



T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI İLE MİGREN HASTALIĞININ ATAK
VE REMİSYON DÖNEMLERİNDE CAROTİS İNTİMA-MEDIA
KALINLIĞI İLE SERUM ST-2, MMP-3 (MATRİKS
METALLOPROTEİNAZ-3) VE İMA (İSKEMİK MODİFİYE
ALBUMİN) DÜZEYLERİNİN AYIRICI TANIDAKİ DEĞERİ**

Dr. Gülden KAZANCI

ACİL TIP UZMANLIK TEZİ

ANKARA,2018



T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI İLE MİGREN HASTALIĞININ ATAK
VE REMİSYON DÖNEMLERİNDE CAROTİS İNTİMA MEDIA
KALINLIĞI İLE SERUM ST-2, MMP-3 (MATRİKS
METALLOPROTEİNAZ-3) VE İMA (İSKEMİK MODİFİYE
ALBUMİN) DÜZEYLERİNİN AYIRICI TANIDAKİ DEĞERİ**

Dr. Gülden KAZANCI
ACİL TIP UZMANLIK TEZİ

Tez Koordinatörü
Yrd. Doç. Dr. Togay EVRİN

ANKARA,2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bizden bilgi, deneyim, hoşgörü ve güler yüzünü esirgemeyen desteğini her zaman hissettiğimiz, asistanı olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocam ve Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Atila KORKMAZ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bana büyük katkıları olan, geldiği günden itibaren acil tıp anabilim dalına ve acil servisimize her yönden olumlu katkıları olan, karşılaştığımız her problemde gece gündüz yardımını esirgemeyen değerli hocam ve aynı zamanda tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Togay EVRİN'e,

Bilgi ve tecrübesini bizden esirgemeyen, acil serviste bize hep destek çıkan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Burak KATIPOĞLU'na,

Tez konusunda ve tez yazım sürecinde ihtiyaç duyduğum tüm konularda bilgisi ve desteği ile bana yardımcı olan değerli hocalarım Doç. Dr. Refah SAYIN, Yrd. Doç. Dr. Tuba ÇANDAR ve Yrd. Doç. Dr. Ebru ÖZAN SANHAL'a,

Benden yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli uzman ve asistan arkadaşlarım Dr. Zeynep Betül TATAÇ, Dr. Zamir Kemal ERTÜRK, Dr. Sinan Cem UZUNGET, Dr. Saffet ÖZDEMİR, Dr. Mücadekiye YÖRÜK ve Dr. Başak YILMAZ'a,

Berber çalışmaktan keyif aldığım tüm sekreter, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Benden yaşamım boyunca sevgilerini ve sonsuz desteklerini esirgemeyen, benim bugünlere gelmemi sağlayan biricik annem ve babam; Özden ve Süleyman ASLAN'a,

Kardeşi ve meslektaşı olmaktan onur duyduğum, sevgi ve desteğini hep hissettiğim kız kardeşim Dr. Merve ASLAN'a,

Hayatıma girdiği ilk günden beri bana hep destek olan sevgisini, desteğini benden esirgemeyen, bu tezin oluşmasında da katkısı olan sevgili eşim Dr. Ertuğrul KAZANCI'ya ve varlığıyla evimin, hayatımın mutluluk kaynağı olan biricik oğlum Mustafa Mete KAZANCI'ya

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Gülden KAZANCI

ÖZET

AMAÇ: Ülkemizde acil servis başvurularının % 2'si migren olup günümüzde baş ağrısıyla başvuran hastalarda ayırıcı tanısal değeri olan spesifik bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Migren atak sırasında kan beyin bariyerinin bozulduğunu, MMP-3'ün bu bariyerin bozulmasında rolü olduğunu, migren hastalarının ateroskleozis riskinin arttığını, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu bilgiler ışığında İMA, MMP-3, ST-2 ve karotis intima-media kalınlık (KİMK) ölçümlerinin gerilim tipi ve migren tipi baş ağrısında ayırıcı tanıdaki değeri araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM: Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi acil servisine ve nöroloji polikliniğine Şubat-Eylül 2017 arasında başvuran 20 gerilim tipi baş ağrısı, 23 migren atak, 20 remisyon dönem migren hastasından oluşan çalışma grubuyla 21 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldı. Tüm katılımcıların uzman radyolog tarafından karotis intima-media kalınlıkları ölçüldü ve kan tetkikleri alınarak serum örneklerinden İMA, MMP-3 ve ST-2 çalışıldı. Elde edilen veriler SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

BULGULAR: Katılımcılar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. İMA gruplar arasında migren atak grubunda anlamlı yüksek bulundu ($1,18 \pm 0,35$ ABSU, $p < 0,001$). Migren varlığına göre de migrenlilerde İMA değeri anlamlı yüksek bulundu ($p:0,038, p < 0,05$). İMA için $0,874$ ABSU değeri için %72,1 duyarlılık ve %53,7 özgüllük hesaplandı. Regresyon analizi sonucunda eğri altında kalan alan (AUC) $0,631$ olarak hesaplandı ($p:0,038$) ($p < 0,05$). MMP-3, ST-2 ve KİMK hem dört grup arasında, migren varlığına ve migren tipine göre analiz edildiğinde anlamlı fark yoktu. CRP değerlerinde anlamlı fark yoktu, RBC, HGB ve HCT değerleri de migrenlilerde anlamlı düşük bulundu.

SONUÇ: Migren atak döneminde ve migrenli hastalarda serum İMA düzeyinin yüksek olduğu tespit edildi. İMA yüksekliği migren etyopatogenezinde yer alan oksidatif stresin bir göstergesi olabilir ancak biyobelirteç demek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Serum MMP-3, ST-2, İMA ve KİMK'nın migren ve gerilim tipinde beraber incelendiği literatürdeki ilk çalışma olup ST-2 başağrılı hastalarda ilk defa çalışılmıştır. KİMK ve MMP-3 için de daha büyük ölçekli çalışmalar gerekmektedir.

ABSTRACT

BACKGGROUND: In our country, 2% of the emergency department admissions are migraine and there is no specific biomarker, which has a differential diagnostic value in patients presenting with headache today. Previous studies have shown, the role of MMP-3 in the deterioration of this barrier, and that migraine patients are at increased risk for atherosclerosis and cardiovascular diseases. In the light of these information, the aim of this study was to investigate the values of IMA, MMP-3, ST-2 and carotid intima-media thickness (CIMT) measurements in differential diagnosis of tension type headache and migraine.

METHODS: A control group of 21 healthy volunteers was compared with the study group consisting of 20 tension type headache, 23 migraine attack, and 20 migraine patients in remission who applied to the emergency service and neurology polyclinic of Ufuk University Medical School between February and September 2017. Carotid intima-media thicknesses of all participants were measured by a radiologist and blood samples were taken and IMA, MMP-3 and ST-2 were studied in serum samples. The data obtained were analyzed using the SPSS 15.0 statistical program.

RESULTS: IMA was significantly higher in migraine attack group among the groups (1.18 ± 0.35 ABSU, $p < 0.001$). According to the presence of migraine, IMA values were significantly higher in migraineurs ($p: 0,038$, $p < 0,05$). A sensitivity of 72,1% and a specificity of 53,7% were calculated for the IMA of 0.874 ABSU. There was no significant difference when MMP-3, ST-2 and CIMT were analyzed between the four groups, migraine presence and migraine type. There was no significant difference in CRP values, and RBC, HGB and HCT values were significantly lower in migraineurs.

CONCLUSION: Serum IMA levels were found to be high in migraine patients and also in migraine attacks. The IMA elevation may be indicative of the oxidative stress involved in migraine etiopathogenesis, but there is a need for further study to identify IMA as a biomarker for migraine. Also this is the first study that serum MMP-3, ST-2, IMA and CIMT were analyzed together in the literature investigating migraine and tension type headache, and ST-2 was the first study in headache patients. So larger scale studies are also needed for CIMT, MMP-3 and ST-2.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. BAŞ AĞRILI HASTAYA YAKLAŞIM	4
2.2. BAŞ AĞRISININ SINIFLANDIRILMASI.....	7
2.3. PRİMER BAŞ AĞRILARI	17
2.3.1. Migren	17
2.3.1.2. Migren Patofizyolojisi.....	23
2.3.1.3. Migren Tedavisi	25
2.3.2.Gerilim Tipi Baş Ağrısı.....	27
2.3.2.1. Gerilim Tipi Baş Ağrısı Patofizyolojisi	29
2.3.2.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Tedavisi.....	29
2.4. ST-2.....	30
2.5. İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN	30
2.6. MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-3	31
2.7. KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN ÖLÇÜM METODU:	38
3.2. ST-2 ÖLÇÜM METODU:	39
3.3. MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-3 ÖLÇÜM METODU:	39
3.4. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ ÖLÇÜM METODU:.....	40
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	40
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	59

6. SONUÇ	69
KAYNAKLAR	70



SİMGE VE KISALTMALAR

IHS: International Headache Society

MMP: Matriks Metalloproteinaz

ACE: Anjiyotensin Konverting Enzim

İMA: İskemik Modifiye Albumin

GTBA: Gerilim Tipi Baş Ağrısı

ICHD-1: Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması

IHS: İnternational Headache Society

TACs: Trigeminal otonomik sefaljiler

SUNCT: Konjonktival sulanma ve gözyaşının eşlik ettiği kısa süreli tek taraflı nevralfiform baş ağrısı atakları

SUNA: Kraniyal otonomik belirtilerin eşlik ettiği kısa süreli tek taraflı nevralfiform baş ağrısı atakları

İV: intravenöz

NDPH: Yeni başlayan günlük ısrarlı baş ağrısı

FHM: Familial Hemiplejik Migren

ATP: Adenozin Trifosfat

KYD: Kortikal Yayılan Depresyon

PAG: Periaquaduktal Gri Madde

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

MR: Manyetik Rezonans

CGRP: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid

NO: Nitrik Oksit

ASA: Asetil Salisik Asit

NSAİD: Nonsteroid Anti İnflamatuar İlaç

FDA: Food and Drug Administration

TIMP: Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü

VAS: Vizüel Analog Skala

MİDAS: Migren Dizabilite Değerlendirme Ölçeği

ABSU: Absorbans Birimi

KİMK: Karotis İntima-Media Kalınlığı

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

CRP: C-Reaktif Protein

RBC: Red Blood Cell (kırmızı kan hücresi)

WBC: White Blood Cell (beyaz kan hücresi)

MCV: Mean Corpuscular Volume

MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin

MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

MPV: Mean Platelet Volume

HGB: Hemoglobin

HCT: Hematokrit

PLT: Platelet



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 :Gruplar arası İMA değerlerinin karşılaştırılması.....	47
Şekil 2 .Gruplar arası eritrosit sayısının (RBC) karşılaştırılması.....	51
Şekil 3. Gruplar arası hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması.....	51
Şekil 4 . İMA ve VAS skoru arasındaki pozitif yönde korelasyon ($p<0,01$).....	55
Şekil 5 . İMA değeri için ROC analizi.....	56
Şekil 6 .Migren remisyon (MS) grubundaki ST-2 ve İMA arasındaki negatif korelasyon	57
Şekil 7 .Gerilim tipi baş ağrısı grubunda ortalama KİMK ve MMP-3 arasındaki korelasyon	58

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Katılımcıların gruplar arası dağılımı.....	35
Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı.....	35
Tablo 3. Migren hastalığının katılımcılar içindeki dağılımı.....	36
Tablo 4. Katılımcıların aile öyküsünde migren varlığı	36
Tablo 5. Gruplara göre migren aile öyküsünün karşılaştırılması	36
Tablo 6. Migrenli hastalardaki atak sıklığı dağılımı	37
Tablo 7. Migren tipine göre dağılım.....	37
Tablo 8 . Alt gruplarda migren tipine göre hasta dağılımı	37
Tablo 9 . Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları.....	38
Tablo 10. Çalışma ve kontrol gruplarının vücut kitle indeksi ortalamaları.....	38
Tablo 11. Çalışma grubu belirti ve bulguların dağılımı	43
Tablo 12. Gruplara ait bazı demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	43
Tablo 13. Migren varlığına göre hastalarda aile öyküsünün karşılaştırılması	44
Tablo 14. Migren tipinin aile öyküsü açısından karşılaştırılması.....	44
Tablo 15. Migrenli hastalarda migren tipine göre yılda atak sıklığı	45
Tablo 16. Migren tipine göre hastalık süresi, atak süresi, VAS ve MİDAS ölçümleri karşılaştırması	45
Tablo 17. Migren atak ve GTBA gruplarındaki VAS ölçüm değerleri.....	46
Tablo 18. Gruplara ait KİMK, MMP-3, ST-2, İMA ve CRP değerlerinin karşılaştırılması	48
Tablo 19. Migren tipine göre İMA, MMP3, ST-2 ve KİMK ölçümleri karşılaştırması..	48
Tablo 20. Migren varlığına göre CRP karşılaştırması.....	49
Tablo 21. Migren varlığına göre KİMK, MMP-3,İMA ve ST-2 düzeyleri.....	50
Tablo 22. Gruplara ait bazı hemogram değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 23. Migren varlığına göre bazı hemogram değerlerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması	53
Tablo 24. Migren varlığına göre bazı hemogram parametrelerinin Bağımsız gruplarda T-testi ile analizi	54
Tablo 25. VAS ve İMA korelasyon analizi	54



1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanları etkileyen ağrılı durumlardan en yaygın olanı baş ağrısıdır. Baş ağrısı nörolojik hastalıkların yanı sıra sistemik hastalıklara da eşlik edebilen bir semptomdur. Baş ağrısı toplumda en sık görülen belirtilerden bir tanesidir.

Acil servise başvuran hastalarda baş ağrısı sıklığı yaklaşık %3-5tir. Bu başvurular arasında yaklaşık %20-55 kadar vakada primer baş ağrısı mevcut olup yaklaşık %40-50 kadar baş ağrılı hastada sistemik hastalık eşlik etmektedir.

Yine Türkiye’de acil servis başvurularından yaklaşık %2sinin migren tanısı aldığı görülmüştür (1). Ülkemizde yapılan prevalans çalışmalarında migren için rastlanma sıklığı %16.4 iken gerilim tipi baş ağrısının sıklığı %31.7 olarak belirlenmiştir (2). Acil servise baş ağrısı nedeni ile başvuran hastaların yaklaşık %3.8inde altta yatan ciddi bir sebep bulunmaktadır ve sekonder baş ağrısı tanısı almıştır (3). Bu nedenle primer/sekonder ayrımı yapmak oldukça önemlidir.

Uluslararası Baş ağrısı Derneği (International Headache Society, IHS) sınıflama sisteminde baş ağrıları; primer ve sekonder baş ağrısı olmak üzere iki geniş gruba ayrılır.

Primer baş ağrıları; migren, gerilim tipi baş ağrısı, küme baş ağrısı ve kronik paroksizmal hemikranya ve diğer primer baş ağrıları şeklinde dört ana grup altında sınıflandırılabilir.

Primer baş ağrılarından biri olan migren; ciddi baş ağrısı atakları ile seyreden ve toplumda oldukça sık rastlanan bir hastalıktır. Kadınlarda daha sık olmakla birlikte toplumun yaklaşık %12sini etkilemektedir. Kadınların yaklaşık %20’sinin, erkeklerin ise %8’inin migrenli olduğu bilinmektedir (4). Atak sırasındaki olumsuz etkileri dışında da okul ve iş performansında düşme ve sosyal problemler gibi kronik etkileri vardır.

Klinik olarak aural ve aurasız migren olarak ikiye ayrılabilir. Tam olarak patofizyolojisi halen daha çözülememiş olsa da nörovasküler bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

Etyopatogenezinde korteksteki nöronal anormal hipereksitabilite ve özellikle auradan sorumlu kortikal yayılan depresyon ve trigeminal sistem aktivasyonu ile beraber CGRP ve substance P gibi nöropeptidlerin salınımı ile nörojenik inflamasyonun başlatılması rol oynamaktadır (1). Migren atakları sırasında kan beyin bariyerinin

bozulduğunu gösteren çalışmalar varolmakla birlikte kan beyin bariyerinin atak sırasında proteolizise uğradığı kesin olarak kanıtlanamamıştır.

Yapılan çalışmalarda kortikal yayılan depresyonun deneysel olarak indüklenerek kan beyin bariyerinin bozulmasının matriks metalloproteinazlar sayesinde olabileceği belirtilmiştir (5). Matriks metalloproteinazlar ekstraselüler matriks protein yıkımından sorumlu çinko (Zn) bağımlı geniş bir enzim grubudur. Özellikle son yapılan çalışmalarda MMP-9 un kan beyin bariyerinin aşılmasına ve nöroinflamasyona sebep olarak migren atağının gelişmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (6).

Migren hastalarında MMP-2 ve MMP-9 seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiş (6,7) ancak literatürde MMP-3 serum seviyesinin sınırlı sayı da değerlendirildiği görülmüştür. Yapılan bir araştırmada fetuin-A, MMP-3 ve MMP-9 düzeyleri migren hastalarında değerlendirilmiş ve kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (8). Ancak bir diğer çalışmada ise ACE ve MMP-3'ün genetik polimorfizmine bakılmış ve MMP-3'e ait 5A5A genotipi migren hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve ACE (angiotensin-converting enzyme) ile MMP-3 arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur (9).

ST-2 ise Toll-like/interlökin 1 reseptör süperailisine ait bir biyokimyasal belirteç olup T-helper-2 hücrelerinden ve mast hücrelerinden eksprese edilmektedir. ST-2 ile ilgili yapılan çalışmalarda miyokardial fibrozis ile ilişkisi olduğu; kalp yetmezliği tanısında ve prognozunda değerli olduğu, özellikle kalp yetmezliğinin prognozunu belirlemede anlamlı olduğunu belirten çalışmalar var ancak migren ile ilişkisi açısından yapılan bir çalışmaya henüz literatürde rastlanamamıştır (10).

Yine bir diğer biyokimyasal belirteç olan İMA (iskemi modifiye albumin) da miyokard iskemisinde sensitivitesi yüksek son yıllarda koroner iskemide kullanılmaya başlanan yeni bir belirteçtir (11). Migren hastalığında da serebrovasküler ve kardiyovasküler olaylara yatkınlığın olduğu belirtilmektedir. Serum İMA düzeyinin migrenle ilişkisi sınırlı sayıda çalışmada incelenmiş olup sadece migren hastalarında ataksız dönemde değerlendirilmiş ve auralı migren hastalarında İMA düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu bağlamda hem migren remisyon dönemi ile atak grubu arasında hem de gerilim tipi baş ağrılı hastalarda serum İMA düzeyi incelenmesi amaçlanmış ve sublinik ateroskleroza yatkınlığı değerlendirme ve gruplar arası karşılaştırılarak ayırıcı tanıda İMA düzeyinin değerli olabileceği düşünülmüştür.

Araştırılması hedeflenen diğerk bir parametre olan carotis intima-media kalınlığı ise subklinik aterosklerozun saptanmasında bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Yapılan son dönem çalışmalarda migrenin; hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi, insülin rezistansı gibi komorbid vasküler risk faktörleri ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Pediatrik migren hastalarında yapılan bir çalışmada carotis intima-media kalınlığı ölçümlerinin migrenli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek ölçüldüğü gösterilmiştir(12). Yetişkin 25 kadın migren hastası ile yapılan başka bir çalışmada da kontrol grubuna göre carotis intima-media kalınlığı daha yüksek olup migrenli hastaların subklinik ateroskleroza yatkın oldukları sonucuna varılmıştır (13).

Primer baş ağrıları içinde en sık karşılaşılan tip gerilim tipi baş ağrılarıdır (GTBA). Türkiye’de yıllık prevalansı yaklaşık %32 dir (4). Gerilim tipi baş ağrısı migrenden daha sık görülmekle birlikte görece daha hafif baş ağrısına neden olduklarından hekime başvuruda daha geri plandadır. Sıklıkla 20 yaş civarında başlar, her yaşta görülebilir.

Gerilim tipi baş ağrısının tam olarak patofizyolojisi açıklanamasa da en sık altta yatan sebep olarak psikolojik stres suçlanmaktadır. Literatürde gerilim tipi baş ağrısı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.

Tüm bu gözlemlerden yola çıkarak serum MMP-3 (matriks metalloproteinaz-3), serum ST-2 ve serum İMA (iskemi modifiye albumin) düzeylerinin; migren ve gerilim tipi baş ağrısının ayırıcı tanısındaki değerlerinin ve bu iki hastalığın henüz tam olarak açıklanamayan patofizyolojilerindeki rollerinin araştırılması planlanmıştır. Aynı zamanda carotis intima-media kalınlığının acil servis ve nöroloji polikliniğine başvuran migren hastalığının atak ve remisyon döneminde olan hastalar ile GTBA olan hastalarda ayırıcı tanıdaki değeri ve bu hastalardaki subklinik ateroskleroz riskinin değerlendirilmesi de bu çalışmanın amaçları arasındadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. BAŞ AĞRILI HASTAYA YAKLAŞIM

Baş ağrısı evrensel bir belirtidir ve erkeklerin %95'inin, kadınların %99'unun, hayatları boyunca en az bir kez baş ağrısı atağı geçirdiği kabul edilmektedir(14). Türkiye'de baş ağrısına yönelik ilk epidemiyolojik çalışma 1998 yılında Uluslararası Baş ağrısı Sınıflandırması-1 (ICHD-1) kullanılarak yapılmış olup ICHD-1 kriterlerine göre yapılan bu çalışmada 15-55 yaş arası toplam 2007 kişi tarandığında migren prevalansı %16,4 ve gerilim tipi baş ağrısı prevalansı %31,7 olarak saptanmıştır (2).

Baş ağrısı bulunan bir hasta değerlendirilirken, primer ve sekonder baş ağrısının ayrımının iyi yapılması gerekir. Bu nedenle dikkatli bir anamnez ve nörolojik muayene gerekir. Eğer hastada şüpheli özellikler mevcutsa, tanı için bazı testlerin yapılması gerekli olabilir. Sekonder baş ağrısı bozuklukları dışlandığında, yapılması gereken primer baş ağrısı bozukluğunun doğru tanısının konmasıdır. Aynı hastada birden fazla baş ağrısı varsa, her biri ayrı ayrı tanı alır. Baş ağrısı tanımlayan bir hastada daha önceden tanı konmuş bir primer baş ağrısı olsa bile, yeni tanımladığı baş ağrısı hakkında, bu baş ağrısı özelliklerinin daha önceki ağrılarıyla uyumlu olup olmadığını anlamak için tekrar bilgi almak ve hastayı muayene etmek gerekir.

Baş ağrılı hastaların değerlendirilirken ayırıcı tanısının konulmasında en önemli olan baş ağrısı öyküsünün tam olarak alınmasıdır. Baş ağrısı hastalarının çoğunda belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur. Bu nedenle, doğru tanı için elimizdeki en yararlı gereç ayrıntılı anamnezdır. Baş ağrısı ile gelen hastada öykü alınırken bu parametreler mutlaka sorulmalıdır:

- Baş ağrısının tipi ve karakteri
- Başlangıcı
- Sıklığı
- Yeri
- Şiddeti
- Aura ve prodromal belirtilerin olup olmaması
- Eşlik eden belirtiler (bulantı, kusma, fotofobi,sonofobi vs)
- Tetikleyici/rahatlatıcı faktörler olup olmaması

- Uyku düzeni
- Aile öyküsü
- Emosyonel faktörler
- Alerji, taşıt tutması vb özgeçmiş öyküsü
- Medikal, cerrahi veya doğum öyküsü
- Daha önce kullanılan ilaçlar, tedaviler

Sekonder baş ağrısı olabilecek hastalarda mutlaka baş ağrısı alarm belirtilerini de bilmek gerekir:

- İlk veya hayatının en şiddetli baş ağrısı
- Akut başlangıç ve hızlı seyir
- Sıklığı veya şiddeti giderek artan baş ağrısı
- Yeni başlayan baş ağrısı:
 - Kanserli hastada
 - 50 yaş üzerinde
 - Kafa travmasının ardından
- Egzersizle ortaya çıkan baş ağrısı (öksürük, efor, cinsel aktivite ile belirmesi)
- Belirli bir paterne uymayan baş ağrısı
- Tedaviye yanıt vermeyen baş ağrısı
- Sabah olan veya uykudan uyandıran baş ağrısı
- Hiç yer değiştirmeyen baş ağrısı
- Alışılmadık, uzun süren veya sebat eden aura
- Eski baş ağrısının özelliklerinde açıklanamayan değişiklik
- Başka nörolojik şikayet veya bulguların birlikte olduğu baş ağrısı (ateş, ense sertliği, papilödem, görme kaybı, epileptik nöbet, lateralizasyon bulguları, kognitif bozukluk, uyku hali vb)

Baş Ağrılı Hastanın Muayenesi

Baş ağrılı hastanın muayenesinde ayrıntılı fizik muayene ve nörolojik muayene yapmak temeldir.

Vital Bulgular

- Ateş: Sistemik enfeksiyonu gösterir. Hastada ense sertliği mevcut ise menenjit düşünülür.
- Hipertansiyona bağlı baş ağrısında sıklıkla diastolik basınç 110 mmHg ve üstüdür. Bu durum tedavi ile kontrol altına alınca baş ağrısı da düzelir. Baş ağrısı hipertansiyon veya hipertansiyon nedeniyle kullanılan ilaçların yan etkisi ile de ortaya çıkabileceği gibi migren gibi baş ağrılı durumların atak sırasında sıklıkla kan basıncında geçici bir yükselme de olabileceği akılda tutulmalıdır.

Baş Muayenesi:

- Palpasyon ve oskültasyon. Temporal arterlerde belirginleşme, boğumlanma, genişleme ve hassasiyet bulunması klinik de uyumlu ise temporal arteriti düşündürmelidir, ancak akut migren atağına da eşlik edebilir.

Göz Muayenesi:

- Küme tipi baş ağrısı için karakteristik özellikler; konjunktival kızarma, tek taraflı pitozis, kısmi Horner Sendromu gibi bulgulardır. İntrakranyal basınç artışında papilödem saptanır. Baş ağrısı olan bir hastanın göz dibi bakılmadan muayenesi yapılmış kabul edilmemelidir.

Kulak- Burun-Boğaz Muayenesi:

KBB enfeksiyon ve hastalıklarını dışlar.

Yüz Muayenesi:

Tetik nokta varlığı trigeminal nevralji için karakteristiktir.

Boyun Muayenesi:

Hareket kısıtlılığı, spazm ve gerginlik değerlendirilmelidir. Temporomandibüler eklemler hassasiyet, hareket kısıtlılığı, asimetri ve 'tıkırdama' açısından incelenmelidir.

2.2. BAŞ AĞRISININ SINIFLANDIRILMASI

Uluslararası Baş ağrısı Derneği (International Headache Society, IHS) ilk olarak 1988 yılında baş ağrılarını ayrıntılı şekilde sınıflamaya yönelik bir çalışma yapmıştır. Bu sınıflama baş ağrısı tanısında bir standart oluşturmuş ve tüm dünyada yaygın bir bilimsel kabul görmüştür. 2004’de ise bir revizyonu yapılarak Türkçe de dahil olmak üzere yirmiden fazla dile çevrilmiş ve dünyadaki doktorların çoğu için kolay ulaşılabilir duruma gelmiştir. Sonrasında ise 2010da üçüncü bir sürüm yayınlanmış ve en nihayetinde 2013’te revizyon yapılarak beta sürümü 2013’te Cephalalgia dergisinde yayınlanmıştır(15).

Uluslararası 3. Baş ağrısı sınıflandırma ölçeği (beta sürümü)

1. Migren

1.1 Auralı migren

1.2 Aurasız migren

1.2.1 Tipik auralı migren

1.2.1.1 Ağrılı tipik aura

1.2.1.2 Ağrısız tipik aura

1.2.2 Beyin sapı auralı migren

1.2.3 Hemiplejik migren

1.2.3.1 Ailesel hemiplejik migren (FHM)

1.2.3.1.1 Ailesel hemiplejik migren tip 1 (FHM1)

1.2.3.1.2 Ailesel hemiplejik migren tip 2 (FHM2)

1.2.3.1.3 Ailesel hemiplejik migren tip 3 (FHM3)

1.2.3.1.4 Ailesel hemiplejik migren, diğer gen lokusları

1.2.3.2 Kazanılmış hemiplejik migren

1.2.4 Retinal migren

1.3 Kronik migren

1.4 Migren komplikasyonları

1.4.1 Migren statusu

1.4.2 Enfarkt olmadan kalıcı aura

1.4.3 Migrenöz enfarkt

1.4.4 Migren aurasının tetiklediği nöbet

1.5 Olası migren

1.5.1 Aurasız olası migren

1.5.2 Auralı olası migren

1.6 Migrenle ilişkili olabilecek 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 paroksizmal vertigo

1.6.3 Benign paroksizmal tortikollis

2. Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA)

2.1 Tekrarlamayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı

2.1.1 Perikranyal hassasiyet ile ilişkili tekrarlamayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı

2.1.2 Perikranyal hassasiyet ile ilişkili olmayan tekrarlamayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı

2.2 Tekrarlayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı

2.2.1 Perikranyal hassasiyet ile ilişkili tekrarlayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı

2.2.2 Perikranyal hassasiyet ile ilişkili olmayan tekrarlayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı

2.3 Kronik gerilim tipi baş ağrısı

2.3.1 Perikranyal hassasiyet ile ilişkili kronik gerilim tipi baş ağrısı

2.3.2 Perikranyal hassasiyet ile ilişkili olmayan kronik gerilim tipi baş ağrısı

2.4 Olası gerilim tipi baş ağrısı

2.4.1 Olası tekrarlamayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı

2.4.2 Olası tekrarlayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı

2.4.3 Olası kronik gerilim tipi baş ağrısı

3. Trigeminal otonomik sefaljiler (TACs)

3.1 Küme baş ağrısı

3.1.1 Epizodik küme baş ağrısı

3.1.2 Kronik küme baş ağrısı

3.2 Paroksizmal hemikranya

3.2.1 Epizodik paroksizmal hemikranya

3.2.2 Kronik paroksizmal hemikranya

3.3 Kısa süreli tek taraflı nevrojiform başağrısı atakları

3.3.1 Konjonktival sulanma ve gözyaşının eşlik ettiği kısa süreli tek taraflı nevrojiform başağrısı atakları (SUNCT)

3.3.1.1 Epizodik SUNCT

3.3.1.2 Kronik SUNCT

3.3.2 Kranial otonomik belirtilerin eşlik ettiği kısa süreli tek taraflı nevrojiform başağrısı atakları (SUNA)

3.3.2.1 Epizodik SUNA

3.3.2.2 Kronik SUNA

3.4 Hemikranya kontinua

3.5 Olası trigeminal otonomik sefaljiler

3.5.1 Olası küme başağrısı

3.5.2 Olası paroksizmal hemikranya

3.5.3 Olası kısa süreli tek taraflı nevrojiform başağrısı atakları

3.5.4 Olası hemikranya kontinua

4. Diğer primer başağrısı hastalıkları

4.1 Primer öksürük başağrısı

4.1.1 Olası primer öksürük başağrısı

4.2 Primer egzersiz başağrısı

4.2.1 Olası primer egzersiz başağrısı

4.3 Seksüel aktivite ile ilişkili primer başağrısı

4.3.1 Olası seksüel aktivite ile ilişkili primer başağrısı

4.4 Primer gökgürültüsü başağrısı

4.5 Soğuk indüklediği başağrısı

4.5.1 Soğuk uyarının dışardan uygulanması ile oluşan başağrısı

4.5.2 Soğuk uyarının sindirilmesi veya solunması ile oluşan başağrısı

4.5.3 Olası soğuk indüklediği başağrısı

4.5.3.1 Soğuk uyarının dışardan uygulanması ile oluşan olası başağrısı

4.5.3.2 Soğuk uyarının sindirilmesi veya solunması ile oluşan olası başağrısı

4.6 Eksternal-baskı başağrısı

4.6.1 Eksternal-kompresyon başağrısı

4.6.2 Eksternal-traksiyon başağrısı

4.6.3 Olası eksternal baskı başağrısı

4.6.3.1 Olası eksternal-kompresyon başağrısı

4.6.3.2 Olası eksternal-traksiyon başağrısı

4.7 Primer saplanıcı başağrısı

4.7.1 Olası primer saplanıcı başağrısı

4.8 Numuler başağrısı

4.8.1 Olası numuler başağrısı

4.9 Hipnik başağrısı

4.9.1 Olası hipnik başağrısı

4.10 Yeni başlayan günlük ısrarlı başağrısı (NDPH)

4.10.1 Olası yeni başlayan günlük ısrarlı başağrısı

5. Baş ve/veya boynun travma veya yaralanmasına bağlı başağrısı

5.1 Başın travmatik yaralanmasına bağlı akut başağrısı

5.1.1 Başın orta veya ciddi travmatik yaralanmasına bağlı akut başağrısı

5.1.2 Başın hafif travmatik yaralanmasına bağlı akut başağrısı

5.2 Başın travmatik yaralanmasına bağlı gelişen ısrarlı başağrısı

5.2.1 Başın orta veya ciddi travmatik yaralanmasına bağlı ısrarlı başağrısı

5.2.2 Başın hafif travmatik yaralanmasına bağlı ısrarlı başağrısı

5.3 Omurga incinmesine bağlı gelişen başağrısı

5.4 Omurga incinmesine bağlı gelişen olası başağrısı

5.5 Kraniyotomiye bağlı gelişen akut başağrısı

5.6 Kraniyotomiye bağlı gelişen akut olası başağrısı

6. Kraniyal veya servikal vasküler hastalıklara bağlı başağrısı

6.1 İskemik inme veya transient iskemik atağa bağlı başağrısı

6.1.1 İskemik inmeye bağlı başağrısı

6.1.2 Transient iskemik atağa bağlı başağrısı

6.2 Travmatik olmayan intraserebral hemorajiye bağlı başağrısı

- 6.2.1 Travmatik olmayan intraserebral hemorajiye bağlı baş ağrısı
- 6.2.2 Travmatik olmayan subaraknoid hemorajiye bağlı baş ağrısı
- 6.2.3 Travmatik olmayan akut subaraknoid hemorajiye bağlı baş ağrısı
- 6.3 Ruptüre olmamış vasküler malformasyona bağlı baş ağrısı
 - 6.3.1 Ruptüre olmamış sakküler anevrizmaya bağlı baş ağrısı
 - 6.3.2 Arteriovenöz malformasyona bağlı baş ağrısı
 - 6.3.3 Dural arteriovenöz fistüle bağlı baş ağrısı
 - 6.3.4 Kavernöz anjioma bağlı baş ağrısı
 - 6.3.5 Ensefalotrigeminal veya leptomeningeal anjioma bağlı baş ağrısı (Sturge Weber Sendromu)
- 6.4 Arterite bağlı baş ağrısı
 - 6.4.1 Dev hücreli arterite bağlı baş ağrısı
 - 6.4.2 Santral sinir sisteminin primer anjitine bağlı baş ağrısı
 - 6.4.3 Santral sinir sisteminin sekonder anjitine bağlı baş ağrısı
- 6.5 Servikal karotis veya vertebral arter hastalığına bağlı baş ağrısı
 - 6.5.1 Servikal karotis veya vertebral arter disseksiyonuna bağlı baş, boyun veya yüz ağrısı
 - 6.5.2 Endarterektomi sonrası baş ağrısı
 - 6.5.3 Karotis veya vertebral anjioplastiye bağlı baş ağrısı
- 6.6 Serebral venöz tromboza bağlı baş ağrısı
- 6.7 Akut intrakraniyal arterial hastalıklara bağlı baş ağrısı
 - 6.7.1 İntrakraniyal endovasküler girişime bağlı baş ağrısı
 - 6.7.2 Anjiografi baş ağrısı
 - 6.7.3 Geri dönüşlü serebral vazokonstrüksiyona bağlı baş ağrısı
 - 6.7.3.1 Geri dönüşlü serebral vazokonstrüksiyona bağlı olası baş ağrısı
 - 6.7.4 İntrakraniyal arteriyel disseksiyona bağlı baş ağrısı
- 6.8 Genetik vaskülopatiye bağlı baş ağrısı
 - 6.8.1 Subkortikal infarkt ve lökosensefalopatiyle birlikte görülen serebral otozomal dominant arteriopatide
 - 6.8.2 Mitokondiyal ensefalopati, laktik asidoz ve stroke benzeri epizodlar
 - 6.8.3 Başka genetik vaskülopatiye bağlı baş ağrısı

6.9 Pitüiter apopleksiye bağlı başağrısı

7. Vasküler olmayan intrakraniyal hastalıklara bağlı başağrısı

7.1 Artmış beyin omurilik sıvı basıncına bağlı başağrısı

7.1.1 İdiopatik intrakraniyal hipertansiyona bağlı başağrısı

7.1.2 Metabolik, toksik veya hormonal nedenlere sekonder intrakraniyal hipertansiyona bağlı başağrısı

7.1.3 Hidrosefaliye sekonder artmış intrakraniyal hipertansiyona bağlı başağrısı

7.2 Düşük beyin omurilik sıvı basıncına bağlı başağrısı

7.2.1 Lomber ponksiyon sonrası gelişen başağrısı

7.2.2 Beyin omurilik sıvısının fistülüne bağlı başağrısı

7.2.3 Spontan intrakraniyal hipotansiyona bağlı başağrısı

7.3 Enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalıklara bağlı başağrısı

7.3.1 Nörosarkoidoza bağlı başağrısı

7.3.2 Aseptik menenjite bağlı başağrısı

7.3.3 Diğer enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalara bağlı başağrısı

7.3.4 Lenfositik hipofizite bağlı başağrısı

7.3.5 Beyin omurilik sıvısında lenfositoz ile birlikte görülen geçici başağrısı ve nörolojik defisit sendromu

7.4 İntrakraniyal kitleye bağlı başağrısı

7.4.1 İntrakraniyal kitleye bağlı başağrısı

7.4.1.1 3.ventrikülün kolloid kistine bağlı başağrısı

7.4.2 Karsinomatöz menenjite bağlı başağrısı

7.4.3 Hipotalamik veya hipofizer hiper veya hiposekresyona bağlı başağrısı

7.5 İntratekal injeksiyona bağlı başağrısı

7.6 Epileptik nöbete bağlı başağrısı

7.6.1 Hemikranya epileptika

7.6.2 Post iktal başağrısı

7.7 Tip 1 Chiari malformasyonuna bağlı başağrısı

7.8 Diğer vasküler olmayan intrakraniyal hastalıklara bağlı başağrısı

8. Madde veya madde aşırı kullanımına bağlı başağrısı

8.1 Madde kullanımı veya maruziyetine bağlı başağrısı

8.1.1 Nitrik oksit indüklediği başağrısı

8.1.1.1 Nitrik oksit indüklediği erken başağrısı

8.1.1.2 Nitrik oksit indüklediği geç başağrısı

8.1.2 Fosfodiesteraz inhibitörün indüklediği başağrısı

8.1.3 Karbon monoksitin indüklediği başağrısı

8.1.4 Alkolün indüklediği başağrısı

8.1.4.1 Alkolün indüklediği erken başağrısı

8.1.4.2 Alkolün indüklediği geç başağrısı

8.1.5 Yiyecek veya katkı maddesine bağlı başağrısı

8.1.5.1 Monosodyum glutamata bağlı başağrısı

8.1.6 Kokainin indüklediği başağrısı

8.1.7 Histaminin indüklediği başağrısı

8.1.7.1 Histaminin indüklediği erken başağrısı

8.1.7.2 Histaminin indüklediği geç başağrısı

8.1.8 Kalsitonin gen ilişkili peptidin indüklediği başağrısı

8.1.8.1 Kalsitonin gen ilişkili peptidin indüklediği erken başağrısı

8.1.8.2 Kalsitonin gen ilişkili peptidin indüklediği geç başağrısı

8.1.9 Headache attributed to exogenous acute pressor agent

8.1.10 Başağrısına yönelik olmayan nadir ilaç kullanımına bağlı başağrısı

8.1.11 Başağrısına yönelik olmayan uzun süreli ilaç kullanımına bağlı başağrısı

8.1.12 Eksojen hormon alımına bağlı başağrısı

8.1.13 Diğer madde kullanımı veya maruziyetine bağlı başağrısı

8.2 İlaç aşırı kullanımına bağlı başağrısı

8.2.1 Ergotamin aşırı kullanım başağrısı

8.2.2 Triptan aşırı kullanım başağrısı

8.2.3 Basit analjezik aşırı kullanım başağrısı

8.2.3.1 Parasetamol (asetaminofen) aşırı kullanım başağrısı

8.2.3.2 Asetilsalisilik asit aşırı kullanım başağrısı

8.2.3.3 Diğer non steroid antiinflamatuvar ilaç aşırı kullanım başağrısı

8.2.4 Opioid aşırı kullanım başağrısı

8.2.5 Kombinasyon analjezik aşırı kullanım başağrısı

8.2.6 İhtiyaç dahilinde kullanılan çoklu ilaç aşırı kullanım başağrısı

8.2.7 Çoklu ilaç sınıfına bağlı olası aşırı kullanım ile ilişkili başağrısı

8.2.8 Diğer ilaç tedavilerine bağlı aşırı kullanım başağrısı

8.3 Madde çekilmesine bağlı baş ağrısı

8.3.1 Kafein çekilme baş ağrısı

8.3.2 Opioid çekilme baş ağrısı

8.3.3 Östrojen çekilme baş ağrısı

8.3.4 Diğer maddelerin kronik kullanımını sonrası çekilmeye başağrısı

9. İnfeksiyona bağlı baş ağrısı

9.1 İntrakraniyal infeksiyona bağlı baş ağrısı

9.1.1 Bakteriyal menenjit veya meningoensefalite bağlı baş ağrısı

9.1.1.1 Bakteriyal menenjit veya meningoensefalite bağlı akut baş ağrısı

9.1.1.2 Bakteriyal menenjit veya meningoensefalite bağlı kronik baş ağrısı

9.1.1.3 Geçmiş bakteriyel menenjit veya meningoensefalite bağlı ısrarlı baş ağrısı

9.1.2 Viral menenjit veya ensefalite bağlı baş ağrısı

9.1.2.1 Viral menenjite bağlı baş ağrısı

9.1.2.2 Viral ensefalite bağlı baş ağrısı

9.1.3 İntrakraniyal fungal veya parazitik infeksiyona bağlı baş ağrısı

9.1.3.1 İntrakraniyal fungal veya parazitik infeksiyona bağlı akut baş ağrısı

9.1.3.2 İntrakraniyal fungal veya parazitik infeksiyona bağlı kronik baş ağrısı

9.1.4 Beyin apsesine bağlı baş ağrısı

9.1.5 Subdural ampiyeme bağlı baş ağrısı

9.2 Sistemik infeksiyona bağlı baş ağrısı

- 9.2.1 Sistemik bakteriyel enfeksiyona bağlı baş ağrısı
 - 9.2.1.1 Sistemik bakteriyel enfeksiyona bağlı akut baş ağrısı
 - 9.2.1.2 Sistemik bakteriyel enfeksiyona bağlı kronik baş ağrısı
- 9.2.2 Sistemik viral enfeksiyona bağlı baş ağrısı
 - 9.2.2.1 Sistemik viral enfeksiyona bağlı akut baş ağrısı
 - 9.2.2.2 Sistemik viral enfeksiyona bağlı kronik baş ağrısı
- 9.2.3 Diğer sistemik enfeksiyonlara bağlı baş ağrısı
 - 9.2.3.1 Diğer sistemik enfeksiyonlara bağlı akut baş ağrısı
 - 9.2.3.2 Diğer sistemik enfeksiyonlara bağlı kronik baş ağrısı

10. Homeostaz bozukluklarına bağlı baş ağrısı

- 10.1 Hipoksi ve/veya hiperkapniye bağlı baş ağrısı
 - 10.1.1 Yüksek rakım baş ağrısı
 - 10.1.2 Uak yolculuğuna bağlı baş ağrısı
 - 10.1.3 Dalış sonrası baş ağrısı
 - 10.1.4 Uyku apne baş ağrısı
- 10.2 Diyaliz baş ağrısı
- 10.3 Arteriyel hipertansiyona bağlı baş ağrısı
 - 10.3.1 Feokromasitomaya bağlı baş ağrısı
 - 10.3.2 Hipertansif ensefalopati olmaksızın gelişen hipertansif krize bağlı baş ağrısı
 - 10.3.3 Hipertansif ensefalopatiye bağlı baş ağrısı
 - 10.3.4 Preeklampsi veya eklampsiye bağlı baş ağrısı
 - 10.3.5 Otonomik disreleksiye bağlı baş ağrısı
- 10.4 Hipotiroidizme bağlı baş ağrısı
- 10.5 Açlığa bağlı baş ağrısı
- 10.6 Kardiyak sefalji
- 10.7 Diğer homeostaz bozukluklarına bağlı baş ağrısı

11. Baş, boyun, göz, kulak, burun, sinüsler, dişler, ağiz veya diğer fasiyal veya servikal yapıların hastalıklarına bağlı baş ağrısı

- 11.1 Kraniyal kemik hastalığına bağlı baş ağrısı
- 11.2 Boyun hastalıklarına bağlı baş ağrısı
 - 11.2.1 Servikojenik baş ağrısı

11.2.2 Retrofaringeal tendinite bağlı baş ağrısı

11.2.3 Kraniyoservikal distoniye bağlı baş ağrısı

11.3 Gz hastalıklarına bağlı baş ağrısı

11.3.1 Akut glokoma bağlı baş ağrısı

11.3.2 Kırma kusurlarına bağlı baş ağrısı

11.3.3 Heteropide veya heterotopilere(latent veya kalıcı şaşılık) bağlı baş ağrısı

11.3.4 Oküler inflamatuvar hastalığa bağlı baş ağrısı

11.3.5 Trokleite bağlı baş ağrısı

11.4 Kulak hastalıklarına bağlı baş ağrısı

11.5 Burun veya paranazal sinüs hastalıklarına bağlı baş ağrısı

11.5.1 Akut rinosinüzite bağlı baş ağrısı

11.5.2 Kronik veya rekürren rinosinüzite bağlı baş ağrısı

11.6 Dişlerin veya çenenin hastalıklarına bağlı baş ağrısı

11.7 Temporomandibular hastalığa bağlı baş ağrısı

11.8 Stilohiyoid ligamentin inflamasyonuna bağlı baş veya yüz ağrısı

11.9 Diğer baş, boyun, göz, kulak, burun, sinüsler, dişler, ağiz veya diğer fasiyal veya servikal yapıların hastalıklarına bağlı baş ağrısı

12. Psikiyatrik hastalıklara bağlı başağrısı

12.1 Somatizasyon hastalığına bağlı baş ağrısı

12.2 Psikotik hastalığa bağlı baş ağrısı

13. Ağrılı kranyal nöropatiler ve diğer yüz ağrılıarı

13.1 Trigeminal nevrалji

13.1.1 Klasik trigeminal nevrалji

13.1.1.1 Saf paroksizmal klasik trigeminal nevrалji

13.1.1.2 Israrlı yüz ağrısının eşlik ettiği klasik trigeminal nevrалji

13.1.2 Ağrılı trigeminal nöropati

13.1.2.1 Akut Herpes Zoster'e bağlı ağrılı trigeminal nöropati

13.1.2.2 Post herpetik trigeminal nöropati

13.1.2.3 Ağrılı post travmatik trigeminal nöropati

13.1.2.4 Multipl skleroz plağına bağlı ağrılı trigeminal nöropati

13.1.2.5 Yer kaplayan lezyona bağlı ağrılı trigeminal nöropati

13.1.2.6 Diğer hastalıklara bağlı ağrılı trigeminal nöropati

13.2 Glossofaringeal nevralsi

13.3 Nervus intermedius(fasiyal sinir dalı) nevralsi

13.3.1 Klasik nervus intermedius nevralsi

13.3.2 Herpes zostere bağlı nervus intermedius nevralsi

13.4 Oksipital nevralsi

13.5 Optik nörit

13.6 İskemik oküler motor sinir palsisine sekonder başağrısı

13.7 Tolosa-Hunt Sendromu

13.8 Paratrigeminal okülosempatik (Raeder's) Sendrom

13.9 Tekrarlayıcı ağrılı oftalmoplejik

13.10 Yanan ağız sendromu

13.11 Israrlı idiyopatik yüz ağrısı

13.12 Santral nöropatik ağrı

13.12.1 Multipl skleroza bağlı santral nöropatik ağrı

13.12.2 Santral inme sonrası ağrı

14. Diğer baş ağrısı hastalıkları

14.1 Başka yerde sınıflandırılmayan baş ağrısı

14.2 Spesifiye olmamış baş ağrısı

2.3. PRİMER BAŞ AğRILARI

2.3.1. Migren

Migren, toplumda en sık görülen baş ağrısı tiplerinden biridir. Ülkemizde görülme sıklığı kadınlarda %24,7, erkeklerde %8,5'dir (16). Migren tanısı için özel bir laboratuvar testi veya radyolojik inceleme yoktur. İnsanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan migren toplum için oldukça önemli bir sağlık sorunudur, Dünya Sağlık Örgütü tarafından en çok kısıtlılık yapan hastalıklar arasında ele alınmıştır. Migren prevalansı, ilk iki dekada hızlı bir yükselme gösterirken, 4-5. dekadlara kadar sabit düzeyde kalır ve ileri yaşlarda düşme eğilimine girer (17).

Migren hastaları arasında ise auralı migren oranının %21,5 olduğu ve migren prevalansının 35-40 yaş kadın popülasyonda pik yaptığı ifade ediliyor (16). Migren,

sıklıkla aileseldir ve auralı migreni olan olguların birinci dereceden akrabalarında auralı migren riski 4 kat artmışken, aurasızlarda 1,9 kat artmıştır (18). Familial hemiplejik migrenin genetik lokusunun kromozom 12'de gösterilmesi de migrenin genetik geçişli olduğunu destekleyen bir başka örnektir(19).

Migren hastalığı genellikle ilk üç dekatta ve sıklıkla adölesan dönemde başlar, yaşla birlikte görülme sıklığı azalır. Karakteristik özellikleri tekrarlayıcı olması, atağın ilaçsız olarak 4 saatten fazla ve 3 günden az sürmesi, tek taraflı oluşu (%80 hastada), zonklayıcı olması, atak sırasında sıklıkla ışıktan ve sestten rahatsızlık, merdiven çıkma gibi fiziksel eylemlerle ağrıda artış, ağrıya sıklıkla bulantı veya kusmanın eşlik etmesi, ağrının orta şiddette veya şiddetli olmasıdır. Sıklık, şiddet, yerleşim yeri ve süre açısından değişkendir. En önemli özelliği tekrarlayıcı olmasıdır. Tekrarlama frekansı kişiden kişiye değişebilir, hatta aynı kişide hayatının farklı dönemlerinde bile değişebilmektedir. Migrenlilerin bir kısmında ataklar, remisyon dönemi olmadan tekrarlar, bir diğer grup ataksız yıllar geçirebilir ve üçüncü bir grup ise hayatının geri kalanında hiç atak yaşamayabilir (20). Migrende nörolojik, otonomik ve psikofizyolojik belirtiler ağrı ataklarına sıklıkla eşlik eder.

Migren çoğu kez öncesinde bir nörolojik defisit olmaksızın ortaya çıkarken (aurasız migren), migrenli hastaların %10–15 kadarında ağrıların hemen öncesinde 5–60 dakika arası süren, geçici nörolojik belirtiler görülebilir (auralı migren). Aura; en sık hemianopsi, beyaz ışıklar görme, kırık çizgiler görme gibi görsel olmakla birlikte dilde-yüzde-kolda uyuşma, güçsüzlük, konuşmada bozulma gibi bulgularla veya vertigo gibi diğer arka sistem bulgularıyla, hatta uyanıklık kusuru şeklinde kendini gösterebilir. Hemen ardından veya 1 saat içinde ağrı ortaya çıkabilir ya da aurayı nadiren başağrısı izlemeyebilir. Migrenli bir kişide hem auralı, hem aurasız, hem de baş ağrısız aura atakları bir arada görülebilir.

Migren atakları sıklıkla epizodik ataklar şeklinde gelirken, en az 3 aydır her gün veya gınaşırı olacak şekilde kronikleşmiş olarak da görülebilir. Bu durumun en büyük nedeni ağrı kesici ilaç aşırı kullanımınıdır. Böyle bir durumda ağrı kesicilere en az 2 ay gibi bir süre ara verilmeden ağrıların kontrolü mümkün değildir ve ağrı kesiciler aşırı kullanıldığı sürede yapılan profilaktik tedavi çabaları da çoğu kez başarısızlıkla sonuçlanır (4).

Migren denildiğinde şiddetli başağrısı ilk akla gelir ve başağrısı sadece “şiddetli ağrı boyutu” ile değerlendirilmektedir. Halbuki ağrı, migrenin sadece bir dönemidir ve migren aslında serebral disfonksiyona bağlı olarak şekillenen ve farklı dönemler içinde ortaya çıkan bir belirtiler kompleksi olarak ele alınmalıdır. Migren atağının dönemlerini, ağrı öncesinde ortaya çıkan ve kişinin duyu durumunda veya bilişsel işlevlerinde değişikliklerle şekillenen, bazen otonom ve sistemik belirtilerin eşlik ettiği **prodrom** dönemi, varsa **aura** dönemi, ardından ağrı ve ağrının sonlanması ile şekillenen **ağrı** dönemi ve son olarak da **postdrom** dönemi olarak sıralayabiliriz. Hastadan iyi bir öykü alındığında migrenlilerin yaklaşık %50-60’ında prodrom belirtilerinin bir ya da daha fazlasıyla karşılaşıldığı görülecektir.

Migren prodrom döneminde karşılaşılabilecek başlıca semptomlar (4)

Nöro-psikolojik semptomlar

- Aşırı duyarlılık-tepkisellik, depresif duyu durumu
- Öfori, nadiren hiperaktive
- Durgunluk/donukluk, konsantrasyon ve dikkatte azalma, düşüncede yavaşlama
- Kelime bulma güçlüğü, konuşurken takılma
- Artmış ışık-ses-koku duyarlılığı
- Esneme, uyuma isteği

Sistemik/otonom semptomlar

- Ense sertliği
- Halsizlik
- Açlık, tatlı yeme isteği, iştah artışı veya iştahsızlık
- Aşırı su içme, vücutta su tutulması, sık idrara çıkma
- Karında şişlik hissi, kabızlık veya ishal hali

Uluslararası Başağrısı Komitesinin ICHD–III sınıflamasına göre auralı migren ve aurasız migrenin tanı ölçütleri (15)

Aurasız Migren

Tanım: 4 – 72 saat süren ataklarla kendini gösteren tekrarlayan başağrısı. Başağrısının tipik özellikleri; unilateraldir, zonklayıcı tarzdadır, orta şiddette ya da şiddetlidir, rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme izlenir ve mide bulantısı ve/veya fotofobi ve fonofobi eşlik eder.

Tanısal kriterler:

- A. B - D kriterlerine uyan en az 5 atak
- B. 4 - 72 saat arası süren başağrısı atakları (tedavi edilmeyen ya da tedavisi başarısız olan)
- C. Başağrısı aşağıdaki özelliklerin en az ikisini taşımalıdır:
- i. unilateral lokalizasyon
 - ii. zonklayıcı karakter
 - iii. orta şiddette ya da şiddetli ağrı
 - iv. rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ya da rutin fiziksel aktiviteden (örn, yürüme ya da merdiven çıkma) kaçınmaya neden olma
- D. Başağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri görülür:
- i. mide bulantısı ve/veya kusma
 - ii. fotofobi ve sonofobi
- E. Başka bir hastalıkla ilişkili değildir.

Auralı Migren

Tanım: Genelde 5 - 20 dakikada yavaş yavaş gelişir ve 60 dakikadan az sürer, geri dönüşümlüdür ve fokal nörolojik semptom ataklarıyla kendini gösterir. Sıklıkla aura semptomlarını takiben aurasız migrende görülene benzer başağrısı izler. Daha az sıklıkla, başağrısında migren özellikleri görülmez veya başağrısı hiç yoktur.

A. B-D kriterlerine 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 belirtileri
- Retinal belirtiler

C. Aşağıdakilerden en az ikisi vardır:

- En az bir aura semptomunun $5 \leq$ dakikada yavaş yavaş gelişmesi ve/veya farklı aura semptomlarının ardışık olarak $5 \leq$ dakikada oluşması
- Her bir semptom 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer (her aura için ayrı süre geçmesi gerekmektedir)
- En az bir aura semptomunun tek taraflı olması (afazi her zaman unilateral belirti olarak kabul edilmektedir, dizartri kabul edilir veya edilmeyebilir)
- Başağrısının aura sırasında veya takip eden 60 dakika içerisinde başlaması

D. Başka bir hastalıkla ilişkili değildir

Migren Varyantları

Familyal hemiplejik migren (FHM): Nadir görülen, hemiparezi şeklinde auranın olduğu, genetik olarak heterojen, otozomal dominant geçen bir migren alt grubudur. FHM1, FHM2, FHM3 olmak üzere 3 alt tipi tanımlanmıştır. FHM1’de nöronal voltaj kapılı Ca^{++} kanallarının α -1 alt ünitesini kodlayan CACNA1A, FHM2’de nöronal Na^+ kanallarını kodlayan SCN1A genlerinde mutasyon saptanmıştır. FHM3’de ise Na^+-K^+ ATP az ların α -2 alt ünitesini kodlayan ATP1A geninde mutasyon

saptanmıştır. Bu veriler de migrenin bir kanalopati, yani iyon kanal hastalığı olduğu görüşünü desteklemektedir (21).

Beyin sapı auralı migren (eski adı ile baziller migren):Bickerstaff migreni olarak da bilinir. Beyin sapına lokalize aura belirtileri olur, ancak motor belirtiler yoktur. Aura sıklıkla bilateraldir. Hemianoptik aura, dizartri, vertigo, tinnitus, işitme azlığı, çift görme, bilateral parestezi, parezi, stupor gibi beyin sapı ve her iki hemisferden köken alan aura belirtilerinin olduğu migren ataklarıdır. Bir aura semptomu 5 dakikadan uzun, 60 dakikadan kısadır ; yavaşça veya farklı belirtilerle ardışık olarak gelişir.

Retinal migren: Migren başağrıları ile birlikte veya migren hikayesi olan bir hastada eş zamanlı görülebilen geçici görme bozuklukları ile seyreden bir durumdur. Hastada sintilasyon skotomlar veya geçici körlük durumu oluşabilir. Gözün ya da optik sinirin hipoperfüzyonu başlıca nedenidir. Retinal migren auralı migren hikayesi olan 2. veya 3. dekattaki bayanlarda oldukça yaygındır (22).

Menstrüel Migren: Kesin tanımlamalar değişmekle birlikte menstrüel migren tanımı premenstrüel dönemde oluşan migren ataklarını tanımlamaktadır. Genellikle aurasızdır. Migrenli kadın hastaların %7 ila %14ünü oluşturur (23). Migren başağrılarının menstrüel dönem öncesinde daha sık ve daha şiddetli olduğu gözlenmiştir. Menstrüel migren atakları ayın diğer günlerinde olan migren ataklarından daha dirençli kadın hastaların yaşam kalitesini daha çok etkileyen migren atakları olarak görülmektedir. Ataklar tedaviye daha dirençli ve daha uzun olabilir. Menstrüasyon sırasında migren atakları sık görülmesine karşın, eğer atakların %90'ı menstrüasyon sırasında oluyorsa bu menstrüel migren adını alır.

Baş ağrısının menstrüel migren olarak tanımlanabilmesi için atakların %90'ının adetten önceki 2 gün ve adetin son günü arasında olması gerekmektedir. Primer tetikleyici faktör olarak; yüksek veya düşük seyreden östrojen seviyesinden çok östrojen geri çekilmesinin olduğu düşünülmektedir (23). Gebelik ve menopoz dönemlerinde hastalar ataklar konusunda çoğunlukla rahatlamaktadırlar.

2.3.1.2. Migren Patofizyolojisi

Baş ağrısının patofizyolojisi; genellikle nörovasküler teoriye göre açıklanmaya çalışılır. Yaklaşık 20 yıl önce baş ağrısının patofizyolojik açıklaması olarak vasküler baş ağrısının damarların dilatasyonu, gerilim tipi baş ağrısının ise boyun ve baş kaslarının kontraksiyonu ile ortaya çıktığı düşünülüyordu (4).

Baş ağrısı patofizyolojisinde; korteks, talamus, hipotalamus, limbik sistem ve periakvaduktal gri madde başta olmak üzere beyinsapı yapıları arasında yoğun bağlantılar bulunmaktadır ve bu yapılar trigeminoservikal kompleks ile bağlantılıdır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu nörojenik inflamasyonun migren ağrısından sorumlu olduğu ve trigeminovasküler sistemin aktive olduğu düşünülmektedir. Migrende vasküler teorinin öncüsü olan Harold G. Wolff'a göre aura semptomları serebral vasokonstriksiyondan, baş ağrısı ise vazodilatasyondan kaynaklanmaktadır (24).

Wolf'un ilk çalışmaları ağrıya duyarlı intrakranyal yapıları göstermiştir. Bu yapılar venöz sinuslar, dural ve meningeal arter ve venler, Willis poligonunu yapan büyük arterlerin proksimalleri, 5, 7, 9 ve 10 kraniyal sinirler ve üst servikal sinirlerin ağrıya duyarlı lifleri, kafa tabanındaki dura materin damarlara komşu parçaları, paranasal sinus mukozaları, dişler, kaslar, deri ve deri altı dokusudur (24). İntrakranyal arter dilatasyonu ya da BOS (beyin omurilik sıvısı) yollarının tıkanması nedeniyle artan kafa içi basıncı veya ağrıya duyarlı yapıların inflamasyonu ile birlikte ağrının ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Migren oluşumunda günümüzde kabul gören görüşlerden biri de kortikal aktivite varlığıdır. Migrene bağlı kan akımı değişiklikleri ve fonksiyonel MRG sinyali kortikal yayılan depresyon olarak bilinen ve ilk defa Leao tarafından tanımlanmış tabloyla benzer özellikler göstermektedir. Kortikal yayılan depresyonun auranın altında yatan temel mekanizma olduğu kanıtlanmıştır, ancak hala tam açıklığa kavuşmamıştır (4).

Kortikal yayılan depresyonun (KYD), gri maddedeki nöranal glial membranların masif depolarizasyonu ve iyon değişikliği durumundaki eksitabilitesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (25). Kortikal yayılan depresyon dalgaları beyin parankiminde depolarizasyon, potasyum, hidrojen, nitrik oksit, glutamat ve araşidonik asid metabolitleri gibi vazoaktif ve nosiseptif iyonların salınımına neden olmaktadır (26).

Ratlarda yapılan bir çalışmada ise KYD dalgalarının trigeminovasküler lifleri uyararak lateralize ağrıya yol açtığı vurgulanmıştır (27). Kortikal yayılan depresyonun başlaması için, serebral korteksteki eksitabilitede değişiklik olması gerekmektedir. Glial hücreler de migrende kortikal eksitabilite değişiminde anahtar rol oynarlar (28).

Migren patofizyolojisinde beyinsapı mekanizmalarının da katkısı bulunmaktadır. Bulantı, baş dönmesi ve diğer otonom semptomlar bu yapılardaki değişik sinyallerden kaynaklanmaktadır. Migren atakları sırasında dorsal pons veya periakvaduktal gri maddenin (PAG) aktivasyonuna bağlı olarak, beyinsapı disfonksiyonunun migren ağrısında jeneratör olarak rol oynadığı düşünülmektedir (29). PAG'ın, talamus, hipotalamus ve otonomik sinir sisteminden gelen bağlantılarda nosisepsif yollarda büyük rolü vardır. Kronik migrenlilerin pozitron emisyon tomografisi (PET) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde beyinsapı metabolizması ve fonksiyonunun değiştiği gösterilmiştir (30). PET ile yapılan başka bir çalışmada ise migrenli hastalarda, PAG'ın hiperaktif olduğu tespit edilmiştir (31).

Trigeminal yolak ya da trigeminovasküler sistemin de baş ağrısında önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) denen serebral otoregülasyonda önemli rolü olan bir nöropeptidin migren atağı sırasında arttığı ve bu sistemin aktivasyonunda rol oynadığının gösterilmesi son yıllardaki önemli gelişmelerdendir ve yeni tedavi stratejilerine yön vermiştir (4). Trigeminal sinir aktivasyonu ile beraber nöronal hücrelerden salınan CGRP satellit glial hücreleri uyarır ve nitrik oksit ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin de salınımı ile birlikte migrenli hastalardaki periferel sensitizasyona katkı sağlayan inflamatuvar süreç başlatılmış olur. CGRP ve nitrik oksit (NO) migren patofizyolojisinde anahtar iki mediatör olarak adlandırılmıştır (32,33). Son yapılan çalışmalarda; ratlara verilen nitrovasodilatör tedavi sonrası artan CGRP ve nöronal NO sentaz düzeyleri ile beraber artmış spinal trigeminal aktivitenin, migren ağrısının oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir (32,34). Bu sebeple ratlarda; spinal trigeminal nükleustaki hücre içi NO reseptörlerinin aktivasyonu ile uyarılan nöronal aktivitenin CGRP reseptör inhibisyonu ile bloke edildiği gösterilmiş ve bu sonuçla birlikte ele alındığı zaman CGRP reseptör antagonistlerinin baş ağrısını önlemede oldukça efektif olduğu düşünülmektedir (33).

2.3.1.3. Migren Tedavisi

Tedavide esas amaç, tanı konulduktan sonra hastalara migren ile yaşamayı ve ataklardan korunmayı öğretmektir. Ağrının çok şiddetli olmasına karşın hastalara, migrenin hayatı tehdit eden bir beyin hastalığı olmadığı ve tedavisinin düzenlenerek hekimle işbirliği içinde yapılması gerektiği anlatılmalıdır.

Koruyucu tedavide hastanın değiştirebileceği şeyler olan tetikleyici faktörlerin hasta tarafından bilinmesi ve bunlardan uzaklaşması sağlanmalıdır, yaşam şartlarının düzenlenmesi konusunda yapılacak bilgilendirme de büyük önem taşımaktadır. Atak tedavisinde olguların bir kısmında aspirin, asetaminofen, naproksen, etodolak veya ibuprofen gibi ağız yolu ile alınan basit ve nonsteroidal analjezikler veya kafein ile kombine edilmiş analjezikler etkilidir. Karanlık ve sakin bir odada dinlenmek de ağrının giderilmesini kolaylaştırır. Eğer uyunabilirse genellikle hasta ağrıdan kurtulmuş olarak uyanır. Ayda 5'i geçen atak sayısı olan olgularda analjezik kullanım sınırları belirlenmeli ve hasta ilaç aşırı kullanımına sekonder gelişebilecek baş ağrısı konusunda uyarılmalıdır.

Migren statusu 72 saatten uzun süren ataklar veya 4 saatten kısa süren ağrısız dönemlerin dışında devam eden ataklar veya standart atak tedavisine cevapsız uzamış migren şeklinde tanımlanabilir. Hastanın hızla kortikosteroidler (İV), antiepileptik (İV), magnezyum (1 gr İV), ketodolak veya gereğinde opioidler gibi seçeneklerle tedavisi sağlanmalıdır.

Atak tedavisinde ilaçların baş ağrısı başlangıcında mümkün olduğunca erken alınması önerilmektedir. Migren tedavisinin hastanın yaşam kalitesini yükseltmeye yönelik olduğu unutulmamalı ve tedavi her hastanın durumuna ve özel gereksinimlerine göre yönlendirilmelidir.

Migren akut tedavi algoritması(15)

Hafif atak tedavisinde;

APAP/ASA/ Kafein ASA

Nazal lidokain

Asetaminofen, isometheptene ve dikloralfenazon kombinasyonu (Midrin)

NSAID grubu ilaçlar

5 HT agonistler (triptanlar)

- Almotriptan
- Eletriptan
- Frovatriptan
- Naratriptan
- Rizatriptan
- Sumatriptan
- Sumatriptan/Naproxen
- Zolmitriptan

Destek tedavi olarak karanlık, sessiz bir odada dinlenme, intravenöz hidrasyon, antiemetikler önerilir.

Triptanlar 5HT_{1B} ve 1D reseptör agonistidir (sumatriptan, eletriptan, rizatriptan, frovatriptan gibi). Bulantının yoğun olduğu hastalarda kas içi ve damardan enjeksiyonlar dışında hastanın uygulayabileceği deri altı enjeksiyon şeklinde ve nazal sprey şeklinde de triptan grubu ilaçlar da bulunmaktadır. Atak tedavisinde opioidlerin ve kortikosteroidlerin ise yeri yoktur. Anti-emetikler ise yararlı kabul edilmektedir, NSAİden 20 dakika önce verilen anti-emetik hem bulantıyı giderir, hem de mideden emilimi artırır, ayrıca hafif ağrı giderici etkileri de olduğu ileri sürülmektedir. Metoklopramid (10-20 mg oral veya İV, İM) ve domperidon (20-30 mg) kullanılabilir, diskinezi riski açısından dikkatli olunmalıdır. Ataklarda destek tedavi olarak; karanlık, sessiz bir odada dinlenme, intravenöz hidrasyon, antiemetikler (hidroksizin, metoklopramide, proklorperazin, prometazin, kafein) önerilir.

Orta atak tedavisi: Dihidroergotamin, Ergotamin tartarat, Nazal lidokain, Asetaminofen, izomethepten ve destek tedavi olarak karanlık ve sessiz bir odada dinlenme, iv hidrasyon ve antiemetik tedavi verilmesi önerilir.

Ciddi atak tedavisi: Proklorperazin, Klorpromazin, Dihidroergotamin, Ketorolak i.m., iv magnezyum sülfat, 5 HT agonistler (triptanlar), iv valproat sodyum ve destek tedavi

Profilaktik tedavi: Ayda 3 veya daha fazla sıklıkta uygulanması gereken, semptomatik tedaviye yanıtız ciddi migren atakları varsa veya atak az sıklıkta olmasına rağmen hastanın yaşam kalitesini düşürüyorsa ve hastanın profilaktik tedavi isteği de var ise profilaktik tedavi verilmesi gerekmektedir. Profilaktik tedavide önerilen ilaçlar

ise; beta-blokörler, trisiklik antidepresanlar, kalsiyum kanal blokerleri ve antiepileptik ilaçlardan divalpoleks sodyum, topiramet ve gabapentindir.

2.3.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı

Primer başağrıları içinde en sık karşılaşılan tip gerilim tipi başağrılarıdır (GTBA). Türkiye’de yıllık prevalansı yaklaşık %32 dir. Gerilim tipi başağrısı; migrenden daha sık görülmektedir ancak migrenle kıyaslandığında daha hafif başağrılarına neden olurlar bu nedenle hekime başvuru bu hastalarda daha geri plandadır.

Gerilim tipi başağrıları (GTBA) 30 dakikadan 7 güne kadar sürebilen, ağrıların devamlı hal almasıyla da kronikleşebilen bir baş ağrısı tipidir. Ağrı çoğunlukla iki taraflıdır ancak yerleşimi her hastada ve her atakta değişebilir. Tek taraflı başağrısı, hastaların %10- 20’sinde görülebilir. Ağrı künt, acır veya zonklar tarzda olmayan, baskılayıcı ve sıkıştırıcı özellikte olup hafif ve orta şiddettedir. Rasmussen ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada ağrının %78 oranında zonklayıcı olmadığı gözlenmişse de, başağrısının şiddeti arttıkça zonklayıcı karaktere dönebildiği de gösterilmiştir (35).

GTBA fiziksel aktivitelerden etkilenmez. İştahsızlık eşlik edebilir ancak migrendeki gibi bulantı ve kusma semptomları görülmez. Fotofobi veya fonofobiden biri gerilim tipi başağrısına da eşlik edebilir. Sıklıkla 20 yaş civarında başlar, her yaşta görülebilir. Kadınlarda biraz daha sık görülmekle birlikte aradaki fark migrende olduğu kadar çarpıcı değildir. Kaslarda gerginlik %80 olguda mevcuttur ve hastalar sıklıkla dikkat eksikliğinden yakınır. Depresif ruh durumu, anksiyete bozukluğu, somatoform bozukluklar ve diğer yakınmalar eşlik edebilir. Bazı hastalarda fibromiyalji ve miyofasyal ağrı sendromu birlikteliği de vardır.

GTBA, epizodik ve kronik olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Ataklar şeklinde gelebildiği gibi, 3 aydan daha uzun süredir günlük veya gün aşırı başağrısının olduğu kronikleşmiş halde de görülebilir. Bu kronik form doktora daha sık başvuru nedenidir. Baş ağrısının lokalizasyonu değişkendir ve semptomları aynıdır (4).

Seyrek epizodlu gerilim tipi başağrısı; yaklaşık olarak ayda 1 günden daha seyrek (yılda 12 günden az) görülür. 30 dakikalık olabildiği gibi günlerce de sürebilen seyrek başağrısı epizodlarıdır. Ağrı, tipik olarak iki taraflı, baskılayıcı veya sıkıştırıcı karakterde ve hafif - orta şiddettedir ve rutin fiziksel aktivite ile kötüleşmez. Mide

bulantısına rastlanmaz; fotofobi ya da fonofobi görülebilir. Sık epizodlu gerilim tipi baş ağrısı ise en az 3 ay boyunca ayda bir gün veya daha çok, fakat 15 günden daha az görülen ve (yılda 12 gün veya daha fazla ve 180 günden az) bir durumdur, diğer özellikleri aynıdır. Kronik gerilim tipi baş ağrısı ise günlük olarak veya çok sık görülen epizodik gerilim tipi baş ağrısından gelişen bir durumdur. Ortalama üç ay boyunca 15 gün veya daha fazla gün görülen baş ağrısı (yılda 180 veya daha fazla gün) diğer özellikler açısından benzerdir. Başka bir hastalıkla ilişkili olmadığının gösterilmesi önem taşır.

GTBA hastalarındaki uyku sorunu migrenlilere oranla daha fazladır. Emosyonel stres, gerilim, yorgunluk, uykusuzluk, öğün atlama ve adet görme de GTBA'yı migrende olduğu gibi tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir (36). Birçok insanda migren atakları ve GTBA farklı zamanlarda ortaya çıkabilir. Migrenlilerin %62'si aynı zamanda GTBA'dan; GTBA'lı hastaların %25'i de aynı zamanda migrenden yakınabilmektedir (37).

Gerilim tipi baş ağrısı uluslararası sınıflaması (15)

A. B-D ölçütlerine tam uyan en az 10 atağın olması.

Ağrının sıklığı (gün/ay sayısı):

<1 gün ise "epizodik nadir";

1-14 gün ise "epizodik sık";

15 ve daha fazla ise "kronik" olarak değerlendirilir.

B. Baş ağrısının 30 dk ile 7 gün arasında olması

C. Aşağıdaki ağrı özelliklerinden en az ikisinin olması:

1. Bilateral yerleşim

2. Basıcı / sıkıştırıcı (pulsatil olmayan) vasıfta olması

3. Hafif veya orta şiddette (aktiviteyi kısıtlayabilir ama önlemez)

4. Fiziksel aktivite sırasında artmamalı

D. Aşağıdakilerden her ikisi de bulunmalı:

1. Bulantı veya kusma olmamalı

2. Fotofobi ve fonofobi yoktur veya birinin olması ama birlikte olmaması

E. Diğer ICHD-3 kriterleri ile karşılanamaması

2.3.2.1. Gerilim Tipi Baş Ağrısı Patofizyolojisi

Gerilim tipi baş ağrısında; ağrının periferel mekanizmalardan mı yoksa merkezi sinir sisteminden mi kaynaklandığı halen tartışma konusudur. GTBA patofizyolojisinin temelinde miyofasiyal mekanizma yatar ve perikranial miyofasiyal yapılardaki hassasiyet en karakteristik bulgudur (38). Gerilim tipi başağrılı hastalarda perikranial kaslardaki hassasiyet fiziksel ve/veya psikolojik stresle ortaya çıkmakta ve bu hassasiyet sonucunda nosisepsiyon artışı ile atağın tetiklendiği düşünülmektedir. Emosyonel stres de endojen antinosiseptif sistemi baskılayabilir ve ağrı ortaya çıkabilir. Nosiseptif nöronların uzun süre uyarılması ve antinosiseptif sistemin aktivitesinin azalması ile GTBA kronik bir hal alabilir.

Miyofasiyal tetik noktalar ağrı mediatörlerinin salınmasını sağlar, bu durum da periferel duyuşal afferentlerde eksitasyon ve sensitizasyona yol açabilir ve santral duyarlaşmaya neden olabilir. Aktif miyofasiyal tetik noktaların bradikinin, CGRP, substance P, TNF- α gibi mediatörlerin salınımını tetikleyerek patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir (39).

2.3.2.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Tedavisi

Tedavisi migrene benzer prensipler içermektedir ve daha az seçenektir. Atak tedavisinde genellikle parasetamol gibi basit analjezikler veya NSAİ ilaçlar yeterli olmaktadır. Tedavide hasta temelli bir yaklaşım uygundur. Analjezikler, basit ve çabuk iyileşme sağlarlar. Akut tedavi ilaçlarını ayda dokuz günden fazla kullanmak kronik günlük baş ağrısı riskini artırmaktadır ve bu nedenle ilaç aşırı kullanımına dikkat edilmelidir. İlaç tedavisinin yanında stres yönetiminin sağlanması ve/veya fizyoterapi de yardımcı tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır.

Eğer GTBA atakları haftada iki günden sık oluyorsa ve atak süresi 4 saatten uzunsa ve hastanın günlük yaşamını kısıtlıyorsa veya atak tedavisinin aşırı kullanımına neden oluyorsa, atakta kullanılan ilaçlara duyarlılık veya kontrendikasyon varsa, profilaktik tedaviye geçilmesi düşünülmelidir (38). Kronik GTBA profilaksi tedavisinde kullanılan antidepresif ilaçlar genellikle serotonin ve noradrenalin metabolizması üzerinden etkili olmaktadır. Sık kullanılan trisiklik antidepresanların serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu mekanizması ile etkinliği gösterilmiştir (40).

2.4. ST-2

ST-2 reseptörü Toll like/interlökin-1 reseptör süperaillesinin bir üyesidir. Hematopoetik organlarda T helper 2 ve mast hücrelerinden eksprese edilir ve iki izoformda bulunur. Çözünabilir (soluble sST2 şeklinde) ve transmembran form olan ST2 ligand form şeklinde bulunur (41). Yapılan birçok çalışma göstermiştir ki ST2 miyokardiyal fibroziste etkin rol oynamaktadır. ST-2; IL33 için bir reseptör görevi görür, IL33 ise hücre hasarına cevaben salınır ve IL33/ST-2 sistemi kardiyak hipertrofi ve fibrozisi önlemek için aktive edilen fibroblast-kardiyomiyosit parakrin sisteme benzer etkiyle miyokardı korur.

ST-2 ayrıca inflamatuvar ve immün süreçlerde rol oynar. Özellikle de mast hücrelerinin ve tip2 CD4 T helper hücrelerinin regülasyonunda etkindir ve T helper 2 ilişkili sitokin üretiminde de rol oynamaktadır. Bu nedenle IL33/ST-2 sistemi Thelper 2 yanıtının baskın olduğu astım, pulmoner fibrozis, romatoid artrit, kollajen doku hastalıkları, sepsis ve malignite gibi hastalıklarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (42).

2.5. İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN

Albumin kanda bol miktarda plasma proteinlerinin yaklaşık %60 kadarını oluşturan ve vücutkaraciğerden sentezlenen farklı işlevleri olan bir proteindir. Serum albumin konsantrasyon düzeyleri normal bir insanda yaklaşık 3.5-5.3 g/dl dir. Albumin 6,5 kDa ağırlığındadır ve 585 aminoasit kalıntısından oluşmaktadır (43). Albumin kanda ilaçlar, bilirubin, hormon, yağ asitleri, katyonlar (Ca^{+2} , Na^{+2} ve K^{+}) ve diğer ligandları reversibl veya kovalent olarak bağlar (44). Albumin aynı zamanda dolaşımda toksik maddeler için taşıyıcı bir ajandır. Albumin molekülünün amino ucu (N terminal); cobalt (Co^{+2}), nikel (Ni^{+2}), bakır (Cu^{+2}) gibi geçişli metal iyonlarının primer bağlanma yeridir (45). Serbest radikal hasarı, membran harabiyeti, asidoz ve hipoksi gibi durumlarda albuminin N terminal ucunun metali bağlama kapasitesi azalır (46). Albuminin bu modifiye şekline ise iskemik modifiye albumin (İMA) denir.

İskemik modifiye albumin (İMA) ilk olarak David Barr ve arkadaşları tarafından 1990 yılında hipoksik kalp dokusu üzerinde yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur. Bu çalışmada dolaşımdaki albumin seviyesinin değiştiği gösterilmiştir (47). Serum albumin

seviyesindeki değişim miyokard iskemisi nedeni ile albumininin N-terminal bölgesinin kobalta bağlanmasında azalma olması ile açıklanmaktadır.

Yapılan çalışmalar sonucunda İMA, FDA (Food and Drug Administration) tarafından miyokardiyal iskeminin bir biyobelirteci olarak kabul edilmiştir (48).

Ancak İMA sadece akut koroner sendrom için özgül değildir. Akut serebrovasküler hastalıklarda, ileri kanser evrelerinde, son dönem karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, travmalarda, enfeksiyonlarda, iskemik kas hastalıklarında ve gebelik gibi durumlarda yükseldiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (49,50).

2.6. MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-3

Matris metalloproteinazlar (MMP'ler) hücre dışı matriks bileşenleri, sitokinler, reseptörler ve hücre hareketlilik faktörleri de dahil olmak üzere çok çeşitli substratlar içeren çinkoya bağımlı proteazlardan oluşan çok üyeli bir aileyi temsil eder(51). MMP'ler, hücre dışı matriks bileşenlerini yıkıma uğratan Zn^{++} ve Ca^{++} bağımlı endopeptidaz ailesidir. Bunlar, ekstraselüler matriksin yeniden modellenmesi ve hücre-hücre ve hücre-matris etkileşimlerinin modifiye edilmesinde rol oynayan ana proteolitik enzim grubu olarak kabul edilmektedir (52). MMPler, kas gelişimi ve sinirler gibi organ gelişiminin düzenlenmesinde, erişkinlikte normal fizyolojinin devam etmesinde ve sinir sisteminde yaralanmadan sonra onarıma katılmada önemli bir rol oynamaktadır.

MMP aktivitesi matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) tarafından denetlenir. TIMPler ve MMPlar arasındaki denge; solid organlardaki ekstraselüler matriksin döngüsünü düzenlemektedir ancak bu denge ortadan kalktığında artrit, kanser, ateroskleroz, ülser, fibrozis ve anevrizma gibi hastalıklara yakalanma olasılığında artış görülmektedir (53).

Bugüne kadar 24 farklı MMP tanımlanmıştır ve bunların 23 tanesi insanda bulunmaktadır (54). Sınıflandırmaya bakıldığında MMP'ler altı kümeye ayrılırlar: 1.Kollajenazlar,2.Jelatinazlar, 3.Stromelizinler, 4.Matrilizinler, 5.Membran tipi MMP'ler, 6.Diğer MMP'ler

Matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3) enzimi ise stromelizin grubunda yer alır ve bu enzimin diğer ismi stromelizin-1'dir. Fibroblastlardan üretilen Stromelizin-1 (MMP-3) çok sayıda substratı parçalar. Bu substratlardan en çok proteoglikanlar, tip IV

kollajen, laminin ve fibronektin MMP-3 tarafından parçalanmaktadır, ayrıca tip III ve IX kollajeni de telopeptidaz aktivitesine benzer şekilde kesebilir. Hücresel fibrinolizde de önemli işlevi olduğu düşünülmektedir.

Multiple sklerozlu hastalarda yapılan bir çalışmada MMP-3 serum düzeyleri relaps döneminde remisyon döneminden daha yüksek bulunmuş, hastalığın aktivasyonunda rol oynayabileceği düşünülmüştür ve aynı çalışmada MMP-3 ün kan beyin bariyerinde yıkıma yolaçtığı gösterilmiştir (55).

Yine MMP-3 ile yapılan başka bir çalışmada akut stroke geçiren hastalardan alınan kanlarda serum MMP-3 düzeylerinde yükseklik yoktu ancak ortalama MMP-3 konsantrasyonu kontrol grubuna ve hastaların kontrol kanlarına göre daha düşüktü ve bu çalışma sonrasında MMP-3 ün akut serebral iskeminin patofizyolojisinde rol oynayabileceği ve erken evre beyin hasarının bir göstergesi olabileceği sonucuna varılmıştır(56). Bunun sebebi olarak da akut stroke sonrası doku hasarı gelişmesi sürecinde MMP-3 enziminin artmış aktivasyonu ve yoğun tüketimi gösterildi.

Bir başka çalışmada ise Alzheimer hastalığı olan hastalarda artmış MMP-3 düzeyleri olduğu ve MMPların nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (57).

Migren hastalarında yapılan bir çalışmada ise aurasız migren hastalarında atak dönemlerinde MMP-3 düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiş ve azalmış MMP-3 düzeylerinin ekstraselüler matriks yıkımı ve artmış kan beyin bariyeri geçirgenliğinin bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür (58).

2.7. KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI

Ateroskleroz ve beraberinde getirdiği hastalıklar halen tüm dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir (59). Vücuttaki tüm büyük ve orta genişlikteki arterleri tutabilen kronik, diffüz ve sistemik bir hastalık olan aterosklerotik hastalığın genellikle ileri döneminde klinik bulgular ortaya çıkmaktadır ve yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır.

Endotel disfonksiyonunu takiben damarın intima tabakasında lipoprotein partikülleri ve lökositler toplanmaya başlar ve oluşan köpüksü makrofaj hücrelerinin birikimi sonucunda ilk olarak yağlı çizgilenmeler oluşur ve bu sürece aterosklerozis

denir. Damar duvarındaki intima media tabakasındaki düz kas hücreleri de proliferasyon olarak aterom plaklarını oluşturur. Aterosklerotik değişiklikler ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilebilir (60).

Aterosklerotik hastalığın erken dönemindeki en önemli bulgu arter duvarındaki intima-media kalınlığının artmasıdır (61). Bu durum hem koroner hem de periferik arterlerde gözlemlenebilir. B-mod ultrasonografi; manyetik rezonans görüntüleme ile kıyaslandığında çok daha ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olup arter duvarındaki patolojiler hakkında bize kolaylıkla bilgi vermektedir (62).

Son yıllarda karotis arter intima-media kalınlığı ile ilgili yapılan çalışmalarda; karotis intima media kalınlığının subklinik aterosklerozun bir göstergesi olduğu, miyokardiyal enfarktüs, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıkları ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (63,64). Yine ülkemizde tamamen sağlıklı bireylerin yer aldığı bir çalışmada yaşa bağlı olarak karotis intima-media kalınlığının artış gösterdiği ve erişkin bireylerin erken dönem ateroskleroz yükünün karotis intima media kalınlığı ölçülerek öngörülebileceği sonucuna varılmıştır (65). Artmış intima-media kalınlığı erken ateroskleroz ile beraber düz kas hücre hiperplazisi ve hipertrofiye sekonder kalınlaşmış media tabakasını ve aterosklerotik olmayan kompensatuvar genişlemeyi de yansıtmaktadır (60,66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu; Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr Rıdvan Ege Hastanesi acil servisine ve nöroloji polikliniğine Şubat-Eylül 2017 tarihleri arasında baş ağrısı sebebi ile başvuran 18-65 yaş arasındaki hastalar arasından seçilerek oluşturuldu. Baş ağrısı sebebi ile başvuran hastaların hepsi nörolojik ve diğer sistemik muayenelerinin ardından Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin (International Headache Society) en son beta sürümü olan uluslararası baş ağrısı sınıflandırmasına göre değerlendirildi ve sekonder baş ağrıları ekarte edilerek migren atak, gerilim tipi baş ağrısı ve remisyon dönem migren alt grupları oluşturuldu. Özgeçmişinde malignite öyküsü olan, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, aktif enfeksiyon, hematolojik hastalık, gebelik, pulmoner emboli, sigara/alkol bağımlılığı, otoimmün hastalık bulunan hastalar bu çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm katılımcılardan imzalı gönüllü onam formları alındı ve tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildi. Katılımcılar hakkında demografik bilgilerin, özgeçmiş, ailede migren öyküsü, baş ağrısının tipi ve karakteri, migren atak süre ve sayısı, migren hastalık süresi, VAS (Vizüel analog skala) skoru, MİDAS (Migren Dizabilite Değerlendirme Ölçeği) skoru ve hastalardan alınan rutin alınan kan tetkiklerinin sonuçlarının ve karotis intima-media kalınlığının ölçüm değerlerinin kaydedildiği anketler düzenlenerek her bir hasta ve kontrol grubu için bu bilgiler anketlere kaydedildi.

Çalışmaya kontrol grubu ile birlikte toplam 141 katılımcı dahil edildi. Hastalardan alınan rutin kan örneklerinden serum ayrılarak santrifüj edildi ve serum İMA, serum ST-2 ve serum MMP-3 konsantrasyonları daha sonra ölçülmek üzere biyokimya laboratuvarında -80 derecede saklandı. Katılımcıların kan tetkikleri alındıktan sonra radyoloji uzmanı tarafından katılımcıların hangi gruptan olduğu bilgisi olmadan ultrason eşliğinde her iki karotid arterden intima-media kalınlıkları ölçülerek kayıt altına alındı.

Çalışmaya dahil edilen ataksız dönemdeki migren tanılı toplam 28 hastadan 2 hasta ultrason çektirmeyi reddetti ve 6 hastanın kan örneği hemolize oldu. Bu nedenle remisyon migren grubundan 8 hasta çalışma dışı bırakıldı. Gerilim tipi baş ağrılı toplam

36 hasta başvurusu oldu ancak bu gruptan da 8 hasta ultrasonu reddettiğinden ve 8 hastanın da kan örneği hemolize olduğundan toplam 16 gerilim tipi başağrılı hasta çalışma dışı bırakıldı ve 20 gerilim tipi başağrısı tanısı konulan hasta çalışmaya dahil edildi. Son olarak çalışmaya dahil edilen 56 migren ataklı hastadan 23'ü ultrasonu reddetti ve 10 tanesinin kan örneği hemolize oldu ve toplam 23 migren ataklı hasta çalışma grubuna dahil edildi. Kontrol grubu ise çalışma grubundaki hastalara uygun olarak toplam 21 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Toplamda çalışmaya 84 katılımcı dahil edildi.

Bu tez çalışması Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi 'İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınarak yapıldı.

Tablo 1. Katılımcıların gruplar arası dağılımı

	Sayı	yüzde
GTBA	20	%23,8
Migren remisyon	20	%23,8
Migren atak	23	%27,4
Kontrol	21	%25,0
toplam	n=84	%100

Çalışma gruplarından gerilim tipi baş ağrısı(GTBA) grubunda 9 erkek (%45) ve 11 kadın (%55), migren remisyon dönemi grubunda 4 erkek (%20) ve 16 kadın (%80), migren atak grubunda 6 erkek (%26,08) ve 17 kadın (%73,91) bulunmakta idi. Kontrol grubundaki gönüllü katılımcıların ise 11 erkek (%53) ve 10 kadın (%47) idi.

Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı

	GTBA	Migren atak(%)	Migren remisyon(%)	Kontrol (%)
Erkek	9(%45)	7(%30,4)	4(%20)	11(%53)
Kadın	11(%55)	16(%69,6)	16(%80)	10(%47)
toplam	n=20(%100)	n=23(%100)	n=20(%100)	n=21(%100)

Çalışmaya dahil edilen katılımcılar arasında migren tanısı almış olan; migren atak nedeni ile başvuran ve remisyon dönem migren hastası olan katılımcıların toplam sayısı 43 idi. Toplam 84 katılımcıdan 41'inin ise migreni yoktu. Bu 41 katılımcının 20'si gerilim tipi atak grubu ve 21'i ise kontrol grubundan oluşmaktadır. Migren

tanısına sahip olanlar tüm çalışma grubunun %51,2'sini migren tanısı olmayanlar ise %48,8'ini oluşturmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Migren hastalığının katılımcılar içindeki dağılımı

	katılımcı sayısı	yüzelik dilim
Migren var	43	%51,2
Migren yok	41	%48,8
toplam	84	%100

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu dahil tüm katılımcılara aile öyküsünde migren varlığı soruldu. Soygeçmişinde migren tanısı olanların sayısı 62 (%73,8) ve soygeçmişinde migren tanısı olmayanların sayısı 22 (%26,2) idi.

Tablo 4. Katılımcıların aile öyküsünde migren varlığı

Migren aile öyküsü	Katılımcı sayısı	Yüzelik dilim
var	62	%73,8
yok	22	%26,2
toplam	84	%100

Aile öyküsünde migren varlığı açısından alt gruplara bakıldığında remisyon dönemi migren hastası toplam 20 hastadan 8'inde soygeçmişinde migren yok iken 12'sinde aile öyküsü pozitif idi. Migren atak alt grubunda ise 23 hastadan 15'inde migren aile öyküsü yok iken 8inde pozitif aile öyküsü mevcuttu. Kontrol grubunda 21 hastadan sadece 2'sinde soygeçmişlerinde migren tanısı vardı. Gerilim tipi başağrılı hastaların hiçbirinde aile öykülerinde migren tanısı bulunmamakta idi.

Tablo 5. Gruplara göre migren aile öyküsünün karşılaştırılması

Aile öyküsü	Migren atak	Remisyon migren	GTBA	Kontrol grubu
var	8(%34,7)	12(%60)	0	2(%9,52)
yok	15(%65,21)	8(%40)	20(%100)	19(%90,48)
toplam	23(%100)	20(%100)	20(%100)	21(%100)

Çalışma grubundaki migren atak ve remisyon dönemi migren alt gruplarına ait hastalara atak sıklıkları soruldu ve ayda geçirdiği atak sayısı kaydedildi. Hastalardaki atak sıklığı ayda 3'ten az veya çok olmalarına göre kaydedildi. Migren tanılı toplam 43

hastadan 32'si (%74,4) ayda 3'ten fazla atak geçirmekte, 11 hasta (%25,6) ise ayda 3'ten az atak geçirmekte idi (Tablo 6).

Tablo 6. Migrenli hastalardaki atak sıklığı dağılımı

Atak sayısı	Migren remisyon	Migren atak	toplam
3/ay < atak	5 (%25)	6 (% 26,08)	11 (%25,6)
3/ay >atak	15(%75)	17 (%73,92)	32(%74,4)
toplam	n=20 (%100)	n=23 (%100)	n=43

Migren tanılı 43 katılımcının 22'sinde (%51,2) auralı migren, 21'inde (48,8) aurasız migren bulunmaktaydı (Tablo 7). Migren atak ve remisyon dönem alt çalışma gruplarındaki dağılıma bakılacak olursa; migren atak grubunda 13 hasta (%56,52) auralı, 10 hasta (%43,48) aurasız migren tanısına sahipti. Remisyon dönem migren grubunda ise 9 hastanın (%45) migren tipi auralı,11 hastanın (%55) migren tipi ise aurasız idi.

Tablo 7. Migren tipine göre dağılım

Migren tipi	Hasta sayısı	Yüzdelerik dilim
Auralı	22	%51,2
Aurasız	21	%48,8
toplam	43	%100

Tablo 8 . Alt gruplarda migren tipine göre hasta dağılımı

Migren tipi	Migren atak	Migren remisyon
auralı	13 (%56,2)	9 (%45)
aurasız	10 (%43,48)	11(%55)
toplam	23 (%100)	20(%100)

Remisyon dönem migren alt grubunda 1 hasta hemiplejik migren 4 hasta ise menstrüel migren hastası idi. Migren atak alt grubunda ise 1 hasta menstrüel migren tanılı idi.

Gerilim tipi başağrısı grubundaki hastaların yaşları 20-61 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması $33,40 \pm 11,6$ yıl idi. Migren remisyon grubundaki yaş oranı 19-59 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $33 \pm 11,13$ yıld. Migren atak grubunda ise yaşlar 19-57 arasındaydı ve yaş ortalaması $36,22 \pm 9,82$ idi. Kontrol

grubundaki katılımcıların yaşları ise 21-57 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması $31,95 \pm 9,34$ yıl idi. Çalışmadaki baş ağrısı ile başvuran hastaların yaş ortalaması ise $34,09$ yıl idi.

Tablo 9 . Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları

	GTBA (n:20)	Migren remisyon (n:20)	Migren atak (n:23)	Kontrol (n:21)
Ortalama (yıl)	33,40	33	36,22	31,95
Ortanca	29	29,50	37	30
Standart sapma	11,60	11,13	9,82	9,34
Minimum-maksimum	20-61	19-59	19-57	21-57

Vücut kitle indeksleri açısından katılımcıları incelendiğinde gerilim tipi baş ağrısı grubundaki hastaların vücut kitle indeksi ortalaması $26,85 \text{ kg/m}^2$ idi. Migren remisyon grubunda ise VKİ ortalaması $23,94 \text{ kg/m}^2$ idi. Migren atak grubunda ise ortalama VKİ $26,45 \text{ kg/m}^2$ idi. Son olarak kontrol grubundaki hastaların VKİ ortalaması $22,93 \text{ kg/m}^2$ idi. Baş ağrısı ile başvuran katılımcıların VKİ ortalaması ise $25,66 \text{ kg/m}^2$ idi.

Tablo 10. Çalışma ve kontrol gruplarının vücut kitle indeksi ortalamaları

VKİ (kg/m^2)	GTBA (n:20)	Migren remisyon (n:20)	migren atak (n:23)	Kontrol (n:21)
Ortalama (kg/m^2)	26,85	23,94	26,44	22,93
Ortanca	25,66	22,56	26,17	23,18
Standart sapma	4,94	4,34	4,74	2,70
Minimum- maksimum	19,53-36,73	18,82-34,05	17,57-34,45	18,11-28,37

3.1. İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN ÖLÇÜM METODU:

İMA konsantrasyonları, dithioerthreitol ve kobalttan oluşan ve spektrofotometredeki kolorimetrik yöntemle albumine bağlı olmayan kompleksin ölçülmesiyle analiz edildi. Kullanılacak reaktifler bir gün önceden hazırlandı ve hasta serumlarına önce kobalt klorür çözeltisinden eklendi, hafif çalkalama sonrası oda sıcaklığında bekletildikten sonra dithioerthreitol eklenerek karıştırıldı ve test karışımlarının absorbansları 470 nm 'de HUMAN HUMALYZER 2000 marka

spektrofotometre kullanılarak kolorimetrik yöntemle ölçüldü ve analiz sonuçları absorban birimleri (ABSU) olarak verildi.

3.2. ST-2 ÖLÇÜM METODU:

ST-2 serum konsantrasyonunun ölçümü için ASPECT-PLUS ST-2 testi kullanıldı. Kantitatif tabakalı monoklonal yatay akış immünolojik bir tahlildir. Katılımcıların serumları anti ST-2 antikor kaplı şeritten aktığı numune kuyusuna yüklendi, tahlil tamponu da ikinci kuyuya yüklendi, kaset ardından inkübasyon için ASPECT Reader'a takıldı ve okuyucu tarafından ST-2 kantitatif olarak belirlendi ve kayıt altına alındı. Kantitatif ST-2'nin belirlenmesi her test kasetinin eklendiği RFID etiketinde kodlanan testin her lotu için benzersiz doğrusal kalibrasyon eğrisinden standart doğrusal regresyon analizi ile yapıldı. ST-2 konsantrasyonunu hesaplamak için test hattında ölçülen floresan sinyali kalibrasyon eğrisine göre değerlendirildi ve elde edilen sonuçlar ng/ml olarak kaydedildi.

3.3. MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-3 ÖLÇÜM METODU:

Bu ELİSA kiti Sandwich-ELİSA yöntemini kullanmaktadır. Bu kitle verilen mikro ELİSA plakası, insan MMP-3 enzimine spesifik bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Numuneler mikro ELİSA plaka kuyularına ilave edildi ve spesifik antikor ile birleştirildi. Daha sonra insan MMP-3 enzimine spesifik biyotinlenmiş bir tespit antikor ve Avidin-Horseradish Peroksidaz konjüğü, her mikro plaka haznesine ard arda eklendi ve inkübe edildi. Serbest bileşenler yıkandı. Substrat solüsyonu plakalardaki her hazneye eklendi. yalnızca insan MMP-3, biyotinlenmiş tespit antikor ve Avidin-HRP konjüğü içeren hazneler mavi renkte görüldü. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma solüsyonu eklenerek durduruldu ve renk sarıya döndü. Optik yoğunluk 450 ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Optik yoğunluk değeri insan MMP-3 konsantrasyonu ile orantılıdır. Bu nedenle numunelerin optik dansite değerlerini standart eğriyle kıyaslayarak serum MMP-3 konsantrasyonları hesaplandı.

3.4. KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞININ ÖLÇÜM METODU:

Karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ölçümleri General Electric Logiq 7 ultrasonografi cihazı ile 5- 12 MHz yüzeysel prob kullanılarak yapıldı. Karotis arter görüntülemesi için hasta supin pozisyonda yatırılarak, boyuna karşı tarafa doğru yaklaşık 20° açı verildi. Ölçümler B-Mod inceleme ile damar lümeni ekojenitesi ile media/adventisya ekojenitesi arası olarak tanımlanan mesafeden longitudinal planda elde olundu. KİMK ölçümleri ana karotid arterlerin bulbus öncesi distal 2 cm'lik bölümünde yaklaşık 1 cm uzunluğundaki segmentinde ve yalnızca arka (uzak) duvar değerlendirilerek yapıldı. Her iki karotis arterden üçer kez yapılan ölçümlerin ortalaması hesaplanarak ortalama KİMK elde edildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası analizinde Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi ile normallik analizleri yapıldı. Normal dağılıma uyan verilerin üç ve daha fazla grup arasında arasındaki karşılaştırmaları için Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA), iki grup arasında karşılaştırmaları için T Testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırmaları ise Kruskal Wallis Testi ve Mann Whitney U Testi ile yapıldı. Değişkenler arasında doğrusal ilişkinin varlığı Pearson Korelasyon katsayısı ile test edildi. Kategorik verilerin karşılaştırmasında Ki-Kare Testi kullanıldı. Analizler Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı versiyon 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak ele alındı.

Örnek Büyüklüğünün Hesaplanması

Michalak S. ve arkadaşlarının (67) yaptığı 50 migren hastası ve 25 kontrol grubunun karşılaştırıldığı vaka kontrol çalışması baz alınarak "Power and Sample Size" İstatistik Programında yapılan karşılaştırmaya göre; vaka ve kontrol grupları arasındaki TK değerleri farkının 43 ve standart sapma değerinin ise 40 olduğu, alfa hatanın (α değeri) 0,05, 1-beta hata (power) değerinin ise 0,80 olduğu varsayılarak yokluk

hipotezinin test edilmesi için çalışma için grup başına 15 kişinin yeterli olacağı saptandı. Çalışmayı terk edenlerin oranının %10 olabileceği tahmin edilerek, çalışmaya grup başına en az 20 kişi dahil edildi



4. BULGULAR

Baş ağrısı ile başvuran migren atak, gerilim tipi baş ağrısı ve remisyon dönem migren hastalarının hepsine baş ağrısının karakteri, lokalizasyonu, lateralizasyonu ve eşlik eden semptomlar soruldu. Elde edilen bulgular hastalarla ilgili olan çalışma anketine kaydedildi. Gerilim tipi baş ağrısı ile başvuran hastalar sıkıştırıcı karakterde baş ağrısı tariflerken migren kliniğine uygun olarak remisyon dönem migren grubundaki tüm hastalarda ve migren atak grubundaki hastaların %82,6'sında zonklayıcı karakterde baş ağrısı mevcuttu. Baş ağrısının lokalizasyonu sorgulandığında ise gerilim tipi baş ağrısı grubunda %72 oranında büyük çoğunluğunda frontal lokalizasyon tariflenmekte idi. Gerilim tipi baş ağrısı grubunun %90'ında bilateral yerleşim gösterirken migren remisyon grubunda %70 oranında sağ ve sol olmak üzere tek taraflı baş ağrısı, migren atak grubunda da yine migren kliniğine uygun olarak toplam %65'inde sağ ve sol tek taraflı baş ağrısı şikayeti vardı.

Eşlik eden semptomlar açısından gruplar incelendiğinde ise gerilim tipi baş ağrısı grubunda %40 oranında bulantı şikayeti vardı, grupta %35'er oranda fotofobi ve fonofobi vardı. Migrenli hastaların (n:43) %88'inde bulantı baş ağrısına eşlik ediyordu. Migren remisyon grubunun hepsinde bulantı ve fotofobi eşlik etmekte idi. Migren atak grubunun da %78'inde bulantı ve fotofobi şikayetleri vardı. Migren tanısı olan hastaların 36'sında yani %83,7'sinde de fonofobi migren kliniğiyle uyumlu olarak eşlik eden bulgular arasındaydı. Parezi bulgusu ise sadece remisyon migren grubuna ait 1 hastada mevcuttu.

Tablo 11. Çalışma grubu belirti ve bulguların dağılımı

BAŞ AĞRISININ KARAKTERİ	GTBA n:20	Migren remisyon n:20	Migren atak n:23
Zonklayıcı	5(%25)	20(%100)	19(%82,6)
Sıkıştırıcı	15(%75)	4(%20)	4(%17,39)
LOKALİZASYONU			
Frontal	16(%72)	6(%30)	11(%47)
Oksipital	2(%8,6)	5(%25)	10(%43,47)
Temporal	2(%8,6)	13(%65)	13(%56,52)
Orbital	2(%8,6)	6(%30)	3(%13,04)
LATERALİZASYONU			
Bilateral	18(%90)	6(%30)	8(%34,78)
Sağ	1(%5)	6(%30)	9(%39,13)
Sol	1(%5)	8(%40)	6(%26,08)
EŞLİK EDEN SEMPTOMLAR			
Bulantı	8(%40)	20(%100)	18(%78,26)
Kusma	0	11(%55)	11(%47,82)
Fotofobi	7(%35)	20(%100)	18(%78,26)
Fonofobi	7(%35)	19(%95)	17(%73,91)
Parezi	0	1(%5)	0

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken, VKİ ve aile öyküsü varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Migren atak ve gerilim tipi baş ağrısı gruplarındaki katılımcıların VKİ ortalamaları Oneway ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi.

Aile öyküsünde migren varlığı durumu gruplar arasında Ki-Kare testi kullanılarak karşılaştırıldığında gerilim tipi baş ağrısı grubuna kıyasla migren remisyon ve migren atak gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Tablo 12. Gruplara ait bazı demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

	GTBA (n=20)	Migren remisyon (n=20)	Migren atak (n=23)	Kontrol (n=21)	<i>p</i>
Yaş (Ort±Ss)	33,40±11,60	33,00±11,13	36,21±9,82	31,95±9,34	0.571 *
Cinsiyet (K/E)	11/9	16/4	16/7	10/11	0.133**
VKİ (kg/m ²) (Ort±Ss)	26,85±4,93*	23,94±4,33	26,44±4,74*	22,93±2,70*	0.009 *
Aile Öyküsü	20/0*	8/12*	15/8*	19/2	<0.001 **

* One Way ANOVA Testi (Bonferroni düzeltmeli)

** Ki-Kare Testi

Migren varlığına göre aile öyküsü durumu incelendiğinde migrenli hastaların %46,51'inde aile öyküsü mevcut iken %53,49'unda soygeçmişlerinde migren yoktu. Toplam katılımcı sayısı içinde migren aile öyküsü pozitifliği ise %26,19 idi. Aile öyküsünde migren olmayan katılımcı yüzdesi ise tüm çalışma grubunun %73,81'ini oluşturmaktaydı. Ki-kare testine göre karşılaştırma yapıldığında migreni olanlarda migren aile öyküsünün varlığı migreni olmayanlarda aile öyküsü varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tablo 13. Migren varlığına göre hastalarda aile öyküsünün karşılaştırılması

	Aile öyküsü var	Aile öyküsü yok
Migren var (n=43)	20(%46,51)	23(%53,49)
Migren yok (n=41)	2(%4,87)	39(%95,12)
Toplam (n=84)	22(%26,19)	62(%73,81)

Migren tipine göre aile öyküsü karşılaştırıldığında ise aurasız migrenli olup ailesinde migren tanısı olanların sayısı 8 olup aile öyküsü pozitifliği olan migren hastalarının içinde %40'lık bir oran oluşturmaktaydı. Aurasız grubun ise %38'ini oluşturuyordu. 21 aurasız migren hastanın 13'ünde ise aile öyküsü yoktu ve aurasız migrenlilerin %61,9 lik kısmını oluşturuyordu ve aile öyküsü olmayanların içinde %56,5 lik bir oranı teşkil ediyordu. Aile öyküsü pozitif olan migrenli hastaların (n:20) 8'i aurasız (%40), 12'si auralı (%60) idi. Bu karşılaştırma Ki-Kare testi uygulanarak incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0,280$) (Tablo 14).

Tablo 14. Migren tipinin aile öyküsü açısından karşılaştırılması

			Migren-tipi		Toplam	p
			Aurasız	Auralı		
Aile öyküsü	Yok	n	13	10	23	0.280*
		Satır yüzdesi	56,5%	43,5%	100,0%	
		Sütun yüzdesi	61,9%	45,5%	53,5%	
	Var	N	8	12	20	
		Satır yüzdesi	40,0%	60,0%	100,0%	
		Sütun yüzdesi	38,1%	54,5%	46,5%	
Toplam	N	21	22	43		
	Satır yüzdesi	48,8%	51,2%	100,0%		
	Sütun yüzdesi	100,0%	100,0%	100,0%		

* Ki-kare Testi

Migren hastalarının atak sıklığı sorgulandığında elde edilen veriler ayda 3'ten fazla veya az olarak kaydedildi. Migren tipine göre karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Migrenli hastalarda migren tipine göre yılda atak sıklığı

		Migren_tipi			Toplam	p
		Aurasız	Auralı			
Ayda görülen atak sayısı	<3	n	16	17	33	0.933
		Satır yüzdesi	48,5%	51,5%	100,0%	
		Sütun yüzdesi	76,2%	77,3%	76,7%	
	3 ve üzeri	n	5	5	10	
		Satır yüzdesi	50,0%	50,0%	100,0%	
		Sütun yüzdesi	23,8%	22,7%	23,3%	
Toplam		n	21	22	43	
		Satır yüzdesi	48,8%	51,2%	100,0%	
		Sütun yüzdesi	100,0%	100,0%	100,0%	

* Ki-kare Testi

Migren tipine göre atak süresi, hastalık süresi, VAS ve MİDAS ölçümleri karşılaştırıldığında auralı ve aurasız grup arasında anlamlı fark yoktu. Ölçümler migren tipine göre Mann Whitney U testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo 16).

Tablo 16. Migren tipine göre hastalık süresi, atak süresi, VAS ve MİDAS ölçümleri karşılaştırması

	Auralı Migren (n=22)	Aurasız Migren (n=21)	p
Migren hastalık süresi (yıl)	9,95±8,70	11,43±11,76	0.922 *
Atak süresi (saat)	19,23±19,67	25,33±26,88	0.615 *
VAS	8,77±1,30	8,60±0,84	0.514 *
MİDAS	16,23±16,92	17,95±18,99	0.836 *

* Mann Whitney U Testi

Aktif baş ağrısı şikayeti olan hastalardan 1'den 10'a kadar baş ağrısının şiddetini derecelendirmeleri istenerek VAS skorları elde edildi. Gerilim tipi baş ağrısı grubunda VAS skor ortalaması 7, ortancası 7, standart sapma 1,37 idi. Migren atak grubunda ise VAS skor ortalaması 8,69, ortanca değeri 9, standart sapma ise 1,10 olarak hesaplandı.

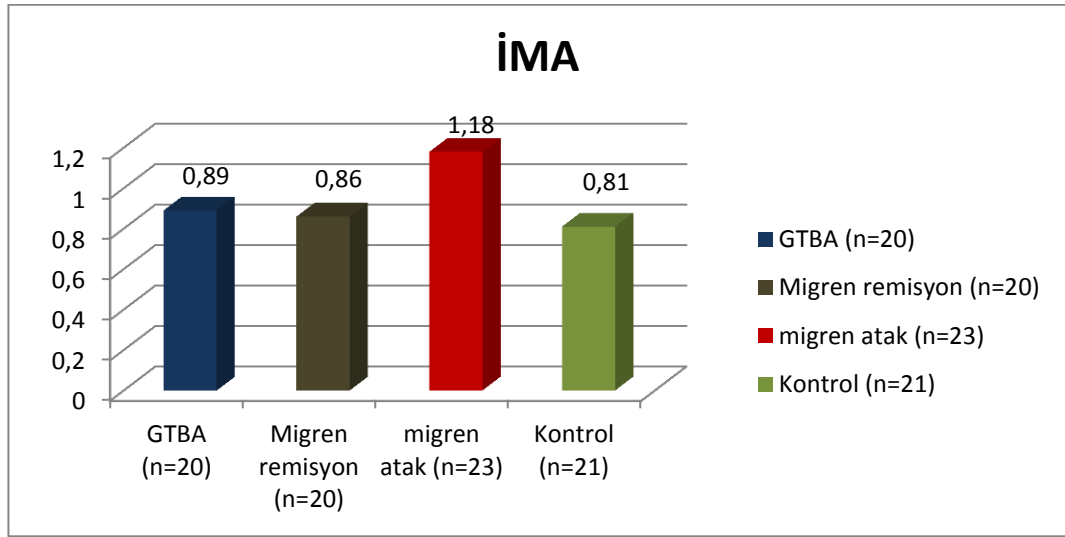
Migren atak grubundaki hastaların VAS skor ortalaması gerilim tipi baş ağrısı olan hastalara göre yüksekti.

Tablo 17. Migren atak ve GTBA gruplarındaki VAS ölçüm değerleri

	Migren atak	Gerilim tipi baş ağrısı
Ortalama	8,696	7,000
Ortanca	9,000	7,000
Standart sapma	1,1051	1,3765
Minimum-maksimum	6-10	4-9

Katılımcılardan alınan kan örneklerinden elde edilen verilere göre ortalama karotis intima-media kalınlıkları (KİMK), serum İMA, ST-2 ve MMP- 3 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Oneway ANOVA testi uygulanarak bakılan karşılaştırmada çalışma ve kontrol grupları arasında sadece İMA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Migren atak grubundaki hastaların serum İMA düzeylerinin ortalaması 1,18, ortancası 1,109 olup standart sapması 0,35 olarak hesaplandı. Migren atak grubundaki minimum serum İMA düzeyi 0,804, maksimum düzeyi ise 2,445 idi. Kontrol grubunda ise ortalama serum İMA düzeyi 0,81, ortancası 0,82 ve standart sapma değeri 0,34 idi. Migren remisyon dönemindeki ortalama İMA düzeyi ise 0,86, ortancası 0,84 ve standart sapması 0,33 idi. Gerilim tipi baş ağrısı grubundaki ortalama İMA düzeyi 0,89, ortancası 0,86 ve standart sapma 0,21 olarak hesaplandı. Migren atak grubundaki serum İMA konsantrasyonları istatistiksel olarak yüksek ölçüldü ($p=0,001$),(Şekil 1).



Şekil 1 :Gruplar arası İMA değerlerinin karşılaştırılması

Katılımcılardan alınan rutin kan tetkiklerinden C-reaktif protein (CRP) düzeyleri de gruplar arasında değerlendirmeye alındığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi. Gerilim tipi baş ağrısı grubunda ortalama CRP düzeyi $2,34 \pm 3,47$, migren remisyon grubunda ortalama $1,13 \pm 2,07$, migren atak grubunda ortalama $3,17 \pm 6,09$, kontrol grubunda ise ortalama $2,02 \pm 2,90$ idi. Serum CRP konsantrasyonlarında gruplar arası karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, $p > 0,05$ idi ($p=0,425$), (Tablo 18).

Sağ ve sol karotis intima-media ölçümleri de ortalama KİMK değerleri ile birlikte gruplar arası karşılaştırmaya dahil edildi. Sağ KİMK ortalaması GTBA'da $0,49 \pm 0,17$, remisyon dönem migrenli hastalarda ortalama $0,43 \pm 0,16$, migren atak grubunda ortalama $0,45 \pm 0,09$, kontrol grubunda $0,49 \pm 0,14$ mm olarak hesaplandı. Sol KİMK ortalama değerleri ise sırası ile GTBA'da $0,44 \pm 0,15$, remisyon dönem migrenlilerde $0,43 \pm 0,17$, migren atak grubunda $0,46 \pm 0,13$ ve kontrol grubunda $0,50 \pm 0,14$ mm idi. Sağ ve sol KİMK ölçümlerinde de gruplar arası istatistiksel anlamda fark görülmedi ($p > 0,05$), (Tablo 18).

Ortalama KİMK değerlerine bakıldığında da anlamlı fark yoktu ($p:0,489$). Ortalama KİMK ortalaması GTBA'da $0,46 \pm 0,14$, remisyon dönem migrende $0,43 \pm 0,15$, migren ataklılarda $0,45 \pm 0,10$ ve kontrol grubunda $0,50 \pm 0,12$ mm olarak hesaplandı.

Tablo 18.Gruplara ait KİMİK, MMP-3, ST-2, İMA ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

	GTBA (n=20) (Ort±Ss)	MR (n=20) (Ort±Ss)	MA (n=23) (Ort±Ss)	Kontrol(n=21) (Ort±Ss)	<i>p</i>
SAĞ KİMİK(mm)	0,49±0,17	0,43±0,16	0,45±0,09	0,49±0,14	0.446 *
SOL KİMİK(mm)	0,44±0,15	0,43±0,17	0,46±0,13	0,50±0,14	0.515 *
ORT.KİMİK (mm)	0,46±0,14	0,43±0,15	0,45±0,10	0,50±0,12	0.489 *
CRP (mg/l)	2,34±3,47	1,13±2,07	3,17±6,09	2,02±2,90	0.425 *
MMP-3(pg/ml)	7,24±3,61	7,34±4,67	6,47±4,62	7,48±3,17	0.846 *
İMA(ABSU)	0,89±0,21 *	0,86±0,33 *	1,18±0,35 *	0,81±0,34 *	0.001 *
ST-2(ng/ml)	12,76±7,15	13,14±6,12	13,77±11,27	14,82±11,79	0.907 *

* One Way ANOVA Testi (Bonferroni düzeltmeli)
GTBA: Gerilim tipi baş ağrısı, MR: Migren remisyona, MA: Migren atak

Migren tipine göre İMA, MMP3, ST-2 ve karotis intima-media kalınlık ölçümleri T-testi kullanılarak karşılaştırıldı ve sonuç olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 19). Auralı migren hastalarındaki ortalama KİMİK ortalaması $0,44\pm0,13$ mm, aurasız migrenlilerde $0,45\pm0,12$ mm olarak hesaplandı ($p: 0.701$). MMP-3 ortalamaları ise auralı migrenlilerde $6,44\pm4,82$ pg/ml iken aurasızlarda da $7,32\pm4,44$ pg/ml idi ($p: 0.537$).

İMA konsantrasyonları ise migren atak ve remisyona dönem grupları arasında migren atak lehine anlamlı yüksek tespit edildi ancak T-testi ile migren tipine göre kıyaslandığında auralı migrende İMA ortalaması $1,02\pm0,44$ ABSU ve aurasız migren grubunda $1,04\pm0,30$ ABSU olarak hesaplandı ve anlamlı fark yoktu ($p: 0.869$). Serum ST-2 seviyelerine bakıldığında da gruplar arasında olduğu gibi migren tipine göre kıyaslandığında da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ($p: 0.746$) (Tablo 19).

Tablo 19.Migren tipine göre İMA, MMP3, ST-2 ve KİMİK ölçümleri karşılaştırması

	Auralı Migren (n=22)	Aurasız Migren (n=21)	<i>p</i>
SAĞ KİMİK(mm)	0,44±0,13	0,44±0,12	0.951 *
SOL KİMİK(mm)	0,43±0,15	0,46±0,15	0.550 *
ORT. KİMİK(mm)	0,44±0,13	0,45±0,12	0.701 *
MMP-3(pg/ml)	6,44±4,82	7,32±4,44	0.537 *
İMA(ABSU)	1,02±0,44	1,04±0,30	0.869 *
ST-2(ng/ml)	13,02±7,47	13,94±10,79	0.746 *

Katılımcılardan rutin kan tetkiki olarak tam kan ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerine bakıldı. CRP seviyeleri migren tipine göre karşılaştırıldığında migrenli hastalardaki ortalama CRP düzeyi $2,34\pm 3,47$ mg/l ve migren tanısı olmayan gruptaki serum CRP seviyesi ortalama $2,22\pm 4,73$ mg/l idi. Kruskal Wallis Testi kullanılarak yapılan değerlendirme sonucunda CRP düzeylerinde migren varlığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p:0.759$),(Tablo20).

Tablo 20. Migren varlığına göre CRP karşılaştırması

	Migren var (n=43)	Migren yok (n=20)	Kontrol (n=21)	<i>p</i>
CRP (Ort±Ss)	$2,34\pm 3,47$	$2,22\pm 4,73$	$2,02\pm 2,90$	0.759 *
* Kruskal Wallis Testi				

Katılımcıları aynı zamanda migren varlığına göre migren tanısı olan ve olmayan şeklinde iki grup şeklinde incelediğimizde MMP-3 düzeyi migren yokluğunda ortalama $7,363\pm 3,55$ iken migren varlığında ortalama $6,877\pm 4,6$ pg/ml idi. ST-2 serum konsantrasyonları bakımından ise migren olmayan grupta ortalama $13,81\pm 9,74$ ve migrenli grupta ise ortalama $13,47\pm 9,14$ ng/ml idi. İMA serum konsantrasyonlarına bakıldığında ise migren olmayan grupta ortalama değer $0,85\pm 0,28$; migren varlığında ise ortalama değer $1,032\pm 0,37$ olarak hesaplandı (Tablo 21).

Migren varlığına göre Mann Whitney testi uygulanarak karşılaştırılan sağ ve sol KİMK, ST-2, MMP-3 ve İMA ölçümlerinden yalnızca serum İMA konsantrasyonlarında migren tanısı olan hasta grubunda migreni olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edildi ($p:0,038$)(Tablo 21).

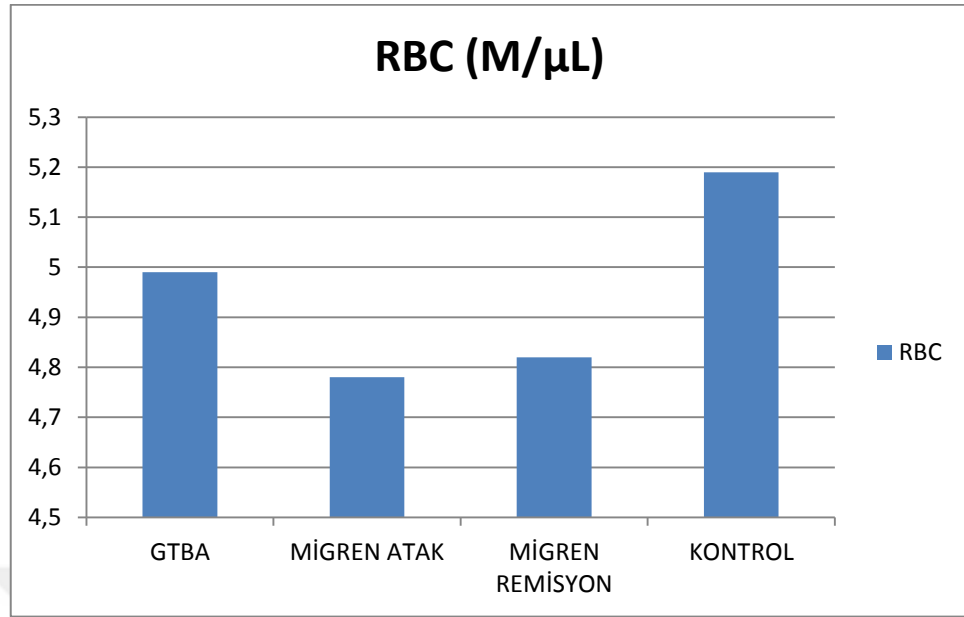
Tablo 21. Migren varlığına göre KİMK, MMP-3, İMA ve ST-2 düzeyleri

		Sağ KİMK (mm) p:0,139	Sol KİMK (mm) p:0,414	MMP-3 (pg/ml) p:0,635	İMA (ABSU) p:0,038*	ST-2 (ng/ml) p:0,415	Ort. KİMK (mm) p:0,202
Migren yok n=41	Ortalama	0,49	0,47	7,363	0,85	13,817	0,48
	Ortanca	0,50	0,48	9,000	0,86	10,28	0,49
	Std.sapma	0,15	0,15	3,355	0,28	9,74	0,137
	Minimum	0,19	0,22	0,9	0,00	3,280	0,20
	Maximum	0,80	0,90	13,8	1,267	56,32	0,85
Migren var n=43	Ortalama	0,44	0,45	6,877	1,032	13,473	0,44
	Ortanca	0,43	0,44	6,700	0,955	12,04	0,45
	Std. sapma	0,12	0,15	4,6120	0,37	9,144	0,13
	Minimum	0,19	0,19	0,3	0,225	4,250	0,19
	Maximum	0,70	0,83	13,8	2,445	50,37	0,75

T testi ile migren varlığına göre ortalama karotis intima media kalınlık ölçümü değerlendirildiğinde de migren yokluğunda ortalama $0,48 \pm 0,13$ mm, migren varlığında da ortalama $0,44 \pm 0,13$ mm idi (Tablo 21). İstatistiksel olarak gruplar arasında olduğu gibi migren varlığına göre de ortalama KİMK ölçümlerinde de anlamlı fark bulunamadı (p:0,202).

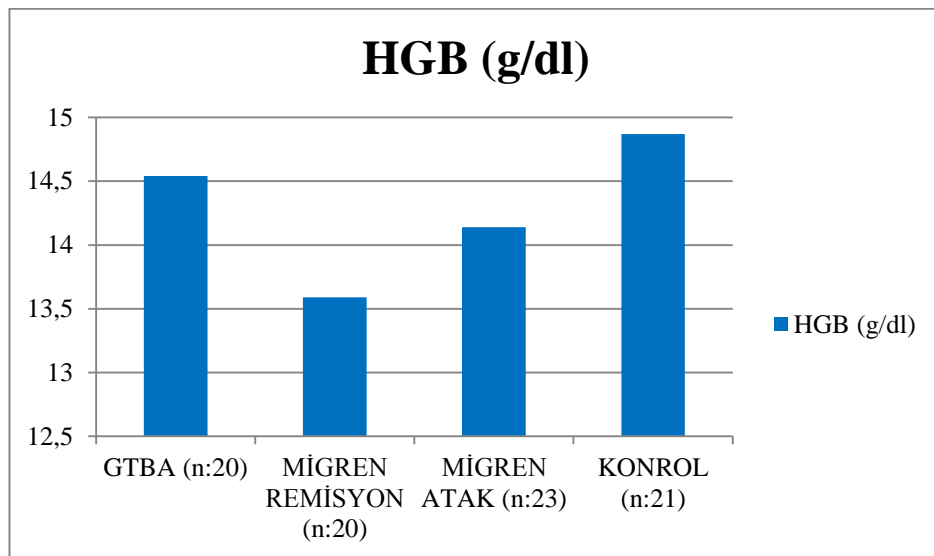
Katılımcılardan alınan hemogram değerlerinin gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırması yapıldı. Karşılaştırma yapılırken One Way ANOVA testi ve Ki-Kare testi uygulandı. Ortalama lökosit değeri gerilim tipi baş ağrısı grubunda $7,98 \pm 2,08$ $10^3/\mu\text{L}$, remisyon dönem migren grubunda $7,79 \pm 1,65$ $10^3/\mu\text{L}$, migren atak grubunda $8,11 \pm 2,15$ $10^3/\mu\text{L}$ ve kontrol grubunda $8,29 \pm 1,74$ $10^3/\mu\text{L}$ idi. Gruplar arası lökosit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.865). Nötrofil ve lenfosit yüzdesi açısından da gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo22).

Hemogram değerlerinden bir diğeri olan eritrosit sayısı açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında ise GTBA'da eritrosit sayı ortalaması $4,99 \pm 0,51$ $M/\mu\text{L}$, remisyon dönem migrende $4,82 \pm 0,51$ $M/\mu\text{L}$, migren atak grubunda $4,78 \pm 0,47$ $M/\mu\text{L}$ ve son olarak kontrol grubunda ortalama $5,19 \pm 0,47$ $M/\mu\text{L}$ idi ve migren atak ve migren remisyon gruplarında ortalama eritrosit sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (p:0.029, p<0,05) (Şekil 2).



Şekil 2. Gruplar arası eritrosit sayısının (RBC) karşılaştırılması

Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) grubunda ortalama hemoglobin değeri $14,54 \pm 1,58$ g/dl, remisyon dönemi migren grubunda ortalama $13,59 \pm 1,76$ g/dl, migren atak (MA) grubunda $14,14 \pm 1,85$ ve kontrol grubunda $14,87 \pm 1,34$ g/dl olarak hesaplandı. Migren remisyon (MR) grubundaki hemoglobin seviyesi kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü ($p:0,016$; $p<0,05$)(Tablo 22, Şekil 3).



Şekil 3. Gruplar arası hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 22. Gruplara ait bazı hemogram değerlerinin karşılaştırılması

Hemogram değerleri	GTBA (n=20) (Ort±Ss)	MR (n=20) (Ort±Ss)	MA (n=23) (Ort±Ss)	Kontrol (n=21) (Ort±Ss)	p
WBC($10^3/\mu\text{L}$)	7,98±2,08	7,79±1,65	8,11±2,15	8,29±1,74	0.865 *
RBC(M/ μL)	4,99±,51	4,82±,51*	4,78±,47*	5,19±,47*	0.029**
HGB(g/dl)	14,54±1,58	13,59±1,76*	14,14±1,85	14,87±1,34*	0.016 *
PLT (bin/ μL)	259,02±65,72	270,63±62,39	257,56±38,14	236,24±54,71	0.254 *
HTC(%)	43,14±4,14	41,05±4,61	41,38±4,46	44,95±4,13	0.924 *
MCV(fL)	86,35±3,16	85,13±5,04	86,51±5,56	86,48±2,77	0.701 *
MCH (pg)	29,10±1,51	28,86±3,70	29,18±3,13	28,62±1,33	0.901 *
MCHC(%)	33,70±1,00	32,85±1,89	33,70±2,65	33,09±,90	0.309 *
MPV(fL)	8,00±1,27	7,87±1,15	8,26±1,02	8,21±1,31	0.685 *
LENFOSİT YÜZDESİ (%)	30,31±8,14	35,15±5,69	31,25±7,96	31,51±7,98	0.438 *
NÖTROFİL YÜZDESİ (%)	60,98±10,48	55,20±6,13	59,11±9,46	57,82±7,65	0.474 *
* One Way ANOVA Testi (Bonferroni düzeltilmeli)					
** Ki-Kare Testi					

Trombosit, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, MPV, lenfosit yüzdesi ve nötrofil yüzdesi değerlerinin ortalamaları alındı ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Migren varlığına göre hemogram değerlerinden eritrosit sayısı (RBC), MCH, MCHC ve RDW-SD değerleri Mann Whitney U testi ile kıyaslandığında RBC açısından migren tanısı olan hastalarda eritrosit sayısı migren olmayan katılımcılara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p:0,006$), ($p<0,05$).

Tablo 23. Migren varlığına göre bazı hemogram değerlerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması

		n	ortalama sıra değeri	sıra değerleri toplamı	<i>P</i>
RBC (M/ μ L)	migren yok	41	50,02	2051,00	0,006*
	migren var	43	35,33	1519,00	
	Total	84			
MCH (pg)	migren yok	41	39,22	1608,00	0,229
	migren var	43	45,63	1962,00	
	Total	84			
MCHC (%)	migren yok	41	39,55	1621,50	0,279
	migren var	43	45,31	1948,50	
	Total	84			
RDW-SD	migren yok	41	41,01	1681,50	0,585
	migren var	43	43,92	1888,50	
	total	84			

Migren varlığına göre hemogram parametrelerinden RBC, MCH, MCHC ve RDW-SD haricindeki diğer parametreler ise bağımsız gruplarda T-testi ile analiz edildi ve migreni olan hastalarda hemoglobin düzeyi $13,88 \pm 1,9$ g/dl iken migreni olmayan katılımcılarda ortalama hemoglobin düzeyi $14,71 \pm 1,89$ g/dl olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak migrenlilerde düşük bulundu ($p:0,025$). Bir diğer hemogram parametresi olan hematokrit düzeyleri ise sırasıyla migrenlilerde ortalama $41,23 \pm 4,47$ ve migreni olmayanlarda ortalama $44,07 \pm 4,18$ olup istatistiksel olarak migrenli hastalardaki hematokrit yüzdesi migreni olmayanlara göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$) ($p:0,004$), (Tablo 24).

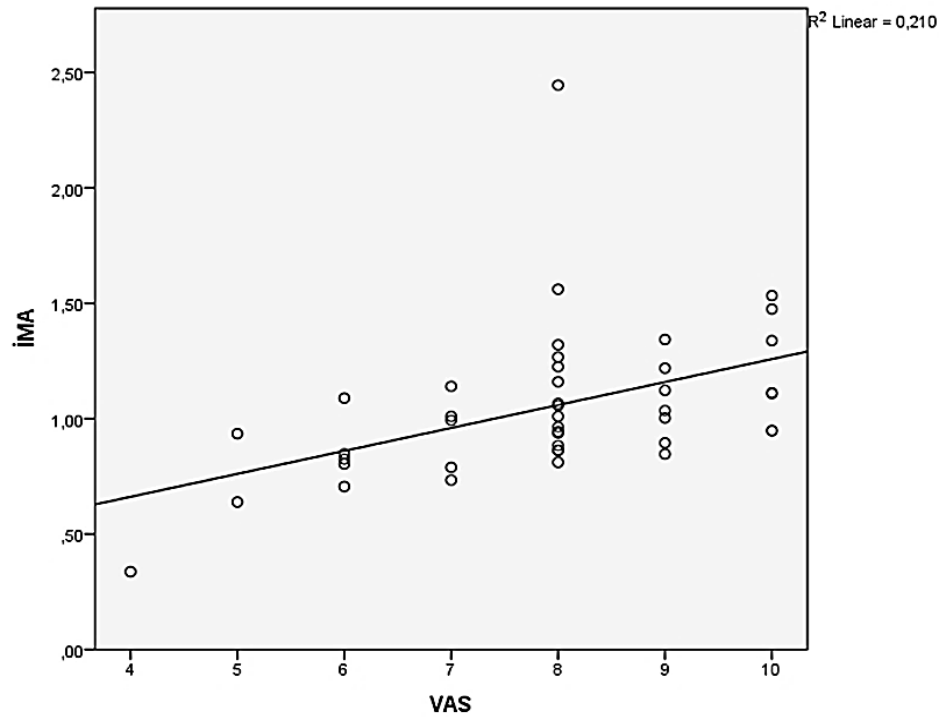
Tablo 24. Migren varlığına göre bazı hemogram parametrelerinin Bağımsız gruplarda T-testi ile analizi

		n	ortalama	Standart sapma	<i>p</i>
WBC (10 ³ /μL)	migren yok	41	8,14739	1,899909	0,673
	migren var	43	7,97093	1,920200	
HGB (g/dl)	migren yok	41	14,71024	1,457324	0,025*
	migren var	43	13,88844	1,812759	
PLT(bin/μL)	migren yok	41	247,356	60,6786	0,185
	migren var	43	263,647	50,6681	
HCT (%)	migren yok	41	44,0693	4,18832	0,004*
	migren var	43	41,2335	4,47949	
MCV (fL)	migren yok	41	86,4215	2,93893	0,560
	migren var	43	85,8760	5,31430	
MPV (fL)	migren yok	41	8,11146	1,282812	0,909
	migren var	43	8,08174	1,092449	

Migren atak grubunda İMA değeri anlamlı yüksek olup aynı zamanda VAS skoru da gerilim tipi baş ağrısı grubundaki VAS skor ortalamasına göre yüksek tespit edildi. Pearson korelasyon testi uygulanarak gruplardan bağımsız olarak VAS skoru ve İMA konsantrasyonlarının arasında korelasyon analizi yapıldığında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0.458$, $p=0.002$) (Tablo 25).

Tablo 25. VAS ve İMA korelasyon analizi

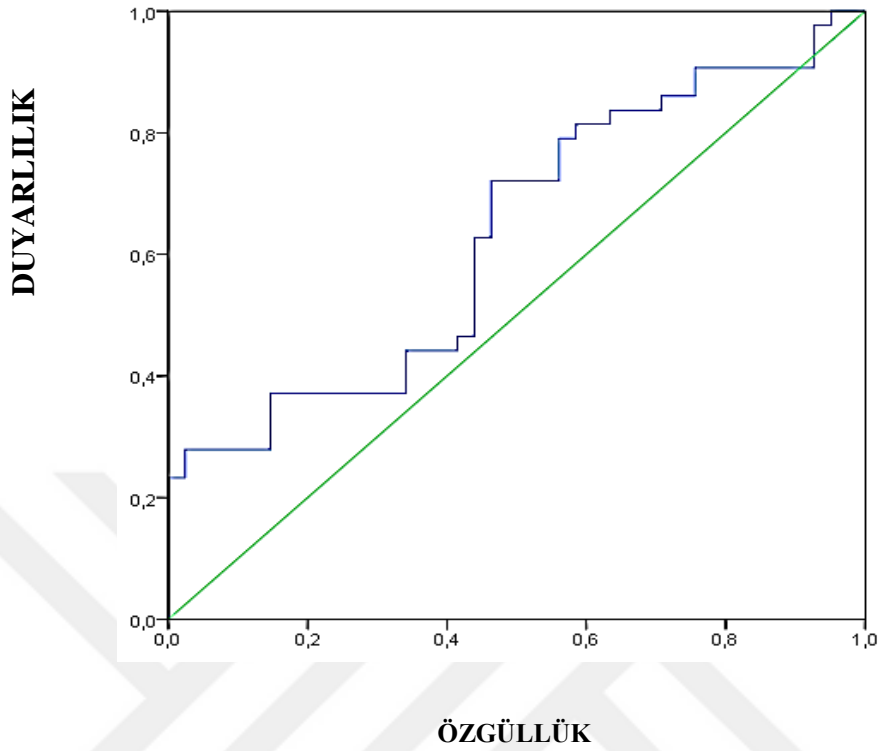
		VAS	İMA
VAS	Pearson korelasyonu	1	0,458**
	Sig. (2-tailed)		0,002
	N	43	43
İMA	Pearson korelasyonu	0,458**	1
	Sig. (2-tailed)	0,002	
	N	43	84
**. Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed).			



Şekil 4 . İMA ve VAS skoru arasındaki pozitif yönde korelasyon ($p < 0,01$)

Migren atak grubunda ve migren varlığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunan İMA biyobelirtecinin ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0,631 olarak hesaplandı ($p:0,038$)($p < 0,05$). Analiz sonucunda İMA'nın kesim noktası (cut off değeri) 0,874 olarak bulundu ve bu değer için İMA'nın migren için duyarlılığı %72,1, özgüllüğü ise %53,7 olarak hesaplandı. Pozitif prediktif değer %62 iken negatif prediktif değeri ise %64,7 idi (Şekil 5).

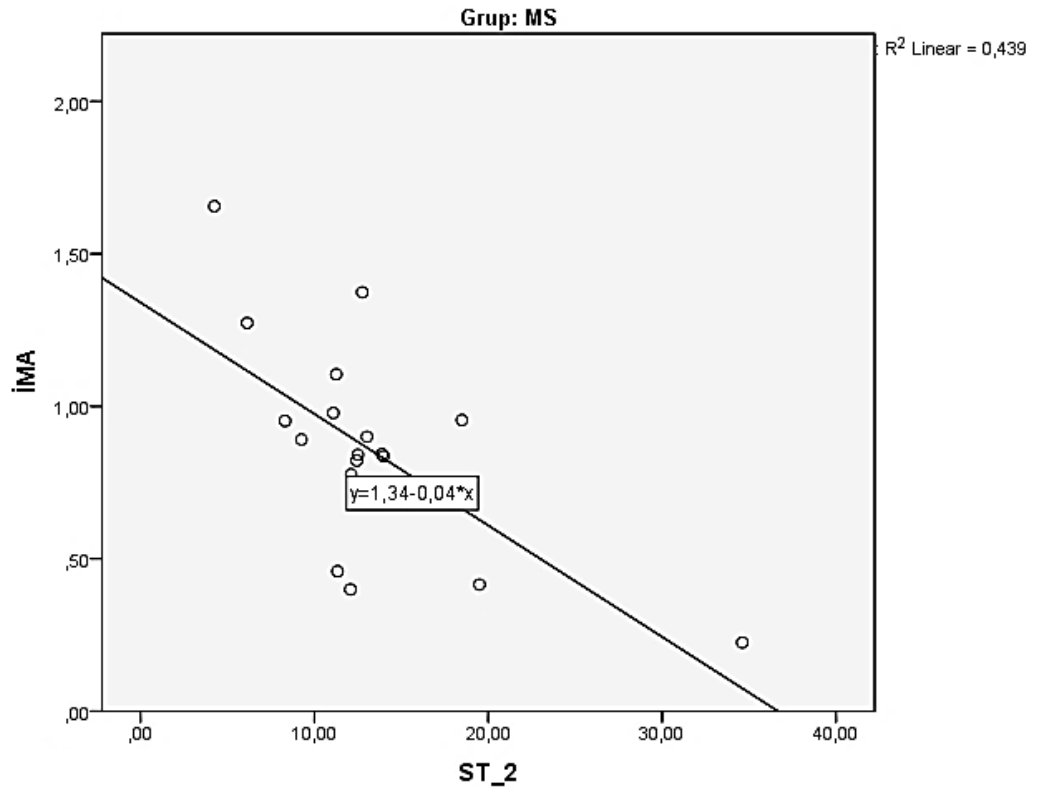
ROC EĞRİSİ



Şekil 5 . İMA değeri için ROC analizi

Bütün hastalar bir grup gibi değerlendirildiğinde İMA, ST-2 ve MMP-3 arasında Pearson korelasyon analizi uygulandığında anlamlı bir korelasyon yoktu. Ancak gruplara göre ayrı ayrı korelasyon değerlendirildiğinde GTBA grubunda; İMA ve ST-2 arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon var ($r=0.336$, $p=0.148$).

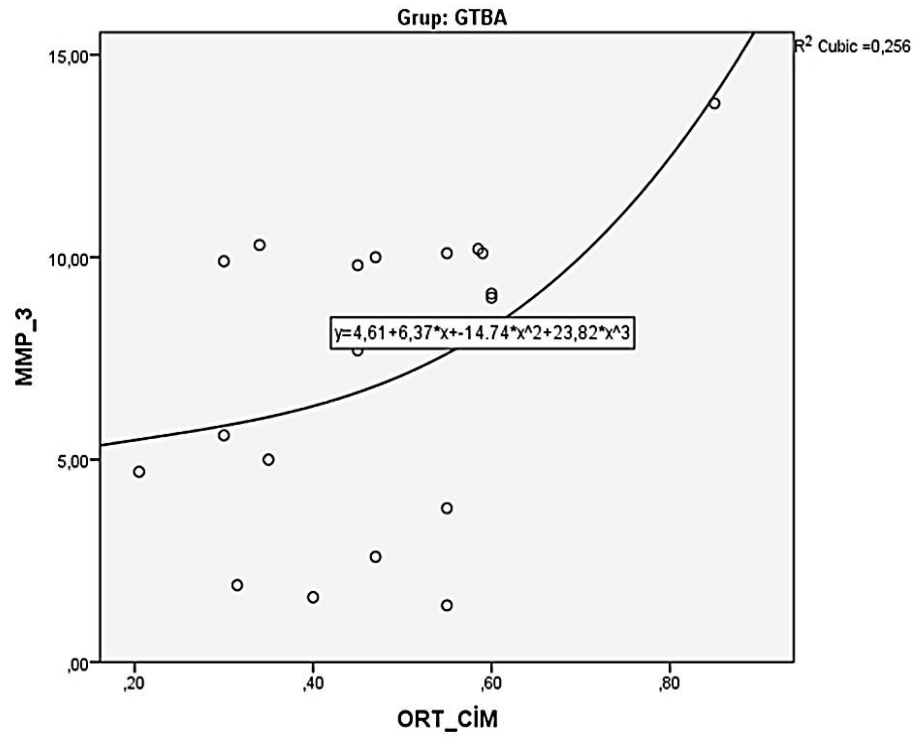
Migren remisyon grubunda; İMA ve ST-2 arasında negatif yönde, kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttur ($r= -0.662$, $p=0.001$). Kontrol grubunda; ST-2 ve MMP 3 arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon vardır ($r=0.412$, $p=0.064$)(Şekil 6). Ayrıca İMA ve MMP 3 arasında negatif yönde, orta derecede kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon vardır ($r=-0.359$, $p=0.110$).



Şekil 6 . Migren remisyon (MS) grubundaki ST-2 ve İMA arasındaki negatif korelasyon

Karotis intima-media kalınlık ölçüm değerleri ile MMP-3, ST-2 ve İMA konsantrasyonlarının arasında tüm çalışma grubu tek grup olarak değerlendirildiğinde herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Ancak çalışma grupları ayrı ayrı ele alındığında GTBA grubunda; MMP 3 ve ortalama KİMK arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttu ($r=0.460$, $p=0.04$), (Şekil 7). Remisyon migren grubunda ise ortalama KİMK ve ST-2 arasında negatif yönde, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon vardı ($r= -0.264$, $p=0.261$).



Şekil 7. Gerilim tipi baş ağrısı grubunda ortalama KİMİK ve MMP-3 arasındaki korelasyon

Migren atak grubundaki korelasyon analizinde ise ortalama KİMİK ve ST-2 arasında negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon mevcuttu ($r = -0.389$, $p = 0.067$).

5. TARTIŞMA

Bu prospektif çalışmada acil servise baş ağrısı şikayeti ile başvuran migren atak ve gerilim tipi baş ağrısı tanıları alan hastalar ile nöroloji polikliniğine başvuran migren atak ve remisyon dönem migren hastalarının dahil edildiği çalışmada karotis intima media kalınlığı ve beraberinde serum MMP-3, ST-2 ve İMA düzeyleri karşılaştırılarak gerilim tipi baş ağrısı ve migren hastalıklarının ayırıcı tanısındaki rolleri araştırıldı. Hastalardan alınan serum örnekleri biyokimya laboratuvarında incelendi ve radyoloji uzmanı tarafından karotis intima-media kalınlıkları ölçüldü.

Karotis İntima Media Kalınlığı ve Migren

Çalışmamızda karotis intima media kalınlığı (KİMK); gruplar arasındaki tanısal değeri ve migren ve gerilim tipi baş ağrısında subklinik ateroskleroz riskini değerlendirmek amacıyla araştırmaya dahil edildi. Literatürde ise sadece bir çalışmada gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda da KİMK açısından değerlendirmeye alınmıştır (68).

KİMK ölçümleri sağ, sol ve ortalama değer olarak kaydedildi ve gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Migren tipine göre ve migren varlığına göre de karotis intima media kalınlık ölçümleri arasında anlamlı fark görülmedi. Dolayısı ile bu çalışmanın sonucuna göre KİMK'nin migren ve gerilim tipi baş ağrısında tanısal değeri yoktur.

Karotis intima media kalınlık ölçümü güvenli, ucuz, non-invaziv ve kolay uygulanabilir bir yöntem olup yapılan son çalışmalar göstermiştir ki ateroskleroza sekonder gelişen erken değişiklikler ile karotis intima media kalınlığı arasında kuvvetli korelasyon vardır (69,70).

Martinic-Popovic ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka-kontrol çalışmasında geçici iskemik atak geçiren hasta grubu ile kontrol grubu arasında karotis intima-media kalınlığı açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı fark bulunmuş ve geçici iskemik ataklı grupta KİMK ölçümlerinin daha yüksek olduğu ve KİMK ölçümünün serebrovasküler hastalık risk belirlemede kullanılabileceği savunulmuştur (71).

Ülkemizde 2010 yılında Beşir ve arkadaşları tarafından yapılan gözlemsel kohort çalışmasında ise sağlıklı gönüllülerde yapılan KİMK ölçümlerinde sadece yaşa bağlı olarak KİMK değerlerinin artış gösterdiği tespit edilmiş ve KİMK ölçümünün

erişkin bireylerde erken dönem ateroskleroz yükünü değerlendirmede kullanılabileceği saptanmıştır (65).

Son yapılan çalışmalarda migrenli hastalarda özellikle de auralı migren hastası olan kadın hastalarda iskemik stroke riskinin yüksek olduğu yönünde sonuçlar da elde edilmiştir (72,73). Altta yatan sebep olarak da oksidatif stres, inflamasyon ve trombozis oluşumunda rol oynayan belirteçlerden artmış C-reaktif protein (CRP), interlökinler, tümör nekrozis faktör- α ve adhezyon molekülleri gösterilmiştir (74). Ancak halen daha tam olarak kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık ile migren arasındaki ilişki netleşmemiştir (75,76).

Tatar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ortalama yaşı 33 ± 9 olan ataksız dönem 25 kadın migrenli hasta grubu ve 27 sağlıklı kadın gönüllü grubu arasında karotis intima-media kalınlıkları değerlendirilmiş ve migren grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunmuş ve migren hastalarının subklinik aterosklerozla ilişkisi bildirilmiştir (13).

Hamed ve arkadaşlarının benzer bir çalışmasında ise remisyon dönemindeki 44 migren hastası, 19 gerilim tipi baş ağrılı hasta ve 35 kontrol grubu arasında karotis intima media kalınlıklarının karşılaştırılmış ve auralı ve aurasız migrenlilerin KİMK ölçümleri gerilim tipi baş ağrısı ve kontrol gruplarından anlamlı yüksek bulunmuştur (68). Çalışma grubunun özgeçmişlerinde kardiyovasküler herhangi bir hastalık ya da kardiyovasküler risk faktörü yoktu. Bizim çalışmamızda da kardiyovasküler hastalıklar dışlama kriterlerindendi. Ayrıca aynı çalışmada aurasız migrenlilerde auralı olanlara göre daha yüksek KİMK ölçümleri elde edilmiştir (68).

Hamed ve Tatar'ın çalışmalarının aksine bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre gerilim tipi baş ağrısında ve migren hastalıklarında KİMK'nın tanısal değeri yoktur ve migren hastalığı ile subklinik ateroskleroz arasında ilişki bulunmamaktadır. Migrenin patofizyolojisine bakacak olursak kronik bir inflamasyon ve artmış trombotik ve vazoaktif maddeler nedeni ile ateroskleroza yatkınlığın olduğunu söylemek pek de yanlış olmaz ancak bu konuda yapılan çalışma sonuçları birbirinden oldukça farklı, bir çok çalışmada Hamed ve Tatar'ın tam aksine migren hastalığının subklinik ateroskleroz ile ilişkisinin olmadığı yönünde kuvvetli sonuçlar da elde edilmiştir.

Örneğin Brezilya'da yapılan çok merkezli kohort çalışmada 163 auralı 220 aurasız olmak üzere toplam 383 migren hastası incelemeye dahil edilerek sağlıklı

gönlüllüleriyle kıyaslanmış ve karotis intima media kalınlığı ve beraberinde koroner arter kalsiyum skoruna bakılarak subklinik ateroskleroz araştırılmış (77). Çalışma grubu oluşturulurken de kardiyovasküler hastalık risk faktörleri (diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara/alkol kullanımı vb.) dışlanmamış ancak migrenli grupta kontrol grubuna göre daha az sıklıkta ve özgeçmişlerinde aheni bir kalp damar hastalığı yokmuş. Aynı çalışmada yaş ortalaması migrenli grupta 48 olup migren varlığına ve migren tipine göre karotis intima media açısından istatistiksel bir fark yoktu ve subklinik aterosklerozun migren ile ilişkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Stam ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel vaka-kontrol çalışmasında katılımcı sayısı oldukça fazla olup 360 migrenli ve 617 migreni olmayan kontrol grubu oluşturulmuş. Migrenli hastalardaki ateroskleroz riskini değerlendirmek için KİMK, nabız dalga hızı ve anke-brachial index (ABI) yani ayak bileği/brakial sistolik basınç oranı parametreleri bakılmış. Bu üç parametre de non invaziv yöntemler olup ateroskleroz göstergesi olarak kabul edilmektedir. Migrenli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bu üç parametrede de bulunamamıştır. Çalışma sonunda migren hastalarında artmış bir ateroskleroz riskinin olmadığı sonucuna varılmıştır (78).

Yaş, dışlama kriteri ve sayı açısından bizim çalışmamızla daha uyumlu, daha küçük ölçekli iki çalışmada da KİMK açısından anlamlı fark bulunamamıştır (79,80). Bu çalışmalardan biri Perko ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka kontrol çalışmasıdır. Yaş ortalaması 35 ± 8 olan 20 auralı 20 aurasız olmak üzere 40 migren hastası ve 20 kişilik kontrol grubundan oluşan çalışmada çalışma ve kontrol gruplarının hiçbirinde bizim çalışmamızda da olduğu gibi komorbid özellikler yoktu. Migrenli hastalar ataksız dönemde idiler. Gruplararası ve migren tipine göre kıyaslandığında KİMK açısından anlamlı fark bulunmamıştır (79). Liman'ın çalışmasında da 29 auralı migrenli kadın hasta 30 sağlıklı kadın hastadan oluşan çalışma grubunun özgeçmişlerinde komorbid özellik bulunmamaktadır. KİMK açısından ve ek olarak periferik arter tonometrisi açısından değerlendirildiğinde migrende KİMK'nın tanısal değerinin olmadığı ve migrenin subklinik ateroskleroz ile ilişkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (80).

Bu çalışma da Perko, Stam, Liman ve Goulart'ın yapmış olduğu çalışmaları destekler niteliktedir; elde edilen sonuçlar ışığında migren ve gerilim tipi baş ağrılı hastaların subklinik ateroskleroz ile ilişkisi yoktur ve ayırıcı tanıda değeri yoktur ancak

yine de tüm yapılan çalışmalar ele alındığında ortaya çıkan tartışmalı sonuçlar nedeni ile bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda KİMK ölçümünün diğer parametrelerle ilişkisi araştırıldığında ise gerilim tipi baş ağrılı grupta MMP-3 ve ortalama KİMK arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır ancak gerilim tipi baş ağrısında da KİMK ölçümlerinin istatistiksel anlamlı farkı yoktur. Bu durum gerilim tipi baş ağrısında patogenezin vasküler olmadığını bir kez daha göstermiştir.

MMP-3 ve Migren

Migren kompleks bir patofizyolojiye sahip nörovasküler bir hastalıktır. Migren patofizyolojisinin temelinde kortikal yayılan depresyon (KYD) denilen gri maddedeki nöronal glial membranların depolarizasyonu ve iyon değişikliği durumundaki eksitabilitesinin olduğu düşünülmektedir (25). KYD, pia-glial bariyerde ve serebral kortekste matris metalloproteinaz 9'un aktivasyona neden olarak kan beyin bariyerinde laminin ve diğer markerlarda azalmaya ve dolayısı ile kan beyin bariyerinde geçirgenliğin artmasına yol açtığı Karataş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir (81). MMP-3'ün kan beyin bariyerinde geçirgenliği artırmakla kalmayıp aynı zamanda MMP-9'un aktivasyonunda rol aldığı da düşünülmektedir (82,83). Multiple skleroz hastalarında yapılan bir çalışmada MMP-3'ün kan beyin bariyerinde geçirgenliği artırdığı gösterilmiş, relaps dönemindeki serum MMP-3 konsantrasyonları remisyon döneminden daha yüksek bulunmuştur (55).

Bu çalışmalar ve bilgiler ışığında; migren hastalığının da temelinde bir nöroinflamatuvar sürecin olduğunu, bu nedenle MMP-3 düzeylerinin migrenli hastalarda yüksek olabileceğini ayırıcı tanıda migren lehine bir belirteç olabileceği düşündük. Çalışmamızı bu amaçla gerilim tipi baş ağrısı ve migren baş ağrısı olan hastalarda serum MMP-3 düzeyleri baktık ve 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık.

Bu çalışmaya benzer bir çalışma da Ashina ve arkadaşlarının (58) aurasız migren hastalarında atak ve remisyon dönemlerinde karşılaştırmalı bakılan serum MMP-9 ve MMP-3 düzeyleri ile ilgili idi. Atak dönemindeki MMP-3 düzeyi remisyon dönemindeki değerlere göre belirgin düşüktü. MMP-3 ile ilgili ratlarda yapılan bir çalışmada inme sonrası beyin dokusundaki MMP-3 düzeylerinin ölçülemediği (84), bir başka çalışmada ise MMP-3 ile ilgili akut miyokard infarktüsünün akut fazında serum

MMP-3 düzeylerinin anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir (85). Bu bağlamda Ashina ve arkadaşları da MMP-3 düzeyinin migren atağının erken fazında düşük konsantrasyonlarda olabileceğini savunmuştur (58).

Tanrıverdi ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmada ise 49 migren hastasından 19'u migren atak, 30 hasta ise migren remisyon döneminde olup 30 kişiden oluşan bir kontrol grubu ile serum MMP-3 düzeyi karşılaştırılmıştır. Migrenlilerde kontrol grubuna göre serum MMP-3 düzeyi anlamlı düşük bulunmuştur ve bu durum migrenlilerde aşırı MMP-3 aktivitesini kompanze etmek için artan metalloproteinaz doku inhibitörlerinin aktivitesine bağlanmıştır. Ancak migren atak ve migren remisyon alt grupları arasında MMP-3 açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Migren tipine göre MMP-3 düzeyleri incelendiğinde de yine anlamlı farkın olmadığı sonucuna varılmıştır. Tanrıverdi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak bu çalışmada migren tipine göre ve atak/remisyon durumuna göre MMP-3 düzeylerinde anlamlı fark yoktu ancak farklı olarak migren varlığında da, gerilim tipi baş ağrısı grubu dahil dört grupta da anlamlı fark elde edilemedi. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması da bu çalışmalar arasındaki farklılıkların nedeni olabilir. Ashina ve arkadaşlarının çalışmasında sadece auralı migren hastaları dahil edilmiştir, sağlıklı bir kontrol grubu bulunmamaktadır. Tanrıverdi'nin çalışmasında da benzer şekilde 49 migrenlide sadece 8'i auralı migren hastasıdır. Ancak bu çalışmada ise 22 auralı 21 aurasız olmak üzere dengeli bir dağılım olup toplam 43 migren hastası dahil edilmiştir. Bu farklılıklar da çalışmalar arasındaki çelişkili sonuçları doğurmuş olabilir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre ise MMP-3'ün migren ve gerilim tipi baş ağrısının ayırıcı tanısında bir değeri yoktur, ayrıca migren hastalarında atak/remisyon ve migren tipine göre de değişiklik göstermemektedir fakat bu çalışma migren ile beraber gerilim tipi baş ağrısının ayırıcı tanısında MMP-3'ün değerini inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır. Var olan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir ve MMP-3 ve baş ağrısı ilişkisinin sorgulandığı az sayıda çalışma mevcuttur. Migren patofizyolojisinin ve tedavi yöntemlerinin önemi doğrultusunda MMP-3 ile ilgili daha ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

İMA ve Migren

İMA, iskemi nedeni ile ortaya çıkan hücrenel değişiklikler ve serbest radikallerin artışı sonucunda albümindeki yapısal değişikliğin sonucunda oluşan bir moleküldür. FDA (Food and Drug Administration) onayıyla miyokardial iskeminin bir biyobelirteci olarak kabul edilmiştir. İskemik kalp hastalığında İMA seviyesi artmış olup iskeminin ilk dakikalarından itibaren artış göstermektedir ve miyokard infarktüsün erken habercisi olarak kabul edilmektedir (86). Jena ve arkadaşlarının yaptıkları vaka kontrol çalışmasında iskemik serebral infarkt sonrası oksidatif stres artışına bağlı olarak serum İMA düzeyinin anlamlı artışı tespit edilmiştir (87). Migren patofizyolojisinde yer alan kortikal yayılan depresyon nedeni ile salınan vazoaaktif maddeler ile intraserebral arterlerde gelişen vazokonstriksiyon ve artan endotel ilişkili hiperkoagulabilite migrenli hastalarda serebral iskemiye yolaçabilir (88).

Şahin ve arkadaşlarının (89) baş ağrısı ve İMA ilişkisini değerlendirdikleri prospektif çalışmada acil servise baş ağrısı şikayeti ile başvuran 182 primer ve 128 sekonder başağrılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Primer baş ağrısı grubunda 101 migren atak, 76 GTBA ve 5 küme tipi baş ağrısı bulunmaktadır. Primer ve sekonder baş ağrılı grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada primer baş ağrısının alt grupları arasında İMA değerleri karşılaştırıldığında da fark görülmemiştir ve baş ağrısının ayırıcı tanısında İMA düzeyinin değerli olmadığı belirtilmiştir.

Ancak bir başka çalışmada ise 50 ataksız dönem migren hastası ve 25 sağlıklı gönüllü arasında İMA konsantrasyonları karşılaştırıldığında migren hastalarında İMA değeri anlamlı yüksek bulunmuştur (67). Michalak ve arkadaşları aynı çalışmada migren tipine göre de İMA değerlendirmiş ve auralı migren hastalarında İMA düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada migren hastalarının VAS skoru ile İMA düzeyleri arasında da anlamlı korelasyon görülmüştür.

Bu çalışmada ise gerilim tipi baş ağrısı, migren atak ve remisyon dönem migren hastaları ile sağlıklı gönüllülerin arasında İMA değeri araştırılmış ve yapılan bu iki çalışmadan farklı olarak migren atak grubunda anlamlı yükseklik bulunmuştur. Ayrıca Michalak'ın çalışmasına benzer olarak migren varlığına göre değerlendirdiğimizde de migrenli hastalarda migreni olmayanlara göre İMA değerinde anlamlı yükseklik mevcuttur. Aynı çalışmayla bir benzer sonuç da VAS skoru ile İMA arasındaki pozitif

yönde anlamlı korelasyon mevcuttur. İMA konsantrasyonları ayrıca migren tipine göre de karşılaştırılmış ve anlamlı fark gözlenmemiştir.

Literatürde İMA ve baş ağrısı ile ilgili rastladığımız sadece bu iki çalışma idi (67,89). Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edilmemişti. Ayrıca sadece iktal dönemde yani atak dönemindeki migren hastaları vardı ve migren tipine göre bir karşılaştırma yapılmamıştı. Michalak'ın çalışmasında ise bu çalışmadan farklı olarak sadece ataksız dönem karşılaştırılmıştı. Bu çalışmada ise hem migren tipine hem de atak durumuna göre değerlendirme fırsatı bulundu ayrıca gerilim tipi baş ağrısı ve sağlıklı gönüllüler ile migren hastalarının karşılaştırılma fırsatı elde edildi. İMA'nın beraberinde KİMK, ST-2 ve MMP-3'ün de birlikte migren ve gerilim tipi baş ağrılı hastalarda değerlendirilmiş olması açısından da bu çalışma ilk olma özelliğini taşımaktadır. Elde edilen veriler ışığında ise migrenli hastalarda ve migren ataklarında İMA düzeyi değerli görülmüştür. Baş ağrısı şiddeti arttıkça da İMA düzeyinin anlamlı şekilde arttığı da görülmektedir. Bir diğer elde edilen veri ise diğer bir kardiyak iskemi sırasında arttığı düşünülen belirteçlerden ST-2 ile İMA arasında ataksız dönem migrenli hastalarda negatif korelasyon görülmesidir.

ST-2 ve migren

İnterlökin-1 reseptör ailesinden olan ve miyokardiyal fibroziste etkin rolü olduğu gösterilen bir belirteçtir. Henüz kaynağı tam olarak belirlenememiştir. Son yapılan çalışmalarda vasküler endotelial hücrelerin ST-2'nin esas kaynağı olabileceğini göstermektedir (90). Van Vark ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmada akut kalp yetmezliği gelişen hastalarda tekrarlı serum ST-2 düzeyleri ölçülerek kalp yetmezliğinde prognostik değerinin olduğunu gösterilmiştir (91). Sadece kardiyovasküler sistemde değil santral sinir sistemi hücreleri tarafından da ST-2'nin sekrete edilebileceği, multiple skleroz hastalarının beyin dokusu ve sağlıklı beyin dokusundaki ST-2 karşılaştırılarak Allan ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (92). Ayrıca aynı çalışmada multiple sklerozlu hastalarda daha fazla ST-2'nin sentezlendiği ve multiple skleroz hastalığının patifzyolojisinde rolü olabileceği ifade edilmiştir.

IL33/ST-2 sistemi Thelper 2 yanıtının baskın olduğu astım, pulmoner fibrozis, romatoid artrit, kollajen doku hastalıkları, sepsis ve malignite gibi hastalıklarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (42).

Bu bilgiler ışığında migren hastalığının temelinde bir nöroinflamasyon olduğu düşünülerek çalışmamızda ST-2 düzeyleri de değerlendirilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark olmayıp migren varlığı ve migren tipine göre de ST-2 düzeylerinde fark elde edilememiştir. ST-2'nin gerilim tipi baş ağrısında ve migrende değerli olmadığı sonucuna varılmıştır ancak çalışmamız migren ve gerilim tipi baş ağrısında ST-2 ile ilgili yapılan ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Hastalara ait bulgular

Çalışmamıza dahil edilen baş ağrılı hastaların bulguları değerlendirildiğinde GTBA hastaları baş ağrısının karakterini sıkıştırıcı tarzda nitelendirdiler, migrenli gruplarda büyük çoğunluk zonklayıcı pulsatil karakterde baş ağrısı tarifledi. Ağrının lokalizasyonu açısından da migrenli hastalarda remisyon döneminde %65 oranında ve migren ataklılarda %56 oranında baş ağrısı temporal bölgede idi, yine literatüre uygun olarak migren hastalarında baş ağrısının tek taraflı olma özelliği %70 oranında remisyon dönemi ve atak döneminde de %65 oranında idi. Gerilim tipi baş ağrısı grubunda ise %90 oranında bilateral baş ağrısı tariflenmekteydi. Eşlik eden semptomlara bakıldığında ise %40 oranında GTBA grubunda bulantı varken migren remisyon grubunun tamamı ve atak grubunun %78'inde bulantı migren kliniğine uygun olarak çoğunlukta idi. Fotofobi ve fonofobi de yine migren hastalarının büyük bir çoğunluğunda mevcuttu. Bu açıdan hastaların tarifledikleri bulgular ait oldukları gruplar ile uyumlu idi.

Hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında ise migrenli hastalarda gerilim tipi baş ağrısına göre baş ağrısı özellikle de migren aile öyküsünün olması anlamlı idi. Migren varlığına göre analiz yapıldığında; aile öyküsü pozitifliği olan hastaların içinde migren tanılı hastaların aile öyküsü pozitifliği migren olmayanlara göre anlamlı yüksekti. Yani migren tanısı olanlarda aile öyküsü pozitifliği yüksektir. Özkan ve arkadaşlarının (93) yapmış olduğu prospektif çalışmada 50 migren 50 GTBA hastası arasında ailede baş ağrısı öyküsü yönünden inceleme yapıldığında çalışmamıza benzer olarak migren grubunda anlamlı yükseklik bulunmuş ve migren hastalığı için aile öyküsü pozitifliğinin yüksek risk faktörü olduğu belirtilmiştir.

Hastalardaki cinsiyet dağılımına bakıldığında ise gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ancak migren remisyon grubunun %80'i ve migren atak grubunun % 69,6'sı kadın cinsiyet idi. Toplam 43 migren hastasının 32si kadın olup bu oran migrenlilerde %74,4 idi. Benbir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da benzer

sonuçlar elde edilmiş, çocuk migren hastalarında %60 erkek cinsiyet ön plandayken erişkin migren hastalarının %80'inin kadın cinsiyetten oluştuğu bildirilmiştir (94).

Katılımcılardan boy ve ağırlık ölçüleri alınarak vücut kitle indeksleri hesaplandı. Çalışma grupları ve kontrol grubunun karşılaştırılması sonucunda gerilim tipi baş ağrısı ve migren atak gruplarında kontrol grubuna göre vücut kitle indeksleri anlamlı yüksek bulundu. Migren atak grubunda VKİ ortalaması $26,44 \pm 4,74 \text{ kg/m}^2$, GTBA grubunda da $26,85 \pm 4,93 \text{ kg/m}^2$ olup kontrol grubuna ($22,93 \pm 2,70 \text{ kg/m}^2$) göre anlamlı olarak yüksekti. Çelikkalek ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada 42 remisyon dönem migren hastası 40 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve migrenli hastalarda bel çevresi ve VKİ ölçümlerinin anlamlı yüksek olduğu sonucu elde edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada atak sıklığı ve atak süresi, VKİ ve bel çevresi ölçümleri ile pozitif yönde korele idi. Literatürde obezite ve migren ilişkisini analiz eden bir çok çalışma mevcut olup bir çalışmada metabolik sendromlu 110 hasta içinde migren prevalansı erkeklerde %11.9, kadınlarda %22 olarak bulunmuş ve migrenli hastalarda VKİ migreni olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuş (96). Obesitenin migrenle ilişkisi olduğu ve obez migrenlilerin analjezi ihtiyacının daha fazla olduğu, atak sıklığı ve süresinin arttığını gösterilmiştir (97,98).

Hastalardan ve kontrol grubundan alınan rutin kan tetkiklerinden hemogram ve CRP düzeyleri de incelenmiş olup CRP düzeylerinde gruplar arası anlamlı fark yoktu. Hamed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada migrenli hastalarda CRP düzeyi yüksek bulunmuştur. Migrenle ilgili olarak CRP yüksekliğinin nedeni olarak migren patofizyolojisindeki artmış oksidatif stres, artan lökosit aktivasyonu ve inflamatuvar damar dilatasyonu suçlanmakta hatta migrenlilerdeki artmış CRP düzeyinin aterogeneze, trombozis riskinin artmasına ve kardiyovasküler morbiditenin artmasına yol açabileceği başka çalışmalarda da belirtilmiştir (99,100). Ancak çalışmamızdan çıkan sonuca göre CRP düzeyinin migren ve gerilim tipi baş ağrısı için ayırıcı tanıda değeri yoktur.

Rutin alınan hemogram sonuçlarına göre ise gruplar arası karşılaştırmada migren remisyon ve migren atak gruplarında eritrosit sayısında kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük vardı. Migren remisyon grubunda ise ayrıca kontrol grubuna göre anlamlı hemoglobin düşüklüğü mevcuttu. Migren varlığına göre hemogram değerleri

karşılaştırıldığında ise eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit seviyeleri migreni olmayanlardan daha düşüktü.

Pamuk ve arkadaşlarının (101) yaptığı çalışmada demir eksikliği anemisi tanısı olan 127 hastanın %36,2 si migren hastası olup migrenli hastalardaki hemoglobin seviyesi migreni olmayan hastalara göre düşük bulunmuştur. Demirel ve arkadaşlarının (102) migren ve gerilim tipi baş ağrısında hematolojik parametrelerin karşılaştırdığı çalışmasında ise hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayılarında anlamlı fark bulunmamıştır ancak gerilim tipi baş ağrısında baş ağrısı sıklığı arttıkça hemoglobin ve hematokrit seviyelerinin korele olarak azaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmadaki hemoglobin, hematokrit ve eritrosit düzeylerinin migrenli grupta daha düşük olması; çalışmadaki migren tanısı olan hastaların %74,4'ünün kadın cinsiyet olması ve kadın cinsiyette migren tanısının ve demir eksikliği anemisinin insidansının daha fazla olmasına bağlanabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmanın sonucunda İMA migrenlilerde ve özellikle migren atak döneminde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. İMA'nın birçok iskemi ile ilişkili hastalıkta yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca İMA'nın oksidatif stresle de ilişkisi mevcuttur. Migrenlilerde ve özellikle migren atak grubunda yüksek bulunması; migren hastalığının patogenezinde ve özellikle migren atak döneminde oksidatif stres varlığının göstergesi olabilir. Bu ayrıca migren hastalarındaki artmış inme ve kardiyovasküler hastalık riskiyle de ilişkili olabilir. Ancak migren hastalığının ayırıcı tanısında kullanılacak bir biyobelirteç olduğunu söyleyebilmek için çalışmalar yeterli değildir. Bu nedenle migren ve İMA ilişkisinin değerlendirilmesi için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki bir diğer önemli sonuç ise migren ve gerilim tipi başağrılı hastalarda KİMK ölçümleri sonucunda subklinik ateroskleroz ilişkisinin olmadığıdır. Var olan birçok çalışma da bu sonucu desteklemektedir. KİMK ile birlikte serum MMP-3 ve ST-2'nin de migren ve gerilim tipi baş ağrısının ayırıcı tanısal değeri yoktur. Çalışmamızın bir diğer özelliği MMP-3, ST-2, İMA ve karotis intima-media kalınlığının (KİMK) gerilim tipi baş ağrısı ve migren hastalığında beraber incelendiği ilk çalışma olmasıdır ve yine ST-2'nin GTBA ve migrenlilerde ilk defa değerlendirildiği çalışmadır. KİMK migrenlilerde incelendiği çalışma sonuçları birbirinden farklıdır ve MMP-3 ve migren ile ilgili az sayıda çalışma olup bu açıdan daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Yilmaz M, Gurger M, Atescelik M, Yildiz M, Gurbuz S. Meteorologic parameters and migraine headache: ED study. *Am J Emerg Med.* 2015 Mar;33(3):409–13.
2. Zarifoglu M SA, Hayran O TG. An epidemiological study of headache in Turkey: a nationwide survey. *Neurology.* 1998;50(A225).
3. Judith Tintinalli JS, O. John Ma DC, Rita Cydulka GM. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, Seventh Edition (Emergency Medicine (Tintinalli)).* 7th edition.
4. <http://www.itfnoroloji.org/ekitap.htm>.
5. Bernecker C, Pailer S, Kieslinger P, Horejsi R, Möller R, Lechner A, et al. Increased matrix metalloproteinase activity is associated with migraine and migraine-related metabolic dysfunctions. *Eur J Neurol.* 2011 Apr;18(4):571–6.
6. Martins-Oliveira A, Gonçalves FM, Speciali JG, Fontana V, Izidoro-Toledo TC, Belo VA, et al. Specific matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) haplotype affect the circulating MMP-9 levels in women with migraine. *J Neuroimmunol.* 2012 Nov 15;252(1–2):89–94.
7. Gonçalves FM, Martins-Oliveira A, Lacchini R, Belo VA, Speciali JG, Dach F, et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 gene polymorphisms affect circulating MMP-2 levels in patients with migraine with aura. *Gene.* 2013 Jan 1;512(1):35–40.
8. Tanriverdi MH, Varol S, Arikanoglu A, Gamze Erten Bucaktepe P, Celepkolu T, Akil E, et al. Low fetuin-A level in migraine: a case-control study. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2014 Feb;35(2):271–5.
9. Kara I, Ozkok E, Aydin M, Orhan N, Cetinkaya Y, Gencer M, et al. Combined effects of ACE and MMP-3 polymorphisms on migraine development. *Cephalalgia Int J Headache.* 2007 Mar;27(3):235–43.
10. Shah RV, Januzzi JL. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010 Mar;7(1):9–14.
11. Dusek J, Tichý M, Stásek J, Bis J, Gregor J, Pudil R, et al. [Ischemia-modified albumin: new marker of myocardial ischemia?]. *Cas Lek Cesk.* 2005;144(5):295–297; discussion 297.

12. Parmeggiani L, Salandin M, Egger F, Lupi F, Primerano M, Radetti G. A thicker intima-media carotid wall was found in a cohort of children with recent onset migraine. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2016 Dec;105(12):e577–81.
13. Güneş Tatar İ, Ergun O, Çeltikçi P, Kurt A, Yavaşoğlu N, Birgi E, et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis in migraine patients by ultrasound radiofrequency data technology: preliminary results. *Agri Agri Algoloji Derneginin Yayin Organidir J Turk Soc Algol*. 2016 Jul;28(3):121–6.
14. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(11):1147–57.
15. www.ihs-headache.org/binary_data/1437_ichd-iii-beta-cephalalgia-issue-9-2013.pdf.
16. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*. 2012 Mar;13(2):147–57.
17. Saper JR. Diagnosis and symptomatic treatment of migraine. *Headache*. 1997;37 Suppl 1:S1-14.
18. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ*. 1995 Aug 26;311(7004):541–4.
19. Joutel A, Bousser MG, Biousse V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet*. 1993 Sep;5(1):40–5.
20. Wöber-Bingöl C, Wöber C, Karwautz A, Auterith A, Serim M, Zebenholzer K, et al. Clinical features of migraine: a cross-sectional study in patients aged three to sixty-nine. *Cephalalgia Int J Headache*. 2004 Jan;24(1):12–7.
21. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2011 May;10(5):457–70.
22. Hill DL, Daroff RB, Ducros A, Newman NJ, Biousse V. Most cases labeled as “retinal migraine” are not migraine. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2007 Mar;27(1):3–8.
23. Silberstein S, Patel S. Menstrual migraine: an updated review on hormonal causes, prophylaxis and treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Oct;15(14):2063–70.

24. Wolff HG. Headache and other head pain. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 1963.
25. Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CL-H. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2006 Nov;81(4):457–81.
26. Obrenovitch TP, Urenjak J, Wang M. Nitric oxide formation during cortical spreading depression is critical for rapid subsequent recovery of ionic homeostasis. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2002 Jun;22(6):680–8.
27. Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2010 Jun 30;30(26):8807–14.
28. Boran H. E. BH. Migren Patofizyolojisi. *Nöropsikiyatri Arş.* 2013;50(Özel Sayı 1):1–7.
29. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci.* 2011 Sep 20;12(10):570–84.
30. Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. *Headache.* 2007 Aug;47(7):996-1003; discussion 1004-1007.
31. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet Lond Engl.* 2001 Mar 31;357(9261):1016–7.
32. Seiler K, Nusser JI, Lennerz JK, Neuhuber WL, Messlinger K. Changes in calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor component and nitric oxide receptor (sGC) immunoreactivity in rat trigeminal ganglion following glyceroltrinitrate pretreatment. *J Headache Pain.* 2013 Sep 3;14:74.
33. Feistel S, Albrecht S, Messlinger K. The calcitonin gene-related peptide receptor antagonist MK-8825 decreases spinal trigeminal activity during nitroglycerin infusion. *J Headache Pain.* 2013 Nov 20;14:93.
34. Dieterle A, Fischer MJM, Link AS, Neuhuber WL, Messlinger K. Increase in CGRP- and nNOS-immunoreactive neurons in the rat trigeminal ganglion after infusion of an NO donor. *Cephalalgia Int J Headache.* 2011 Jan;31(1):31–42.

35. Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: psychosocial factors. *Int J Epidemiol*. 1992 Dec;21(6):1138–43.
36. Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain*. 1993 Apr;53(1):65–72.
37. Siva A. Başağrısı Epidemiyolojisi. *Türkiye Klin Nöroloji Derg*. 2003;1(2):94–7.
38. Coşkun Ö. Gerilim Tipi Baş Ağrısı ve Tedavisi. *Türkiye Klin Nöroloji Özel Derg*. 2008;1(1):22–6.
39. Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder. *Curr Opin Neurol*. 2006 Jun;19(3):305–9.
40. Cerbo R, Barbanti P, Fabbrini G, Pascali MP, Catarci T. Amitriptyline is effective in chronic but not in episodic tension-type headache: pathogenetic implications. *Headache*. 1998 Jun;38(6):453–7.
41. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Oct;7(10):827–40.
42. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2015 Apr 2;115(7 Suppl):3B–7B.
43. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein Eng*. 1999 Jun;12(6):439–46.
44. Lee E, Eom J-E, Jeon K-H, Kim TH, Kim E, Jhon G-J, et al. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. *J Pharm Biomed Anal*. 2014 Mar;91:17–23.
45. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Feb;49(2):177–84.
46. Zurawska-Plaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymańska-Chabowska A, Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2014 Sep;37(9):819–27.
47. Kim AY, Ha HK. Evaluation of suspected mesenteric ischemia: efficacy of radiologic studies. *Radiol Clin North Am*. 2003 Mar;41(2):327–42.
48. Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, Joseph S, European Society of Cardiology, American College of Cardiology. Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of

- patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann Clin Biochem.* 2003 Mar;40(Pt 2):156–60.
49. Chen C-Y, Tsai W-L, Lin P-J, Shiesh S-C. The value of serum ischemia-modified albumin for assessing liver function in patients with chronic liver disease. *Clin Chem Lab Med.* 2011 Nov;49(11):1817–21.
50. Kougias P, Lau D, El Sayed HF, Zhou W, Huynh TT, Lin PH. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg.* 2007 Sep;46(3):467–74.
51. Yong VW, Agrawal SM, Stirling DP. Targeting MMPs in acute and chronic neurological conditions. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* 2007 Oct;4(4):580–9.
52. Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med.* 2008 Oct;29(5):290–308.
53. Bode W, Fernandez-Catalan C, Grams F, Gomis-Rüth FX, Nagase H, Tschesche H, et al. Insights into MMP-TIMP interactions. *Ann N Y Acad Sci.* 1999 Jun 30;878:73–91.
54. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003 May 2;92(8):827–39.
55. Kanosaka T, Mori M, Hattori T, Oki T, Kuwabara S. Serum matrix metalloproteinase-3 levels correlate with disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Feb;77(2):185–8.
56. Luckman SP, Gilhus NE, Romi F. Matrix metalloproteinase-3 in myasthenia gravis compared to other neurological disorders and healthy controls. *Autoimmune Dis.* 2011;2011:151258.
57. Horstmann S, Budig L, Gardner H, Koziol J, Deuschle M, Schilling C, et al. Matrix metalloproteinases in peripheral blood and cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2010 Sep;22(6):966–72.
58. Ashina M, Tvedskov JF, Lipka K, Bilello J, Penkowa M, Olesen J. Matrix metalloproteinases during and outside of migraine attacks without aura. *Cephalalgia Int J Headache.* 2010 Mar;30(3):303–10.

59. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke*. 1997 Mar;28(3):665–71.
60. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O’Leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol*. 1994 Jun 15;139(12):1164–79.
61. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987 May 28;316(22):1371–5.
62. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol*. 2002 Feb 21;89(4A):32B–38B; discussion 38B–39B.
63. Touboul PJ, Elbaz A, Koller C, Lucas C, Adraï V, Chédru F, et al. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: the Etude du Profil Génétique de l’Infarctus Cérébral (GENIC) case-control study. The GENIC Investigators. *Circulation*. 2000 Jul 18;102(3):313–8.
64. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 7;340(1):14–22.
65. Beşir FH, Yazgan S, Celbek G, Aydın M, Yazgan O, Erkan ME, et al. [Normal value correlates of carotid intima-media thickness and affecting parameters in healthy adults]. *Anadolu Kardiyol Derg AKD Anatol J Cardiol*. 2012 Aug;12(5):427–33.
66. Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke*. 2001 Apr;32(4):830–5.
67. Michalak S, Osztynowicz K, Płóciniczak A, Myszkowa W, Nowicki M, Węgrzyn D, et al. Ischemia-modified albumin in migraine patients during interictal period. *J Med Sci*. 2016 Dec 29;85(4):231.
68. Hamed SA, Hamed EA, Ezz Eldin AM, Mahmoud NM. Vascular risk factors, endothelial function, and carotid thickness in patients with migraine: relationship to

- atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2010 Mar;19(2):92–103.
69. Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation.* 1999 Aug 31;100(9):951–7.
70. Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Buehler A, von Kegler S, Markus HS. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke.* 2004 Sep;35(9):2150–4.
71. Martinic-Popovic I, Simundic A-M, Dukic L, Lovrencic-Huzjan A, Popovic A, Seric V, et al. The association of inflammatory markers with cerebral vasoreactivity and carotid atherosclerosis in transient ischaemic attack. *Clin Biochem.* 2014 Nov;47(16–17):182–6.
72. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009 Oct 27;339:b3914.
73. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ.* 2008 Aug 7;337:a636.
74. Sarchielli P, Alberti A, Baldi A, Coppola F, Rossi C, Pierguidi L, et al. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. *Headache.* 2006 Feb;46(2):200–7.
75. Tietjen GE. Migraine as a systemic vasculopathy. *Cephalalgia Int J Headache.* 2009 Sep;29(9):987–96.
76. Vanmolkot FH, Van Bortel LM, de Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology.* 2007 May 8;68(19):1563–70.
77. Goulart AC, Santos IS, Bittencourt MS, Lotufo PA, Benseñor IM. Migraine and subclinical atherosclerosis in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cephalalgia Int J Headache.* 2016 Aug;36(9):840–8.

78. Stam AH, Weller CM, Janssens ACJ, Aulchenko YS, Oostra BA, Frants RR, et al. Migraine is not associated with enhanced atherosclerosis. *Cephalalgia Int J Headache*. 2013 Mar;33(4):228–35.
79. Perko D, Pretnar-Oblak J, Sabovic M, Zvan B, Zaletel M. Endothelium-dependent vasodilatation in migraine patients. *Cephalalgia Int J Headache*. 2011 Apr;31(6):654–60.
80. Liman TG, Neeb L, Rosinski J, Wellwood I, Reuter U, Doehner W, et al. Peripheral endothelial function and arterial stiffness in women with migraine with aura: a case-control study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2012 Apr;32(6):459–66.
81. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*. 2013 Mar 1;339(6123):1092–5.
82. Yang JQ, Zhao W, Duan H, Robbins ME, Buettner GR, Oberley LW, et al. v-Ha-RaS oncogene upregulates the 92-kDa type IV collagenase (MMP-9) gene by increasing cellular superoxide production and activating NF-kappaB. *Free Radic Biol Med*. 2001 Aug 15;31(4):520–9.
83. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bempohl D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004 May;113(10):1447–55.
84. Romanic AM, White RF, Arleth AJ, Ohlstein EH, Barone FC. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke*. 1998 May;29(5):1020–30.
85. Samnegård A, Silveira A, Tornvall P, Hamsten A, Ericsson C-G, Eriksson P. Lower serum concentration of matrix metalloproteinase-3 in the acute stage of myocardial infarction. *J Intern Med*. 2006 May;259(5):530–6.
86. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuysen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J*. 2001 Jun;141(6):985–91.
87. Jena I, Nayak SR, Behera S, Singh B, Ray S, Jena D, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin, oxidative stress, and antioxidant status in acute ischemic stroke patients. *J Nat Sci Biol Med*. 2017 Jun;8(1):110–3.

88. Pezzini A, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Grassi M, Padovani A. The migraine-
ischemic stroke connection: potential pathogenic mechanisms. *Curr Mol Med*. 2009
Mar;9(2):215–26.
89. Şahin A, Özer V, Tatlı Ö, Karaca Y, Yaman SÖ, Karahan SC. Acil servise izole baş
ağrısı şikayetiyle başvuran hastaların ayırıcı tanısında iskemi modifiye albumin
seviyesinin değeri. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg [Internet]*. 2017 Dec 31
[cited 2018 Feb 14];20(1). Available from: <http://dergipark.gov.tr/kutfd/336249>
90. Bartunek J, Delrue L, Van Durme F, Muller O, Casselman F, De Wiest B, et al.
Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related
to diastolic load. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 16;52(25):2166–74.
91. van Vark LC, Lesman-Leege I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG, et al.
Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. *J
Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7;70(19):2378–88.
92. Allan D, Fairlie-Clarke KJ, Elliott C, Schuh C, Barnett SC, Lassmann H, et al. Role
of IL-33 and ST2 signalling pathway in multiple sclerosis: expression by
oligodendrocytes and inhibition of myelination in central nervous system. *Acta
Neuropathol Commun*. 2016 Jul 26;4(1):75.
93. Özkan M, TTS, Deda G. Çocukluk çağı migren ve gerilim tipi baş ağrılarında klinik
özellikler, risk faktörleri ve izlem. *Turk J Pediatr Dis*. 2012;6(1):5–12.
94. Benbir G, Karadeniz D, Göksan B. Türkiye'nin doğu ve kırsal kesiminde yaşa ve
cinsiyete göre baş ağrısı özellikleri ve alt tipleri. 24(4):145–52.
95. Celikbilek A, Borekci E, Kozan M, Celikbilek M. Assessment of Metabolic
Syndrome in Patients with Migraine in Central Anatolia. *Electron J Gen Med*. 2015 Apr
15;12(2):152–6.
96. Guldiken B, Guldiken S, Taskiran B, Koc G, Turgut N, Kabayel L, et al. Migraine
in metabolic syndrome. *The Neurologist*. 2009 Mar;15(2):55–8.
97. Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Degan D, Tiseo C, Carolei A, et al. Migraine and body
mass index categories: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J
Headache Pain*. 2015 Mar 28;16:27.
98. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study.
Neurology. 2006 Feb 28;66(4):545–50.

99. Welch KMA, Brandes AW, Salerno L, Brandes JL. C-reactive protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features. *Headache*. 2006 Feb;46(2):197–9.
100. Vanmolkot FH, de Hoon JN. Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine. *Cephalalgia Int J Headache*. 2007 Jul;27(7):843–6.
101. Pamuk GE, Top MŞ, Uyanık MŞ, Köker H, Akker M, Ak R, et al. Is iron-deficiency anemia associated with migraine? Is there a role for anxiety and depression? *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Dec;128(Suppl 8):576–80.
102. Demirel H. EU, Atasoy T. H. ÜA, Ankaralı H. Migren ve Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrıları ile Hematolojik Parametrelerin ilişkisi. *Türk Nöroloji Derg*. 2008;14(6):394–8.

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROJE BAŞVURU TARİH /SAYI▶	29032017-6
	ARAŞTIRMANIN ADI	Gerilim Tipi Başağrısı İle Migren Hastalığının Atak ve Remisyon Dönemlerinde Carotis Interna Kalınlığı İle Serum ST-2, MMP-3, IMA ve Alfa 1 Asit Glikoprotein Düzeylerinin Ayırıcı Tanıdaki Değeri
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI	Yard. Doç. Dr. Togay EVRİN
	ARAŞTIRMANIN YERİ	X
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	X
	GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU	X
	OLGU RAPOR FORMU	
	ARAŞTIRMANIN BÜTÇESİ	
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ (varsa)	
KARAR BİLGİLERİ	Değerlendirme amacıyla Fakültemiz Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yard. Doç. Dr. Togay EVRİN sorumluluğunda Dr. Gulden KAZANCI'nın uzmanlık tezi olarak tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler 29/03/2017 tarihinde Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Komisyonu'nda çalışma esasları doğrultusunda ve araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırma etiğine uygun tasarlanmış olmasından dolayı onay verilmesine karar verilmiştir.	

KOMİSYON BİLGİLERİ**ÜYELER**

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	E/K	İlişki*	Katılım**	İmza
Prof.Dr. Dikmen ARIBAL	Genel Cerrahi	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Ferit PEHLİVAN	Biyofizik	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Halil DEĞERTEKİN	İç Hastalıkları	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Recai PABUÇCU	Kadın Hastalıkları ve Doğum	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Selda DEMİRTAŞ	Biyokimya	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Arzu PAMPAL	Çocuk Cerrahisi	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Berrin YÜKSEL	Tıbbi Genetik	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç.Dr. Handan DOĞAN	Patoloji	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr. Şahika GÜNER	Tıbbi Farmakoloji	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Nilgün SÜER	Eczacı	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

E/K: Cinsiyeti; *Araştırmayla ilişki; ** Toplantıda bulunma