösterilmiřtir⁸¹. Tolere edilebilir yan etki profili nedeniyle gerilim tipi başağrısı gibi birçok kronik ağrı durumlarında selektif serotonin geri alım inhibitörleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Sitalopram, serotonin (5HT) geri-alımını seçici olarak bloke ederek serotonerjik iletiyi güçlendiren, selektif bir serotonin (5-HT) geri alım inhibitörüdür. Asetilkolin, histamin, noradrenalin, dopamin, GABA reseptörlerine affinitesi ya yoktur ya da çok minimaldir⁷⁸. Sitalopram en selektif SSRI'dır¹⁵⁷.

Çalışmaların bir çoğunda SSRI'ların oldukça sınırlı analjezik etkileri olduğu yada hiç olmadığı bildirilmiştir^{158,159}. Bendtsen ve Jensen'in kronik gerilim tipi başağrısında amitriptilin ile sitalopram etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada amitriptilin ile baş ağrısında azalma meydana gelirken sitalopram ile bir etki gözlenmemiřtir¹⁶⁰. Oğuzhanoğlu ve ark. kronik gerilim tipi başağrısı ve migren hastalarında yaptıkları çalışmada ise amitriptilin bir SSRI olan fluoksetin ile karşılaştırılmış ve tedavi fluoksetin etkinliğinin amitriptilinden daha geç başlamasına rağmen atak sayısında azalma olduğu ve proflakside tercih edilebileceği bildirilmiřtir¹⁶¹. Akyol ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise kronik başağrısı hastalarında tianeptin ve fluoksetinin premenstrüel sendrom üzerine etkileri plasebo ile karşılaştırılmış ve her ikisi de etkin bulunmuřtur¹⁶². Rampello ve ark. depresyon, migren ve gerilim tipi başağrısı komorbiditesi olan hastalarda amitriptilin ve sitalopram etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada hastalar 0,4,8,16.

haftalarda değerlendirilmiş, her iki ilaç da gerilim tipi baş ağrısı ve migren profilaksisinde depresyonun tedavisinde etkili olarak bulunmuş, ancak hastaların amitriptiline daha iyi yanıt verdikleri belirtilmiştir. Baş ağrısı olan gün sayısı amitriptilin grubunda >%50 azalırken, sitalopram grubunda >%30-<%50 azaldığı saptanmıştır. Tek başına amitriptilin veya sitalopram tedavisine yanıt vermeyen hastalara kombine tedavi uygulandığında baş ağrısı atak sayısı, süresi ve şiddetinde azalma olduğu saptanmıştır¹⁶³.

Venlafaksin, feniletamin grubu yeni bir antidepresandır. Nöronal serotonin, noradrenalin ve dopamin geri alımını inhibe etmektedir. Etki mekanizması trisiklik antidepresanlara benzer olmasına rağmen, reseptörlere daha spesifiktir ve trisiklik antidepresanların yan etkilerinden sorumlu antimuskarinik, antihistaminik, antialfa-1 adrenerjik reseptörlere bağlanmamaktadır^{84,164}. Kronik ağrı sendromlarında venlafaksin rolünü destekleyen hayvan modelleri ve insan çalışmalarından elde edilen geniş veri tabanında; baş ağrısı⁷⁵, diyabetik nöropatik ağrı¹⁶⁵, fibromyalji¹⁶⁶, postmastektomi ağrı sendromu¹⁶⁷, postherpetik nevralji¹⁶⁸ ve kronik sırt ağrısı¹⁶⁹ bulunmaktadır. Venlafaksin diğer çift etki mekanizmasına sahip antidepresanlardan farklı olarak, analjezik bir ajan olan tramadol'e yapısal benzerliğinden dolayı analjezik olarak özgün bir potansiyeli olabilir^{170,171}. Tramadol, supraspinal olarak μ -1 opiat reseptörlerini modüle eder ve spinal olarak omuriliğin dorsal boynuzunda lamina II'de lamina I substansiya gelatinoza marjinal bölgenin modülasyonunu sağlayan inen yolları modüle eden 5-HT ve NE'nin geri alımını engeller¹⁷². Her iki ajanın da etkisini serotonin, noradrenalin ve opioid sistem üzerinde göstermesine rağmen venlafaksin tramadole nazaran daha etkili bir SNRI'dır; hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda venlafaksin analjezik etkilerinin tramadolden farklı olarak κ ve δ -opiod reseptörleri

yolu ile kontrol ettiği gösterilmiştir^{170,173}. Bu nedenle serotonin ve noradrenalin sistemleri üzerindeki direkt etkileri ve opioid sistem üzerindeki dolaylı etkisinin her ikisi de muhtemelen venlafaksinın analjezik etki mekanizmasının önemli özellikleridir. Bradley ve ark. çift etki mekanizmasına sahip venlafaksinın kronik ağrı ve depresyon tedavisinde etkili olduğunu ileri sürmüşler, depresyon ve ağrının her ikisinin de mevcut olduğu hastalarda her iki bozukluğunda günde bir defa uygulanan tek bir ajan ile tedavi edilebilmesinin uyumu arttıracığını¹⁷⁴ ve tedaviye cevabı iyileştirebileceğini bildirmişlerdir¹⁷⁵.

Bulut ve ark. migren hastaları ile yaptıkları bir çalışmada profilaktik tedavide venlafaksinın, amitriptilin ile benzer etki mekanizmasıyla atakları önlediğı fakat çok daha iyi tolere edilen yan etkileri olduğunu bildirilmiştir⁷⁵. Yine Nascimento ve ark. yaptığı bir başka çalışmada venlafaksin migren başağrılarında profilaktik tedavide etkili bulunmuştur¹⁷⁶. Venlafaksinın kronik gerilim tipi başağrısı profilaktik tedavisinde kullanımı ile ilgili olarak yayınlanmış olan Adelman ve ark.'nın çalışmalarında 49 kronik gerilim tipi başağrısı hastası çalışmaya alınmış, olgulara ortalama 75 mg/gün venlafaksin tedavisi uygulamış ve ikinci aydan itibaren başağrısı sayısı ile orta veya çok şiddetli atak sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmış. Eşlik eden anksiyete ve depresyonu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ise başağrısı sayısında ve şiddetindeki azalmada iki grup arasında istatistiksel olarak fark olmadığı gözlenmiş. Sonuç olarak venlafaksinın kronik gerilim tipi başağrısı profilaktik tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir⁸⁴.

Biz de çalışmamızda dört grup antidepresan etkinliğini baş ağrısı atak sayısı, şiddeti ve süresi karşılaştırılarak inceledik.

Üçüncü ayın sonunda tedavinin birinci ayında başlayan atak sayısında belirgin azalma tüm ilaç gruplarında tespit edildi. Ancak birinci ay kontrolünde atak sayısı mirtazapin ve venlafaksin ile tedavi edilen hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,05$). Venlafaksin grubunda ortalama atak sayısı ($8,52>6,40$) mirtazapin grubunun ortalamasından yüksekti. Bu sonuç ilk ay için mirtazapinin atak sayısını azaltmada daha avantajlı olduğunu göstermektedir.

Atak şiddeti açısından karşılaştırıldığında tüm ilaç gruplarında atak şiddetinde de belirgin olarak azalma saptandı. Atak şiddetleri ile antidepresan ilaç grupları arasındaki farklılık incelendiğinde birinci ay kontrolünde atak şiddeti için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p< 0,05$). Bu farklılık mirtazapin ile diğer üç ilaç grubu arasında görüldü. Mirtazapinin atak şiddeti ortalaması diğer ilaç gruplarının ortalamasından yüksek bulundu. Bu sonuç ilk ay için mirtazapinin baş ağrısı atak şiddetini azaltmada diğer üç antidepresana göre daha az etkili olduğunu göstermektedir.

Atak süreleri ile antidepresan ilaç grupları karşılaştırıldığında atak süresinde de belirgin azalma izlendi. İlaç grupları arasındaki farklılık incelendiğinde atak süreleri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). İlk muayenedeki ortalama atak süresi mirtazapin grubunda 10.04, sitalopram grubunda 8.22, venlafaksin grubunda 9.14 ve amitriptilin grubunda 8.14 iken üçüncü ay kontrolünde sırasıyla ,1.6, 1.4, 1.5, 1.4 olarak saptandı.

ANTİDEPRESANLAR VE YAN ETKİLERİ

Tolerabilite profili ve yan etkileri ile ilgili çalışmalarda mirtazapinin plaseboya göre anlamlı oranda yüksek olan yan etkileri; uyuşukluk, aşırı sedasyon, ağız kuruluğu,

iştah artışı ve kilo artışıdır¹⁷⁷. Bu etkiler hafif olarak tariflenmektedir ve ilk haftadan sonra düzelme gözlenmektedir¹⁷⁸. Amitriptilin ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada ağız kuruluğu, konstipasyon, görme bozukluğu gibi kolinerjik bulgular, taşikardi, tremor, vertigo veya cinsel işlev bozukluğu gibi yakınmalar amitriptilin grubunda daha fazla ortaya çıkmıştır¹⁷⁷. Plasebo ile karşılaştırmalı venlafaksin çalışmasında ise bulantı, baş dönmesi, somnolans, konstipasyon, terleme ve anormal ejakülasyon/orgazm yakınmalarının daha sık görüldüğünü bildirilmiştir¹⁷⁹. Yan etkilere bağlı ilaç bırakma oranları karşılaştırıldığında ise trisiklik antidepresanlarda %26.6, SSRI grubunda %17.9 ve venlafaksin grubunda %15.9 olarak tespit edilmiştir¹⁸⁰. Sitalopram ile plasebonun yan etkiler açısından karşılaştırma çalışmalarında somnolans, bulantı ve ağız kuruluğu %5'den daha sık olarak gözlenmektedir. Sitalopram uykusuzluk, tremor anksiyete ve ajitasyona yol açan bir ilaç olarak gözükmemektedir⁸⁰. Bech ve Cialdella'nın meta-analizinde, tremor ve ağız kuruluğu amitriptilin kullanan hastalarda sitalopram kullananlara göre daha sık bildirilmiştir (sırasıyla %12.5 ve %27.1 ile %0 ve %3.5)¹⁸¹. Bulantı, baş ağrısı ve terleme her iki grupta da benzer sıklıkta bildirilmiştir. Sekiz haftadan uzun süreli çift-kör bir çalışmada 842 sitalopram kullanan hasta 376 trisiklik antidepresan kullanan hasta ile karşılaştırılmış, ağız kuruluğu ve konstipasyon trisiklik antidepresanlarda anlamlı olarak daha sık gözlenirken, bulantı ve baş ağrısı sitalopram grubunda daha fazla gözlenmiştir¹⁸². Sitalopram kullanan 682 ve trisiklik antidepresan kullanan 389 hastanın karşılaştırma çalışmasında ise sitalopram tedavisine eşlik eden bulantı ve başarısız ejakülasyon insidansı %5 daha yüksek olarak saptanmıştır, buna karşılık tremor, terleme, kabızlık, somnolans, postural hipotansiyon, çarpıntı ve tat alma duyusunda değişiklik trisiklik antidepresan kullananlarda daha fazla gözlenmiştir¹⁸³.

Bizim çalışmamızda yan etki bildirimleri literatür ile uyumlu bulundu. Hastalardan mirtazapin grubunda; %1 (2 hastada) sedasyon, %1 (2 hastada) kilo artışı, %0.5 (1 hastada) uyku düzensizliği, %0.5 (1 hastada) bulantı, sitalopram grubunda; %0.5 (1 hastada) ellerde uyuşma-karınca, %0.5 (1 hastada) uyku düzensizliği, %0.5 (1 hastada) impotans, venlafaksin grubunda; %0.5 (1 hastada) başdönmesi, %0.5 (1 hastada) sedasyon, %1 (2 hastada) bulantı, amitriptilin grubunda; %0.5 (1 hastada) kilo artışı, %0.5 (1 hastada) başdönmesi, %0.5 (1 hastada) ağız kuruluğu, %0.5 (1 hastada) kabızlık şeklinde yan etkiler bildirildi. Ancak yan etkilere bağlı ilaç bırakma veya çalışmadan ayrılma hiç bir hastada gözlenmedi.

KRONİK GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI VE STRES

Bir çok çalışma stres ve günlük yaşamdaki zorlukların baş ağrısının başlaması, sıklığı ve persistansı üzerinde önemli rolü olduğu bildirilmiştir^{184,185}. Özellikle gerilim tipi baş ağrısı hastaları günlük hayatlarında minör stresör olaylar ile karşılaşmaktadırlar ve başağrısı olmayanlara göre bu olaylardan daha fazla etkilenmektedirler^{186,187}. Tekrarlayan stres, stres sensitizasyonunun olmaması veya strese karşı uzamış yanıt (yetersiz iyileşme) kronik ağrıya neden olabilmektedir¹⁸⁸. Kognitif strese sonucu oluşan fizyolojik yanıtlardan birisi de artmış kas aktivasyonudur, ancak baş ağrısında kas aktivitesinin patofizyolojik rolü tam olarak açıklanamamıştır¹⁸⁹. Gerilim tipi baş ağrısı hastalarında bazı çalışmalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek elektromyografik aktivite bildirilmiş iken¹⁹⁰, normal EMG aktivitesi bildiren çalışmalar da mevcuttur¹⁹¹. Kas aktivitesi direkt stres sonucu gelişebilir veya santral sensitizasyon gibi ağrı modülasyonunda değişikliklerle ilişkili olabilir¹⁹². Santral sensitizasyonun gerilim tipi baş ağrısında önemli bir mekanizma

olabileceği bildirilmiştir²⁹. Kronik ağrı hastalarında post-travmatik stres bozukluğu semptomlarına benzer yakınmalar oldukça sık görülmektedir ve bu durum psikososyal fonksiyonlarda azalma ile ilişkilendirilmiştir¹⁹³. Rekürren baş ağrısı hastalarında kronik stresörler ve post-travmatik stres bozukluğu benzeri semptomların prevalansını değerlendirmek amacıyla Leeuw ve ark. yaptıkları bir çalışmada travmatik stresörlerin %64, Posttravmatik stres bozukluğu benzeri semptomların %25 oranında görüldüğü saptanmıştır¹⁹⁴. Gerilim tipi baş ağrısının stres, anksiyete, depresyona fizyolojik bir yanıt olduğu bilinmektedir¹⁹⁵.

STRES İLE KAN LİPİD SEVİYELERİ İLİŞKİSİ

Stres ve anksiyete ile yüksek serum lipid seviyeleri arasında ilişki vardır^{90,91}. Sürekli değişen veya tehlike oluşturan dış ortam özellikle belli bir eşik değeri aştığında bazı santral afferent yollar ile hipotalamik- pitüiter- adrenal aksı (HPA) aktive eder. HPA aktivasyonu ile hipotalamustan adrenokortikotropin hormon (ACTH), kortikotropin-releasing hormon (CRH) ve arjinin-vazopressin salınımını stimüle eder ve sonuçta plazma kortizolü artar^{94,95}. Endokrin feedback mekanizma, santral afferent sinyalleri regüle ederek, HPA aksının plazma kortizol seviyelerinin optimal sınırlarda tutulmasını sağlar¹⁹⁶. Çevresel faktörler ve intrinsik faktörler HPA aksını aktive ederek aşırı kortizol salınımına neden olabilir. Kortizol hipersekresyonu ise hipertansiyon, osteoporoz, depresyon¹⁹⁷ ve visseral obezite, insülin rezistansı ile dislipidemiye içeren ve kardiyovasküler morbiditeye neden olan metabolik sendroma yol açabilir¹⁹⁸. Chrousos, Gold ve McEwen stresi homeostaza yönelik tehdit, kronik stresi homeostaz sisteminde uzun süreli ve tekrarlayan aksama olarak tanımlamışlardır. Bu araştırmacılar hipotalamus ve beyinsapında strese yanıtı

düzenleyen iki prensipten bahsetmektedir; CRH-nöronları ve lokus serelous-norepinefrin/ sempatik sistem. Bu “stres sistemi” nde artmış veya azalmış aktivite kortizol, epinefrin ve norepinefrin seviyelerinde değişikliklere neden olmakta ve depresyon, anksiyete ve hipotiroidizm gibi hastalıklara neden olmaktadır¹⁹⁹. Kortizol adipöz dokuda lipolizin akut aktivasyonunu sağlamaktadır. Ayrıca lipid metabolizması üzerine kronik etkileri de mevcuttur. Aşırı kortizol salınımı, lipoprotein trigliseridi serbest yağ asitlerine parçalayan ve trigliseridin adipozitlerde birikmesine neden olan lipoprotein lipaz aktivitesini uyarmaktadır. Ayrıca yüksek kortizol insülin seviyelerinde de artışa neden olur. İnsülin antilipolitik etkisi mevcuttur. Hiperinsülinemi sonucunda lipid mobilizasyonunu azalarak lipid birikimi oluşmaktadır²⁰⁰.

DEPRESYON, ANKSİYETE, GERİLİM BAŞ AĞRISI VE LİPİD SEVİYELERİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Birçok çalışma uzun süreli mesleki stres, doğal afetler ve deneysel olarak oluşturulmuş akut mental stres durumlarında kolesterol seviyelerinde artış olduğunu bildirmiştir. Anksiyete bozuklukları ve panik bozuklukta sempatik aktivasyon sonucunda epinefrin ve kortikosteroidlerin salınımı ve lipoprotein lipaz aktivitesinde artış olmaktadır. Lipoprotein lipaz aktivitesinde artış ise kolesterol oluşumunda önemli serbest yağ asitlerinde artışa neden olur⁹⁶. Sevinçok ve ark. 2001 yılında yayınlanan çalışmalarında, majör depresyon (MD) hastaları, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) olan hastalar ve hem majör depresif bozukluk hem yaygın anksiyete bozukluğu olan hastaların serum lipid konsantrasyonları sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmış. Hem MD hem de YAB olan hastaların serum total kolesterol, trigliserid ve LDL-kolesterol değerlerinin yüksek, HDL-kolesterol seviyelerinin ise

düşük olduğu saptanmıştır. Bu hastaların sadece depresyon veya anksiyete hastalarına göre daha yüksek koroner arter hastalığına bağlı mortalite riski taşıdıkları belirtilmiştir⁹⁰. Apter ve ark. psikiyatri kliniğinde yatan hastalardan intihar girişimi olanların daha yüksek serum kolesterol düzeyleri olduğunu saptamıştır²⁰¹. Japonya’da yapılan bir çalışmada da hiperkolesterolemi saptanan erkeklerde majör depresyon prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir²⁰².

ANTİDEPRESANLARIN LİPİD SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Serum kolesterol seviyeleri ve antidepresan tedavi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Yeragani ve ark. imipramin tedavisini takiben total kolesterol/HDL-kolesterol oranında artış olduğunu göstermişlerdir²⁰³. Major depresyon tedavisi amacıyla imipramin ve bupropion tedavisi alan 60 hasta karşılaştırılmış ve imipramin grubunda total kolesterol değerlerinde artma ve kilo artışı olduğu görülmüştür²⁰⁴. Pollack ve ark. çalışmalarında 60 yaş üstü majör depresyon tanısı olan ve nortriptilin tedavisi alan hastaların trigliserid değerlerinde artış olduğu ancak total kolesterol, LDL ve HDL değerlerinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir²⁰⁵. Mirtazapinin total kolesterol seviyelerini %3-4 oranında arttırdığı bildirilmiştir²⁰⁶. Nicholas ve ark. çalışmalarında mirtazapin tedavisinden 4 hafta sonra plasebo grubuyla karşılaştırıldığında ortalama vücut ağırlığında ve total kolesterol seviyelerinde artış saptanmış ancak HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerinde değişiklik olmadığı görülmüştür²⁰⁷. Andrew ve Nemeroff’un bir gözden geçirme yazısında SSRI’ların serum kolesterol değerlerinde değişiklik oluşturmadığı belirtilmiştir²⁰⁸. O’Kane ve ark. fluoksetin kullanan 16 diyabetik obes hastada

yaptıkları çalışmada trigliserid değerlerinde düşme olduğu ancak total kolesterol değerlerinde değişiklik olmadığını göstermişlerdir²⁰⁹. Lara ve ark. 20 mg paroksetin ile 8 haftalık tedavi sonunda LDL kolesterol düzeylerinin 9 mg/dl artış gösterdiğini ve tedavi sonlandırılmasıyla normal değerlere gerilediğini saptamışlardır²¹⁰. Başka bir çalışmada ise yaygın anksiyete bozukluğu olan ve venlafaksin tedavisi alan hastalarda 12 ve 28 haftalık tedavi sonunda ortalama LDL kolesterol seviyelerinin 7.7 ve 10.4 mg/dl artış gösterdiği saptanmış ve bunun doz ve süre ile ilişkili olduğu bildirilmiştir²¹¹. Sitalopram ve fluoksetin kullanımı ile ortaya çıkan ve tedavinin kesilmesi ile düzelen bir hipertrigliseridemi olgusu da mevcuttur²¹². Son olarak antidepresanların lipid homeostazı üzerine etkileri ile ilgili bir çalışmada vücut ağırlığında artışa neden olan trisiklik antidepresanlar ve mirtazapin trigliserid ve LDL kolesterolü arttırdığı, değişiklik yapmayan venlafaksin ve SSRI gibi antidepresanların lipid metabolizmasını çok daha az etkilediği bildirilmiştir⁹⁸.

Biz de çalışmamızda gerilim tipi baş ağrısı gibi stresle ilişkili bir klinik durumda plazma lipid seviyeleri ve antidepresan ilaçlar ile tedavi sonunda bu değerlerde oluşan değişikliklerin incelenmesini amaçladık. Hastaların trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol ve HDL kolesterol değerleri ilk başvuruda, birinci ay ve üçüncü ay kontrollerinde ölçtük. Hastaların %34.5'inde (69 hastada) total kolesterol yüksekliği, %23'ünde (46 hastada) LDL kolesterol yüksekliği ve %26.5'inde (53 hastada) trigliserid yüksekliği tespit edildi. Tüm ilaç gruplarında tedavinin üçüncü ay kontrollerinde hastaların ortalama total kolesterol, LDL kolestrol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol ve trigliserid değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

LİTERATÜRDE ANTİDEPRESAN KULLANIMI İLE İLİŞKİLİ KANAMA OLGULARI

Literatürde antidepresan kullanımı ve kanama ile ilişkili yayınlar mevcuttur⁹⁹⁻¹⁰¹. Birçoğu vaka bildirimleri şeklindedir¹⁰²⁻¹⁰⁴. Majör depresyon tanısı ile essitalopram, venlafaksin ve mirtazapin kombine tedavisi uygulanan 60 yaşında bir erkek hastada burun kanaması ve rektal kanama olduğu bildirilmiştir. Hastanın bu antidepresanları daha önce monoterapi olarak kullandığı ve kanama yan etkisinin gözlenmediği, ortaya çıkan kanamanın ilaçlara bağlı serotonin düzeylerindeki artış ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bu antidepresanların trombositlerden serotonin salınımını arttırdığı, bunun ise platelet agregasyonunu arttırdığı ve hemorajiye neden olduğu öne sürülmüştür¹⁰². Fluoksetin ve paroksetin kullanımı ile ortaya çıkan anormal kanama olguları da bildirilmiştir^{213,214}. Ayrıca majör depresyon tanısı ile venlafaksin kullanan 19 yaşında bir kadın hastada bir hafta sonra ortaya çıkan non travmatik spontan ekimoz olgusu yayınlanmıştır. Yapılan tüm koagülasyon testlerinin normal olduğu hastada ekimozlar venlafaksin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Burada kanama mekanizmasının tam olarak bilinmemesine rağmen platelet agregasyonunda serotoninin rolü ve platelet serotonin transporterdeki değişikliklerin pıhtılaşma mekanizmasını etkileyebileceği düşünülmüştür¹⁰⁴. Yine insülin bağımlı DM, hipotiroidi tanısı olan ve depresyon tedavisi amacıyla venlafaksin kullanan bir hastada epistaksis ve ekimozlar gözlenmiş, tetslerde aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama şeklinde pıhtılaşma bozukluğu saptanmıştır. Araştırmacılar bu durumun DM ve hipotiroidi gibi otoimmün hastalıkları olan hastada alternatif otoimmün mekanizma ile oluşabileceğini ve otoimmün patolojilerde venlafaksin kullanımı konusunda dikkatli olunması gerekebileceğini öne sürmüşlerdir¹⁰³.

SEROTONİN-PLATELET AGREGASYON-HEMORAJİ İLİŞKİSİ

Serotonin platelet agregasyonunda rol oynamaktadır. Antidepresanlar plazma serotonin seviyelerini değiştirerek kanama riskinin artması ile ilişkili olabilirler. Movig ve ark. SSRI kullanımı ile artmış hemoraji riski ve ortopedik cerrahi hastalarında transfüzyon ihtiyacı gelişmesi ile ilgili bir çalışma yayınlamışlardır²¹⁵. SSRI kullanımı ile kanama riskinin artışı trombosit disfonksiyonu ile ilişkilidir. Trombositlerden serotonin salınımı platelet agregasyonu ve pıhtı oluşumunda önemlidir. Matür trombositler de novo serotonin sentezini gerçekleştiremezler ve serotonin plazmadan almak durumundadırlar. Burada beyindekine benzer serotonin geri alım taşıyıcı molekülleri görev yapmaktadırlar. Trombosit serotonin taşıyıcı molekülleri SSRI ve benzeri serotonin artmasına neden olan ilaçlar ile inhibe olur ve kandaki seviyeleri azalır. Bu da trombositlerin plazmadan serotonin alımını bozarak disfonksiyonuna neden olmaktadır ve serotonin geri alım inhibisyonunun düzeyine göre kanama riski artmaktadır¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Retrospektif, çok merkezli vaka-kontrol çalışmasında gastrointestinal kanama nedeniyle hastaneye yatan hastaların bir çoğunun başvuru anında SSRI kullanımı olduğu gösterilmiştir²¹⁶.

Bu nedenle biz de çalışmamızda gerilim tipi başağrısı tedavisi için oldukça sık ve uzun süreli kullanılan bu antidepresan ilaçların koagülasyon parametreleri üzerine etkilerini incelemeyi uygun bulduk. Hastaların tedavi öncesi, birinci ay ve üçüncü ay kontrollerinde trombosit sayısı, PT, APTT ve INR değerleri bu amaçla karşılaştırıldı. Tüm ilaç gruplarında tedavinin üçüncü ay kontrollerinde hastaların ortalama PT, APTT, INR, trombosit sayısı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

SONUÇ

Bu çalışma sonucunda her biri farklı etki mekanizması üzerinden etki gösteren ancak sonuçta hepsi de serotonin ve/veya noradrenalin geri alımını bloke ederek bu nörotransmitterlerin konsantrasyonunu arttıran antidepresan ilaçların kronik gerilim tipi baş ağrısı profilaktik tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu söylenebilir. Stres ile yakın ilişkili bir klinik durum olan gerilim tipi baş ağrısı tanısı alan bu hastaların ilk muayenelerinde kolesterol ve trigliserid düzeylerinde saptanan yükseklik de literatür ile uyumlu idi. Ayrıca antidepresan kullanımı ile plazma total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadığını tespit ettik. Literatürden farklı olarak trisiklik antidepresanlar ve mirtazapin kullanımı ile plazma lipid seviyelerinde ortaya çıkan bir artış saptamadık. Ancak biz bu çalışmada antidepresan ilaçları depresyon ve anksiyete hastalarına göre nispeten daha düşük dozda kullandık ve üç ay gibi kısa bir tedavi süresi sonunda etkilerini inceledik. Bu nedenle antidepresanların plazma lipidleri üzerine etkilerinin yeni çalışmalar ile etkin dozlarda daha uzun süreli tedaviler sonunda incelenmesinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Antidepresan kullanımı sonucunda trombosit serotonin taşıyıcı moleküllerinin kandaki seviyelerinde azalma ve trombositlerin disfonksiyonu geliştiği çalışmalar ile gösterilmiştir. Ancak biz çalışmamızda ise koagülasyon parametreleri üzerine kullandığımız antidepresan ilaçların herhangi bir değişiklik oluşturmadığını saptadık. Bu durumla ilişkili olarak trombosit fonksiyonlarının da değerlendirildiği başka çalışmaların planlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak biz çalışmamızda literatürdeki bazı çalışmalardan farklı olarak, antidepresanların plazma lipid düzeyleri ve koagülasyon parametreleri üzerine

herhangi bir değişiklik oluşturmadığını saptadık ve bu ayrı etki mekanizmasına sahip dört antidepressanın kronik gerilim tipi baş ağrısı profilaksi tedavisinde birçok çalışmada da bildirildiği gibi etkili olduğunu ve kolaylıkla tolere edilebildiğini bulduk.

KAYNAKLAR

¹ Ramadan RM, Olesen J. Classification of headache disorders. Semin Neurol 2006; 26(2):157-62.

² Scher AI, Steward WF, Lipton RB. Migraine and headache: a meta-analytic approach. In: Crombie IK, ed. Epidemiology of Pain. Seattle, Washington:IASP Press, 1999, 159-70.

³ Lipton RB, Amatriek JC, Ferrari MD et al. Migraine: Identifying and removing barriers to care. Neurology 1994;44 (suppl 6):56-62.

⁴ P.J. Goadsby, R.B. Lipton and M.D. Ferrari, Migraine-current understanding and treatment, N Engl J Med 2002;346: 257–270.

⁵ W.F. Stewart, R.B. Lipton, D.D. Celentano and M.L. Reed, Prevalence of migraine in the United States, JAMA 1992; 267: 64–69.

⁶ Ashkenazi A, Silberstein SD. Headache management for the pain specialist. Reg Anesth Pain Med 2004; 29: 462-475.

⁷ Zarifoglu M, Siva A, Hayran O, Selekler K, Idiman F, Sanca Y et al. An epidemiologic study of headache in Turkey: a nationwide survey. Neurology 1998; 50 (4): A225.

⁸ Köseoğlu E, Naçar M, Talaslıoğlu A, Çetinkaya F. Epidemiological and clinical characteristics of migraine and tension type headache in 1146 females in Kayseri, Turkey. Cephalalgia 2003; 23,5: 381-386.

⁹ Karlı N, Akış N, Zarifoğlu M, Aköz S et al. Headache prevalence in adolescents aged 12 to 17: A student-based epidemiological study in Bursa. Headache 2006;46:649-655.

¹⁰ Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby P. Gerilim tipi baş ağrısı- tanı ve tedavi: Klinik Uygulamada Baş ağrısı. Yelkovan yayıncılık 2004,31.

-
- ¹¹ Lipton RB, Hamelsky SW. Epidemiology and impact of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. Wolff's Headache and Other Head Pain. 7th ed. New York, Ny. Oxford University Press; 2001: 85-107.
- ¹² Schwartz BS, Steward WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension type headache. JAMA 1998;279:381-3.
- ¹³ Pryse-Phillips w, Findlay H, Tugwell P et al. A Canadian population survey on the clinical epidemiologic and societal impact of migraine and tension type headache. Can J Neurol Sci 1992; 19: 333-9.
- ¹⁴ Iversen HK, Langemark M, Andersson PG et al. Clinical characteristics of migraine and episodic tension type headache in relation to old and new diagnostic criteria. Headache 1990; 30: 514-19.
- ¹⁵ Rasmussen BK, Jensen R, Olessen J. Impact of headache on sickness absence and utilization of medical services: a Danish population study. J Epidemiol Comm Health 1992; 46: 443-6.
- ¹⁶ Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow up study. Am J Epidemiol 2005; 161: 1066-1073.
- ¹⁷ Russell MB, Iselius L, Ostergaard S et al. Inheritance of chronic tension type headache investigated by complex segregation analysis. Hum Genet 1998; 102: 138-140.
- ¹⁸ Drummond PD. Scalp tenderness and sensitivity to pain in migraine and tension type headache. Headache 1987; 27: 45-50.

-
- ¹⁹ Rasmussen BK. Migraine and tension type headache in a general population: psychosocial factors. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 1138-43.
- ²⁰ Silberstein SD. Twenty questions about headache in children and adolescents. *Headache* 1990; 30: 716-27.
- ²¹ Hatch JP, Moore PJ, et al. The use of electromyography and palpation in the diagnosis of tension type headache with or without pericranial muscle involvement. *Pain* 1992; 49:175-8.
- ²² Blau JN. Sleep deprivation headache. *Cephalalgia* 1990; 10: 157-60.
- ²³ Paiva T, Batista A, Martins P, Martins A. The relationship between headaches and sleep disturbances. *Headache* 1995; 35: 590-6.
- ²⁴ Breslau N, Schultz LR, Steward WF et al. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology* 2000; 54: 308-313.
- ²⁵ Forsyth PA, Posner JB. Intracranial neoplasms. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The headaches*. 2nd edition. New York: Raven Press 2000; 849-61.
- ²⁶ Scholz E, Diener HC, Geiselsart S, Wilkonson M. Drug-induced headache: does a critical dosage exist? In: Diener HC, ed. *Drug-induced headache*. Berlin: Springer-Verlag 1988; 29-43.
- ²⁷ Olesen J, Langemark M. Mechanisms of tension headache. A speculative hypothesis. In: Olesen J, Edvinsson L, eds. *Basic mechanisms of headache*. Amsterdam:Elsevier, 1988:457-61.

-
- ²⁸ Jensen K. Quantification of tenderness by palpitation and use of pressure algometers. In: Friction JR, Awad E, eds. *Adv Pain Res Ther*, Vol.17. New York: Raven Press, 1990:165-81.
- ²⁹ Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache-possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2000; 20: 486-508.
- ³⁰ Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 15: 686-8.
- ³¹ Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain* 1993; 52: 193-9.
- ³² Schoenen J, Gerard P, De Pasqua V, Sianard Gainko J. Multipl clinical and paraclinical analysis of chronic tension-type headache associated or unassociated with disorder of pericranial muscles. *Cephalalgia* 1991; 11: 135-9.
- ³³ Jensen R, Fuglsang Frederiksen A, Olesen J. Quantative surface EMG of pericranial muscles in headache. A population study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 93: 335-44.
- ³⁴ Jensen R. Mechanisms of spontaneous tension type headaches: an analysis of tenderness, pain thresholds and EMG. *Pain* 1996; 64: 251-6.
- ³⁵ Hubbard DR, Berkoff GM. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine* 1993; 18: 1803-7.
- ³⁶ Henriksson KG, Lindman R. Morphologic, physiologic and biochemical changes in tender and painful muscle. In: Olesen J, Schoenen J, eds. *Tension-type headache: classification, mechanisms and treatment*. New York: Raven Press, 1993: 582-616.
- ³⁷ Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain* 1993; 54: 241-89.

-
- ³⁸ Schmidt RF. Sensitization of peripheral nociceptors in muscle. In: Olesen J, Schoenen J, eds. Tension-type headache: classification, mechanisms and treatment. New York: Raven Press, 1993:47-59.
- ³⁹ Jensen R, Olesen J. Initiating mechanisms of experimentally induced tension type headache. *Cephalalgia* 1996; 16: 175-82.
- ⁴⁰ Hu JW, Sessle BJ, Raboisson P, Dallel R, Woda A. Stimulation of craniofacial muscle afferents induces prolonged facilitatory effects in trigeminal nociceptive brain-stem neurones. *Pain* 1992; 48:53-60.
- ⁴¹ Le Bars D. Serotonin and pain. In: Osborne NN, Hamon M, eds. Neuronal serotonin. London: John Wiley and sons, 1988:171-229.
- ⁴² Wang QP, Nakai Y. The dorsal raphe: an important nucleus in pain modulation. *Brain Res Bull* 1994; 34: 575-85.
- ⁴³ Martin MJ, Rome HP, Swenson WM. Muscle contraction headache. A psychiatric review. *Res Clin Stud Headache* 1967; 1: 184.
- ⁴⁴ Merikangas KR, Angst J. Migraine and psychopathology: epidemiologic and genetic aspects. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15: 275.
- ⁴⁵ Diamond S. Muscle contraction in headache. In: Dalessio DJ, ed. Wolff's headache and other head pain. New York: Oxford University Press, 1987; 172-89.
- ⁴⁶ Diamond S. Depression and headache. *Headache* 1983; 23: 122-6.
- ⁴⁷ De Benedittis G, Lorenzetti A, Pieri A. The role of stressful life events in the onset of chronic primary headache. *Pain* 1990; 40: 65-75.

-
- ⁴⁸ Rasmussen BK. Migraine and tension type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain* 1993; 53:65-72.
- ⁴⁹ Holroyd KA. Psychological and behavioral techniques. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The headaches*. New York: Raven Press, 1993: 515-20.
- ⁵⁰ Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack RD, eds. *Textbook of pain*, 3rd edn. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1994: 243-57.
- ⁵¹ Solomon S. OTC analgesic in treating common primary headaches: a review of safety and efficacy. *Headache* 1994;34: 13-21.
- ⁵² Sevelius H, Segre M, Bursick R. Comparative analgesic effects of naproxen sodium, aspirin, placebo. *J Clin Pharm* 1980;20:480-8.
- ⁵³ Peters BH, Fraime CJ, Masel BE. Comparison of 650 mg aspirin and 1000 mg acetaminophen with each other, and with placebo in moderately severe headache. *Am J Med* 1983;76: 36-42.
- ⁵⁴ Mathew NT, Schoenen J. Acute pharmacotherapy of tension type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000, 661-6.
- ⁵⁵ Diamond S. Muscle contraction in headache. In: Dalessio DJ, ed. *Wolff's headache and other head pain*. New York: Oxford University Press, 1987, 172-89.
- ⁵⁶ DeBenedictis G, Lorenzetti A, Pieri A. The role of stressful life events in the onset of chronic primary headache. *Pain* 1990; 40: 65-75.

-
- ⁵⁷ Philips C, Hunter M. The treatment of tension headache. In: Muscular abnormality and biofeedback. Behav Res Ther 1981; 19: 485-98.
- ⁵⁸ Bogaards MC, ter Kuile MM. Treatment of recurrent tension headache: a meta-analytic review. Clin J Pain 1994; 10: 174-90.
- ⁵⁹ Hammill JM, Cook TM, Rosecrance JC. Effectiveness of a physical therapy regimen in the treatment of tension type headache. Headache 1996; 36: 149-53.
- ⁶⁰ Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. Neurology 1994; 44: 6-16.
- ⁶¹ Gobel H, Heinze A, Kuhn KH, Austerman K. Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain. Pain 2001; 91: 195-9.
- ⁶² Ashina A, Bendtsen L, Jensen R. Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension type headache is not directly related to serotonin re uptake inhibition. Pain 2004; 108: 108-114.
- ⁶³ Colombo B, Annovazzi P.O.L., Comi G. Therapy of primary headaches: the role of antidepressants. Neurol Sci 2004; 25: 171-175.
- ⁶⁴ De Boer T, Ruigt GS. The α_2 selective adrenoceptor antagonist Org 3770 (mirtazapin, remeron) enhances noradrenergic and serotonergic transmission. Hum Psychopharmacol 1995; 10 (suppl 2): 107-118.
- ⁶⁵ De Boer T, Ruigt GS. The selective α_2 adrenoceptor antagonist mirtazapin (Org 3779) enhances noradrenergic and 5-HT_{1A}-mediated serotonergic neurotransmission. CNS Drugs 1995; 4(suppl 1): 29-38.
- ⁶⁶ De Boer T. The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. Int Clin Psychopharmacol 1995; 10 (suppl 4):19-23.

-
- ⁶⁷ Demontigny C, Haddjeri N, Mongeau R et al. The effects of mirtazapine on the interactions between acute and long-term actions of mirtazapine. *CNS Drugs* 1995; 4: 13-17.
- ⁶⁸ Haddjeri N, Blier P, Demontigny C. Noradrenergic modulation of central serotonergic neurotransmission: acute and long-term actions of mirtazapine. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 11-17.
- ⁶⁹ De Boer T, Maura G, Raiteri M, De Vos CJ et al. Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin, Org 3770 and enantiomers. *Neuropharmacology* 1988; 27: 399-408.
- ⁷⁰ Radhakishun FS, Van Den Bos J, Van Der Heijden BC, Roes KC, et al. Mirtazapine effects on alertness and sleep in patients as recorded by interactive telecommunication during treatment with different dosing regimens. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 531-537.
- ⁷¹ Voortman G, Paanakker JE. Bioavailability of mirtazapine from remeron tablets after single and multiple oral dosing. *Hum Psychopharmacol* 1995; 10: 83-96.
- ⁷² Timmer CJ, A.A.M. L. C.P.A. M. Pharmacokinetic dose-proportionality study at steady state of mirtazapine from remeron tablets. *Hum Psychopharmacol* 1995; 10: 97-106.
- ⁷³ Stormer E, Von Molke LL, Shader RI, Greenblatt DJ. Metabolism of the antidepressant mirtazapine in vitro contribution of cytochromes P450 1A2, 2D6 and 3A4. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1168-1175.
- ⁷⁴ Preskorn SH. Selection of an antidepressant: mirtazapine. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 3-8.

-
- ⁷⁵ Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekata A, et el. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, cross-over study. Clin Neurol and Neurosurg 2004; 107: 44-48.
- ⁷⁶ Fighner JP. Pharmacokinetic actions of venlafaxine. Clin Physchiatry 1994; 55: 62-68.
- ⁷⁷ Hytell J et al. The pharmacology of citalopram. Rev Contempt Pharmacother 1995; 6: 271-85.
- ⁷⁸ Pollack BG. Citalopram: a comprehensive review. Exp Opin Pharmacother 2001; 2(4): 681-98.
- ⁷⁹ Hyttel J. Citalopram: pharmacological profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant action. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1982; 6: 277-95.
- ⁸⁰ Keller MB. Citalopram therapy for depression. J Clin Psychiatry 2000; 61: 896-908.
- ⁸¹ Kulaksızoğlu IB, Cakır S, Ertaş M. Treatment of chronic tension type headache with mirtazapin. In: Olesen J, Silberstein SD, Tfelt-Hansen P eds. Preventive pharmacotherapy of headache disorder. Oxford University Press. 2004; 12: 134-137.
- ⁸² Lynch M. Analjezik olarak antidepressanlar: randomize kontrollü çalışmalar üzerine bir inceleme. Ağrı Psikofarmakolojisi Sempozyumu
- ⁸³ Cerbo R, Barbanti P, Fabrini G, Pascali MP, Catrci T. Amitriptilin is effective in chorinic but not in episodic tension type headache:pathogenetic implications. Headache 1998; 38: 523-528.
- ⁸⁴ Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxin extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension type headache: a retrospective study in a clinical setting. Headache 2000; 40: 527-580.

-
- ⁸⁵ Walker Z, Walker RW, Robertson MM, Stansfelt S. Antidepressant treatment of chronic tension type headache: a comparison between fluoxetine and desipramine. *Headache* 1998; 38: 523-528.
- ⁸⁶ Stimmel GL, Dopheide JA, Stahl SM. Mirtazapine: an antidepressant with noradrenergic and specific serotonergic effects. *Pharmacotherapy* 1997;17(1): 10-21.
- ⁸⁷ G. Eberhard, L. Von Knorring, H.L. Nilsson, U. Sundquist and L. Wahlander. Predictors for the outcome of treatment with antidepressants in patients with idiopathic pain syndromes. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1989;43 (20): 114–120.
- ⁸⁸ E. Anderson and N. Dafny. An ascending serotonergic pain modulation pathway from the dorsal raphe nucleus to the parafascicularis nucleus of the thalamus. *Brain Res* 1983;269:67–77.
- ⁸⁹ J. Costantinidis, P. Dick and R. Tissot. Antidepressants and serotonin neurons of the raphe. *Neuropsychobiology* 1981;7:113–121.
- ⁹⁰ Sevinçok L, Büyükoztürk A. Serum Lipid concentrations in patients with comorbid generalized anxiety disorder and major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 68-71.
- ⁹¹ Tanabe K, Noda K, Kamegai M, Miyake F, et al. Psychological background as a risk factor of variant angina. *J Cardiol* 1989; 19: 991-8.
- ⁹² Papakostas GI, Öngür D, Iosifescu VD, Mischoulon D et al. Duygudurum ve anksiyete bozukluklarında kolesterol: gözden geçirme ve yeni hipotezler. *European Neuropsychopharmacology* 2004; 14: 135-142.
- ⁹³ Kılıç K, Eşel E. The stress-reaction process. *Bull Clin Psychopharmacol* 2002; 12: 41-48.

-
- ⁹⁴ De Bold CR, Sheldon WR, DeCherney GS, Jackson RV, et al. Arginin-vasopressin potentiates adrenocorticotropin release induced by ovine corticotropin-releasing factor. *J Clin Invest* 1984; 81: 103-122.
- ⁹⁵ Taylor AL, Fishman LM. Corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1988; 319: 213-222.
- ⁹⁶ Kuczmierczyk AR, Barbee JG, Bologna NA, Townsend MH. Serum cholesterol levels in patients with generalized anxiety disorder (GAD) and with GAD and comorbid major depression. *Can J Psychiatry* 1996; 41: 465-8.
- ⁹⁷ Björntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996; 20: 291-302.
- ⁹⁸ McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effects of antidepressants on lipid homeostasis: a cardiac safety concern?. *Expert opinion on drug safety* 2006; 5(4): 523-537.
- ⁹⁹ De Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case control study. *B Med* 1999; 319: 1106-9.
- ¹⁰⁰ Layton D, Clark DW, Pearce GL, Shakir SA. Is there an association between selective serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding? Results from a cohort study on prescription event monitoring in England. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 167-76.
- ¹⁰¹ Dalton SO, Johansen C, Mellekjaer L, Norgard B, Sorensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population based cohort study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 59-64.

-
- ¹⁰² Benazzi F. Hemorrhages during escitalopram-venlafaxine-mirtazapine combination treatment of depression. Canadian Psychiatric Association 2005; Letters to the editor. p.1-2
- ¹⁰³ Tham JC. Abnormal clotting and production of factor VIII inhibitor in a patient treated with venlafaxine. Canadian Psychiatric Association 1999; Letters to the editor. P.4-5.
- ¹⁰⁴ Kohn S. Venlafaxine and ecchymosis. Canadian Psychiatric Association 2005; letters to the editor. P.91.
- ¹⁰⁵ Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Reiderer P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. J Neurochem 1993; 60: 2319-22.
- ¹⁰⁶ Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Solomons K. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. Thromb Haemost 2004; 91: 119-28.
- ¹⁰⁷ Ross SB, Aperia B, Beck-Friis J, Jansa S, Wetterberg L, Aberg A. Inhibition of 5-HT uptake in human platelets by antidepressant agents in vivo. Psychopharmacology (Berl) 1980; 67: 1-7.
- ¹⁰⁸ Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RM, et al. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. Arch Intern Med 2004; 164: 2367-70.
- ¹⁰⁹ Tomkins GE, Jackson LJ, O'Malley GP, Balden E, et al. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. The American Journal of Medicine 2001; 111: 54-63.
- ¹¹⁰ Diamond S. Tension type headache. Clin Cornerstone 1999; 1(6): 33-44.

-
- ¹¹¹ JG Arena, EB Blanchard and F Andrasik, The role of affect in the etiology of chronic headache. *J Psychosom Res* 28 1 (1984), pp. 79–86.
- ¹¹² PN Duckro, MS Chibnall and TJ Tomazic, Anger, depression, and disability: a path analysis of relationships in a sample of chronic posttraumatic headache patients. *Headache* 35 (1995), pp. 7–9.
- ¹¹³ B Grothgar and OB Scholz, On specific behaviour of migraine patients in an anger-provoking situation. *Headache* 27 4 (1987), pp. 206–210.
- ¹¹⁴ JP Hatch, PJ Moore, S Borcharding, M. Cyr-Provost, NN Boutros and E Seleshi, Electromyographic and affective responses of episodic tension-type headache patients and headache-free controls during stressful task performance. *J Behav Med* 15 1 (1992), pp. 89–112.
- ¹¹⁵ JP Hatch, LS Schoenfeld, NN Boutros, E Seleshi, PJ Moore and M Cyr-Provost, Anger and hostility in tension-type headache. *Headache* 31 (1991), pp. 302–304.
- ¹¹⁶ BN Kinder, G Curtiss and S Kalichman, Affective differences among empirically derived subgroups of headache patients. *J Pers Assess* 58 3 (1992), pp. 516–524.
- ¹¹⁷ TA Tschannen, PN Duckro, RB Margolis and TJ Tomazic, The relationship of anger, depression, and perceived disability among headache patients. *Headache* 32 (1992), pp. 501–503
- ¹¹⁸ ELH Spierings and MJ van Hoof, Anxiety and depression in chronic headache sufferers. *Headache Q* 7 3 (1996), pp. 235–238.
- ¹¹⁹ Venable VL, Carlson RC, Wilson J. The role of anger and depression in recurrent headache. *Headache: The journal of head and face pain* 2001; 41(1): 21-32.

¹²⁰ J Strong, R Ashton, T Cramond and D Chant, Pain intensity, attitude and function in back pain patients. *Aust Occup Ther* 37 (1990), pp. 179–183.

¹²¹ MP Jensen, JA Turner, JM Romano and P Karoly, Coping with chronic pain: a critical review of the literature. *Pain* 47 (1991), pp. 249–283.

¹²² MJL Sullivan and JL D'Eon, Relation between catastrophizing and depression in chronic pain patients. *J Abnorm Psychol* 99 3 (1990), pp. 260–263.

¹²³ LK Ukestad and DA Wittrock, Pain perception and coping in female tension headache sufferers and headache-free controls. *Health Psychol* 15 1 (1996), pp. 65–68.

¹²⁴ L Walter and L Brannon, A cluster analysis of the Multidimensional Pain Inventory. *Headache* 31 (1991), pp. 476–479.

¹²⁵ J.L. Jackson, P.G. O'Malley and K. Kroenke, Clinical predictors of mental disorders among medical outpatients. Validation of the “S4” model. *Psychosomatics* 39 (1998), pp. 431–436.

¹²⁶ K. Kroenke, J.L. Jackson and J. Chamberlin, Depressive and anxiety disorders in patients presenting with physical complaints: clinical predictors and outcome. *Am J Med* 103 (1997), pp. 339–347.

¹²⁷ K. Kroenke, R.L. Spitzer, J.B. Williams, M. Linzer et al., Physical symptoms in primary care. Predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Arch Fam Med* 3 (1994), pp. 774–779.

¹²⁸ M.J. Garvey, C.B. Schaffer and V.B. Tuason, Relationship of headaches to depression. *Br J Psychiatry* 143 (1983), pp. 544–547.

-
- ¹²⁹ N. Hendler, Depression caused by chronic pain. *J Clin Psychiatry* 45 (1984), pp. 30–38.
- ¹³⁰ M. Botney and J.L. Fields, Amitriptyline potentiates morphine analgesia by a direct action on the central nervous system. *Ann Neurol* 13 (1983), pp. 160–164.
- ¹³¹ E. Anderson and N. Dafny, An ascending serotonergic pain modulation pathway from the dorsal raphe nucleus to the parafascicularis nucleus of the thalamus. *Brain Res* 269 (1983), pp. 67–77.
- ¹³² G. Eberhard, L. Von Knorring, H.L. Nilsson, U. Sundequist and L. Wahlander, Predictors for the outcome of treatment with antidepressants in patients with idiopathic pain syndromes. *Nord Psykiatr Tidsskr* 43 suppl20 (1989), pp. 114–120.
- ¹³³ J. Costantinidis, P. Dick and R. Tissot, Antidepressants and serotonin neurons of the raphe. *Neuropsychobiology* 7 (1981), pp. 113–121.
- ¹³⁴ Lance JW, Curan DA. Treatment of chronic tension headache. *Lancet* 1964; 1236-1239.
- ¹³⁵ Preskorn SH. Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. Caddo, Oklahoma: Professional communications, 1996.
- ¹³⁶ Hytell J. Pharmacological characterization of selective serotonin re uptake inhibitors. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9(1): 19-26.
- ¹³⁷ Stahl SM. Platelets as pharmacologic models for the receptors and biochemistry of monoaminergic neurons. In: Longenecker GL, editor. *The platelets*. London: Academic Press, 1985: 307-40.
- ¹³⁸ Bendtsen L, Jensen R, Hindberg I, Gammeltoft S, Olesen J. Serotonin metabolism in chronic tension type headache. *Cephalalgia* 1997; 17: 843-8.

-
- ¹³⁹ Richeimer S, Bajwa Z, Kahrama S, Ransil B et al. Utilization patterns of tricyclic antidepressants in a multidisciplinary pain clinic: a survey. *Clin J Pain* 1997; 12: 369-74.
- ¹⁴⁰ Bendtsen L. Amitriptyline in the treatment of primary headaches. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2003; 3: 165-73.
- ¹⁴¹ Salerno S, Browning R, Jackson J. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 19-24.
- ¹⁴² Goldenberg D, Felson D, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1371-7.
- ¹⁴³ Watson C, Evans R, Reed K, Merskey H et al. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982; 32:671-73.
- ¹⁴⁴ Frank R, Kashani J, et al. Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15: 1632-8.
- ¹⁴⁵ Max M, Culnana M, Schafer S, Gracely R et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-96.
- ¹⁴⁶ Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension type headache. *Neurology* 2004; 62: 1706-1711.
- ¹⁴⁷ Ashina S, Bendtsen L, Jensen R. Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. *Pain* 2004; 108: 108-114.
- ¹⁴⁸ Sawynok J, Esser M, Reid A. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 21-9.

-
- ¹⁴⁹ Eschaliier A, Ardid D, Dubray C. Tricyclic and other antidepressants as analgesics. In: Sawynok JCA, editor. Novel aspects of pain management opioids and beyond. New York: Wiley; 1997.p.301-19.
- ¹⁵⁰ Pancrazio J, Kamatchi G, Roscoe A, Lynch III C. Inhibition of neuronal Na⁺ channels by antidepressant drugs. J Pharmacol Exp Ther 1998; 284: 208-14.
- ¹⁵¹ Watanabe Y, Saito H, Abe K. Tricyclic antidepressants block NMDA receptor-mediated synaptic responses and induction of long-term potentiation in rat hippocampal slices. Neuropharmacology 1993; 32: 479-86.
- ¹⁵² Bendtsen L, Jensen R. Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension type headache. Cephalalgia 2000; 20: 603-10.
- ¹⁵³ Szegedi A, Schwertfeger N. Mirtazapine: clinic efficacy and tolerability. Expert Opinion Pharmacotherapy 2005; 6(4): 631-641.
- ¹⁵⁴ Westenberg HG. Pharmacology of antidepressants: selectivity or multiplicity? J Clin Psychiatry 1999; 60 (17): 4-8.
- ¹⁵⁵ Holm KJ, Marham A. Mirtazapine: a review of its use in major depression. Drugs 1999; 57: 607-631.
- ¹⁵⁶ Martin-Araguz A, Bustamante-Martinez C, de Petro- Pijoan JM. Treatment of chronic tension type headache with mirtazapin and amitriptyline. Rev Neurol 2003; 37(2): 101-5.
- ¹⁵⁷ Noble S, Benfield P. Citalopram: a review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in the treatment of depression. CNS Drugs 1997; 8: 410-31.
- ¹⁵⁸ Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 1999; 83: 389-400.

-
- ¹⁵⁹ Atkinson JH, Slater Ma, Walhgren DR et al. Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. *Pain* 1999; 83: 137-145.
- ¹⁶⁰ 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* 1996; 61(3): 285-90.
- ¹⁶² Akyol A, Tezcan AE, Baydaş G, Önal SA et al. The effect of fluoxetine, tianeptine and placebo on premenstrual syndrome in chronic headache sufferers. 7th International Symposium The Pain Clinic 1996; p.333-339.
- ¹⁶³ Rampello L, Alvano A, Chiechio S, Malaguarnera M, Raffaele R et al. Evaluation of the prophylactic efficacy amitriptyline and citalopram, alone or in combination, in patients with comorbidity of depression, migraine, and tension type headache. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 322-328.
- ¹⁶⁴ Diamond S. Efficacy and safety profile of venlafaxine in chronic headache. *Headache* 1995; 6: 212-4.
- ¹⁶⁵ 2004 Aug;110(3):697-706. *Pain*. Venlafaxine XR in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo controlled study. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR.
- ¹⁶⁶ Dwight MM, Arnold LM, O' Brian H et al. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 1998; 39: 14-17.

-
- ¹⁶⁷ Reuben SS, Macari-Judson G. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine XR in the prevention of postmastectomy pain syndrome. *J Pain symptom manage* 2004; 27 (2): 133-9.
- ¹⁶⁸ 2003 Apr 22;60(8):1284-9 *Neurology*. Venlafaxine versus imipramin in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF.
- ¹⁶⁹ Maizels M, Mc Carlberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician* 2005; 71(3):483-90.
- ¹⁷⁰ Markowitz JS, Patrick KS. Venlafaxine-tramadol similarities. *Med Hypotheses* 1998; 51: 167-168.
- ¹⁷¹ Barkin R. A focus on tramadol: a centrally acting analgesic for moderate to moderately severe pain. *Formulary* 1995; 30:324-325.
- ¹⁷² Barkin RL, Barkin DS, Barkin SJ, et al. Opiate, opioids, and centrally acting analgesics and drug interactions: the emerging role of the psychiatrist. *Emergency Medicine Update section. Medical Update for Psychiatrists* 1998; 3: 196-202.
- ¹⁷³ Scheiber S, Backer MM, Pick CA. The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms. *Neurosci Lett* 1999; 273: 85-88.
- ¹⁷⁴ Thase ME. For the venlafaxine XR 209 Study Group. Efficacy and tolerability of once- daily venlafaxine XR in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 393-98.
- ¹⁷⁵ Barkin RL. Attributes and advantages of venlafaxine overlooked. *Formulary* 1998; 33: 74-75.

-
- ¹⁷⁶ Nascimento ED. Prophylaxis of migraine: open study with venlafaxine in 42 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56: 744-746.
- ¹⁷⁷ Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(4): 37-45.
- ¹⁷⁸ Ramaekers JG, Muntjewerff ND, O' Hanlon JF. Acute and subchronic effects of mirtazapine (15/30 mg nocte) and mianserin (30/60 mg nocte) on psychomotor and actual driving performance and sleep in healthy, young volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5: 294-295.
- ¹⁷⁹ Hackett P. Tolerability of venlafaxine. *World Congress of biological Psychiatry* 1997.
- ¹⁸⁰ Sauer H, Huppertz-Helmschold S, Dierkes W. Efficacy and safety of venlafaxine ER vs Amitriptyline ER in patients with major depression of moderate severity. *Pharmacopsychiatri* 2003;36(5): 169-75.
- ¹⁸¹ Bech P, Cialdella P. Citalopram in depression: meta-analysis of intended and unintended effects. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 6(5): 45-54.
- ¹⁸² Tanheij P, Hakkarainen H. Double-blind comparison of the adverse event profile of the tricyclic antidepressants and the SSRI citalopram. Presented APA, 1998.
- ¹⁸³ Muldoon C. The safety and tolerability of citalopram. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 35-40.
- ¹⁸⁴ De Benedittis G, Lorenzetti A. The role of stressful life events in the presence of primary headache: Major events vs. daily hassles. *Pain* 1992; 51:35-42.
- ¹⁸⁵ Reynolds DJ, Hovanitz CA. Life event stress and headache frequency revisited. *Headache* 2000; 40: 111-118.

-
- ¹⁸⁶ Ficek SK, Wittrock DA. Subjective stress and coping in recurrent tension type headache. *Headache* 1995; 35: 455-460.
- ¹⁸⁷ Ehde DM, Holm JE. Stress and headache: comparisons of migraine, tension type headache and headache-free subjects. *Headache Q* 1992; 3: 54-60.
- ¹⁸⁸ Ericksen HR, Ursin H. Sensitization and subjective health complaints. *Scand J Psychol* 2002; 43: 189-96.
- ¹⁸⁹ Westgaard RH. Muscle activity as a releasing factor for pain in the shoulder and neck. *Cephalalgia* 1999; 19(25): 1-8.
- ¹⁹⁰ Jensen R, Fulsgang-Fredericksen A, Olesen J. Quantative surface EMG of pericranial muscles in headache. A population study. *Electroencephalogr Clin Neuropsychol* 1994; 93: 335-44.
- ¹⁹¹ Rollnik JD, Karst M, Fink M, Dengler R. Botilinum toxin A and EMG: a key to the understanding of chronic tension type headaches? *Headache* 2001; 41: 985-9.
- ¹⁹² Holstege G. The emotional motor system. *Eur J Morpf* 1992; 30: 67-79.
- ¹⁹³ Otis JD, Keane TM, Kerns RD. An examination of the relationship between chronic pain and post-traumatic stress disorder. *J Rehabil Res Dev* 2003; 40: 397-405.
- ¹⁹⁴ De Leeuw R, Schmidt JE, Carlson RC. Traumatic stressors and post-traumatic stress disorder symptoms in headache patients. *Headache* 2005; 45: 1365-1374.
- ¹⁹⁵ Henry P. Tension headache and psychogenic headache. *Rev Prat* 1990; 40(5): 403-6.
- ¹⁹⁶ Dallman MF, Akana SF, Levin N, Walker CD et al. Corticosteroids and the control of function in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Ann NY Acad Sci* 1994; 746, 22-31 discussion 31-32, 64-67

-
- ¹⁹⁷ Chrousos GP. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. Ann NY Acad Sci 1998; 851, 311-335.
- ¹⁹⁸ Björntorp P. Visceral obesity : a civilization syndrome. Obes res 1993;1: 206-222.
- ¹⁹⁹ Chrousos Gp, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. Jama 1992; 267: 1244-1252.
- ²⁰⁰ Björntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. Int J Obes Relat Metab Disoerd 1996; 20: 291-302.
- ²⁰¹ Apter A, Laufer N, Bar-Sever M, Har-Even D, et al. Serum cholesterol, suicidal tendencies, impulsivity, aggression, and depression in adolescent psychiatric inpatients. Biol Psychiatry 1999; 46: 532-541.
- ²⁰² Nakao M, Yano E. Relationship between major depression and high serum cholesterol in Japanese men. Tohoku J Exp Med 2004; 204:273-287.
- ²⁰³ Yeragani VK, Pohl R, Balon R, et al. Increased serum total cholesterol to HDL-cholesterol ratio after imipramine. Psychiatry Res 1990; 32: 207-209.
- ²⁰⁴ Othmer E, Othmer SC, Stern WC, et al. Long term efficacy and safety of bupropion. J Clin Psychiatry 1983; 44: 153-156.
- ²⁰⁵ Pollack BG, Perel JM, Paradis JF. Metabolic and physiologic consequences of nortriptyline treatment in the elderly. Psychopharmacol Bull 1994; 30: 145-150.
- ²⁰⁶ Davis R, Wilde MI. Mirtazapine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of major depression. CNS Drugs 1996; 5: 389-402.
- ²⁰⁷ Nicholas L, Ford AL, Esposito SM, Ekstrom DR, et al. The effects of mirtazapine on plasma lipid profiles in healthy subjects. J Clin Psychiatry 2003; 64: 883-889.

-
- ²⁰⁸ Andrews JM, Nemeroff CB. Contemporary management of depression. *Am J Med* 1994; 97: 24-32.
- ²⁰⁹ O' Kane M, Wiles PG. Fluoxetine in the treatment of obese type II diabetic patients. *Diabet Med* 1994; 11: 105-111.
- ²¹⁰ Lara N, Baker GB, Archer S, et al. Increased cholesterol levels during paroxetine administration in healthy men. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1455-1459.
- ²¹¹ Ramacciotti CE, Paoli R, Catena M, et al. *J Clin Psychiatry* 2004;65 (7):1018-1019.
- ²¹² Teitelbaum M. Severe and moderate hypertriglyceridemia secondary to citalopram and fluoxetine. *Psychosomatics* 2000; 41 (5): 448-449.
- ²¹³ Aranth J, Lindberg C. Bleeding, a side effect of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 412
- ²¹⁴ Ottervanger JP, Stricker BH, et al. Bleeding attributed to the intake of paroxetine. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 781-2.
- ²¹⁵ Movig KL, Janssen MW, et al. Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2354-8.
- ²¹⁶ Wessinger S, Kaplan M, Choi L, et al. Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 937- 944.
