

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN VE PRİMER BAŞ AĞRISI TANISI ALAN
HASTALARDA İNFLAMASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Halil Okay ALBAYRAK

KOCAELİ - 2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN VE PRİMER BAŞ AĞRISI TANISI ALAN
HASTALARDA İNFLAMASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil Okay ALBAYRAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Serkan YILMAZ

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Murat PEKDEMİR

KOCAELİ - 2019

Etik Kurul Onayının Tarih ve Numarası: 29.05.2018- 2018/10.16
Proje No: 2018 / 192

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	3
TEŞEKKÜR.....	5
KISALTMALAR DİZELGESİ	6
TABLolar DİZELGESİ	7
ŞEKİLLER DİZELGESİ.....	8
1. AMAÇ VE KAPSAM	9
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. Baş ağrısı.....	12
2.2. Baş ağrısı sınıflaması.....	14
2.3. Migren.....	17
2.3.1. Migren patogenezi.....	18
2.3.2 Migrende klinik özellikler.....	21
2.3.3. Aurasız, auralı ve kronik migren.....	22
2.3.4 Migren tanısı.....	23
2.4 Gerilim tipi baş ağrısı.....	26
2.4.1 Gerilim tipi baş ağrısının karakteristik özellikleri.....	26
2.4.2 Gerilim tipi baş ağrısı patogenezi.....	28
2.4.3 Gerilim tipi baş ağrısı tanı ölçütleri.....	29
2.5. Trigeminal otonomik sefaljiler.....	31
2.5.1 Küme baş ağrısı.....	31
2.5.1.1 Küme baş ağrısı patogenezi.....	33
2.5.1.2 Küme baş ağrısının tanı ölçütleri.....	33
2.6. Diğer primer baş ağrıları.....	34
2.6.1. Primer öksürük baş ağrısı.....	34
2.6.2. Primer egzersiz baş ağrısı.....	35
2.6.3. Primer cinsel aktivite ile ilişkili baş ağrısı.....	36
2.6.4. Primer gök gürültüsü baş ağrısı.....	36
2.6.5. Soğuk uyarı baş ağrısı.....	37
2.6.6. Eksternal basınç baş ağrısı.....	37
2.6.7. Primer saplanıcı baş ağrısı.....	38
2.6.8. Nummular baş ağrısı	38

2.6.9. Hipnik baş ağrısı.....	39
2.6.10. Yeni günlük baş ağrısı.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
7. ÖZET.....	58
8. ABSTRACT.....	59
9. EKLER.....	61
9.1. Veri toplama formu.....	61
9.2. Etik kurul onayı.....	62
10. KAYNAKLAR.....	66

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, desteğini ve yardımlarını hem Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesinde hem de Kocaeli Üniversitesinde esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Serkan Yılmaz 'a

Uzmanlık eğitimim süresince bana emek veren, her konuda ve koşulda bana destek olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Murat Pekdemir , Doç. Dr. Nurettin Özgür Doğan ve Doç. Dr. Elif Yaka 'ya

Çalışmanın planlandığı günden itibaren bütün süreç boyunca hem manevi hem de bilimsel açıdan sürekli yanımda olan, benimle ilgi duyduğum nöroloji ve nörolojik aciller konuları hakkında bütün bilgisini paylaşan, ve asistanlık sürecini en keyifli şekilde yaşamamı sağlayan hep en yakınımda ki sevgili eşim Uzm. Dr. Şehnaz Albayrak' a

Çalışmanın veri toplama aşamasında dünyaya gelen ve az önce uyutup bu cümleleri yüzümde tatlı bir gülümsemeyle yazmamı sağlayan dünyalar tatlısı yakışıklı oğlum Mehmet Okay Albayrak' a

Her zaman yanımda olan, beni her koşulda destekleyen , bu günlere gelip bu satırları yazmamı sağlayan değerli Annem, Babam ve Abim' e

Çalışmam ve asistanlığım süresince yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen değerli Kocaeli Üniversitesi Acil Tıp asistanları ve çalışma arkadaşlarım ,Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp asistan ve uzman hekimlerine içtenlikle teşekkür ederim.

Halil Okay ALBAYRAK

KISALTMALAR DİZELGESİ

Baş ağrısı bozuklukları uluslararası sınıflaması : ICHD

Catechol-o-methyltransferase : COMT

C-reaktif protein : CRP

Dünya sağlık örgütü : DSÖ

Dünya baş ağrısı cemiyeti : IHS

Dünya sağlık örgütü uluslararası hastalık sınıflaması : ICD

Gerilim tipi baş ağrısı : GTBA

Görsel ağrı skalası : VAS

Kalsitonin geni ile ilişkili peptid : CGRP

Kortikal yayılan depresyon : CSD

Kronik gerilim tipi baş ağrısı : KGTBA

Kocaeli üniversitesi : KOÜ

Lökosit : WBC

Manyetik rezonans görüntüleme : MR

Milattan önce : M.Ö.

Non-steroid antiinflamatuvar ilaç : NSAİD

Nötrofil lenfosit oranı : NLR

Ortalama trombosit hacmi : MPV

Positron Emission Tomography : PET

Sedimentasyon : Sed

Statistical Package for the Social Sciences : SPSS

Trombosit lenfosit oranı : PLR

Trigeminal otonomi sefalji : TOS

Uluslararası ağrı araştırmaları teşkilato : IASP

Vazoaktif intestinal peptit : VIP

Vücut kitle indeksi : BMİ

TABLolar DİZELGESİ

Tablo 1. ICD-11 ve ICHD-3 ün genel kıyaslaması.....	15
Tablo 2. Migren ICHD sınıflandırması.....	15
Tablo 3. Gerilim tipi baş ağrısı ICHD sınıflandırması.....	16
Tablo 4. Trigeminal otonomik baş ağrıları ICHD sınıflandırması.....	16
Tablo 5. Diğer birincil baş ağrıları ICHD sınıflandırılması.....	17
Tablo 6. Primer öksürük baş ağrısı tanı ölçütleri.....	35
Tablo 7. Primer egzersiz baş ağrısı tanı ölçütleri.....	35
Tablo 8. Cinsel aktivite ile ilişkili primer baş ağrısı tanı ölçütleri.....	36
Tablo 9. Primer gök gürültüsü baş ağrısı tanı ölçütleri.....	37
Tablo 10. Soğuk uyarı baş ağrısı tanı ölçütleri.....	37
Tablo 11. Eksternal basınç baş ağrısı tanı ölçütleri.....	38
Tablo 12. Primer saplanıcı baş ağrısı tanı ölçütleri.....	38
Tablo 13. Nummular baş ağrısı tanı ölçütleri.....	39
Tablo 14 . Hipnik baş ağrısı tanı ölçütleri.....	39
Tablo 15 . Yeni günlük persistan baş ağrısı tanı ölçütleri.....	40
Tablo 16 . Laboratuvarımız Tam Kan Sayımına Ait Referans Değerleri.....	44
Tablo 17. Auralı Migren, Aurasız Migren, Gerilim Tipi Baş ağrısı Hastaları ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri.....	47
Tablo18 . Auralı Migren, Aurasız Migren ve Gerilim Tipi Baş ağrısı hastalarının klinik özellikleri.....	48
Tablo 19. Auralı Migren hastalarında aura türlerinin sıklık sıralaması	50
Tablo20 . Auralı Migren, Aurasız Migren, Gerilim Tipi Baş ağrısı ve Kontrol grubuna ait inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması.....	51

ŞEKİLLER DİZELGESİ

Şekil 1. Migren patogenezi (1)	20
Şekil 2. Migren patogenezi (2)	20



1. AMAÇ VE KAPSAM

Baş ağrısı, acil servise başvuruların % 1-16' sını oluşturmaktadır.¹ Tüm baş ağrıları primer ve sekonder baş ağrısı olarak iki gruba ayrılır. Primer baş ağrısı; tanımlanabilir bir nedenin saptanamadığı, doğrudan doğruya baş ağrısı yakınması ile ortaya çıkan ve başka bir hastalıkla ilişkisi olmayan klinik durumdur. En yaygın görülen formları sıklık sırası ile; gerilim tipi baş ağrısı (GTBA), migren ve küme tipi baş ağrısıdır.² Anamnez, fizik muayene, nörolojik muayene ve ileri tetkiklerle yapısal veya nedensel olarak ilişkilendirilebilen başağrıları ise “sekonder baş ağrıları” olarak tanımlanmaktadır. Sekonder baş ağrıları arasında beyin tümörleri, kafa travmaları, kafa içi basınç değişiklikleri, vasküler nedenler, sistemik veya intrakranial infeksiyonların rol oynayabileceği, erken tanı ve tedavinin hayati önem taşıdığı nedenler yer almaktadır. Buna ek olarak; analjezik kötüye kullanımı, endokrin, sistemik veya psikiyatrik bozuklukların bir semptomu olarak izlenen başağrıları da sekonder baş ağrısı nedenleridir.³

Nöroloji pratiğinde primer baş ağrılarından en sık GTBA görülmesine rağmen; acil servise en sık başvuru yapanlar migren hastalarıdır.⁴ Kanada'da yapılan toplum tabanlı bir çalışmada yılda ortalama 1.2 milyon migren tanılı hastanın acil servise başvurduğu bildirilmiştir.⁵ Amerika'da migren tedavisinin ayaktan tedavi sürecinde 3.2 milyar dolar, acil servis başvurularında 700 milyon dolar, hasta yatışlarında ise yaklaşık 375 milyon dolar yıllık maliyetler ile sonuçlandırıldığı tespit edilmiştir.⁶ Ekonomik maliyetinin yanı sıra; migren bireylerin iş gücünü azaltan ve yaşam kalitesini bozan ciddi bir sağlık sorunudur.⁶ En sık 20-50 yaş arasında, başın yarısını tutan, ortalama 4-72 saat süren, bulantı, kusma, ışık ve ses hassasiyetinin de eşlik edebildiği, ataklarla seyreden kronik bir hastalıktır. Migren genel olarak auralı ve aurasız olmak üzere ikiye ayrılır. Auralı migrende baş ağrısından önce yaklaşık 30 dakika süren görsel, duyuşsal belirtiler gibi haberci bulgular izlenir. Aurasız migrende ise ataklardan önce bu yakınmalar görülmemektedir. Aurasız migren, auralı migrenden beş kat daha siktir.⁷ Migren ataklarında steril nörojenik inflamasyon, serebral vazokonstriksiyon ve kortikal yayılan depresyon gibi farklı mekanizmalar ileri sürülmüş olsa da patogenezi halen belirsizliğini korumaktadır.⁸ Yapılan çalışmalarda migren atakları boyunca inflamasyon belirteci olan ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit oranının yanı sıra yüksek duyarlılıklı CRP'nin

(hs-CRP) de arttığı bildirilmiştir.^{9,10} Öte yandan başka bir çalışmada ise; aurasız migren ataklarında inflamatuvar belirteçlerin sadece internal juguler vene ait kan örneklerinde arttığı, periferik kanda ise herhangi bir değişiklik izlenmediği saptanmıştır.¹¹

Gerilim tipi baş ağrısı karakteristik olarak; genç erişkin yaşlarda izlenen, hafif-orta şiddette olan, genellikle bilateral “baskılayıcı” ve “sıkıştırıcı” bir his olarak tarif edilen, 30 dk -7 gün arası süren, auranın izlenmediği, ışık-ses duyarlılığının ise genellikle eşlik etmediği ağrılar olarak tanımlanır.⁷ Prevalansı 3. ve 4. dekatta en yüksek olup, ilerleyen yaşlarda giderek azalır. Kadınlarda iki kat daha sık görülür.^{7,12,13} GTBA’da emosyonel, genetik faktörler, periferik myofasiyal ve santral mekanizmaların yanı sıra steril nörojenik inflamasyonun da rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.¹⁴ Yapılan bir çalışmada, kronik GTBA hastalarında artmış interlökin-1 Beta düzeylerinin varlığı nöroinflamasyon teorisini desteklemektedir.¹⁵

Primer baş ağrısı alt tiplerine yönelik araştırmalarda, güncel gelişmelere rağmen, patofizyolojinin tam olarak anlaşılabilmesi etkin tedavilerin uygulanmasını zorlaştırmaktadır.¹⁵ Bu nedenle son yıllarda etyopatogeneze yönelik çalışmalar, tedavinin planlanması ve hastalığın prognozunu düzeltmede oldukça önemli hale gelmiştir.

Primer baş ağrılarında inflamatuvar mekanizmaları inceleyen klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar oldukça çelişkilidir.^{11,14,16,17} Bu durum araştırmalar arasındaki metodolojik farklılıkların yanı sıra, retrospektif yöntemle yapılan çalışmalarda tüm primer baş ağrılarının migren olarak sınıflandırılmasına bağlı olabilir. Bu bakış açısı ile patogeneze yönelik, periferik inflamasyon belirteçlerini primer baş ağrılarının farklı alt grupları arasında karşılaştıran prospektif çalışmalar literatüre katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda, akut baş ağrısı atağı ile Acil Servis’ e başvuran, Uluslararası Baş ağrısı sınıflamasına² göre gerilim tipi baş ağrısı, auralı migren, aurasız migren tanısı alan hastaların tam kan sayımında (hemogram) atak ile ilişkili olabilecek inflamatuvar belirteçleri [sedimentasyon, nötrofil, lökosit (WBC), lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı

(NLR), trombosit, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit/lenfosit oranını (PLR)] karşılaştırmayı planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. BAŞ AĞRISI

Ağrı (İngilizce pain) kelime anlamı latince “poena” (intikam, ceza, işkence) sözcüğünden türemiş olup, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrı tanımını ; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek veya olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle alakalı, sensoryal veya emosyonel hoş olmayan duygu olarak yapar.^{18,19} Ağrı üç bileşenden oluşur ; hissedilme (duyusal) , algılanma (kognitif) ve yanıt (afektif) . Ağrının kaba ve tam algılanması hipotalamusta ve pariyetal kortekste gerçekleşir, sonrasında istemli yada istemsiz koruyucu motor cevaplar oluşur.²⁰ Bu yanıtlar sonucunda kişide rahatsızlık hissi gelişir ve ağrı tariflerini bu lokalizasyonlara göre tarif ederler. Baş ağrısı da kişilerin hayatlarında en sık maruz kaldıkları ağrı türlerinden biridir. Genellikle başın üst kısmındaki ağrı duyarlılığı yüksek yapılardan kaynaklanan baş ağrısı bazen yüzde ve boyun bölgesinden yansıyan hoş olmayan bir durum olarak kişiler tarafından ifade edilir.²¹

Baş ağrısının tarihçesi milattan önce (M.Ö.) 3000 yıllarına kadar dayanır. Konu hakkındaki ilk yazılı kaynak Sümer epik şiiridir. Migrenin ilk tanımları M.Ö. 2500 de yazılmış bir Ebers papirüsünde yapılmıştır. Vizüel aura M.Ö. 400 yıllarında Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Galen tarafından ilk kez milattan sonra yaklaşık 200 yılında kullanılan migren terimi yunanca “hemicrania” kelimesinden türetilmiş olduğu düşünülmektedir. Migren diğer baş ağrılarından ilk kez 1783 yılında Tisso tarafından ayrılmış ve yine kendisi tarafından supraorbital nevralsi olarak tanımlanmıştır.²² 1683 yılında Thomas Willis bir vaka bildiriminde prodrom ile başlayan kusmalar ile beraber seyreden periyodik baş ağrılarını tanımlamıştır. 1778 yılında ise Forthergill görsel auralar üzerine çalışmalar yapmıştır. Liveing 1873 yılında nöronal teoriyi ortaya koymuş ve üzerinde çalışmalar yapıp otonom bir bozukluğun migrene sebep olabileceğinden şüphelenmiştir.

İnsanoğlunun tarihi boyunca maruz kaldığı ve mücadele ettiği baş ağrısı yakınması için kaynaklardan erişebildiğimiz kadarıyla M.Ö. 3000 yılından beri süregelen sınıflandırma ve tanımlama çalışmaları günümüzde de hızla devam etmektedir, Konu hakkında gün geçtikçe daha çok bilgi sahibi olmamıza rağmen birçok baş ağrısının patogenezi halen net bir şekilde ortaya koyulamamıştır, ve uzun bir süre daha baş ağrısı insanoğlunun sık karşılaştığı bir sağlık sorunu olmaya devam edecektir.

Baş ağrısı ana semptom ve eşlikçi belirti olarak her aşamadaki hekime en sık başvuru nedenlerinden biridir. Birinci basamaklar başta olmak üzere, , acil servisler, nöroloji poliklinikleri olmak üzere her türlü polikliniğe baş ağrısı şikayetiyle başvuru son derece sıktır. ²³ Amerika'da acil servis başvurularının en sık 5. sebebi baş ağrısıdır. ²⁴ Her yıl yaklaşık bir milyon vaka acil servise baş ağrısı şikayeti ile başvuruyor, ve bu sayı bütün acil servis başvurularının %4 üne tekabül etmekte. ²⁵

Yapılan çalışmalar genel popülasyonda 1 yıllık baş ağrı prevalansının %46 , yaşam boyu ise %64 olduğunu göstermektedir. ²⁶ Yaş ilerledikçe prevalans azalmakta ancak her yaştan bireyler için baş ağrısı sık görülen bir yakınma olarak karşımıza çıkmaktadır. ²⁷ Genç hastalarda primer baş ağrıları ön plandadır. ^{26,28} Baş ağrısının kadınlarda %95 erkeklerde %90 hayat boyu prevalansı ile en sık görülen tıbbi şikayetlerden biri olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. ²⁹ Kişiler tarafından sık maruz kalınması nedeniyle işgücü/okul devamlılığı kaybına neden olması , bireysel ve toplumsal ekonomik zararlara neden olması , kişilerin ve ailelerinin yaşam kalitesini bozması nedeniyle ciddi bir birey ve toplum sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) migren hastalığını en fazla kısıtlılık oluşturan hastalıklar arasında saymaktadır. ³⁰ Baş ağrısı şikayetinin toplumda belirtildiği gibi sık görülmesi ve kişi ve toplum sağlığını yakından ilgilendirmesi nedeniyle hekimler tarafından yönetimi ve takibi için ortak bir dil konuşma gereksinimi doğmuştur ve bu konu hakkında sınıflandırmalar ve tanımlamalar ortaya konulmuştur.

2.2. BAŞ AĞRISI SINIFLAMASI

Baş ağrısına uluslararası ortak bir dil oluşturulabilmesine yönelik ilk çalışma 1955 yılında Vahlquist ve arkadaşları tarafından bildirilen migren tanı ölçütleri ile başlamıştır.³¹ Ardından 1962’de Amerikan Ulusal Sağlık Örgütü’ne bağlı Ad- Hoc komitesi tarafından baş ağrısı bozuklukları sınıflaması, 1979’ da ise Prenskey ve Sommer tarafından migren tanı kriterleri yayınlanmıştır.^{32,33} Baş ağrısı türlerini klinik özelliklerine göre kategorize eden ilk kapsamlı bildiri, Dünya Baş Ağrısı Cemiyeti (IHS) tarafından 1988 yılında yayınlanan “Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması- I” (ICHD-I) ‘dır. Bu sınıflamanın klinik pratikte uygulanmaya başlanması ile farklı eleştiriler gündeme gelmiş, bu nedenle 2004 yılında daha kapsamlı olan Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflamasının 2. Versiyonu (ICHD-II) bildirilmiştir.³⁴ Ancak bu sınıflamada hem kronik migren tanısının ihmal edilmesi hem de tartışmalı tanılarına yönelik farklı önerilerin gündeme gelmesi nedeni ile 2011 yılında IHS tarafından, Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) Uluslararası Hastalık Sınıflaması-11 (ICD-11) kriterlerine de uyumlu olacak şekilde yeni bir sınıflama olan Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflamasının 3. versiyonuna (ICHD-3) yönelik çalışmalar başlatılmıştır. 2013 yılında ise bu sınıflamanın taslak formu (beta versiyonu) yayınlanarak, klinisyenlerin tanı ölçütlerini sahada test ederek alan çalışmaları yapmalarına olanak sağlandı.³⁵ Böylece yeni sınıflama için bilimsel olarak kanıta dayalı veriler kullanılmıştır. Saha çalışmalarından elde edilen bulgular ışığında, 2018 yılında IHS tarafından ICHD-3 yayınlanmıştır.³⁶ ICHD-3 sınıflamasının hem baş ağrısı türleri için kesin tanı kriterlerini sistematik bir şekilde içermesi, hem de DSÖ tarafından oluşturulan ICD-11 ile benzer özelliklere sahip olması klinik değerlendirmeye katkı sağlamaktadır.^{36,37} Tablo 1’de ICD-11 ve ICHD-3 ün genel kıyaslaması verilmiştir. (Tablo 1)

Tablo 1. ICD-11 ve ICHD-3 ün genel kıyaslaması ;

ICD-11		ICHD-3 beta	
Kod	Başlık	Kod	Başlık
8A50	Migren	1	Migren
8A51	Gerilim tipi baş ağrısı	2	Gerilim tipi baş ağrısı
8A52	Trigeminal otonomik baş ağrısı	3	Trigeminal otonomik baş ağrısı
8A53	Diğer primer baş ağrıları	4	Diğer primer baş ağrıları
8A54	Sekonder baş ağrıları	5-12	Sekonder baş ağrıları
8A55	Ağrılı kraniyal nöropatiler ve diğer yüz ağrıları	13	Ağrılı kraniyal nöropatiler ve diğer yüz ağrıları
8A5Y	Diğer tanımlanmış baş ağrısı bozuklukları	14	Diğer tanımlanmış baş ağrısı bozuklukları
8A5Z	Diğer tanımlanmamış baş ağrısı bozuklukları		

Primer baş ağrılarının ICHD-3 2018 e göre sınıflandırılması ve alt gruplarının tayini aşağıda yer alan tablolarda bir önceki sınıflandırmalarla karşılaştırılmalı olarak verilmiştir.(Tablo 2,3,4,5) Bizim çalışmamızda kullandığımız primer baş ağrısı tanıları ve tanı kriterleri ilerleyen bölümlerde detaylı anlatılacaktır.

Tablo 2. Migren ICHD sınıflandırması

ICHD-I (1988)	ICHD-II (2004)	ICHD-3 (2018)
1.1 Aurasız Migren	1.1 Aurasız Migren	1.1 Aurasız Migren
1.2 Auralı Migren	1.2 Auralı Migren	1.2 Auralı Migren
1.3 Oftalmoplejik Migren	1.3 Çocukluk çağının periyodik sendromları	1.2.1 Tipik auralı migren
1.4 Retinal Migren	1.4 Retinal Migren	1.2.1.1 Baş ağrılı tipik auralı migren
1.5 Çocukluk çağının periyodik sendromları	1.5 Migren Komplikasyonları	1.2.1.2 Baş ağrısız tipik auralı migren
1.6 Migren Komplikasyonları	1.6 Olası Migren (yeni eklenmiştir)	1.2.2 Beyninsajı auralı migren
1.7 Migrenöz bozukluklar (yeni sınıflamada ekler bölümüne alınmıştır)	13.17 Oftalmoplejik Migren (nevraljiler bölümüne kaydırılmıştır)	1.2.3 Hemiplejik migren
		1.2.3.1 Ailevi hemiplejik migren (FHM)
		1.2.3.1.1 Ailevi hemiplejik migren tip-1 (FHM1)
		1.2.3.1.2 Ailevi hemiplejik migren tip-2
		1.2.3.1.3 Ailevi hemiplejik migren tip-3
		1.2.3.1.4 Diğer odaktaki ailevi hemiplejik migren
		1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren
		1.2.4 Retinal migren
		1.3 Kronik migren
		1.4 Migren komplikasyonları
		1.4.1 Migren statusu
		1.4.2 İnfarktsız ısrarlı migren aurası
		1.4.3 Migrenöz infarkt
		1.4.4 Nöbeti tetikleyen migren aurası
		1.5 Olası migren
		1.5.1 Olası aurasız migren
		1.5.2 Olası auralı migren
		1.6 Migren ile ilişkili olabilen epizodik sendromlar
		1.6.1 Tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluk
		1.6.1.1 Siklik kusma sendromu
		1.6.1.2 Abdominal migren
		1.6.2 Benign paroxysmal vertigo
		1.6.3 Benign paroxysmal torticollis

Tablo 3. Gerilim tipi baş ağrısı ICHD sınıflandırması

ICHD-I (1988)	ICHD-II (2004)	ICHD-3 (2018)
2.1 Gerilim tipinde epizodik BA	2.1 Seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı	2.1 Seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.2 Gerilim tipinde kronik BA	2.2 Sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı	2.1.1 Perikraniyal kas hassasiyeti ile ilişkili seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.3 Yukarıdaki ölçütlere uymayan gerilim tipinde kronik BA	2.3 Kronik gerilim tipi baş ağrısı	2.1.2 Perikraniyal kas hassasiyeti ile ilişkili olmayan seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı
	2.4 Olası gerilim tipi baş ağrısı	2.2 Sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
		2.2.1 Perikraniyal kas hassasiyeti ile ilişkili sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
		2.2.2 Perikraniyal kas hassasiyeti ile ilişkili olmayan sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
		2.3 Kronik gerilim tipi baş ağrısı
		2.3.1 Perikraniyal kas hassasiyeti ile ilişkili kronik gerilim tipi baş ağrısı
		2.3.2 Perikraniyal kas hassasiyeti ile ilişkili kronik gerilim tipi baş ağrısı
		2.4 Olası gerilim tipi baş ağrısı
		2.4.1 Olası seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı
		2.4.2 Olası sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
		2.4.3 Olası kronik gerilim tipi baş ağrısı

Tablo 4. Trigeminal otonomik baş ağrıları ICHD sınıflandırması

ICHD-I (1988)	ICHD-II (2004)	ICHD-3 (2018)
3.1. Küme baş ağrısı	3.1. Küme baş ağrısı	3.1 Küme baş ağrısı
3.2. Kronik paroksizmal hemikranya	3.2. Paroksizmal hemikranya	3.1.1 Epizodik küme baş ağrısı
3.3. Yukarıdaki ölçütlere uymayan otonomik baş ağrıları	3.3. SUNCT	3.1.2 Kronik küme baş ağrısı
	3.4. Olası trigeminal otonomik baş ağrısı	3.2 Paroksizmal hemikrania
		3.2.1 Epizodik paroksizmal hemikrania
		3.2.2 Kronik paroksizmal hemikrania
		3.3 Kısa-sürelili unilateral nevralfijiform baş ağrısı atakları
		3.3.1 Göz yaşarması ve sulanması ile birlikte kısa-sürelili unilateral nevralfijiform baş ağrısı atakları (SUNCT)
		3.3.1.1 Epizodik SUNCT
		3.3.1.2 Kronik SUNCT
		3.3.2 Kranial otonomik belirtilerle birlikte kısa-sürelili unilateral nevralfijiform baş ağrısı atakları (SUNA)
		3.3.2.1 Epizodik SUNA
		3.3.2.2 Kronik SUNA
		3.4 Hemikrania Kontünya
		3.5 Olası Trigeminal Otonomik Sefaljiler
		3.5.1 Olası Küme Baş ağrısı
		3.5.2 Olası paroksizmal hemikrania
		3.5.3 Olası Kısa-sürelili unilateral nevralfijiform baş ağrısı atakları
		3.5.4 Olası hemikrania kontinua

Tablo 5. Diğer birincil baş ağrıları ICHD sınıflandırılması

ICHD-I (1988)	ICHD-II (2004)	ICHD-3 (2018)
4.1. Saplanma baş ağrısı	4.1.Birincil saplanma baş ağrısı	4.1 Primer öksürük baş ağrısı
4.2.Öksürüğe bağlı selim baş ağrısı	4.2.Birincil öksürük baş ağrısı	4.1.1 Olası Primer öksürük baş ağrısı
4.3.Beden yorgunluğuna bağlı selim baş ağrısı	4.3.Birincil egzersiz baş ağrısı	4.2 Primer egzersiz baş ağrısı
4.4. Cinsel etkinlik sırasında ortaya çıkan baş ağrısı	4.4.Cinsel etkinliğe eşlik eden birincil baş ağrısı	4.2.1 Olası Primer egzersiz baş ağrısı
4.5.Hipnik baş ağrısı	4.5.Hipnik baş ağrısı	4.3 Primer cinsel aktivite ile ilişkili baş ağrısı
	4.6. Birincil gök gürültüsü baş ağrısı	4.3.1 Olası Primer cinsel aktivite ile ilişkili baş ağrısı
	4.7. Hemikraniya kontunya	4.4 Primer gök gürültüsü baş ağrısı
	4.8.Yeni başlangıçlı günlük ısrarlı baş ağrısı	4.5 Soğuk-stimulus baş ağrısı
		4.5.1 Soğuk stimulusun dışardan uygulanmasına bağlanan baş ağrısı
		4.5.2 Soğuk stimulusun yenmesi veya inhalasyonuna bağlanan baş ağrısı
		4.5.3 Olası soğuk-stimulus baş ağrısı
		4.6 Dışardan-basınç baş ağrısı
		4.6.1 Dışardan kompresyon baş ağrısı
		4.6.2 Dışardan traksiyon baş ağrısı
		4.6.3 Olası Dışardan-basınç baş ağrısı
		4.7 Primer saplanma baş ağrısı
		4.7.1 Olası Primer saplanma baş ağrısı
		4.8 Nummular baş ağrısı
		4.8.1 Olası nummular baş ağrısı
		4.9 Hipnik baş ağrısı
		4.9.1 Olası Hipnik baş ağrısı
		4.10 Yeni başlangıçlı günlük ısrarlı baş ağrısı (NDPH)
		4.10.1 Olası Yeni başlangıçlı günlük ısrarlı ba.

2.3. MİGREN

Migren nörovasküler bir bozukluk olarak tanımlanan , multifaktöryel sebeplerin olduğu, genetik yatkınlık gösteren bir hastalıktır.Kişiden kişiye değişiklik gösteren bu hastalık, bazı kişilerde hiçbir bulgu göstermeden aniden başlayıp uykuyla yada kendiliğinden geçebileceği gibi, bazı bireylerde prodromal görsel yada motor aura semptomlarıyla başlayıp şiddetli bir ağrı şeklinde seyredebilir.Motor korteks ve bazal ganglionların etkilenmesiyle elde uyuşma, unilateral kas güçsüzlüğü ,afazi gibi birçok semptomun eşlik ettiği ciddi bir durum haline gelebilir.^{38,39} Genellikle ağrı tek taraflı orta şiddetli ve zonklayıcı karakterdedir. Genellikle fiziksel aktivite ve etmenlerle aktive olur , 4 saatin üzerinde ve günlerce devam edebilir. Otonomik bulgular olan ; bulantı, kusma , nazal konjesyon, esneme, ishal, sık idrara çıkma gibi durumlar ağrıya eşlik

edebilir. Bunların yanında irritabilite ve depresyon gibi affektif semptomlar ile dikkat eksikliği, geçici amnezi, kelime bulma güçlüğü gibi kognitif semptomlar görülebilir. Fotofobi, osmofobi, fonofobi, alodini gibi semptomlar migren tipi baş ağrısına sıklıkla eşlik eden duyuşal belirtilerdir.^{38,39}

Atak sırasında ve öncesinde eşlik eden birçok farklı bulgu ,bu hastalığın diğer baş ağrısı türlerinden daha kompleks ve karışık bir patogeneze sahip olduğunu desteklemektedir. Bu patogeneze kortikal, subkortikal beyin sapı yapılarının etkilenmesi ile oluşan nörovasküler bir bozukluk olduğundan şüphelenilmektedir, konu hakkında birçok hipotez ve teori üzerine araştırmalar yapılmış ancak kesin bir bilgi ortaya koyulamamıştır.

2.3.1 MİGREN PATOGENEZİ

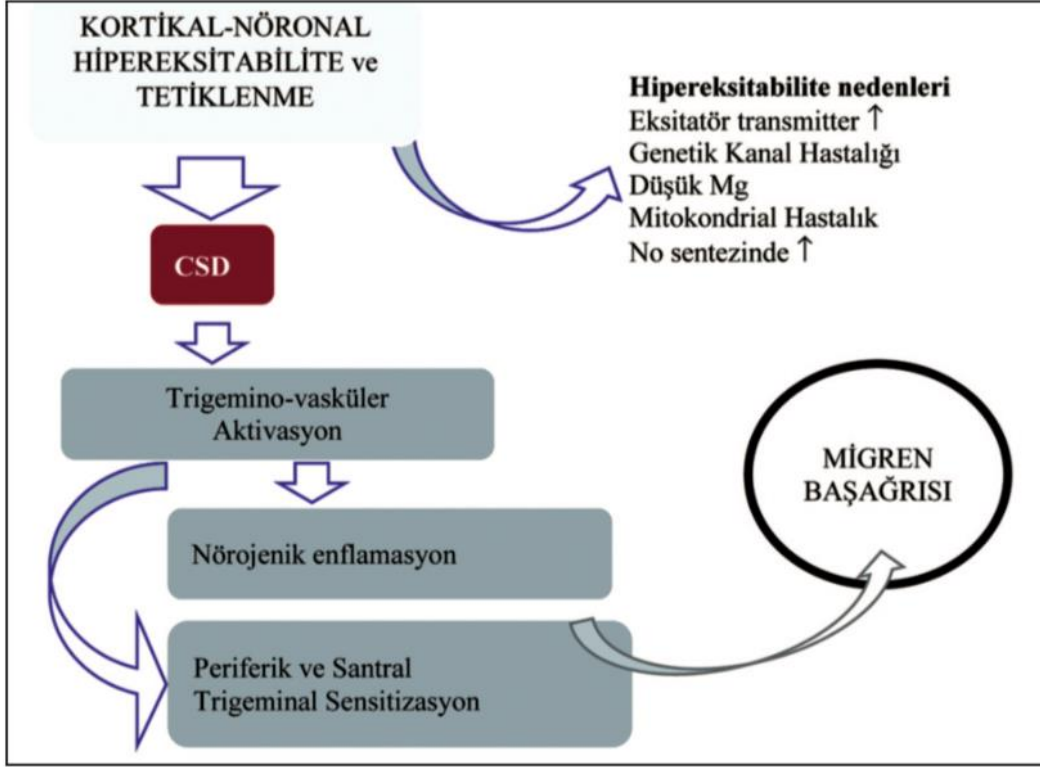
Migren hakkındaki bilgilerimiz eski çağlara dayansa da , etyoloji hakkında kesin sonuçlar henüz elde edilememiş, ancak patogenezi açısından bir çok çalışma yapılmış ve konu hakkında önemli derecede bilgi birikimimiz oluşmuştur. Karaciğerden beyine yayılan bir buhar nedeniyle baş ağrısını oluşturduğu düşünen Hipokrattan başlayan gözlemsel ve nesnel kanıtlara dayalı bilgilerimiz Kapadokya'lı Arateus ve Bergama'lı Galen'in ilk migren tanımlamalarıyla kayıt altına alınmıştır. 1664 yılında Thomas Willis hastalığın patogenezinde değinen intrakraniyal konjesyon ve dilatasyon teorisinden bahsetmiş ve vasküler kuramın temellerini atmıştır. 1930 larda nesnel gözlemleriyle Graham ve Wolff vasküler kuramı pekiştiren bilgileri paylaşmışlardır. Bu sırada 1940 yıllarda Lashley'in aura yayılım hızı hakkındaki çalışmaları ve Leao'nun tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmalarda ortaya koyduğu kortikal yayılan depresyon dalgasını göstermesi sonucunda nöronal hipotez öne sürülmüştür, 1980 lerin sonundan günümüze bu teori ve hipotezler "nörovasküler teori" olarak geliştirilmiş ve üzerinde birçok çalışma yapılmıştır.^{40,41,42}

Genetik yatkınlığı olan bireylerde ortaya çıkma olasılığı yüksek olarak kabul

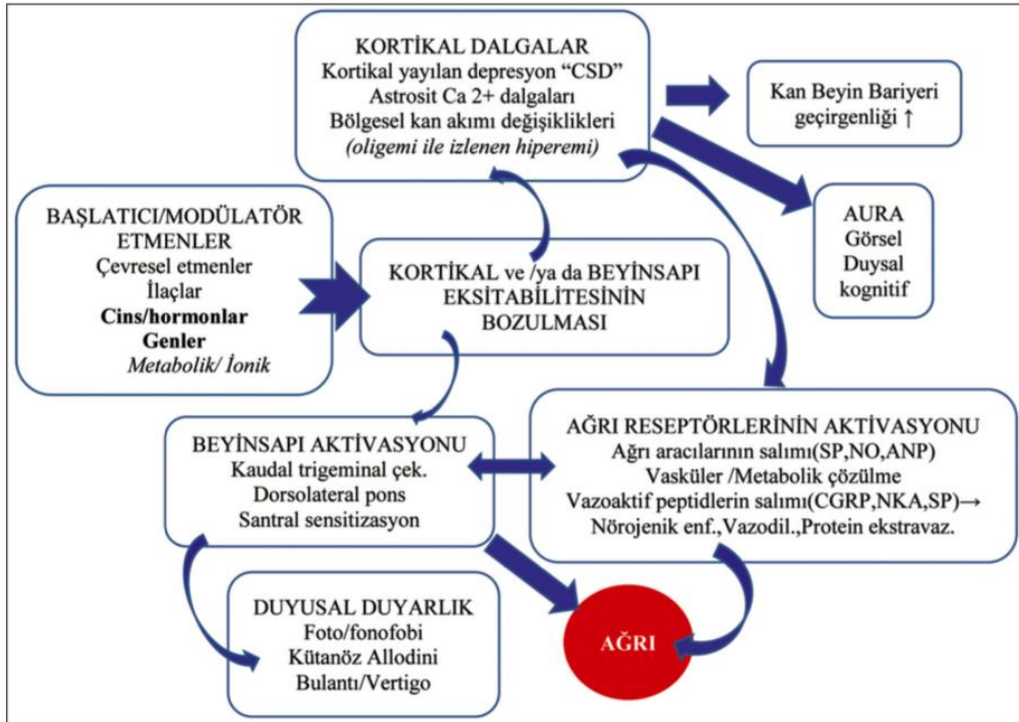
edilmektedir, familyal hemiplejik migrende ortaya koyulan gen mutasyonları bu konuyu destekler niteliktedir. Migrenli bireyler sorgulandığında diğer popülasyonlara göre ailelerinde daha çok migrenli bireylerin bulunması da genetik kalıtımın kanıtlarındandır, son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalarda bu fikirleri desteklemektedir.⁴³

Günümüzde yapılan fonksiyonel MR ve PET çalışmalarında migren atağında kortikal oksipital ve beyin sapı yapılarının aktive olduğu gösterilmiştir.⁴⁴ Tedavide triptanların kullanılmasıyla ortadan kalkan beyin sapı aktivasyonu da , beyin sapının atak sırasında etkilendiğinin bir kanıtıdır. Bazı çalışmalarda oksipital korteks, periakuaduktal gri cevher, mezensefalik retiküler formasyon, pons rafe nukleusları ve lokus seruleus migren tetik merkezleri olarak ortaya konmuştur. Bu bölgelerdeki hipereksitabl nöron yapıları herhangi bir tetikleyici ile kortikal-nöronal yayılan depresyon dalgası meydana getirirler.⁴⁵ Kortikal yayılan depresyon uzun süreli bir nöronal inhibisyona neden olan, 2-6 mm/dak. hızla bütün kortekse yavaşça yayılan hafif yoğunluktaki bir aktivite dalgasıdır.⁴⁶ Bu dalganın yayılması ile bölgesel kan akımında azalma olduğu noninvaiz birçok metot ile gösterilmiştir.⁴⁷ Birçok araştırmacı migrende görülen auranın kortikal yayılan depresyon dalgalarının sebep olduğu nöronal bir disfonksiyona bağlı olduğuna inanır.Kortikal yayılan depresyon nedeniyle trigeminovasküler sistem aktive olur, bu aktivasyonla dural kan damarlarında inflamasyon ağrı uyarıcı vazoaaktif nöropeptidlerin (CGRP,VIP, substance-P), metaloproteinazların salınmasına yol açar. Sonuç olarak vazodilatasyon olur (Vazodilatasyon fazı). Vazoaaktif maddelerin periferik ve santral bölgelerde oluşturdukları sensitizasyon sonucu ortaya çıkan inputlar ikinci sıra nöronlarla kuintotalamik trakta ve talamusa projekte olurlar.Talamusta sinaps yaptıktan sonra kortekse ulaşan bu inputlar ağrıyı meydana getirir ve baş ağrısı ortaya çıkar (Baş ağrısı fazı) Bu süreç yaşanırken bahsi geçen nöronlarla ponsta süperior salivator nukleus arasında refleks bir bağlantı vardır. Bu bağlantı sfenopalatin ganglion boyunca kranial parasempatik iletimi sağlar. Bu iletim migren atakları sırasında ortaya çıkan otonomik belirtilerin nedenini açıklayabilir. (Şekil 1,2) ⁴⁸

Şekil 1. Migren patogenezi (1)



Şekil 2. Migren patogenezi (2)



2.3.2 MİGRENDE KLİNİK ÖZELLİKLER

Migren atakları prodrom, aura, baş ağrısı, postdrom olmak üzere 4 fazda incelenebilir.⁴⁹ Atak sırasında hastalar bu fazların tamamına yada sadece birine maruz kalabilir ancak genellikle iki yada daha fazlası ile ataklarını tanımlarlar.⁴⁹

Prodromal faz: Kişinin baş ağrısının başlamasından saatler yada günler önce ortaya çıkan bir dönemdir. Bu dönemde kişide aşırı duyarlılık, huzursuzluk, depresyon, öfori, dikkat dağınıklığı, açlık, susama, yorgunluk, sık idrara çıkma, iştahsızlık, aşırı yemek yeme ve kabızlık-ishal gibi otonomik, psikolojik ve bir nedene özgü olmayan semptomlar ortaya çıkar, bu semptomlardan hipotalamus, serebral hemisferler, noradrenerjik sistemler ve lokus ceruleus un sorumlu olduğuna dair bulgular vardır.⁴⁹

Aura fazı : Migren atağının aura fazında ağrı başlangıcından önce, ağrının habercisi beyin sapı ve kortikal bozukluklarla uyumlu belirtiler görülür, yaklaşık olarak 5-60 dakika sürmesi beklenmektedir.⁵⁰ Auralı migren tanısı olan hastanın her atağında aura olacak diye bir şart yoktur. Görsel ve motor auralar en sık görülen aura tipleridir, fotopsi (yanıp sönen ışık parlamaları), fortifikasyon spektrumu (zigzag çizgilenmeler), hemianopik görme bulanıklığı, hemiparezi, afazi, dokunma duyusuna artmış hassasiyet, paresteziler ve hipoestezi bu auraların en sık karşılaşılan durumlarıdır. Günümüzde kortikal yayılan depresyon dalgalarının bu auralara neden olduğu düşünülmektedir.^{49,51}

Baş ağrısı fazı: Genel olarak migren tipi baş ağrısı başın bir tarafından, enseden yada başın arka tarafından hafif bir ağrı yada ağırlık hissi şeklinde başlar, bu dönem kısa sürelidir ve ardından şiddetli, genelde zonklayıcı karakterde saatler yada günler süren bir ağrı dönemi başlar. Tipik olarak tek taraflı, zonklayıcı ve orta-şiddetli karakterde olan bu ağrı fiziksel aktivite ve dış uyaranlarla şiddetlenme eğilimindedir.%40 hastada ağrı tek taraflı başlayıp tüm baş bölgesine yayılarak iki taraflı olabilir. Günün her saati bu ağrı meydana gelebilir ancak en sık sabaha karşı

05.00 ile öğlen 12.00 arasında başladığını bildiren kaynaklar vardır.⁵² 4-72 saat sürebilen bu ağrıya nörolojik ve otonomik semptomlar eşlik edebilir. Bulanık görme, fotofobi gibi görsel bozukluklar; iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal-kabızlık gibi gastrointestinal bozukluklar; yorgunluk, depresyon, sinirlilik, mental küntlük, hipomani, huzursuzluk, anksiyete gibi emosyonel bozukluklar; baş dönmesi, ataksi, çift görme gibi beyin sapı bozuklukları; motor bozukluklar; hipertansiyon, hipotansiyon, nazal konjesyon, taşikardi-bradikardi gibi otonomik bozukluklar en sık eşlik eden durumlardır. Egzersiz yada günlük rutin aktiviteler ağrının şiddetini arttırabilir, bu durum kişinin konforunu ve günlük hayatını etkileyecek bir hal alabilir. Ağrı saatler yada günler içinde giderek hafifler ve daha sonra künt bir ağrı karakterini alarak sonlanır.⁵³

Postdromal faz : Hastalarda şiddetli migren ağrıları sona ermesiyle mutsuzluk, yorgunluk, huzursuzluk, halsizlik ve konsantrasyon kaybı görülebilir ancak hastalar bir yandan da bu şiddetli ağrı atağının geçmesine bağlı rahatlama hissini oluşturduğu bir döneme girerler, iştahsızlık oluşan bireylerde bu dönemde iştah açılır ve tatlı yeme isteği oluşur.⁴⁹

Yukarıda anlatılan bulgu, semptom ve dönemlerin hepsi bir arada bulunmayabilir, bu sebeple hekimler migren tanısı koyarken tanı farklılıkları ortaya çıkabilir ve tedavi farklılıkları gelişir. Bu sebeple migren tanısı ve tedavisi açısından ortak bir dil konuşulabilmesi için uluslararası baş ağrısı derneği 1988 başlayan ve günümüze kadar uzanan çalışmaları sonucunda migren tipi baş ağrısını 6 ana grupta incelemiş ve tanı kriterleri oluşturmuşlardır.

2.3.3 AURASIZ, AURALI VE KRONİK MİGREN

Baş ağrısının öncesinde 5-60 dakika süreyle öncül semptomlar görülüyorsa hastada auralı migren tanısı araştırılır, ancak bu semptomlar yoksa hastada aurasız migren tanısı koyulur. Aura bazen baş ağrılarının önce başlar , ağrı ile bitebilir ancak ağrıya eşlik

de edebilir. %90ın üzerinde oluşan aura semptomları görsel (vizüel) dir. Pozitif ve negatif semptomlar vardır. Pozitif görsel semptomlar görme alanında ışık parlamaları, zigzaglı çizgilenmeler , ışık kırılmaları ve ışınsal çizgilenmeler olarak en sık karşımıza çıkar. Negatif semptomlar ise daha seyrek görülür ve bunlar genel olarak sağ yada sol görme yarı alanında görme kaybı olarak tanımlanır.

Bazı hastalarda aura somatik duyuşsal bir belirti olarak karşımıza çıkabilir, konuşma durması (afazi) buna örnek olarak verilebilir, bu hastalarda ayırıcı tanı yapmak önemlidir. Hastaların bir kısmı birden çok aurayı aynı anda tarifleyebilirler, bu durumlarda auralar 60 dakikanın üzerinde seyredebilir. Hastaların tariflediğı auralar tipik olarak görsel, duyuşsal ve dil semptomları ile ortaya koyuluyorsa bu hastalarda tipik auralı migren tanısı koyulabilir, ancak tipik olmayan aura tarifleri varsa bu hastalarda ayırıcı tan ve kesin tanı için özenli ve dikkatli olunmalıdır. Bir kısım hastada sadece aura dönemi ile ağrısız migren atakları olabilir, bu durumlarda baş ağrısız migren aurasından söz edilebilir.

Bilinen migren atakları olan hastalarda ataklar giderek sıklaşarak 3 ay süre ile her ayın 15 gününden fazlasını baş ağrısı ile geçirmeleri halinde ağrı karakterleri incelenir, eğer bu ağrıların en az 8 inin migren atağı şeklinde tarif ediyorlar ise hastalarda kronik migren düşünülür.

2.3.4. MİGREN TANISI

Bir hastanın baş ağrısına migren tipi baş ağrısı diyebilmemiz için belirli özelliklere sahip olması gerekir. Migrenin klinik özellikleri bölümünde bu semptom ve bulgularda bahsetmiştik. Migren tanısı ICHD-3 ölçütlerine göre ayrıntılı değerlendirilmeli ve kişinin ağrısının sahip olduğı özelliklere göre tanı koyulmalıdır. Buna göre migren tanı ölçütleri geliştirilmiştir.³⁶

Baş ağrısı atak dönemi 4-72 saat sürmeli ve ağrı başın yarısını tutan(1), zonklayıcı (2), orta yada şiddetli (3), günlük aktivitelerden etkilenen(4) bir baş ağrısı olmalıdır. Bu 4 özellikten 2 sine ve fotofobi ,fonofobi , bulantı ve/veya kusma semptomlarından da en az birine sahip olan baş ağrılarında migren araştırılmalı ve ayırıcı tanıya gidilmelidir. ³⁶ Günlük pratikte en sık görülen baş ağrılarının ICHD-3 kriterlerine göre oluşturulan tanı ölçütlerini şöyle sıralayabiliriz ;

Aurasız migren tanı ölçütleri ; ³⁶

- A. B-D'ye uyan en az 5 atağın olması
- B. Baş ağrısının 4-72 saat sürmesi (tedavisiz veya başarısız tedaviyle)
- C. Baş ağrısında aşağıdaki özelliklerden en az ikisi bulunur:
 - Unilateral lokalizasyon
 - Zonklayıcı nitelik
 - Orta ya da şiddetli derecede ağrı
 - Merdiven çıkma ya da benzeri günlük fizik aktiviteler ile ağırlaşma
- D. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az biri bulunur:
 - Bulantı ve / veya kusma
 - Fotofobi ve fonofobi
- E. Altta yatan başka bir sebep olmaması

Auralı Migren tanı ölçütleri ; ³⁶

- A. B-D'ye uyan en az 2 atağın olması
- B. Aura aşağıdaki özelliklerden en az birini kapsar

- Görsel belirtiler
- Duyusal belirtiler
- Konuşma ve/veya dil bozuklukları
- Motor belirtiler
- Beyin sapı belirtiler
- Retinal belirtiler

C. Aşağıdakilerden en az ikisi vardır:

- En az bir aura belirtisinin ≥ 5 dakikada yavaşça gelişmesi ve/veya farklı aura belirtilerinin ardışık olarak ≥ 5 dakikada oluşması
 - Her bir belirtinin ≥ 5 ve ≤ 60 dakikada sonlanması (her aura için ayrı süre geçmesi gerekmektedir)
 - En az bir aura belirtisinin unilateral olması (afazi her zaman unilateral belirti olarak kabul edilmektedir, dizartri kabul edilir veya edilmeyebilir)
 - Baş ağrısının aura esnasında veya aurayı izleyen 60 dakika içerisinde başlaması
- D. Diğer ICHD-3 kriterleri ile karşılanamaması ve transient iskemik atağın ekarte edilmiş olması

Kronik Migren tanı ölçütleri ;³⁶

- A. 3 aydan uzun süren ,1 ayın 15 gününden fazlasında migren ve/veya gerilim benzeri baş ağrıları olmalı
- B. Hasta en az 5 defa aurasız veya auralı migren atağı geçirmiş olmalı
- C. 3 aydan uzun süredir olan baş ağrılarının her ay en az 8 inin auralı yada aurasız bir migren atağı olmalı ve hasta bu ataklarda kullandığı ergo yada triptandan fayda görmüş olmalıdır

2.4. GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI

Primer baş ağrıları incelendiğinde, en sık görülen baş ağrısı tipi gerilim tipi baş ağrısı(GTBA)dır. Geçmişte stres baş ağrısı, sıradan baş ağrısı, idiyopatik baş ağrısı, psikojenik baş ağrısı gibi çeşitli isimler ile anılmaktaydı.^{54,55} Bu tip baş ağrılarında ağrı hastalar tarafından genel olarak bası hissi şeklinde , mengene gibi tarif edilir. Ağrı çoğunlukla billateraldir, frontal oksipital veya jenaralize tipte olabilir. Ağrı başlangıcından itibaren sıklıkla uzun bir süre, günlerce devam edebilir. Ataklar şeklinde bir seyir yoktur, aniden ortaya çıkıp kaybolmaz. Aura yoktur, foto-fonofobi eşlik etmeyebilir. Ağrı günün herhangi bir vaktinde başlar ve giderek artar. Akşam saatlerinde ağrının kötüleştiğini bildiren çalışmalar vardır.^{54,56} GTBA nın ortalama görülme yaşı 20li yaşlardır. 3. ve 4. dekatta prevelans artarken yaş ile beraber azalır.

En sık görülen baş ağrısı tipi olmakla beraber toplumsal maliyeti en yüksek olan baş ağrısıdır. Genel olarak yaşam boyu görülme sıklığı %79 dir.⁵⁷ Epizodik GTBA , kronik GTBA ve migrenin karşılaştırıldığı bir çalışmada GTBA şikayetine sahip bireylerde iş gücü kaybı, okul günü kaybı olduğu, ekonomik ve sosyal yük getirdiği gösterilmiştir.^{58,59} Ağrı sıklığının fazla olması ve şiddeti hayat kalitesini etkileyen faktörlerdendir.^{58,59}

2.4.1 GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISININ KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ

- Sıkışma, basınç ,ağrılık hissi, zonklayıcı ve künt bir ağrı söz konusu değildir
- Günlük aktiviteyi etkilemeyen orta şiddette bir ağrı
- Efor ile kötüleşmez, iki taraflıdır ve ağrı esnasında bulantı-kusma yoktur
- Fotofobi ve fonofobi genelde yoktur yada varsa azdır
- Ağrı atakları 30 dakika ile 7 gün arası sürer
- Ağrı sıklığındaki artış ağrı şiddetini artırır

-Başın belirli bölgeleri (frontal, oksipital, parietal, temporal) arasında sık yer değiştirir ve birkaçına birden yerleşebilir

-Ağrı tek taraflı olabilir, %10-20 hastada görülür

-Boyun ve çene ağrısı eşlik edebilir

-Yorgunluk, stress, gerginlik, uykusuzluk GTBA'yı tetikleyebilir

-Depresyonu olan bireylerde yaş ilerledikçe GTBA riski artar(54,60,56,61)

ICHHD-3 2018 kriterlerine göre 4 grupta incelenir³⁶; sık epizodik GTBA, seyrek epizodik GTBA, kronik GTBA ve olası GTBA. Klinik uygulamalarda seyrek epizodik tipte GTBA sını olanlar hekime başvurmazlar, sık epizodik tip ve kronik tiptekilerin hekimlere başvurma durumları söz konusudur.

ICHHD 2018 e göre ;

Seyrek epizodik GTBA ; ayda 1 günden az (yılda 12 günden az) baş ağrısı olma durumudur.

Sık epizodik GTBA ; en az 3 aydır olan ve ayda 1 gün yada daha çok ancak 15 günden daha az (yılda 12-180 gün) baş ağrısı olma durumudur.

Kronik GTBA ; ayda 15 günden fazla (yılda 180 günden fazla) baş ağrısı olması durumudur.

Olası GTBA ; baş ağrısının diğer ayırıcı baş ağrısı tanılarına uymadığı ve gerilim tipi baş ağrısına benzer nitelikte olması durumudur.

Ayrıca bu 4 grup perikranyal duyarlılığın var olup olmamasına göre kendi içlerinde gruplara ayrılmaktadır.

2.4.2. GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI PATOGENEZİ

Günümüzde GTBA patogenezinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Periferik myofasiyal ve santral mekanizmaların patogeneizde rol aldığı bazı çalışmalarla gösterilmiştir, periferik mekanizmalar epizodik alt tipte ,santral mekanizmalar ise kronik tipte görülür.

Emosyonel faktörler GTBA gelişimi açısından risk faktörüdür. Psikiyatrik komorbid rahatsızlıkların GTBA ile birlikteliği diğer ağrı türlerine göre daha sıktır.⁶² Stress tetikleyicidir ve GTBA ile arasında pozitif korelasyon olduğu deneysel çalışmalarda ortaya koyulmuştur.^{63,64} Buna bağlı olarak davranışsal ve psikolojik terapilerin GTBA tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.⁶⁵ Anksiyete ve depresyon durumu santral nosiseptif yollarda artmış bir uyarıma neden olur , ancak bu faktörler ile gelişen ağrı mekanizması tam olarak belirlenememiştir.^{66,67}

GTBA şikayeti olan kişilerin %40 ında aile öyküsü vardır. Kronik GTBAnın genetik riskinin epizodik tipe göre fazla olduğu gösterilmiştir.^{68,69} Türkiye’den bildirilen bir çalışmada “serotonin transporter gen” poliformizmi, başka bir çalışmada da KGTBA olan çocuklarda “catechol-O-methyltransferase (COMT)” poliformizmden bahsedilmiştir.^{70,71} ancak konu hakkında daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Periferik faktörler GTBA gelişimde önemli rol oynamaktadır, perikranyal alanda hassasiyet, tendon ve kaslardaki gerginlik yaygın bir klinikte.⁶⁴ Kaslar üzerinde bulunan hassas noktalar spontan yada provakasyon ile lokal ağrı oluşturabilirler. Bu ağrı sıklığı ağrı şiddeti ile ilişkilidir.⁷² GTBA lı hastalarda ağrılı yada ağrısız omuz ,boyun ve perikranyal alandaki kaslardaki gerginlik kontrol gruplarına göre daha fazladır ve günler içerisinde artış gösterir.^{64,72} Bu durumun tam nedeni belli değildir ancak çizgili kaslarda, tendonlarda,damar çevrelerinde ve fasyalarda bulunan nosiseptörlerin bu ağrılara neden olduğu düşünülmektedir.⁶⁴

Perikranyal kaslardaki artmış hassasiyet ve duyarlılık kronik GTBA lı hastalarda daha sık görülür. Artmış kas aktivitesi, azalmış kan akımı, inflamatuvar reaksiyonlar kaslarda atrofinin ortaya çıkmasına neden olur.^{70,71} Kronik GTBA lı ve sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada laktat ve inflamatuvar mediatörlerin seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamamış olsa da, statik egzersiz sırasında kaslardaki kan akımında azalma gözlemlenmiştir.^{73,74,75} Yapılan MR ve EMG çalışmalarında bu konuyu destekler nitelikte bilgiler elde edilmiştir.⁷³

İnflamatuvar mediatörlerin GTBA da gelişen kas ağrılarındaki fizyopatolojisi tam aydınlatılamamıştır. Periferik sensitizasyon muhtemel farklı kimyasal mediatörler aracılıklı olarak tetiklenir.⁶² Mork ve ark. yaptığı çalışmada bradikinin, serotonin, histamin ve prostaglandin E2 içeren kimyasal karışımın yavaş bir şekilde trapezius kasına infüzyonu, ağrı sıklığında artmaya neden olmuş ve kontrol grubuna göre bu kaslarda daha fazla kas hassasiyetine eğilim gelişmiştir.^{64,74,76}

Perikraniyal kasların nosiseptif resepteörlerinin tetikleme sonucu santral bir yolak ile sensitizasyon gelişir. Perikraniyal kaslardaki aktivite artışı myofasiyal tetik bölgelerden yayılan ağrı sinyalini, spinal kord trigeminal caudat nükleus yoluyla santral sinir sistemine ulaştırır sonra sensitizasyon gelişir.⁷⁷ Bu hastalarda santral sinir sisteminde spinal dorsal boynuz ve trigeminal nükleusta sensitizasyon geliştiği düşünülmektedir.^{75,77} Ağrı oluşumunda periferik ve santral mekanizmaların beraber rol oynadığı son dönemde kronik GTBA patogenezinde uzlaşılan görüşlerdir.⁷⁷

2.4.3. GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI TANI ÖLÇÜTLERİ

Seyrek epizodik GTBA tanı ölçütleri³⁶ ;

En az 10 baş ağrısı süreci ayda 1 kez den az ve yılda ortalama 12 den az , B ve D kriterlerini karşılayacak

- A. 30 dakikadan 7 güne kadar süren
- B. Aşağıdaki karakteristik özelliklerden en az 2 tanesini içerecek
- Billateral lokasyon
 - Basınç yada gerginlik (zonkalyıcı değil) vasıfta
 - Hafif orta şiddette
 - Rutin günlük fiziksel aktivite ile artmayan (yürüme-merdiven çıkma)
- C. Aşağıdakilerin her ikisi
- Kusma yada bulantı yok
 - .fotofobi yada fonofobiden birisi yok
- D. ICHD-3 e göre daha iyi bir sınıflamaya uymayan

Sık epizodik GTBA tanı ölçütleri ³⁶ ;

En az 3 aydır her ayın 1-14 gününü kapsayan en az 10 baş ağrısı süreci , yılda 12-180 gün arası geçirilen baş ağrılı gün ve B ve D kriterlerini karşılayacak

- A. 30 dakikadan 7 güne kadar süren
- B. Aşağıdaki karakteristik özelliklerden en az 2 tanesini içerecek
- Billateral lokasyon
 - Basınç yada gerginlik (zonkalyıcı değil) vasıfta
 - Hafif orta şiddette
 - Rutin günlük fiziksel aktivite ile artmayan (yürüme-merdiven çıkma)
- C. Aşağıdakilerin her ikisi
- Kusma yada bulantı yok
 - .fotofobi yada fonofobiden birisi yok
- D. ICHD-3 e göre daha iyi bir sınıflamaya uymayan

Kronik GTBA tanı ölçütleri ³⁶;

Ayın 15 gününden fazla süren yaklaşık 3 aydır devam eden ve yılın 180 gününden fazlasında baş ağrısı görülen , B ve D kriterlerini karşılayacak

- A. 30 dakikadan 7 güne kadar süren
- B. Aşağıdaki karakteristik özelliklerden en az 2 tanesini içerecek
 - Billateral lokasyon
 - Basınç yada gerginlik (zonkalyıcı değil) vasıfta
 - Hafif orta şiddette
 - Rutin günlük fiziksel aktivite ile artmayan (yürüme-merdiven çıkma)
- C. Aşağıdakilerin her ikisi
 - Kusma yada bulantı yok
 - .fotofobi yada fonofobiden birisi yok
- D. ICHD-3 e göre daha iyi bir sınıflamaya uymayan

Olası GTBA tanı ölçütü ³⁶ ;

Baş ağrısının diğer ayırıcı baş ağrısı tanılarına uymadığı ve gerilim tipi baş ağrısına benzer nitelikte olması durumudur.

2.5. TRİGEMİNAL OTONOMİK SEFALJİLER

Trigeminal otonomik sefaljiler başın tek tarafını tutan ve parasempatik otonomik semptomlarında eşlik ettiği baş ağrısı alt tipidir. Trigeminal sinirin yayılım gösterdiği bölge boyunca hissedilen tek taraflı baş ağrısı bu hastalarda tipiktir. Bu tip baş ağrısının alt tipleri arasından en sık görülen Küme baş ağrısı genel tanımını ve fizyopatolojisini anlamak konuya hakim olmak için önemlidir.

2.5.1 KÜME BAŞ AĞRISI

Küme baş ağrısı toplumda gerilim tipi ve migren baş ağrılarına göre daha nadir bulunan bir tiptir. Toplum prevalansı %0.5-1 dir.⁷⁸ Prevalansın 100.000 de 87-135 arasında değiştiğini ve yıllık insidansının her 100.000 de 12.5 olduğunu gösteren yayınlar vardır.⁷⁹ Nöroloji poliklinikleri ve acil servislere başvuruları sık olan bu baş

ağrısı tipinin baş ağrısı polikliniklerine başvuran hastaların %10'u olduğu düşünülmektedir.

1641 yılında ilk kez Nicolas Tulp tarafından bir vakada tarif edilen bu ağrı tipi 1745 te Gernard Van Swieten tarafından ilk kez bir epizodik küme baş ağrısı tanımlanmıştır.1939da Horton ve arkadaşları yeni bir baş ağrısı sendromu olarak ağrının birçok özelliğinden bahsetmişlerdir.1952 yılında Kunkle küme tipi (cluster) tanımını yapmıştır. Farklı isimlerle bir çok tanımlamaya sahip olan bu baş ağrısı tipi günümüzde “cluster” küme tipi baş ağrısı olarak literatürde yer almaktadır.

Küme baş ağrısı tek taraflı ve hep aynı tarafta lokalize bir ağrı tipidir. Tek taraflı olması Trigeminal otonomik sefaljilerin (TOS) en önemli özelliklerinden birisi olup son tanı ölçütünün gerekliliklerinin en başında gelir. Küme tipi baş ağrısının tek taraflı görülme olasılığı %69-92 olarak gösterilmiştir.⁸⁰ Farklı ağrı periyotlarında taraf değiştirebilse de genel olarak aynı tarafta olur. Küme tipi baş ağrısına sahip bireylerde hayat boyu ağrının hep aynı tarafta görülme olasılığı yüksektir. Ağrı orbita ve çevresinde lokalize göz arkasında, gözde ve göz çevresinde çok şiddetli bir ağrı söz konusudur. Hastalar ajitedir, ağrını çok şiddetli olması nedeniyle hastalar migren ve GTBA hastalarının aksine yerlerinde duramaz, oturamaz ve yatamazlar. Bu ağrı çok ani başlar ve yine çok ani bir şekilde kesilir. Ataklar en az 15 dakika ,en çok 3 saat devam eder. Genel olarak 15-180 dakika süren oyucu, yanıcı ve yakıcı bir ağrı çeken hastalar, bu ağrının çok şiddetli olduğunu söylerler. Kadın hastalarda bu ağrının doğum ağrısından daha şiddetli ve dramatik olduğunu bildirenler vardır. Ağrı süresi ,ağrısız dönemler ve remisyonlara göre epizodik ve kronik olarak 2 grupta incelenir.

Ağrı ataklarına genellikle otonomik belirtiler eşlik eder, . En sık görülen otonomik belirti %73 ile göz yaşarmasıdır. Nazal konjesyon (%42), burun akıntısı (%22), parsiyel Horner Sendromu (%16) sırasıyla bu otonomik bulgulardan göz yaşarmasından sonra en sık görülenleridir. Fotofobo, fonofobi, bulantı ve kusma ağrıya eşlik edebilir.⁸¹

Küme baş ağrısı atakları epizodik tiptedir. Ağrı her gün belirli bir döngüde oluşur ve aralarda ağrısız dönemler vardır. Ağrı %70 retroorbital bölgede yoğunlaşır Ağrı

başlangıcı sabah saat 01.00-02.00 ,öğleden sonra 13.00-15.00 arası ve geceleri 21.00 den sonraki saatlerdir.⁸¹

2.5.1.1.KÜME BAŞ AĞRISI PATOGENEZİ

Küme baş ağrısının fizyopatolojisi diğer primer başğarıları gibi tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüz bilgileri; genetik geçiş, kavernöz sinüs ve hipotalamustaki fizyopatolojik süreçler üzerinde durmaktadır.

Ağrının trigeminal sinirin birinci dalı bölgesinde dağılımı ,aynı taraflı otonomik bulgular ve sirkadian ritim ile ağrını kümelenmesi şeklideki baş ağrı atakların açıklanması kavernöz sinüsteki kan akımından kaynaklandığı ve bu akımdaki değişiklikleri akla getirmektedir. Pozitron emisyon tomografi (PET) ile yapılan çalışmalarda , atak sırasında aynı taraflı hipotalamustametabolik aktivitenin arttığı gösterilmiş, morfometrik ölçümlerde aynı lokalizasyonda gri cevherde artış gösterilmiştir.⁸²

Eski yıllarda küme baş ağrısı hakkındaki çalışmalar daha çok periferik mekanizmalar üzerinde durmaktaydı. Glukokortikoidlerin olası inflamasyonları hakkında çalışmalar yapılmış ancak konu hakkında tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. İntrakranial arterler ve juguler venlerde nöropeptidlerin artmış seviyeleri tespit edilsede spesifik olmayan sonuçlar sekonder fenomenleri işaret etmiştir. Trigeminal sinirin cerrahi rezeksiyonu sonucunda ağrını kesilmesi ve ağrını bu sinirin kapsadığı bölgede yayılım göstermesi nedeniyle bu sinirin patogenezdaki rolünün yüksek olduğu düşünülmektedir.

2.5.1.2. KÜME BAŞ AĞRISININ TANI ÖLÇÜTLERİ

ICHD-3'e göre ³⁶;

A. B-D kriterlerine uyan en az 5 atak

B. Şiddetli ya da çok şiddetli, 15-180 dakika süren(tedavisiz), unilateral, orbital, supraorbital ve/veya temporal bölgede ağrı

C. Baş ağrısına aşağıdakilerden en az biri eşlik eder:

- Aynı tarafta konjunktival kanlanma ve/veya göz yaşarması
- Aynı tarafta nazal konjesyon ve/veya burun akıntısı
- Aynı tarafta göz kapağı ödemi
- Aynı taraf alın ve yüz yarısında terleme
- Aynı tarafta miyozis ve/veya pitozis
- Huzursuzluk veya ajitasyonun varlığı

D. Atakların sıklığı gün aşırı birden günde 8'e kadar değişir.

E. ICHD-3 sınıflamasına göre başka bir bozukluğa bağlanamaması

2.6. DİĞER PRİMER BAŞ AĞRILARI

Bu alt gruptaki baş ağrıları acil servislere başvuruların sık olduğu, heterojen tipte baş ağrısı bozukluklarını içermektedir, egzersiz baş ağrısı, gök gürültüsü baş ağrısı ve cinsel aktivite ilişkili baş ağrısı gibi akut başlangıçları vardır ve patogenezi halen iyi anlaşılmamıştır.⁸³ Bu başlık altında bu grubun alt tipleri hakkında bilgiler ve tanı ölçütlerine yer verilecektir. 4 ana grupta incelenir ; fiziksel efor ile ilişkili olanlar, direk fiziksel uyarıya atfedilen baş ağrıları , epikranyal baş ağrıları (skalp üzerindeki baş ağrısı) ve diğer muhtelif baş ağrıları.

2.6.1. PRİMER ÖKSÜRÜK BAŞ AĞRISI

Symonds tarafından 1956 yılında tanımlanan ve benign egzersiz baş ağrısının bir alt tipi olarak sınıflandırılan bu ağrısı 40 yaş üstünde daha sık görülür.^{84,85} Yaşam boyu prevalansı %1 olan bu ağrı ; erkeklerde kadınlardan 4 kat daha sık görülür. Birçok

hastada bir solunum yolu enfeksiyonunu takiben geliştiği gözlemlenmiştir.⁸⁶ Öksürük haricinde ağır kaldırma,gülme,eğilme,zorlanma,defekasyon ve ani postural değişimler bu ağrıyı tetikleyebilir. Genel olarak öksürükten dakikalar sonrasında başlayan ağrı pik yapar ve bir kaç dakika sürerek sonlanır ancak 2 saate kadar süren vakalarda literatürde vardır. ICHD-3 e göre tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir.³⁶ (tablo 6)

Tablo 6. Primer öksürük baş ağrısı tanı ölçütleri

A. B-D kriterlerini dolduran en az 2 baş ağrısı
B. Öksürme, zorlanma ve /veya diğer valsalva manevraları ile oluşma
C. Ani başlangıç
D. 1 saniye- 2 saat arası sürme
E. Diğer bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz (sekonder nedenler dışlanmalıdır)

2.6.2. PRİMER EGZERSİZ BAŞ AĞRISI

Kısa süreli zorlu efor ile tetiklenebilen bu baş ağrısı tipi genel olarak iki taraflı ve zonklayıcıdır. Dakikalar ile 2 gün arası süren bu ağrının efordan kaçınma ile önüne geçilebilir. Bulantı ve fotofobi bazı hastalarda ağrıya eşlik etse de aralarında ilişki bulunmamıştır Migren ile birlikteliği %46-48 oranlarında bildirilmiştir.^{83,86,87,88} ICHD-3 e göre tanı ölçütleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.³⁶ (Tablo 7)

Tablo 7. Primer egzersiz baş ağrısı tanı ölçütleri

A. B-C kriterlerini dolduran en az 2 baş ağrısı atağı
B. Yalnızca ağır egzersiz sırasında veya sonrasında oluşma/gelişme
C. 48 saatten daha kısa süreli olma
D. Diğer bir Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması (ICHD-3) tanısı ile daha iyi açıklanamaz (sekonder nedenler dışlanmalıdır)

2.6.3. PRİMER CİNSEL AKTİVİTE İLE İLİŞKİLİ BAŞ AĞRISI

Cinsel yoğunlukta artış (mastürbasyon veya koitus) ile veya orgazm ile aniden ortaya çıkan baş ağrısı ICHD-3te primer cinsel aktivite baş ağrısı olarak tanımlanmıştır.⁸³ Sıklıkla 30-40 yaşlarında görülen bu ağrı erkeklerde kadınlardan 3-5 kat daha fazladır.⁸⁹ Yaşam boyu %1 prevelans değerlerine sahiptir. Hastaların %60 ında ağrı çift taraflı ve genellikle oksipital bölgededir. Ağrı 10 dakika ile 72 saat arasında sürer.⁹⁰ ICHD-3 e göre tanı ölçütleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.³⁶ (Tablo 8)

Tablo 8. Cinsel aktivite ile ilişkili primer baş ağrısı tanı ölçütleri

A. B ve D ölçütlerini karşılayan en az 2 baş ve/veya boyun ağrısı epizodu
B. Yalnızca cinsel aktivite süresince meydana gelme
C. Aşağıdakilerden biri ya da her ikisi
1. Cinsel uyarılmanın artışı ile şiddette artma
2. Orgazm ile birlikte veya hemen öncesinde ani patlayıcı şiddette baş ağrısı
D. 1 dakika- 24 saat şiddetli yoğunlukta devam eden ve/veya 72 saate varan hafif şiddetli baş ağrısı
E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

2.6.4. PRİMER GÖK GÜRÜLTÜSÜ BAŞ AĞRISI

Rüptüre bir anevrizmanın ağrı tarifini taklit edecek şekilde ani başlangıçlı ve şiddetli bir baş ağrısıdır ancak intrakranial bir patoloji yoktur.⁸³ Bir dakika içerisinde en yüksek şiddetine ulaşır haftalarca sürebilir. Sıklıkla bu ağrı tarifi ciddi vasküler intrakranial bozukluk ile ilişkili olup en sık subaraknoid hemorajiler sonucunda görülür. Bu nedenle bu ağrı tarifinde hastaya özenli ve detaylı yaklaşım sergilenmesi ve ayırıcı tanıların iyi gözden geçirilmesi önem arz eder. ICHD-3 e göre tanı ölçütleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.³⁶ (Tablo 9)

Tablo 9. Primer gök gürültüsü baş ağrısı tanı ölçütleri

A. B ve C ölçütlerini karşılayan şiddetli baş ağrısı epizodu
B. Ani başlangıç, <1 dakika içinde maksimum yoğunluğa ulaşma
C. >5 dakikadan uzun sürme
D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

2.6.5. SOĞUK UYARI BAş AĞRISI

Eksternal soğuk bir kaynağın başa uygulanması , soğuk bir şeyin yenmesi yada solunması sonucu ortaya çıkan baş ağrısıdır. Soğuk havaya maruz kalma, soğuk suya dalma, kriyoterapi gibi işlemler bu ağrı için tetikleyici olabilir. Prevelansı yetişkin bireylerde %38-79 olarak bildiren kaynaklar vardır.⁹¹ ICHD-3 e göre tanı ölçütleri aşağdaki tabloda gösterilmiştir.³⁶ (Tablo 10)

Tablo 10. Soğuk uyarı baş ağrısı tanı ölçütleri

Soğuk uyarının eksternal uygulanmasına bağlı baş ağrısı (4.5.1)
A. B ve C ölçütlerini karşılayan en az 2 akut baş ağrısı atağı
B. Sadece soğuk uyarının eksternal olarak uygulanması sırasında ortaya çıkma
C. Soğuk uyarının kaldırılması ile 30 dakika içinde gerileme
D. ICHD-3' e göre başka bir tanı ile daha iyi açıklanamaz
Soğuk stimulusun inhalasyonu ve ağızdan alımına bağlı baş ağrısı (4.5.2)
A. B ve C ölçütlerini karşılayan en az 2 akut frontal veya temporal baş ağrısı atağı
B. Soğuk yiyecek veya içecek iilmesinden veya soğuk havanın inhalasyonundan dolayı damak ve / veya posterior faringeal duvara soğuk bir uyardan hemen sonra meydana gelme
C. Soğuk uyarının kaldırılması ile 10 dakika içinde gerileme
D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

2.6.6 EKSTERNAL BASINÇ BAş AĞRISI

Başın prekranyal yumuşak dokularının aralıksız kompresyona ve traksiyona maruz kalması sonucu ortaya çıkan baş ağrısıdır. Genelde baş çevresinde kullanılan sıkı şapka, başlık, gzlk (dalış-yüzme gözlüğü) veya baret kullanımı sonucu o bölgede oluşan sürekli kompresyon sonucu oluşur. Prevelansı yaşam boyu %4 civarındadır ve , kadınlarda daha sık görülür.⁹² ICHD-3 e göre tanı ölçütleri aşağdaki tabloda gösterilmiştir.³⁶ (Tablo 11)

Tablo 11. Eksternal basınç baş ağrısı tanı ölçütleri

Eksternal Kompresyon Baş ağrısı (4.6.1)
A. B ve D ölçütlerini karşılayan en az 2 baş ağrısı atağı
B. Alın veya skalpe aralıksız eksternal kompresyon sırasında 1 saat içinde oluşma
C. Eksternal kompresyon alanında en yoğun olma
D. Kompresyon kaldırılmasından sonra 1 saat içinde gerileme
E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz
Eksternal Traksiyon Baş ağrısı (4.6.2)
A. B ve D ölçütlerini karşılayan en az 2 baş ağrısı atağı
B. Sadece skalpe aralıksız eksternal traksiyon boyunca oluşma
C. Eksternal traksiyon alanında en yoğun hissedilme
D. Traksiyonun kaldırılması ile 10 dakika içinde gerileme
E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

2.6.7. PRİMER SAPLANICI BAŞ AĞRISI

Altta yatan organik bir patoloji olmadan spontan ,geçici ve lokalize bir baş ağrısı saplanması halidir. %80 baş ağrısı 3 saniyeden kısa sürer, az bir kısmı 10-120 saniye sürer. Unilateral veya kontralateral hemisfere yayılabilir. Loklizasyon 1/3 hastada sabittir ve %57 tek odak vardır . Ortalama görülme yaşı 28 dir.^{83,93} ICHD-3 e göre tanı ölçütleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.³⁶ (Tablo12)

Tablo 12. Primer saplanıcı baş ağrısı tanı ölçütleri

A. Tek saplanma yada bir seri şeklinde spontan ortaya çıkan baş ağrısı ve B ve D ölçütlerini karşılama
B. Her bir saplanma birkaç saniye kadar sürer
C. Saplanmalar düzensiz frekansla, günde bir ila birçok kez tekrarlar
D. Kranial otonomik semptomlar yoktur
E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

2.6.8. NUMMULAR BAŞ AĞRISI

Skalpte küçük ,1-6cm çapında ,sınırları keskin ,yuvarlak (%70) yada epliktik şekilli (%30), değişken süreli , çoğunlukla kronik karakterde olan ve altta yatan bir organik lezyondan köken almayan baş ağrısı tipidir. Baş ağrısının oluştuğu alandan parestezi, hipoestezi, dizestezi , allodini ve hassasiyet değişikliği yaygın görülür. Zaman geçtikçe şekil ve boyut ve lokalizasyonunda değişiklik olmaz.^{83,94} Sürekli bir ağrı

karakterindedir , alevlenmeler ile seyreder.^{83,94} ICHD-3 e göre tanı ölçütleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.³⁶ (Tablo 13)

Tablo 13. Nummular baş ağrısı tanı ölçütleri

A. B kriterini karşılayan sürekli ya da intermitan baş ağrısı
B. Aşağıdaki dört özelliğin hepsiyle birlikte, sadece bir skalp alanında hissetme
1. Keskin sınırlı
2. Şekil ve boyut sabit
3. Yuvarlak veya eliptik
4. 1-6 cm çapında
C. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

2.6.9. HİPNIK BAŞ AĞRISI

Yalnızca kişi uyurken ortaya çıkan ve uykudan uyandırıcı vasıfta olan, otonom bulguların eşlik etmediği, altta yatan organik bir sebebe bağlı olamayan hafif-orta şiddette olarak tanımlanan ağrılardır. Sık sık tekrarlar ve genelde 50 yaş sonrasında görülür. Gençlerde de nadir vaka bildirimleri vardır.^{93,95} Kadınlarda erkeklere göre 5 kat daha fazla görülür. En sık kesin ,saplanıcı , yanıcı karakterlerde olduğu bildirilmiştir. Uykudan uyandıktan sonra kişiler 15 dakika ile 4 saat boyunca bu ağrıya maruz kalırlar. ^{83,93,94,96} ICHD-3 e göre tanı ölçütleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. ³⁶ (Tablo 14)

Tablo 14 . Hipnik baş ağrısı tanı ölçütleri

A. B-E kriterlerini karşılayan tekrarlayıcı baş ağrısı atakları
B. Yalnız uykuda gelişme ve uyanmaya neden olma durumu
C. 3 aydan uzun süredir her ay 10 veya daha fazla günde ağrı olması
D. Uyandıktan sonra 15dak-4 saat devam etme
E. Huzursuzluk ve kranial otonomik semptomların olmaması
F. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

2.6.10. YENİ GÜNLÜK ISRARLI BAŞ AĞRISI

Tipik olarak baş ağrısı öyküsü olmayan bir hastada, baş ağrısının başlangıç anından itibaren günlük olduğu ve aralıksız devam etmesi ile diğer baş ağrılarından ayrılır. Ağrı en az 3 aydır devam etmekle birlikte migren veya GTBA' nın her ikisine ait özellikler taşıyabilir. Hastaların baş ağrısının başlangıcını ani ve net bir şekilde tanımlaması, kronik migren veya kronik GTBA' dan ayırt ettiricidir. Prevalansı % 0.03-0.1 arasında olup, kadınlarda 2.5 kat sıktır. Tipik olarak aylar içerisinde tedavisiz bir şekilde düzelen veya yoğun tedaviye rağmen dirençli olan bir formu mevcuttur.⁹⁷ ICHD-3 e göre tanı ölçütleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.³⁶ (Tablo 15)

Tablo 15 . Yeni günlük persistan baş ağrısı tanı ölçütleri

A. B-C kriterlerini karşılayan ısrarlı baş ağrısı
B. 24 saat içinde sürekli ve aralıksız hale gelen, belirgin ve net olarak hatırlanan başlangıç olması
C. 3 aydan uzun süredir olması
D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif gözlemsel araştırma ; yıllık yaklaşık 45.000 hasta başvurusuna sahip Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servisi'nde, Mayıs 2018 ile Mayıs 2019 tarihleri arasında akut baş ağrısı atağı ile başvuran ve araştırmaya katılmayı sözlü ve yazılı onam ile kabul ettiğini bildiren hastalar ile yapıldı.

3.1. Hasta seçimi

Hasta grubu için çalışmaya dâhil edilme kriterleri aşağıdaki ölçütlere göre belirlendi;

- Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne akut baş ağrısı atağı ile başvuran ve ICHD-3 kriterlerine göre auralı migren, aurasız migren, gerilim tipi baş ağrısı tanısı olan veya tanısı alan hastalar,
- Araştırmaya katılmayı , ilgili aydınlatılmış onam formunu el yazıları ile imzalayarak kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise aşağıdaki ölçütlere göre belirlendi;

- 18 yaş altı olan hastalar,
- 65 yaş üstü olan hastalar,
- Acil Servise başvuru öncesinde asetaminofen, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD) , triptan ve/veya kafein kullanan hastalar,
- Günlük analjezik ve NSAİD kullanan hastalar,
- Auralı migren, aurasız migren ve GTBA tanısı dışında kronik herhangi bir hastalık öyküsü olan hastalar,
- Düzenli herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olan hastalar ,
- Kafa içi yer kaplayıcı lezyon, iskemik yada hemorajik inme öyküsü olan ve intrakranial cerrahi öyküsü olan hastalar,

- Son 1 ay içinde enfeksiyon geçirmiş ,antibiyotik kullanım öyküsü olmayan ve aktif enfeksiyon bulguları olmayan hastalar,
- Migren profilaksisi için Propranolol, Valproik Asit ve Topiramet tedavisi başlanan hastalar,
- Son 1 yılda kan transfüzyonu, kan ürünleri alımı, aktif kanama ve cerrahi girişim öyküsü olan hastalar ,
- Gebelik ve laktasyon dönemindeki hastalar,
- Vücut kitle indeksi ≤ 18 kg/m² ve ≥ 30 kg/m² olanlar,

Sağlıklı kontrol grubu ise;

Çalışmamıza dahil olmayı kabul eden, 18 yaş ve üzeri ek metabolik, nörolojik ve/veya inflamatuvar hastalığı olmayan, rutin kontrol amacı ile hastanemiz check-up polikliniğine başvuran bireylerden oluşturulmuştur.

3.2. Araştırma prosedürü

Araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar acil servise geliş sırasına göre ardışık olarak günün her saatinde çalışmaya dahil edildiler. Baş ağrısı şikayetiyle acil servise başvuran hastalar triyaj alanından muayene odasına alınırken çalışmada yer alan araştırmacılar haberdar edildi. Araştırmacı klinisyen tarafından muayene edilen 18 yaş üzeri erişkin hastalar arasından Uluslararası Baş ağrısı Sınıflaması 'na göre (ICHD-3) auralı migren, aurasız migren, gerilim tipi baş ağrısı tanısı alan veya tanısı olan hastalar araştırmaya dahil edildi. Dışlama kriterlerine göre çalışmaya uygun olmayan hastalar belirlenerek çalışma dışı bırakıldı. Hastalara bu süreçte araştırmadan bahsedildi ve kendilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinisyen muayenesi sırasında; sosyodemografik özellikleri (eğitim süresi, mesleki durum, yaşadığı yer, aylık gelir düzeyi, yaşama durumu, sigara kullanımı, kullandığı

ilaçlar, ailede migren öyküsü, eşlik eden hastalıklar), hastalık süresi, başlangıç yaşı, atak öncesi görsel, duyuşal ve/veya otonom aurası olup olmadığı, atak sıklığı (haftalık/aylık/yıllık), atak süresi (saat/gün), ağrı şiddetini değerlendiren Visuel Analog Skalası (VAS) ve primer baş ağrısı ayırıcı tanısı yapılması için gereken temel bilgiler sorgulanarak standardize edilmiş bir olgu rapor formuna kayıt edilmiştir. Araştırma öncesi Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan izin alınmış (KOU/KAE : 2018/192) ve çalışma süresince izin dâhilinde yer alan ve araştırma sırasında 1975 yılında yayınlanan İnsan Hakları Helsinki Deklarasyonu'na sadık kalınmıştır.

3.3. Araştırma protokolü ve labarotuvlar incelemeleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların takip ve tedavi şekli tamamen klinisyene bırakılmış olup ,ilk muayene sonrası tedavi başlanmadan önce venöz kan örnekleri uygun koşullar altında (18⁰ C-20⁰ C sıcaklığında , 30 dakikadan kısa sürede) laboratuvara rutin olarak gönderilmiştir. Hastanın tedavisinin düzenlenmesi için gereken damar yolu hemşire tarafından ilk açıldığı sırada alınan bu örnekler genel olarak antekübital fossa veya el sırtına yerleştiren rutin venöz yoldan alınmıştır. Hastalardan kan almak için tekrar bir girişimde bulunulmamıştır. Daha sonrasında bu damar yollarından ilgili klinisyen tedavilerine devam etmişlerdir.

Hasta ve kontrol grubundan alınan tam kan sayımı parametreleri [WBC (beyaz kan hücreleri, nötrofil, lenfosit, platelet] K3 EDTA içeren mor tüp içerisine alınan 2cc kan ile çalışıldı ve Beckman Coulter DxH 800 Analyzör cihazında empedans, fotometrik ve optik yöntemler kullanılarak sonuçlar elde edildi. ESR (eritrosit sedimentasyon hızı) K3 EDTA içeren mor tüp içerisine alınan 2cc kan ile çalışıldı ve YHLO Vision Analyzör cihazında 1 saatlik çöktürme yöntemi kullanılarak sonuçlar elde edildi. Laboratuvarımızda analiz edilen tam kan sayımına ait referans değerleri Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16 . Laboratuvarımız Tam Kan Sayımına Ait Referans Değerleri

	Referans Aralığı	
WBC	3,6 – 10,2	$\times 10^3/\mu\text{L}$
Nötrofil	1,7 – 7,6	$\times 10^3/\mu\text{L}$
Lenfosit	1 – 3,2	$\times 10^3/\mu\text{L}$
Platelet	152 – 348	$\times 10^3/\mu\text{L}$
ESR	< 15	mm/saat

(WBC; White Blood Cells, Beyaz kan hücreleri, ESR; Eritrosit Sedimentasyon Hızı)

Doldurulan olgu rapor formları ardışık sırayla depolanıp, araştırmacı tarafından hasta taburcu edilmeden önce tekrar gözden geçirilip eksik olan kısımları doldurulmuştur. Bu formlar daha sonra hipoteze kör bir nöroloji uzmanı tarafından araştırmacı ile beraber tekrar değerlendirilmiştir. Hastalardan alınan bilgiler dahilinde hastaların ICHD-3 e göre hangi primer baş ağrısı grubunda olduklarına karar verilmiştir. Ortak görüş sağlanamayan hastaların iletişim bilgileri kullanarak taraflarına telefon ile ulaşıp ek detaylı klinik sorular sorulmuş ve ortak görüş sağlanmıştır. Bu koşullara rağmen ortak görüş sağlanamayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Hastalar acile baş vurularının ardından 1 ay sonra telefon ile aranıp , baş ağrısı şikayetleriyle ilgili sekonder bir baş ağrısı tanısı alıp almadıkları sorgulanmıştır. Sekonder bir baş ağrısı tanısı alan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya dahil edilmeyi kabul edip, çalışma için gerekli kan tetkikleri eksiksiz alınan ve çalışma protokolüne uygun bir şekilde bilgileri toplanan hastalar ile çalışma yürütüldü.

3.4. Sonlanım ölçütleri ve hipotez

Bu araştırmada , baş ağrısı Şikayeti ile acil servise başvuran ve primer baş ağrısı tanısı alan hastalar ICHD-3 2018 sınıflandırmasına göre auralı migren, aurasız migren, ve gerilim tipi baş ağrısı gruplarına ayrılarak, tüm hastaların ve sağlıklı kontrollerin tam kan incelemesinde periferal inflamasyon ile ilişkili belirteçler [sedimentasyon, nötrofil, lökosit (WBC), lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit/lenfosit oranı (PLR)] karşılaştırılmıştır.

Araştırmada söz konusu olan inflamasyon belirteçlerinde sağlıklı gönüllüler ile auralı migren, aurasız migren ve GTBA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olması primer sonlanım ölçütü olarak belirlenmiştir.

3.5. İstatistiksel analiz

Örnekleme hacmi G-Power for Mac OS X (version 3.1.9.2; Universitat Dusseldorf, Germany) ile hesaplandı. Daha önceki araştırmalarda elde edilen standart Nötrofil lenfosit oranı 2.1 standart sapması 1.2 ve klinik anlamlı yükselme normalin %50'den fazlası kabul edilerek (N/L: 3.2 SD: 1.2) $p=0.05$, Etki büyüklüğü 0,80 kabul edilirse 0.95 power'a ulaşmak için her gruba 61 hasta alınması hesaplandı. Protokolde aksaklıklar olabileceği öngörülerek her gruba 9'ar fazla hasta alınarak toplam 280 hasta ile araştırma planlandı.

Araştırmanın istatistik analizinde, SPSS 17.0 (Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler aritmetik ortalama, minimum-maksimum değerler şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Hasta ve kontrol gruplarındaki değişkenlerin, dağılımlarının normal olup olmadığını test etmek için Shapiro-Wilks , Lilliefors ve Kolmogorov-Smirnov testleri uygulandı. Kategorik değişkenler çok gözlü χ^2 (Chi-square) testi ile değerlendirildi. Auralı migren, aurasız migren, gerilim tipi baş ağrısı ve kontrol grubu arasındaki inflamatuvar belirteçlere ait değerlerin normal dağılım göstermemesi nedeni ile non-parametrik bir test olan Kruskal- Wallis testi , grup içi karşılaştırmalarda ise post-hoc Tamhane's testi uygulanmıştır. Kruskal Wallis testinde 4 grup (kontrol, auralı, aurasız, GTBA) arasında karşılaştırma sayısı 6 olduğu için p değerinin $(0.05/6) < 0.008$ olması anlamlı olarak kabul edilmiştir. Uygulanan diğer testlerde ise p değerinin 0.05'in altında olması anlamlılık sınırı olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 18-65 arasında değişen Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine baş ağrısı atağı ile başvuran ve Uluslararası Baş ağrısı sınıflamasına göre auralı migren, aurasız migren ve GTBA tanısı alan toplam 150 hasta ve aynı hastanenin check-up polikliniğine başvuran 80 sağlıklı birey dâhil edildi. Çalışma grubundaki auralı migren hastalarının yaş ortalaması 37.1 (min 33.5- maks 40.7) idi; 42'si kadın (%82.4) ve 9'u (%17.6) erkekti. Aurasız migren grubunda yaş ortalaması 35.7 (min32.6-maks 38.4) olup; 34'ü (%66.7) kadın, 17'si (33.3) erkekti. GTBA grubunda yaş ortalaması 38.8 (min 35.5- maks 42) idi; 24'ü (%50) kadın, 24'ü (%50) erkekti. Sağlıklı kontrollerde yaş ortalaması 37.5 (min 34.8- maks 40.1) olup; 53'ü /%66.3) kadın, 27'si (%33.7) erkekti. Tüm olgular auralı migren (n=51), aurasız migren (n=51), GTBA (n=48) ve sağlıklı kontroller (n=80) olmak üzere dört grup altında incelenmiştir.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve vücut kitle indeksi (BMI) yönünden istatistiksel farklılık yoktu (sırası ile $p=0.6$, $p=0.09$, $p=0.1$, $p=0.07$). Hastaların başvuru sırasında görsel ağrı skalasında (VAS) gruplar arasında istatistiksel bir fark izlenmemiştir ($p=0.357$). Aile öyküsü 75 (% 50) hastada mevcuttu ve bu hastaların 35i (% 68.6) auralı migren, 26sı (% 51) aurasız migren ve 14ü (% 29.2) GTBA grubunda bulunuyordu. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p < 0.001$). Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 17’de özetlenmiştir.

Tablo 17. Auralı Migren, Aurasız Migren, Gerilim Tipi Baş ağrısı Hastaları ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

	Tüm Hastalar (n: 230)	Kontrol (n:80)	Auralı Migren (n:51)	Aurasız Migren (n:51)	GTBA (n:48)	p
Yaş, m, %95 (GA)	37.3 (35.7-39)	37.5 (34.8-40.1)	37.1 (33.5-40.7)	35.7 (32.6-38.4)	38.8 (35.5-42)	0.641
Cinsiyet (Kadın,%)	153 (66.5)	53 (66.3)	42 (82.4)	34 (66.7)	24 (50)	0.09
BMI*, m, %95 (GA)	25.8 (25.2-26.5)	25.2 (24.2-26.1)	25.9 (24.3-27.5)	25.2 (23.9-26.6)	27.4 (25.8-29.1)	0.073
Sigara	85 (37)	22 (27.5)	19 (37.3)	21 (41.2)	23 (47.9)	0.115
Aile Öyküsü	75 (50)		35 (68.6)	26 (51)	14 (29.2)	<0.001
Migren Tanısı, n, %	77 (51.3)		43 (84.3)	34 (66.7)		
Hastalık Süresi m, %95 (GA) - n: 77	5.3 (4.1-6.5)		8.9 (6.5-11.3)	6.6 (4.6-8.5)		
VAS, mm, %95 (GA) n: 150	74.3 (71.7-76.9)		76.9 (72.3-81.4)	73.8 (69.2-78.5)	72.2 (67.3-77.1)	0.357

(BMI: vücut kitle indeksi, GTBA : Gerilim tipi baş ağrısı, VAS : Görsel ağrı skalası)

Hastaların klinik özellikleri incelendiğinde; baş ağrısı atak sıklığı (günlük, haftalık, aylık) yönünden her üç grup arasında istatistiksel fark izlenmedi ($p=0.955$). Tüm hastaların Acil Servis'e başvuru sıklıkları incelendiğinde; auralı migren tanısı alanların % 31.4' ünün ve GTBA tanılı hastaların % 18.8'inin ayda 1, aurasız migren hastalarının ise % 21.6'sının 3 ayda 1 olduğu saptanmıştır. Çalışmamıza dâhil edilen hastaların % 26.7'si ise ilk kez baş ağrısı yakınması hastanemize başvuru yapmıştır. Hastaların ağrı süreleri değerlendirildiğinde; auralı ve aurasız migren hastalarının % 45.1' inin ağrının 4 ile 12. saatleri arası, GTBA hastalarının ise %50'sinin ağrının 1 ile 4. saatleri arasında hastaneye başvurduğu izlenmiştir. Hasta gruplarının ağrı karakterleri incelediğinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde auralı ve aurasız migrende en sık % 98 oranında zonklayıcı bir ağrı karakteri mevcutken, GTBA grubunda ise % 54.2 sıkıştırıcı bir ağrının var olduğu görülmektedir. Ağrı lokalizasyonları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olan gruplar arasında , auralı migrende %96.1 , aurasız migrende % 90.2 unilateral bir ağrının olduğu görülmektedir ($p <0.001$) . Tüm hasta gruplarında baş ağrısını tetikleyen faktörler arasında ilk sırada stresin, ikinci sırada ise uykusuzluğun yer aldığı tespit edildi. Auralı migren, aurasız migren ve GTBA hastalarının öykülerine ait klinik özellikler tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo18 . Auralı Migren, Aurasız Migren ve Gerilim Tipi Baş ağrısı hastalarının klinik özellikleri

Atak Sıklığı	Tüm Hastalar (n: 150)	Auralı Migren (n:51)	Aurasız Migren (n:51)	GTBA (n:48)	P value
Hergün	12 (8)	4 (7.8)	4 (7.8)	4 (8.3)	0.955
4-6/Hft	8 (5.3)	3 (5.9)	3 (5.9)	2 (4.2)	
1-3/Hft	36 (24)	9 (17.6)	14 (27.5)	13 (27.1)	
2/Ay	35 (23.3)	14 (27.5)	10 (19.6)	11 (22.9)	
1/Ay	42 (28)	17 (33.3)	13 (25.5)	12 (25)	
Başvuru Sıklığı					
1/Ay	30 (20)	16 (31.4)	5 (9.8)	9 (18.8)	0.003
1-3/Ay	18 (12)	8 (15.7)	7 (13.7)	3 (6.3)	
>3/Ay	11 (7.3)	2 (3.9)	5 (9.8)	4 (8.3)	
1/3 Ay	27 (18)	12 (23.5)	11 (21.6)	4 (8.3)	
1/6 Ay	12 (8)	3 (5.9)	8 (15.7)	1 (2.1)	
1/Yıl	12 (8)	2 (3.9)	4 (7.8)	6 (12.5)	
İlk Başvuru	40 (26.7)	8 (15.7)	11 (21.6)	21 (43.8)	

Ağrı Karakteri	Tüm Hastalar (n: 150)	Auralı Migren (n:51)	Aurasız Migren (n:51)	GTBA (n:48)	P value
Zonklayıcı	106 (70.7)	50 (98)	50 (98)	6 (12.5)	<0.001
Sıkıştırıcı	27 (18)	0	1 (2)	26 (54.2)	
Patlayıcı	2 (1.3)	0	0	2 (4.2)	
Ağırılık Hissi	12 (8)	1 (2)	0	11 (22.9)	
Uyuşma Karıncalanma	3 (2)	0	0	3 (6.3)	
Ağrı Süresi					
0-1 saat	6 (4)	2 (3.9)	1 (2)	3 (6.3)	<0.001
1-4 saat	29 (19.3)	1 (2)	4 (7.8)	24 (50)	
4-12 saat	49 (32.7)	23 (45.1)	23 (45.1)	3 (6.3)	
12-24 saat	21 (14)	6 (11.8)	10 (19.6)	5 (10.4)	
>24 saat	45 (30)	19 (37.3)	13 (25.5)	13 (27.1)	
Ağrı Lokalizasyonu					
Unilateral	99 (66)	49 (96.1)	46 (90.2)	4 (8.3)	<0.001
Bilateral	35 (23.3)	0	5 (9.8)	30 (62.5)	
Gezici	16 (10.7)	2 (3.9)	0	14 (29.2)	
Ağrı Tetikleyici	131 (87.3)	47 (92.2)	46 (90.2)	38 (79.2)	0.114
Stress	90 (60)	32 (62.7)	32 (62.7)	26 (54.2)	0.608
Açlık	63 (42)	24 (47.1)	26 (51)	13 (27.1)	0.037
Uykusuzluk	65 (43.3)	28 (54.9)	23 (45.1)	14 (29.2)	0.034
Menstrasyon	28 (18.7)	15 (29.4)	9 (17.6)	4 (8.3)	0.026
Gıdalar	14 (9.3)	6 (11.8)	7 (13.7)	1 (2.1)	0.105
Işık/Güneş	45 (30)	25 (49)	14 (31.1)	6 (12.%)	<0.001
Gürültü	50 (33.3)	25 (34)	17 (33.3)	8 (16.7)	0.003
Nem/Isı	37 (24.7)	14 (27.5)	15 (29.4)	8 (16.7)	0.289

(GTBA : Gerilim tipi baş ağrısı)

Auralı migren hastalarında en sık görsel auranın ışık çakması (% 60.8), ikinci sıklıkta ise bulanık görme (% 13.7) ve paresteziler (% 13.7) şeklinde olduğu izlenmiştir. Auralı migren hastalarının aura türlerinin sıklığa göre dağılımı Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Auralı Migren hastalarında aura türlerinin sıklık sıralaması

Aura Tipi	Auralı Migren (n=51) (sayı,%)
Işık Çakması (fotopsi)	31 (60.8)
Bulanık Görme	7 (13.7)
El/Dilde Parestezi	7 (13.7)
Terleme	4 (7.8)
Diğer	2 (3.9)

Hasta ve kontrol grubuna ait inflamatuvar belirteçler grup içi ve gruplar arasında karşılaştırıldığında; auralı migren ve aurasız migren grubunda sedimentasyon ve beyaz kan hücrelerinin (WBC) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlendi ($p<0.001$, $p=0.009$). Nötrofil değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark vardı ($p =0.005$) ancak ikili grupların karşılaştırılmasını içeren analizlerde grupların birbirlerine göre istatistiksel olarak farkı ortaya koyulamadı, bunun nedeninin auralı ve aurasız migren gruplarında ki değerlerin diğer gruplara göre küçük bir farkla yüksek olmasından dolayı kaynaklandığı düşünüldü. Lenfosit, monosit, trombosit, ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranına (PLR) ait değerler açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı. Auralı migren, aurasız migren, GTBA ve sağlıklı kontrol grubuna ait inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo20 . Auralı Migren, Aurasız Migren, Gerilim Tipi Baş ağrısı ve Kontrol grubuna ait inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması

İnflamasyon Belirteçleri	Tüm Hastalar (n: 230)	Kontrol (n: 80)	Auralı Migren (n:51)	Aurasız Migren (n:51)	GTBA (n:48)	P
Sedimentasyon (mm/h,M, IQR)	10 (4-17)	7 (3-11)	17 (8-23) ^a	12 (5-22) ^b	9.5 (4-17)	<0.001
WBC (x10³/μL) (M, IQR)	7 (6-8.2)	6.7 (5.6-7.6)	7.4 (6.1-8.6) ^a	7.5 (6.5-8.5) ^b	6.8 (5.8-8.75)	0.009
Nötrofil (x10³/μL) (M,IQR)	4.1 (3.3-5)	3.8 (3.3-4.4)	4.4 (3.7-5.2)	4.7 (3.6-5.6)	3.9 (2.8-5.6)	0.005
Lenfosit (x10³/μL) (M,IQR)	2.1 (1.82-6)	2 (1.7-2.5)	2.2 (1.9-2.7)	2.2 (1.9-2.7)	2.1 (1.7-2.7)	0.645
Monosit (x10³/μL) (M,IQR)	0.5 (0.4-0.6)	0.5 (0.4-0.6)	0.6 (0.4-0.7)	0.5 (0.4-0.6)	0.6 (0.4-0.6)	0.826
Trombosit (x10³/μL) (M,IQR)	232 (195.8-288)	230 (188-288)	243 (206-296)	234 (198-297)	226 (191-275)	0.536
MPV (fL) (M,IQR)	8.6 (7.9-9.1)	8.7 (8.2-9.1)	8.7 (7.9-9.3)	8.1 (7.5-9)	8.5 (7.8-9.3)	0.170
NLR (M,IQR)	2.19 (0.5-13)	1.97 (0.9-12)	2.1 (0.9-5.8)	2.5 (0.5-13)	2.3 (0.8-8.1)	0.412
PLR (M,IQR)	115.9 (0- 353.3)	112.4 (0- 231.4)	116.2 (43.9-296.4)	117.9 (21.5-330)	119.2 (29.2-353.3)	0.952

(WBC, White Blood Cells; MPV, Ortalama trombosit hacmi; NLR, nötrofil/lenfosit oranı; PLR, trombosit/lenfosit oranı; GTBA, Gerilim Tipi Baş ağrısı)

Grup içi karşılaştırmalar:

^a Auralı Migren ile Kontrol grubunun karşılaştırılması için p<0.008

^b Aurasız Migren ile Kontrol grubunun karşılaştırılması için p<0.008

^c Gerilim Tipi Baş ağrısı ile Kontrol grubunun karşılaştırılması için p<0.008

^d Auralı Migren ile Aurasız Migren grubunun karşılaştırılması için p<0.008

^e Auralı Migren ile Gerilim Tipi Baş ağrısı grubunun karşılaştırılması için p<0.008

^f Aurasız Migren ile Gerilim Tipi Baş ağrısı grubunun karşılaştırılması için p<0.008

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, acil servise akut baş ağrısı atağı ile başvuran, auralı migren, aurasız migren ve GTBA tanısı alan hastalarda periferik venöz kan örnekleri analiz edilerek inflamatuvar belirteçler [sedimentasyon, CRP, nötrofil, lökosit (WBC), lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit/lenfosit oranını (PLR)] hem hasta grupları arasında hem de sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda, migren ve GTBA hastalarında, baş ağrısı ataklarının oluşumunda inflamasyonun rolü olup olmadığı araştırılmıştır.

Migren atakları sırasında serebral kan damarlarında meydana gelen steril nörojenik inflamasyon, ilk kez 1934 yılında Moskowitz tarafından ileri sürülmüştür.⁹⁸ Son yıllarda migren patogenezinin yönelik çalışmalarda, migrenin primer nörovasküler bir hastalık olduğu, ataklar süresince azalmış serebral kan akımı (hipoksi), reaktif arteriyel vazodilatasyon (hiperemi), nörojenik inflamasyon, santral ağrı transmisyonunun azalmış inhibisyonu gibi aşamaların birlikte rol oynadığı bildirilmiştir.^{99,100} Korteks boyunca 3-6 mm/dk hızında yayılan geçici baskılanma ile karakterize kortikal yayılan depresyonun ise auralı migreni aurasız migrenden ayıran biyolojik bir belirteç olduğu düşünülmektedir.⁴⁶ Migren atakları süresince bir dizi proinflamatuvar sitokinin aktive olarak meninkslerdeki sinir uçlarında sensitizasyona ve ağrı hissinin potansiyalize olmasına aracılık ettiği görüşü desteklenmektedir.^{100,101} Waeber ve ark. tarafından, migren ataklarının inflamatuvar sürecinde iyonlar, serbest radikaller, kompleman sistemi, kinin ve sitokinlerin önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir.¹⁰² Başka bir çalışmada ise inflamasyon belirteci olan prokalsitonin düzeyleri auralı ve aurasız migren hastalarında ataklar ve ataklar arası dönemde incelenmiş, atak sırasındaki prokalsitonin değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁰³ Benzer bir şekilde, Ceylan ve ark. tarafından migren atakları sırasında inflamasyon sürecinde rol oynayan akut faz proteinlerinden pentraksin-3 (PTX-3) ve fibrinojen düzeylerinin de artış gösterdiği bildirilmiştir.¹⁰⁴ Buna karşın, Sarchielli tarafından, aurasız migren ataklarında inflamatuvar belirteçlerin sadece internal

juguler vene ait kan örneklerinde arttığı, periferik kanda ise herhangi bir değişiklik izlenmediği bildirilmiştir.¹¹

Çalışmamızda auralı ve aurasız migren hastalarının atakları sırasında alınan periferik venöz kan örneklerinde sedimentasyon hızı (mm/H) ve beyaz kan hücrelerinin (WBC, $\times 10^3/\mu\text{L}$) sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buna ek olarak, çalışmamızda auralı ve aurasız migren hastalarında nötrofil düzeyi yüksek olmasına rağmen, gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel fark izlenmemiştir. Ayrıca çalışmamızda nötrofil/lenfosit oranları açısından dört grup arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Acil servise migren atağı ile başvuran 92 hasta ve 67 sağlıklı bireyde tam kan örneklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada beyaz kan hücrelerinin yanı sıra nötrofil, lenfosit, trombosit ve nötrofil /lenfosit oranına ait değerlerin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁵ Bizim çalışmamıza kıyasla, bu çalışmada beyaz kan hücreleri dışındaki diğer parametrelerin de artmış bulunması; araştırmanın retrospektif olarak planlanması, tüm migren alt gruplarını içermesi ve migren tanı kriterleri için eski sınıflamanın kullanılmış olması gibi metodolojik farklılıklar ile ilişkili olabilir. Eryiğit ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, acil servise başvuran 121 subaraknoid kanama (SAK), 153 migren ve 987 migren dışı baş ağrısı tanılı hasta arasında nötrofil/lenfosit oranları karşılaştırılmış, SAK grubundaki NLR' de anlamlı düzeyde artış olduğu, migren ve diğer başağrıları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise herhangi bir farklılık olmadığı bildirilmiştir.¹⁷ Ancak bu çalışmada, bizim çalışmamızdaki gibi migren ve migren dışı başağrıları alt gruplara ayrılarak karşılaştırılmamıştır. Baş ve ark. tarafından, migren hastalarında ataksız dönem ile sağlıklı bireylerin hematolojik parametreleri karşılaştırılmış, kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ve ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) dışındaki tam kan değerlerinin farklılık göstermediği bildirilmiştir.¹⁰⁶ Bu çalışmadan elde edilen farklı değerler, migren hastalarına ait periferik venöz kan örneklerinin ataksız dönemde alınması ile ilişkilendirilebilir.

Trombosit sayısı ile migren ataklarının birbiri ile ilişkili olabileceği görüşü ilk kez 1978 yılında Damasio tarafından ileri sürülmüştür.¹⁰⁷ Damasio ve ark. tarafından yapılan iki ayrı çalışmada, trombositopenisi olan hastalarda migren benzeri atakların

daha sık görüldüğü, bu hastaların steroid tedavisi ve splenektomi sonrası trombosit değerleri normal sınırlara geldiğinde baş ağrısı semptomlarında dramatik düzelme olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, migren ataklarının patogenezinde hem anormal trombosit aktivitesinin hem de anormal serotonin metabolizmasının rol oynayabileceği bildirilmiştir.^{107,108} Ancak, bu görüş farklı çalışmalar ile desteklenememiştir. Daha sonraki yıllarda, McIntyre tarafından esansiyel trombositemi tanısı alan hastalarda en sık görülen vazooklüzif semptomun migren tipi baş ağrısı olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁹ Auralı ve aurasız migren hastalarının periferik kanları ile yapılan bir çalışmada ise, trombosit membran akışkanlığında azalma olduğu tespit edilmiştir.¹¹⁰ Benzer bir şekilde başka bir çalışmada, migren hastalarında trombosit membran $Na^+ / K^+ -ATP$ az aktivitesi ve dış membran akışkanlığının sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.¹¹¹ Ancak, migren hastalarında trombosit membranına ait lipid kompozisyonunda sağlıklı bireylere göre değişiklik olmadığı ve bu durumun da membran akışkanlığını etkilemediği görüşü de ileri sürülmektedir.^{112,114}

Karabulut ve ark. tarafından akut migren atağı ile acil servise başvuran hastalarda trombosit düzeylerinde sağlıklı bireylere göre artış olduğu izlenmiştir.¹⁰⁵ Buna karşın, Peatfield tarafından, migren hastalarında atak ve atak olmayan dönemdeki ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit monoamin oksidaz (MAO) aktivitesinin sağlıklı bireyler ile benzer olduğu saptanmıştır.¹¹⁵ Başka bir çalışmada ise, auralı migren, aurasız migren ve sağlıklı bireyler arasında trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit flow sitometrik histogram değerleri arasında herhangi bir fark izlenmediği bildirilmiştir.¹¹⁶ Çalışmamızda da benzer bir şekilde hem trombosit hem de trombosit/lenfosit oranları yönünden auralı, aurasız migren, GTBA ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Gerilim tipi baş ağrısının (GTBA) patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte GTBA'yı diğer primer baş ağrısı grupları ile inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştıran çalışma sayısı literatürde oldukça azdır. Migren, GTBA ve servikojenik baş ağrısı tanısı olan hastaların beyin omurilik sıvılarında (BOS) sitokin düzeylerini değerlendiren bir çalışmada, interlökin-1 reseptor antagonisti (IL-1ra), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve transforme edici büyüme faktörü- b1;

(TGF-b1) düzeylerinin her üç grupta sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹¹⁷ Başka bir çalışmada ise, auralı migren, aurasız migren, küme tipi baş ağrısı ve GTBA hastaları ile sağlıklı bireyler arasında serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeyleri karşılaştırılmış, bu düzeyin migren hastalarının atak dönemlerinde daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹¹⁸

Bizim çalışmamızda ise GTBA hastalarının periferik venöz kan örneklerindeki inflamasyon belirteçlerinin diğer migren grupları ve sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Bu nedenle GTBA için daha geniş hasta gruplarını ve inflamasyona yönelik daha hassas belirteçlerin değerlendirildiği çalışmalar literatüre katkı sağlayacaktır.

Atalar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada migren hastalarında saptanan pozitif aile öyküsünün genetik temellerin bir işareti olabileceğine dikkat çekilmiştir.¹¹⁹ Bizim çalışmamızda da auralı ve aurasız migren gruplarında pozitif aile öyküsü olan bireylerin oranı literatürle uyumludur.

Migren kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazla görülmektedir.¹²⁰ Bizim çalışmamızda da kadınların oranının auralı migrende %82.4 ve aurasız migrende %66.7 olması cinsiyet dağılımı yönünden daha önceki çalışmalarla uyumludur. Bunun yanında kontrol grubunun %66.3 ünün kadın olması nedeniyle yapılan karşılaştırmalarda cinsiyet nedenli ortaya çıkabilecek olumsuz sonuçlardan uzaklaşmıştır.

Çalışmamızda yer alan 40 hastanın (%26.7) acil servise baş ağrısı şikayeti ile ilk kez başvurması oldukça dikkat çekicidir. Bu hastaların klinik değerlendirme ve takiplerinden sonra sekonder baş ağrısı tanısı almadıkları izlenmiştir. Hastalar primer baş ağrısı tanısını ilk kez acil servise başvuruları sırasında almışlardır. Bu durum, acil servis koşullarında akut primer baş ağrısının tanı, tedavisi ve yönetiminin önemini ortaya koymaktadır. Acil servise baş ağrısı yakınması ile ilk kez başvuru yapan hastalardan 21'i GTBA grubundadır. Bu durum hastanede refakatçi olarak kalan bireylerin stres ve uykusuzluğa bağlı atak geçirip acil servise yakın oldukları için başvurduklarını düşündürmektedir.

Çalışmamızda hesaplanan VAS skorlarında gruplar arasında istatistiksel fark elde edilememiştir. Bu durum, ağrı dereceleri benzer olan hasta grupları arasında inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması ve ortaya çıkan sonuçların yorumlanması açısından güvenilirlik sağlamıştır.

Hasta ve kontrol gruplarına ait sosyodemografik özelliklerin genel populasyon ile uyumlu özellikler göstermesi, elde edilen sonuçların güvenilir olmasına katkı sağlamıştır. Acil servis koşullarında primer baş ağrısı alt tipleri ile sağlıklı bireyler arası inflamatuvar belirteçleri prospektif yöntemle inceleyen çalışma sayısı literatürde oldukça azdır.

Primer baş ağrısı alt gruplarında inflamasyonu değerlendiren benzer çalışmalar incelendiğinde, bu çalışmalarda sıklıkla retrospektif yöntem kullanıldığı görülmektedir. Yine bu çalışmalarda migren tanısı auralı ve aurasız olarak incelenmemiş ve GTBA hastaları ile migren alt grupları karşılaştırılmamıştır. Çalışmamızda hastaların prospektif yöntemle dahil edilmesi ve tanıda 2018 yılında yayınlanan ICHD-3 kriterlerinin kullanılması, elde edilen verilerin güvenilirliğini arttırmıştır. Çalışmamız sırasında hastalar sınıflandırılırken yardımcı araştırmacı olarak görev alan bir nöroloji uzmanının ikinci kez hastaları incelemesi ve gereklilik halinde telefon ile ulaşarak klinik yönden hastaları sorgulaması araştırmamızın sağlıklı bir şekilde yürütülmesine katkı sağlamıştır.

Çalışmayı yürüttüğümüz hastanenin nüfusu yoğun olan bölgelere uzaklığı nedeni ile, acil servise yıllık başvuru sayısının bölgedeki diğer hastanelere oranla daha az olması çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Çalışmamızın yürütüldüğü, Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin üçüncü basamak bir hastane olması, acil servise sıklıkla onkolojik, palyatif ve hastanemiz takipli kronik hastaların başvurularının daha sık olması nedeni ile dışlama kriterlerine uyan çok sayıda hasta tespit edildi. Bu nedenle verilerin toplanması sürecinde hedeflenen hasta sayısına ulaşamadığımızı düşünüyoruz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, baş ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran hem auralı hem de aurasız migren hastalarında atak döneminde sedimentasyon ve beyaz kan hücrelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlenmiştir. Buna karşın, auralı migren aurasız migren ve GTBA grupları arasında inflamasyona ait periferik kan değerleri içerisinde anlamlı bir fark elde edilememiştir.

Hasta dışlama kriterlerinin kapsamından dolayı çalışmaya katılan hastaların normal popülasyona göre hem sosyodemografik hem de tıbbi özgeçmiş açısından benzer olması nedeniyle çalışmada saf bir çalışma grubu elde edilmiş ve bu sayede çalışmanın güvenilirliği pekiştirilmiştir.

Bu çalışmada acil servis hekimlerinin tedavi yönetimlerine karışılmamıştır ancak elde edilen sonuçlar ve hasta ağrı yönetimi karşılaştırması hakkında yapılacak çalışmalar konu hakkında daha fazla fikir sahibi olmamızı sağlayabilir. Bu çalışmalar maliyet, yan etki , ve hastaların memnuniyetleri açısından gelecekte daha iyi baş ağrısı yönetimleri için yol gösterebilir.

Literatürde primer baş ağrılarında inflamatuvar mekanizmaları inceleyen farklı çalışmalar olmasına rağmen elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Bu durum çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklara veya tüm primer baş ağrılarının migren olarak sınıflandırılmasına bağlı olabilir. İnflamasyonun araştırılması için daha spesifik biyobelirteçlerin bakılması konu hakkında detaylı bilgi sahibi olmamızı ve baş ağrısı alt grupları arasında daha anlamlı farklar ortaya koyulmasını sağlayabilir.

Dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu ve iş gücü kaybının sebebi olduğu gösterilen bu konu hakkında daha fazla hasta sayısı ve yeni nesil inflamasyon belirteçleri içeren prospektif çalışmalar yapılması literatüre katkı sağlayacaktır.

7. ÖZET

Giriş: Baş ağrısı Acil Servis'e başvuruların yaklaşık %4-5'ini oluşturmaktadır. Anamnez, fizik muayene, nörolojik muayene ve ileri tetkiklerle yapısal ve nedensel olarak tanımlanabilir bir nedenin saptanamadığı primer baş ağrıları içerisinde Acil Servis'e en sık başvuru yapan grubu sırası ile migren ve gerilim tipi baş ağrısı oluşturur. Günümüze kadar primer baş ağrısı ataklarının patogenezinde inflamasyonun rolünü inceleyen farklı çalışmalar olmasına rağmen elde edilen sonuçlar oldukça çelişkilidir. Bu nedenle primer baş ağrısı olan hastalarda ataklar sırasında elde edilen periferik inflamasyon belirteçlerinin farklı alt gruplar arasında karşılaştırılması; patogenezin yanı sıra akut dönemdeki tedavi yönetimine katkı sağlayacaktır.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, akut baş ağrısı atağı ile Acil Servis'e başvuran, Uluslararası Baş ağrısı sınıflamasına (ICHD-3) göre auralı migren, aurasız migren ve gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) tanısı alan hastaların tam kan sayımında inflamatuvar belirteçleri [sedimentasyon, nötrofil, lökosit (WBC), lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit/lenfosit oranını (PLR)] karşılaştırmak ve bu baş ağrısı ataklarında inflamasyonun rolü olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine baş ağrısı atağı ile başvuran 18-65 yaş arası 51 auralı, 52 aurasız, 48 GTBA tanılı hasta ve yaş ve cinsiyet ile uyumlu 80 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 230 kişi dahil edildi. Tüm bireylerin, ilk muayene sırasında sosyodemografik ve klinik özellikleri kaydedilip tedavi öncesinde venöz kan örnekleri laboratuvara gönderilmiştir.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubuna ait inflamatuvar belirteçler grup içi ve gruplar arasında karşılaştırıldığında; auralı migren ve aurasız migren grubunda sedimentasyon ve beyaz kan hücrelerinin (WBC) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlendi ($p<0.001$, $p=0.009$). Lenfosit, monosit, trombosit, ortalama trombosit hacmi

(MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranına (PLR) ait değerler açısından hasta grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda, baş ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran hem auralı hem de aurasız migren hastalarında atak döneminde sedimentasyon ve beyaz kan hücrelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlenmiştir. Buna karşın, auralı migren aurasız migren ve GTBA grupları arasında inflamasyona ait periferik kan değerleri içerisinde anlamlı bir fark elde edilememiştir. Bu nedenle daha geniş hasta gruplarında inflamasyonu değerlendiren detaylı çalışmalar literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Primer baş ağrısı, auralı migren, aurasız migren, gerilim tipi baş ağrısı, inflamasyon, acil servis.

8. ABSTRACT

Background: Headache accounts for approximately 4-5% of the admissions to the Emergency Department. Migraine and tension-type headache are the most common primary headaches among which no structural and causal cause can be identified by anamnesis, physical examination, neurological examination and further investigations. Although there are different studies investigating the role of inflammation in the pathogenesis of primary headache attacks to date, the results are contradictory. Therefore, the comparison of the markers of peripheral inflammation obtained during attacks in patients with primary headache between different subgroups; pathogenesis as well as management of acute therapy.

Aim: The aim of this study was to determine the inflammatory markers in the complete blood count of patients admitted to the Emergency Department with an acute headache attack according to the International Classification of Headache (ICHD-3), migraine

with aura, migraine without aura, and tension type headache (GTBA) to compare sedimentation, neutrophil, leukocyte (WBC), lymphocyte, neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), platelet, mean platelet volume (MPV) and platelet / lymphocyte ratio (PLR)] and to investigate the role of inflammation in these headache attacks.

Materials and methods: A total of 230 patients, 51 patients with aura, 52 patients without aura, 48 patients with GTBA and 80 healthy controls compatible with age and sex, were included in the study. Sociodemographic and clinical characteristics of all individuals were recorded during the first examination and venous blood samples were sent to the laboratory before treatment.

Results: When the inflammatory markers of the patient and control groups were compared within the group and between the groups; In the migraine with aura and migraine without aura, sedimentation and white blood cells (WBC) were significantly higher than the control group ($p < 0.001$, $p = 0.009$). No statistically significant difference was found between patient groups and control groups in terms of lymphocyte, monocyte, platelet, mean platelet volume (MPV), neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), platelet / lymphocyte ratio (PLR).

Conclusion:

In our study, both migraine patients with and without aura who admitted to the emergency department with headache were found to have significantly higher sedimentation and white blood cells during the attack than healthy controls. However, migraine without aura and migraine with aura did not show a significant difference in the peripheral blood values of inflammation between the groups. Therefore, detailed studies evaluating inflammation in larger patient groups will contribute to the literature.

Keywords: Primary headache, migraine with aura, migraine without aura, tension type headache, emergency service

9. EKLER

9.1 Veri toplama formu

BAŞAĞRISI HASTA DEMOGRAFİK BİLGİ FORMU (ACİL)*

TC No : Tel :.....
Adı-Soyadı : Yaş :.....
Sigara: Yok Var (.....paket/gün/yıl) Bırakmış (....yıldır) Alkol : Yok Var
Özgeçmiş : Özellik yok /
Kullanılan ilaçlar :
Boy:cm Kilo:.....kg

Baş ağrısının karakteri: Zonklayıcı Sıkıştırıcı Patlayıcı Ağır hissi Oyucu
 Uyuşma-yanma-karıncalanma Diğer :.....

Baş ağrısının süresi 1 saatten kısa 1-4 saat arası 4-12 saat arası 12-24 saat arasında 24 saatten uzun

Baş ağrısının lokalizasyonu Unilateral Bilateral Gezici Diğer :

Baş ağrısı sırasında: Bulantı Kusma Işığa hassasiyet Ses ve gürültüye hassasiyet
 Kokulara hassasiyet Fiziksel aktivite ile ağrı artışı Sudan tikslenme

Son 24 saat içerisinde ağrı kesici kullanımı : Var Yok

VAS :



Baş ağrısı öncesi haberci bulgular (Aura) var mı ? Evet Hayır

Evet ise ; Aura : Görsel(ışık çakmaları, bulanık görme) El/ayak/baş/dil uyuşması
 Terleme Diğer

Baş ağrısının tetikleyen faktörler : Stres Açlık Uykusuzluk Menstrüasyon Yiyecek/ içecekler
 Parlak ışık, güneş Gürültü ses Nem, sıcaklık veya soğuk hava Diğer:.....


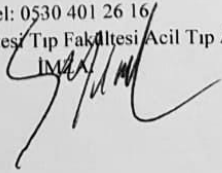
Baş ağrısı için daha önce Acil Servis'e başvurusu ? Evet Hayır Evet ise ; ayda kaç kez

Baş ağrısının sıklığı: Her gün Haftada 4-6 gün Haftada 1-3 gün 2 haftada 1 Ayda 1 Diğer:....

Bilinen Migren tanısı : Evet Hayır

Hastalık süresi (yıl) :..... Ailede benzer baş ağrısı olan var mı? Evet Hayır

9.2. Etik kurul onayı

KOCAELİ İLİ KAMU HASTANELER BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA ÇALIŞMALARI SAĞLIK TESİSİ İZİN FORMU	
ARAŞTIRMACIYA AİT BİLGİLER	
Adı Soyadı	Serkan Yılmaz
Kurum / Üniversite	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Bölümü	Acil Tıp
Telefonu	530 401 26 16
e-mail adresi	mdserkan@gmail.com
ARAŞTIRMAYA AİT BİLGİLER	
Araştırmanın Konusu (Araştırmanın açık adı)	Primer Başağrılarında Periferel İnflamasyonun Değerlendirilmesi
Araştırmanın Statüsü (Aşağıdaki kutucuklardan uygun olanı/olanları işaretleyiniz.)	<input type="checkbox"/> YL Tezi <input type="checkbox"/> Doktora Tezi <input checked="" type="checkbox"/> Bireysel Araştırma Projesi <input type="checkbox"/> Diğer
Araştırmanın destekleyicisi var mı?	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır
Evet ise, araştırma bütçesinin kaynağı aşağıdakilerden hangisi tarafından sağlandı?	<input type="checkbox"/> Sağlık Bakanlığı <input type="checkbox"/> TÜBİTAK <input type="checkbox"/> Kalkınma Bakanlığı <input type="checkbox"/> İlaç Firması <input type="checkbox"/> Diğer (belirtiniz):
Araştırmada yer alan Danışmanlar	
Araştırma başvurusunun onaylandığı etik kurul var mı?	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır
Araştırma başvurusunun onaylandığı Eğitim Planlama Kurulu (EPK) kararı var mı?	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır
Araştırmanın Amaç/Kapsam:	Primer Başağrılarında Periferel İnflamasyonun Değerlendirilmesi
Araştırma Veri Toplama Yöntemi	Rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırma
Araştırmanın Yapılacağı Zaman Aralığı:	Ekim 2018-Nisan 2019
Araştırmanın yapılacağı Sağlık Tesis(leri):	1) Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı 2) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği
<p>Kurumunuzda yürüteceğim çalışma esnasında, kurumun kurallarına uyacağımı, kapsam dışı hiçbir veri toplamayacağımı, veri toplarken kurumun ve kişilerin rızasını alacağımı, kurumun istemesi halinde etik kurul izni alacağımı, kurumun izin verdiği süre içinde araştırmamı yürüteceğimi, araştırmamın uzaması halinde kurumdan üniversite kanalıyla izin alacağımı, Genel Sekreterliğin ve Hastanenin uygun bulmadığı verileri yayınlamayacağımı, taahhüt ederim.</p>	
	
Prof. Dr Serkan Yılmaz Tel: 0530 401 26 16 Adres: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı	
Uygun Değil ise Gerekçesi: 	

Karar Bilgileri	Karar No: KÜ GOKAEK 2018/10.16	Proje No: 2018/192	Tarih: 30/5 / 2018
	Doç. Dr. Serkan YILMAZ sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik açıdan, <input checked="" type="checkbox"/> Uygun bulunmuştur. <input type="checkbox"/> Eksikliklerin tamamlanması koşulu ile uygun bulunmuştur.* <input type="checkbox"/> Uygun bulunmamıştır.*		

Dayanakları	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13.04.2013/28617); Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği (06.09.2014/29111); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi
-------------	--

Etik Kurul Üyeleri

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Toplantıda Bulunma		İmza
Prof. Dr. Kadir Babaoğlu Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İ. Erdem Okay Üye	Genel Cerrahi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—
Prof. Dr. Haluk Emre Özel Üye	Restoratif Diş Tedavisi	Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—
Prof. Dr. Özlem Yıldız Gündoğdu Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Canan Baydemir Üye	Biyoistatistik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Semil Selcen Göçmez Üye	Farmakoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—
Doç. Dr. Yusufhan Yazır Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	44
Dr. Öğretim Üyesi Aslıhan Akpınar Raportör	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğretim Üyesi Ceyla Eraldemir Üye	Biyokimya	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* Gereke ve öneriler:

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Onay formu	18.10.2017/KOGOEK01.2	2/2

Belge	Açıklama	
Başvuru Dilekçesi	Sorumlu araştırmacı tarafından imzalanmış (tezler için sorumlu araştırmacı danışmandır!)	✓
Başvuru Formu 07.06.2017/KOGOEK01.2	Form-2 her madde doldurulmuş ve imzalanmış	✓
Araştırmanın türü	Araştırmanın türü işaretlenmiş	✓
Araştırma protokolü 20.07.2017/KOGOEK01.4	Form-3 Her madde doldurulmuş	✓
(Varsa) Kullanılacak form örnekleri Hasta takip formu / anket formu / katılımcı davet formu...	Çalışmada kullanılacak tüm formlar eklenmiş	✓
(Gerekliyse) Aydınlatılmış Onam (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur) Formu örneği 27.04.2016 ver1.2	Form-5• Kurallara uygun, tıbbi kelimelerden arındırılmış, katılımcılar tarafından anlaşılır olmalı • Çocukların dâhil olduğu araştırmalarda çocuk ve veli için ayrı • Kontrollü araştırmalarda deney/kontrol grubu için ayrı form hazırlanmış	✓
(Varsa) Araştırma Bütçesi	Form-6 Tahmini Bütçe hazırlanmış, imzalanmış	
(Varsa) Destekleyen Kuruluş Taahhüdü	Varsa (BAP, TÜBİTAK, DPT vb. haricinde) Destekleyen kuruluşun hangi harcama kalemlerini karşılayacağını belirten imzalı belge eklenmiş	
Literatür örneği	Tam metin olarak en az bir en çok beş literatür eklenmiş	✓
Taahhütname	Araştırmada yerine getirilmesi gereken kurullarla ilgili taahhütname hazırlanarak tüm araştırmacılar tarafından imzalanmış	✓
Uygunluk Onayı	Çalışma hangi hastane, fakülte, klinik veya laboratuarda yapılacak ise ilgili yerden Uygunluk Onayı veya Etik Kurul onayının ardından izin verileceğine dair belge alınarak dosyaya eklenmiş	✓
(Varsa) Kullanılacak Biyolojik Materyal Transfer Anlaşması	Form (01.09.2015 Versiyon 1.0) Varsa Biyolojik Materyal Transfer Anlaşması kurum yetkilileri tarafından doldurularak imzalanmış	✓
Özgeçmişler	Form-12 Formata uygun olarak doldurulmuş	✓
Dosya	Dizine uygun olarak sıralanmış ve telli dosyaya delgeçle yerleştirilmiş şekilde teslim alındı.	✓
Kayıt	Excel dosyasına proje numarası ile kaydedildi	✓

Proje No: 2018/192 Tarih: 29/05/2018

*Dosya 2018/192
Alınan
29-5-2018*

10. KAYNAKLAR

1. Valade D, Ducros A. Acute headache in the emergency department. *Handb Clin Neurol.* 2010; 97: 173-81. doi: 10.1016/S0072-9752(10)97013-9.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018; 38(1):1-211
3. Kahkeshani K, Sheikh HU. Headache in the Emergency Room. *US Neurology.* 2017;13(2):94-8 doi: 10.17925/USN.2017.13.02.94
4. Güloğlu C, Durgun HM. Baş ve Yüz Ağrılı Hastanın Acil Serviste Yönetimi. *Türkiye Klinikleri J Emerg Med-Special Topics.* 2017;3(3):215-21
5. Edmeads J, Findlay H, Tugwell P, Pryse-Phillips W, Nelson R, Murray T. Impact of Migraine and Tension-Type Headache on Life-Style, Consulting Behaviour, and Medication Use: A Canadian Population Survey. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1993; 20(2), 131-37. doi: 10.1017 /S0317 167100047697
6. Insinga RP, Ng-Mak DS, Hanson ME. Costs associated with outpatient, emergency room and inpatient care for migraine in the USA. *Cephalalgia.* 2011;31(15):1570-5. doi: 10.1177/0333102411425960.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33: 629.
8. Lukacs M, Tajti J, Fulop F, Toldi J, Edvinsson L, Vecsei L. Migraine, Neurogenic Inflammation, Drug Development - Pharmacochemical Aspects. *Curr Med Chem.* 2017; 24(33):3649-3665
9. Danese E, Montagnana M, Lippi G. Platelets and migraine. *Thromb Res.* 2014; 134(1):17-22
10. Yilmaz Avci A, Lakadamyali H, Arikan S, et al. High sensitivity C-reactive protein and cerebral white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging in migraine patients. *J Headache Pain.* 2015; 16: 9. doi: 10. 1186/ 1129-2377-16-9.

11. Sarchielli P, Alberti A, Baldi A, al. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. *Headache*.2006;46(2):200-207
12. Bendtsen L, Evers S Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache Report of an EFNS task force *European Journal of Neurology* 2010; 17: 1318-25
13. Üçler S. Migren ve Gerilim Tipi Baş Ağrılarında Patofizyoloji. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2018;11(1):21-7
14. Della Vedova C, Cathcart S, Dohnalek A, et al. Peripheral interleukin-1ss levels are elevated in chronic tension-type headache patients. *Pain Res Manag* 2013; 18(6):301-6
15. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015;55 (2): 103-22; quiz 123-6. doi: 10. 1111/head.12505_2.
16. Empl M, Förderreuther S, Schwarz M, Müller N, Straube A. Soluble Interleukin-2 Receptors Increase During the Active Periods in Cluster Headache 2003;43(1):63-8.
17. Eryigit U, Altunayoglu CV, Sahin A, Tatli O, et al. The diagnostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in distinguishing between subarachnoid hemorrhage and migraine. *Am J Emerg Med*. 2017;35(9):1276-1280. doi: 10. 1016/j.ajem.2017.03.063
18. Raj PP. Ağrı taksonomisi. In: Erdine S. (ed). Ağrı.1.Baskı. İstanbul, Nobel kitabevi; 2002:12-9.
19. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1998; 8 (suppl 7):1-96.
20. Kayhan Z. Ağrı Klinik Anestezi; İstanbul, Nobel Kitabevi; 2004:922-54.
21. Ropper HA, Samuels MA, Ed: Emre M. Adams and Victor's Principles of Neurology, 9.Basım, Ankara: Ayrıntı Basımevi, 2011; 162-188.
22. Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F, Dainese F, Zanchin G. Headache in the elderly: a clinical study. *J Headache Pain*. 2004; 5: 36-41.
23. Saper RJ, Rozen TD. Headache Disorders. 1st Edition, Philadelphia: Lippincott

Williams&Wilkins; 2004. 88-101

24. Schappert SM: Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1996. *Ambul Outreach* 1998; 8, 1998.
25. Seng Hock Ang, Yee Cheun Chan, Malcolm Mahadevan, Emergency department headache admissions in an acute care hospital: why do they occur and what can we do about it? *Ann. Acad. Med. Singap.* 38 (2009)
26. Tai ML, Jivanadham JS, Tan CT, Sharma VK. Primary headache in the elderly in South-East Asia. *J Headache Pain.* 2012; 13: 147-157.
27. Mariecken VF, Capobianco DJ, Dodick DW. Headache in the elderly. *Seminars in Pain Medicine*, 2004; 2(2): 123-128.
28. Bensenor IM, Lotufo PA, Goulart AC, Menezes PR, Scazufca M. The Prevalence of headache among elderly in a lowincome area of Sao Paulo Brazil. *Cephalalgia.* 2007; 28: 329-333.
29. Karlı N, Zarifoğlu M, Erteş M, Saip S, Öztürk V, Neyal M, Siva A, Kansu T, Sarica Y. Economic impact of primary headaches in Turkey: a university hospital based study: part II. *J Headache Pain*, 2006; 7:75–82
30. Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Jankovic J, Ed: Tan E, Özdemir SE. *Neurology in Clinical Practice.* 5. Baskı, Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2008; 134-210, 2011-2059.
31. Vahlquist B. Migren in children. *Int Arch Allergy* 1955;7:348-55.
32. Ad Hoc Committee on Classification of Headache of the National Institute of Health. Classification of headache. *JAMA* 1962;179: 717-8.
33. Pinsky AL, Sommer D. Diagnosis and treatment of migren in children. *Neurology* 1979;29:506-10.
34. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 (Suppl 1):9-160.
35. (Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808).

36. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38;1-211).
37. WHO ICD-11 Content Model Guide. Available at: <http://www.who.int/classifications/icd/revisions/contentmodel/en/>. Accessed October 01, 2014 and archived: <http://www.webcitation.org/6Szknp36>).
38. Kelman L. The premonitory symptoms (pro- drome): a tertiary care study of 893 migraineurs. Headache 2004;44:865-8721.
39. Kelman L, Tanis D. The relationship between migraine pain and other associated symptoms. Cephalalgia 2006;26:548-53.
40. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. Lancet 2001;357:1016- 7
41. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:4687-92.
42. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, et al. Spread- ing depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. Science 2013;339: 1092-5.
43. Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neu- rons: implications for migraine headache and its associated symptoms. J Neurosci 2011;31(40):14204-17.
44. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2015;55:533-52.
45. CharlesA,BrennanK.Corticalspreadingde- pression-new insights and persistent ques- tions. Cephalalgia 2009;29:1115-24.
46. GoadsbyPJ.CorticalSpreadingDepression- Better Understanding and More

Questions. Focus on Distinct Vascular Conduction With Cortical Spreading Depression. J Neurophys-2007;97

47. Kisson NR, Cutrer FM. Aura and Other Neurologic Dysfunction in or with Migraine. Headache 2017;57(7):1179-94.
48. Serap Üçler , Migren ve Gerilim Tipi Baş Ağrılarında Patofizyoloji , Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Tuorpkiciyse
49. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Second Edition (Ertas M, Akman Demir G), Klinik Uygulamada Bas Ağrısı, Aralık 2004.
50. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 3rd edition. Cephalalgia. 2013; 33: 629-808 .
51. Barkley GL, Tepley N, Nagel-Leiby S, Moran JE, Simkins RT, Welch KM. Magnetoencephalographic studies of migraine. Headache. 1990 Jun;30(7): 428-434.
52. Russel MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. British Medical Journal. 1995; 311: 541-544
53. Silberstein, SD. Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. Headache. 1995 Jul-Aug;35(7): 387-396.
54. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33(9):629-808.
55. Bendtsen L, Evers S Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache Report of an EFNS task force European Journal of Neurology 2010;17:1318-25.
56. Chowdhury D. Tension type headache. Ann Indian Acad Neurol 2012;15:S83-8.
57. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population a prevalence study. Journal of Clinical Epidemiology 1991;44:1147-57.

- 58.** Rasmussen BK. Epidemiology and socioeco- nomic impact of headache. *Cephalalgia* 1999; 19(suppl 25):20-3.
- 59.** Schwartz BS, Stewart WF, Lipton RB. Lost work- days and decreased work effectiveness associ- ated with headache in the workplace. *J Occup Environ Med* 1997;39:320-7.
- 60.** Kaniecki RG Migraine and tension-type headache: an assessment of challenges in diag- nosis . *Neurology* 2002;58(9 Suppl 6):S15-S20.
- 61.** Jensen R, Olesen J. Tension type headache: an update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Neurol* 2000;13:285-9
- 62.** Leistad RB, Sand T, Nilsen KB, Westgaard RH, Stovner LJ. Cardiovascular responses to cogni- tive stressin patients with migraine and tension- type headache. *BMC Neurol* 2007;7:23.
- 63.** Sacco S, Ricci S, Carolei A. Tension-type headache and systemic medical disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15(6):438-43.
- 64.** Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol* 2008;7(1):70-83.
- 65.** Wöber C, Holzhammer J, Zeitlhofer J, Wessely P, Wöber-Bingöl Ç. Trigger factors of migraine and tension type headache: experience and knowl- edge of the patients. *J Headache Pain* 2006;7: 188-95.
- 66.** Forward SP, McGrath PJ, MacKinnon D, et al. Medication overuse patterns of recurrent headache sufferers: a community study. *Cepha- lalgia* 1998;18:146-51.
- 67.** Wober C, Wober-Bingol C. Triggers of migraine and tensiontype headache. *Handb Clin Neurol* 2010;97:161-72.
- 68.** Russell MB, Saltyte-Benth J, Levi N. Are infre- quent episodic, frequent episodic and chronic tension-type headache inherited? A population- based study of 11 199 twin pairs. *J Headache Pain* 2006;7:119-26.
- 69.** Van Den Maagdenberg AM, Terwindt GM, Haan J, Frants RR, Ferrari MD. Genetics of headaches. *Handb Clin Neurol* 2010;97:85-97.
- 70.** Vargas BB. Tension-type headache and migraine: two points on a continuum?

- Curr Pain Headache Rep 2008;12:433-6.
71. Leston JA. Migraine and tension-type headache are not separate disorders. Cephalalgia 1996;16: 220-2.
 72. 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.
 73. Lipchik GL, Smitherman TA, Penzien DB, et al. Basic Principles and Techniques of Cognitive -Behavioral Therapies for Comorbid psychiatric symptoms among Headache patients. Headache 2006;46:119-32.
 74. Yavuz KF, Yavuz N, Ulusoy S, Alınak İ, Gökçe HN. Güneş Gerilim ve Migren Tipi Baş Ağrılarında Eşlik Eden İşlevsel Olmayan Bilişsel İçerikler ve Tutumlar Düşünen Adam the Journal of Psychiatry and neurological sciences 2013;26:12-21.
 75. Saygın MZ, Öztürk E, Koçer A, Lüleci A, Çalışkan M. Aurasız migren ile epizodik gerilim tipi baş ağrısı: psikiyatrik morbidite ve ayırt edici özelliklerin araştırılması. Tıp Araştırmaları Dergisi 2005;3:22-6.
 76. Beghi E, Allais G, Cortelli P, et al. Headache and anxiety-depressive disorder comorbidity: the HADAS study. Neurol Sci 2007;28:217-9.
 77. Sheftell FD, Atlas SJ. Migraine and psychiatric comorbidity: from theory and hypotheses to clinical application. Headache 2002;42:934-44.
 78. headache: A prospective clinical study with diagnostic implications. Neurology 2002;58:354- 61.
 79. Wöber C. Tics in TACs: A Step into an Avalanche? Systematic Literature Review and Conclusions. Headache 2017;57(10):1635-47.
 80. Prakash S, Rathore C. Side-locked headaches: an algorithm-based approach. J Headache Pain 2016;17(1):95.
 81. Evans RW. Trigeminal autonomic cephalgias In: Neurologic clinics, Elseiver 2009; s:536 540.
 82. Dodick D, Rozen T, Goadsby P, Silberstein S. Cluster headache. Cephalalgia 2000;20:787- 803.
 83. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition (beta version).

- Cephalalgia 2013;33(9):749-57.
84. Symonds C. Cough headache. *Brain* 1956;79: 557-68.
 85. Rooke ED. Benign exertional headache. *Med Clin North Am* 1968;52:801-8.
 86. Kararizou E, Bougea A, Giotopoulou D, Anagnostou E, Gkiata A, Gkiatas K et al. *European Neurological Review* 2014;9(1):71-7.
 87. Cutrer FM, DeLange J. Cough, Exercise, and Sex Headaches. *Neurol Clin* 2014;32:433- 50.
 88. Sjaastad O, Bakketeig LS. Exertional headache I. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2002;22:784-90.
 89. Frese A, Eikermann A, Frese K, Schwaag S, Husstedt IW, Evers S. Headache associated with sexual activity: demography, clinical features and comorbidity. *Neurology* 2003;61: 796-80.
 90. Alvarez R, Ramón C, Pascual J. Clues in the differential diagnosis of Primary vs Secondary Cough, Exercise, and Sexual Headaches. *Headache* 2014;54(9):1560-62.
 91. Mages S, Hensel O, Zierz AM, Kraya T, Zierz S. Experimental provocation of 'ice-cream headache' by ice cubes and ice water. *Cephalalgia* 2017;37(5):464-9.
 92. Blau JN. Ponytail headache: A pure extracranial headache. *Neurology* 2004;44:411-3.
 93. VanderPluym J. Indomethacin-responsive headache. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;- 15(2):516.
 94. Maheshwari PK, Pandey A. Unusual headaches. *Ann Neurosci* 2012;19:172-6.
 95. Goadsby PJ. Unique Migraine Subtypes, Rare Headache Disorders, and Other Disturbances. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2015;21(4):103240.
 96. Lanteri-Minet M. Hypnic headache. *Headache* 2014;54(9):1556-9.
 97. Ekizoğlu E, Orhan EK, Baykan B. İTF Nöroloji Baş ağrısı// chapter 1
 98. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984; 16: 157-68. doi: 10.1002/ana.410160202
 99. Spierings EL. Pathogenesis of the migraine attack. *Clin J Pain* 2003;19: 255-62.
 100. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. C-reactive protein and migraine. Facts or speculations? *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(9):1265-72.

101. Eising E, Datson NA, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD. Epigenetic mechanisms in migraine: a promising avenue? *BMC Med* 2013;11:26.
102. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology*. 2005 May 24;64(10 Suppl 2):S9-15.
103. Turan H, Horasanli B, Ugur M, Arslan H. Procalcitonin levels in migraine patients. *Can J Neurol Sci*. 2011;38(1):124-8.
104. Ceylan M, Bayraktutan OF, Becel S, Atis O, et al. Serum levels of pentraxin-3 and other inflammatory biomarkers in migraine: Association with migraine characteristics. *Cephalalgia*. 2016;36(6):518-25.
105. Karabulut KU, Egercioglu TU, Uyar M, Ucar Y. The change of neutrophils/lymphocytes ratio in migraine attacks: A case-controlled study *Ann Med Surg (Lond)* 2016; 10: 52-6
106. Bas FY, Demirci S, Arslan B. The Relationship Between Headache Features And Haematological Parameters in Migraine Patients *Euras J Fam Med*. 2015;4(2):53-56
107. Damasio H, Beck D. Migraine thrombocytopenia, and serotonin metabolism. *Lancet*. 1978; 1:240-2.
108. Damasio H. Migraine, thrombocytopenia, and serotonin metabolism. *Lancet* 1977;2: 512-3
109. McIntyre KJ, Hoagland HC, Silverstein MN, Pettitt RM. Essential thrombocythemia in young adults. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:149-54
110. Cotrim MD, Ribeiro CA, deMacedo Tdos R. Changes in platelet membrane fluidity of migraine patients. *Cephalalgia* 1993; 13:99-101.
111. Taffi R, Vignini A, Lanciotti C, Luconi R, Nanetti L, Mazzanti L, et al. Platelet membrane fluidity and peroxynitrite levels in migraine patients during headache-free periods. *Cephalalgia* 2005; 25:353-8.
112. Vecino AM, Alvarez-Cermeño JC, Jimenez-Huete A, Navarro JL, et al. Lipid composition of platelets in patients suffering from migraine without aura. *Headache*. 1996; 36:440-1.
113. De Matteis G, Tozzi-Ciancarelli MG, Calisse P, Totaro R, et al. Platelet changes in classic migraine. *Ital J Neurol Sci* 1993; 14: 207-10.

- 114.**Bottomley JM, Hanington E, Jones RJ, Chapman D. Platelet lipid composition in human migraine. *Headache* 1982; 22: 256-60
- 115.**Peatfield RC, Gawel MJ, Guthrie DL, Pearson TC, et al. Platelet size: no correlation with migraine or monoamine oxidase activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45: 826-9.
- 116.**Pradalier A, Abuaf N, Launay JM, Vincent D. Platelet size and volume distribution measured by automated platelet analyzer. *Cephalalgia* 1992; 12: 321-2.
- 117.**Bø SH, Davidsen EM, Gulbrandsen P, Dietrichs E, et al. Cerebrospinal fluid cytokine levels in migraine, tension-type headache and cervicogenic headache. *Cephalalgia*. 2009 Mar;29(3):365-72.
- 118.**Fischer M, Wille G, Klien S, Shanib H, et al. Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. *J Headache Pain*. 2012 Aug;13(6):469-75. doi: 10.1007/s10194-012-0454-5
- 119.**Arife Çimen Atalar, Osman Özgür Yalın, Hüsniye Aslan, Betül Baykan. What is the impact of having a family history of migraine on migraine characteristics?. *Ağrı*. 2019; 31(3): 113-121
- 120.**The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache*. 2013 Mar;53(3):427-36.

