



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI



# PARKİNSON HASTALARINDA BAŞAĞRI SIKLIĞI VE TIPLERİ

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Afshin MASHEYEKHI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Baki GÖKSAN

İSTANBUL – 2020

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALARINDA BAŞAĞRI SIKLIĞI VE**  
**TIPLERİ**

**NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Afshin MASHEYEKHİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Baki GÖKSAN**

**İSTANBUL – 2020**

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, bu mesleğe yaklaşımını, duruşunu örnek aldığım Nöroloji Ana Bilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr. Sabahattin SAİP'e

Bu tezin planlanmasında, içeriğinin düzenlenmesinde, sonuçların yorumlanmasında ve tezin her aşamasında bilgi, deneyim ve öngörüsü ile tezime büyük katkıda bulunan, her koşulda ayrıntılı ve titiz çalışmak konusunda kendisini örnek aldığım hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Baki GÖKSAN'a

Asistan olarak geçirdiğim tüm süre boyunca birlikte çalıştığımız hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Bu uzun ve yorucu süreçte her anlamda bana destek olan, hiç usanmadan attığım her adımda arkamda duran, yaşama sevincim ve hayat arkadaşım, sevgili eşim Mahnaz MASHEYEKHİ'ye, hayatımı renklendiren canım kızım Hilar'a

Sonsuz teşekkürler.

Dr. Afshin MASHEYEKHİ

# İÇİNDEKİLER

Başlık	Sayfa
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
SİMGE VE KISALTMALAR .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	viii
ETİK KURUL ONAYI.....	x
ÖZET (TÜRKÇE) .....	xi
ÖZET (İNGİLİZCE) .....	xii
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
2.1. Parkinson Hastalığı.....	3
2.1.1. Parkinson hastalığı patolojisi.....	5
2.1.2. Risk faktörleri .....	6
2.1.3. Koruyucu faktörler.....	6
2.1.3.1. Sigara .....	6
2.1.3.2. Kahve .....	6
2.1.4. Klinik özellikler .....	6
2.1.4.1. Tremor.....	7
2.1.4.2. Rijidite.....	7
2.1.4.5. Sekonder bulgular .....	8
2.1.5. Parkinson hastalığında tanısal yaklaşım .....	9
2.1.6. Parkinson hastalığının ayırıcı tanısı.....	10
2.1.6.1. Multisistem atrofisi (MSA):.....	10
2.1.6.2. Progresif supranükleer felç (PSF):.....	11
2.1.6.3. Kortikobazal ganglionik dejenerasyon:.....	11
2.1.6.4. Lewy cisimcikli demans:.....	11
2.1.6.5. Esansiyel tremor:.....	11
2.1.6.6. İlaçlara bağlı parkinsonizm: .....	11
2.1.7. Parkinson hastalığında kullanılan değerlendirme ölçekleri .....	11
2.1.7.1 Birleşik parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği (UPDRS) .....	12
2.1.8. Parkinson hastalığı tanısında yardımcı tanı yöntemleri.....	12

<b>3. BAŞ AĞRISI.....</b>	<b>16</b>
3.1. Baş Ağrısı Tanımı ve Nedenleri .....	16
3.1.1. Primer baş ağrıları.....	17
3.1.1.1. Migren .....	17
3.1.1.1.1. Migren epidemiyolojisi .....	18
3.1.1.1.2. Migren atağı .....	18
3.1.1.1.3. Migren sınıflaması.....	20
3.1.1.1.4. Migren patofizyolojisi .....	23
3.1.1.1.5. Hormonlar ve Migren .....	28
3.1.1.1.6. Tetikleyiciler .....	30
3.1.1.2. Gerilim tipi baş ağrısı.....	31
3.1.1.2.1. Gerilim tipi baş ağrısı sınıflaması .....	33
3.1.1.2.2. Gerilim tipi baş ağrısı patofizyolojisi .....	35
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>37</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>49</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>55</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>58</b>
<b>8. İNTİHAL RAPORU .....</b>	<b>69</b>

## SİMGE VE KISALTMALAR

CN :	Kaudat nukleus
GP :	Globus pallidus
MIP :	Maksimum intensite projeksiyon
MR :	Manyetik rezonans
MRG :	Manyetik rezonans görüntüleme
MS :	Multipl skleroz
MSA :	Multisistem atrofisi
PH :	Parkinson Hastalığı
PSF :	Progresif supranükleer felç
PT :	Putamen
SN :	Substansiya nigra
UPDRS :	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Migrenin nörolojik mekanizması

Şekil 2.2. Auralı migrende kortikal yayılan depresyon ve baş ağrısı ilişkisi

Şekil 2.3. Menstruel siklusta östrojen ve progesteronun göreceli dalgalanmaları



## **TABLolar DİZİNİ**

**Tablo 2.1.** Parkinsonizm ve ilişkili hastalıkların sınıflaması

**Tablo 2.2..** Hareket bozuklukları derneği birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği bölümleri

**Tablo 2.3.** Baş ağrılarının Sınıflandırılması

**Tablo 2.4.** Migren Sınıflaması

**Tablo 2.5.** Aurasız Migren Tanı Kriterleri

**Tablo 2.6.** Auralı Migren Tanı Kriterleri

**Tablo 2.7.** Kronik Migren Tanı Kriterleri

**Tablo 2.8.** Olası Migren Tanı Kriterleri

**Tablo 2.9.** Aurasız Pür Menstruel Migren Tanı Kriterleri

**Tablo 2.10.** Aurasız Menstruasyonla İlişkili Migren Tanı Kriterleri

**Tablo 2.11.** Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Sınıflaması

**Tablo 2.12.** Seyrek Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri

**Tablo 2.13.** Sık Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri

**Tablo 2.14.** Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri

**Tablo 2.15.** Olası Seyrek Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri

**Tablo 2.16.** Olası Sık Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri

**Tablo 2.17.** Olası Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri

**Tablo 4.1.** Çalışmadaki hasta gruplarına ait cinsiyet verileri

**Tablo 4.2.** Çalışmadaki hasta gruplarına ait yaş verileri

**Tablo 4.3.** Çalışmadaki hasta gruplarının Parkinson Hastalığı ile ilgili bilgileri

**Tablo 4.4.** Çalışmadaki hasta gruplarının Parkinson Hastalığı, Baş Ağrıları ve Hoehn Yahr Evresi ile ilgili bilgileri

**Tablo 4.5.** Çalışmadaki Baş ağrısı Olan Parkinson Hastalarının Özellikleri ile ilgili bilgileri

**Tablo 4.6.** Çalışmadaki Baş ağrısı Olan Parkinson Hastalarının Hastalık süresi ve Şiddeti ile ilgili bilgileri

**Tablo 4.7.** Çalışmadaki Baş ağrısı Olan Parkinson Hastalarının Tedavileri ile ilgili bilgileri



**Tablo 4.8.** Çalışmadaki Baş ağrısı Olan Hastalarının Ağrı Şiddeti ile ilgili bilgileri

**Tablo 4.9.** Baş ağrısının bulunduğu yerler

**Tablo 4.10.** Parkinson hastalarında özgeçmiş özellikleri



# ETİK KURUL ONAYI

Tarih ve Sayı: 09/01/2019-5044



T.C.  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-  
Konu :Uzm. Öğr.Dr. Afşin  
MASHAYEKHI'nin etik kurul kararı  
A-55

## NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :21.12.2018 tarihli, 114881 sayılı yazı

Anabilim Dalımız öğretim üyesi Prof.Dr. Derya Uludüz UĞURLU'nun danışmanlığında Uzm. Öğr.Dr. Afşin MASHAYEKHI'nin yürütücülüğünde " Parkinson Hastalarında Baş Ağrı Sıklığı ve Tipleri" başlıklı (Anket/Retrospektif) Uzmanlık Tezi hakkında ilgi yazımız ve ekleri 08 Ocak 2019 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı  
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR  
Başkan

e-İmzalı  
Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU  
Bölüm Başkanı V.

NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

EK :  
1 dosya elden teslim edilecektir.

09/01/2019 Şef : S.SELEK

Doğrulamak için:<http://dogrulama.istanbulc.edu.tr/enVision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE840HL60>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbulc.edu.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

## ÖZET (TÜRKÇE)

**Amaç:** Bu çalışmada, Parkinson hastalığı tanısı ile izlenen hastalarda baş ağrısı yakınmasının sıklığı ve tipleri incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma Kasım 2018-Kasım 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda Parkinson hastalığı ve hareket bozuklukları polikliniğine başvuran Parkinson Hastalığı tanısı almış ve takibi yapılan 18-83 yaş aralığında 150 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar Parkinson hastalığı öncesinde var olan ve halen devam etsin veya etmesin başağrısı bulunan (n:41) hasta ve başağrısı bulunmayan (n:109) hasta olarak iki gruba ayrıldı. Parkinson hastalarının her birine, kişisel demografik bilgilerini (yaş, cinsiyet, gibi), hastalık ile ilgili bilgilerini (hastalık süresi, başlangıç dominansı, hastalık dominansı, Hoen Yahr skorları, kullandığı ilaçlar) ve özgeçmiş bilgilerini içeren, Parkinson hastalığı ve hareket bozuklukları polikliniğinde Parkinson hastalarına doldurulan standart formlar dolduruldu. (Basağrısı olan hastalarla yüzyüze görüşme yapılarak Uluslar Arası Basağrısı Derneğinin başağrısı sınıflamasında yer alan tanı kriterlerine göre değerlendirme yapılmıştır. Çalışmada toplanan verilerin analizi, istatistiksel yazılım paketi SPSS 23 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyini belirlemek için, %95 güven aralığında ve  $p<0,05$  anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Parkinson hastalığı tanısı ile izlenen baş ağrısı olan ve olmayan hastaların sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan 150 Parkinsonlu hastadan 41 hastada başağrısı 41/150 (% 27,3) bulundu. Bu hastalardan 9 hastada migren tipi başağrısı 9/150 (% 6), 32 hastada gerilim tipi başağrısı 32/150 (%21,3) bulunmuştur. Basağrısı olan hastaların yaş ortalaması ve Parkinson hastalığının ilk yakınma başlangıç yaşı başağrısı olmayan hastalardan anlamlı olarak daha küçük bulundu. Kadın hastalarda daha çok görüldüğü saptandı. Parkinson hastalığının süresi, baş ağrısı olmayan hastalarda baş ağrısı olanlarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede uzun bulundu. Her iki grup arasında Hoehn Yahr evreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptandı ( $p<0,05$ ). Hoehn Yahr 1 evresinde hastalarda baş ağrısı daha fazlaydı. Her iki grup arasında Parkinson hastalığı için uygulanan tedavi türü açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptandı ( $p<0,05$ ). Çalışmamızda GTBA, migren baş ağrısına göre daha sıkı.

**Sonuç:** Bu bulgular doğrultusunda, Parkinson hastalığında baş ağrısı sıklığı, sağlıklı popülasyondan fazla olmadığına sonucuna vardık. Ancak Parkinsonlu hastalarda özellikle gerilim tipi başağrısının varlığı Parkinson hastalığının daha erken dönemde ortaya çıkmasında etkili bir faktör olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Parkinson hastalığı, Baş Ağrısı

## ÖZET (İNGİLİZCE)

**Objective:** In this study, it was aimed to examine the frequency and types of headache complaints in patients with Parkinson's disease.

**Material and Method:** The study was included in the study between the ages of 18-83, who were diagnosed with Parkinson's Disease at the Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Neurology Department between November 2018 and November 2019 and followed-up between the ages of 18-83. The patients were divided into two groups as the patient who existed before Parkinson's disease and still has headache (n: 41) and no patient (n: 109). Parkinson's disease and movement disorders polyclinic for each of Parkinson's patients, including their personal demographic information (age, gender, etc.), disease-related information (duration of illness, initial domination, disease dominance, Hoehn Yahr scores, medications used), and CV information. filled out standard forms were filled. The data collected in the study was analyzed using the statistical software package SPSS 23 (Statistical Package for the Social Sciences - IBM®). To determine the level of statistical significance, 95% confidence interval and  $p < 0.05$  were considered significant.

**Results:** The results of patients with and without headache with the diagnosis of Parkinson's disease were compared. 1. Of the 150 patients with Parkinson's who enrolled in the study, 41 patients had headache 41/150 (27.3%). Among these patients, 9 patients had migraine headache 6/150 (6%), and 32 patients had tension headache 32/150 (21.3%). The mean age of patients with headache and the first complaint of Parkinson's disease was significantly smaller than patients without headache. It was found to be more common in female patients. The duration of Parkinson's disease was significantly longer in patients without headache compared to those with headache. When the Hoehn Yahr stages were compared between both groups, there was a significant difference ( $p < 0.05$ ). In the Hoehn Yahr 1 stage, patients had more headaches. There was a significant difference between the two groups in terms of the type of treatment for Parkinson's disease ( $p < 0.05$ ). In our study, GTBA was more frequent than migraine headaches.

**Conclusion:** Based on these findings, we concluded that the frequency of headaches in Parkinson's disease is not more than the healthy population. However, the presence of tension-type headache may be an effective factor in the early onset of Parkinson's disease in patients with Parkinson's disease.

**Keywords:** Parkinson's disease, Headache

## 1. GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalıktır (1) ve bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postural instabilite ile karakterizedir. Bu motor semptomlara ek olarak, Parkinson hastaları duygudurum ve davranış bozuklukları, kognitif değişimler, otonomik sistemde bozulmalar, duyuusal semptomlar ve uyku bozuklukları gibi pek çok motor olmayan semptomdan muzdariptir (2)

Parkinson hastalığı bazal ganglionlardaki dopaminerjik nöronların progresif dejenerasyonu ile karakterize bir motor rahatsızlıktır. Bu dejenerasyon subtalamik çekirdeği (STÇ) aşırı aktivitesine yol açar, bu da PH semptomlarına yol açan globus pallidus internus (GPi) çıktısının artmasına neden olur (3).

Baş ağrısı son derece yaygın bir semptomdur ve toplu olarak baş ağrısı bozuklukları, genel sistemde% 48.9'luk bir prevalansla, sinir sistemi bozukluklarının en sık görülenleri arasındadır. Baş ağrısı her yaştan, ırktan ve sosyoekonomik durumdan etkilenir ve kadınlarda daha sık görülür. Baş ağrıları geniş ölçüde birincil ve ikincil olarak ayrılır. İkincil baş ağrıları nadirdir, ancak zamanında müdahale hayat kurtarıcı olabileceğinden tanınmaları son derece önemlidir. Baş ağrısı tanısının en önemli yönü öykü almaktır. Bazı baş ağrıları bireyin yaşam kalitesi üzerinde önemli etkiye sahiptir ve sağlık hizmetlerine ve dolaylı olarak genel olarak ekonomiye büyük maliyetler yükler. Birincil baş ağrısı bozuklukları - migren, gerilim baş ağrısı ve küme baş ağrısı - tüm baş ağrılarının yaklaşık% 98'ini oluşturur; bununla birlikte, ikincil baş ağrılarının, ciddi oldukları ve yaşamı tehdit edebilecekleri için tanınması önemlidir. Genel olarak, baş ağrısı ataklarının sıklığı epizodik (<5 gün / ay), kronik (≥ 15 gün / ay) veya günlük olarak tanımlanabilir. Ek olarak, farklı baş ağrısı tipleri süreye göre değişir. GTBA 30 dakikadan yedi güne kadar sürebilir, migren baş ağrısı genellikle 4-72 saat sürer ve küme baş ağrısı tipik olarak 15-180 dakika sürer. Baş ağrısının karakteri daha fazla farklılaşmaya yardımcı olur. GTBA genellikle iki taraflıdır, bir baskı kalitesine sahiptir, tipik olarak fiziksel aktivite ile şiddetlenmez ve hafif ila orta yoğunluktadır. Ağırlıklı olarak kadınları etkiler. Öte yandan, migren tipik olarak tek taraflı, pulsatil veya zonklamadır. Harekete duyarlıdır, fotofobi, mide bulantısı ve kusma ile ilişkili olabilir ve orta ila şiddetli yoğunluktadır. Migrenlerin üçte biri görsel veya duyuusal bir aura ile ilişkili olabilir. Çoğu hastanın aile öyküsü pozitifdir. 'İntihar baş ağrısı' olarak da bilinen küme baş ağrısı, kesinlikle tek taraflıdır ve genellikle göz çevresinde görülür.

Hiperlakrimasyon, konjonktival enjeksiyon, rinore, burun tıkanıklığı, pitoz ve pupilla boyutundaki değişiklikler gibi belirgin kraniyal otonomik semptomlarla ilişkilidir. Sirkadiyen ritmik, bir küme baş ağrısının ayırt edici özelliğidir: tipik olarak, nispeten kısa ömürlü dönemler (15-180 dakikalık kümeler), ancak remisyon dönemleri arasında yoğun ağrılı saldırılar meydana gelir. Erkekler ağırlıklı olarak etkilenir (5,6). İleri yaş baş ağrısı çalışmalarındaki sonuçlara benzer olarak Parkinson hastalığı (PH) olanlarda da primer (birincil) başağrısı sıklığı genel popülasyondan daha az olduğu bilinmektedir (5,6).

Bu çalışmada, Parkinson hastalığı tanısı ile izlenen hastalarda baş ağrısı yakınmasının sıklığı ve tipleri incelenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı PH yaygın bir nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson hastalığı PH ilk olarak 1817 yılında Dr. James Parkinson tarafından ‘An assay on the shaking palsy’ adlı makalede tanımlanmıştır. (1). Parkinson hastalığı genellikle 50-60 yaşlarında başlayan progresif seyirli, kronik bir hastalık olup klinik olarak istirahat tremoru, dişli çark belirtisi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma ile karakterizedir. PH, bazal gangliyonun motor yapılarını içeren ekstrapiramidal bir sistem bozukluğudur ve hastalığın klinik özelliklerine yol açan dopaminerjik fonksiyonun ve sonuç olarak azalan motor fonksiyonun kaybı ile kendini gösterir. Görülme sıklığı kadınlara oranla erkeklerde (E/K:3/2) biraz daha fazladır (2, 3).

Patolojisinde en fazla substansiya nigra (SN)’daki pigmentli nöronlarda kayıp ve buna eozinofilik inküzyon cisimlerinin (Lewy intranöronal inklüzyon cisimleri) eşlik etmesi ile karakterizedir (4).

Parkinson hastalığı Alzheimer hastalığından sonra görülen en sık nörodejeneratif hastalık olup insidansında yaş ilerledikçe progresif artış görülür (5). 60 yaş üstü toplumun %2’sinde görülmektedir (6). Prevelansı değişkenlik göstermekle birlikte 80,6-187/100000’dir. Türkiye için prevelans 111/100000 olarak bildirilmiştir (7). Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda parkinsonizm insidansı farklı bildirilse de, genel olarak 4,5-21/100 000 arasında değişmektedir (2). Hastalık 20 yaşından önce başlarsa primer juvenil parkinsonizm, 20-40 yaşları arasında başlarsa genç başlangıçlı parkinsonizm adı verilir (3). Tüm hastaların %5’inde 40 yaşından önce görülmektedir (8).

Parkinson sendromu tanımlaması bu sendromun kardinal semptomları olan akinezi, istirahat tremoru, rijidite ve postural instabiliteyi gösteren tüm hareket bozuklukları girmektedir. Bu semptom kompleksine ayrıca Parkinsonizm de denir. Bu da primer ve sekonder Parkinson sendromları olarak iki gruba ayrılır. Primer grup nörodejeneratif hastalıkları içerir, sekonder grup ise birçok nedene bağlı klinik tablolarıdır (9) (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Parkinsonizm ve ilişkili hastalıkların sınıflaması (7)

<p><b><i>Primer parkinsonizm</i></b></p> <p>Sporadik</p> <p>Bilinen genetik etyoloji</p>
<p><b><i>Sekonder parkinsonizm (çevresel etmenler)</i></b></p> <p>İlaçlar</p> <p>Dopamin reseptör blokörleri Dopamin depo depletörleri</p> <p>Postensefalitik</p> <p>Toksinler: Mn,CO, MPTP Vasküler</p> <p>Beyin tümörleri Kafa travması</p> <p>Normal basınçlı hidrosefali</p>
<p><b><i>Parkinsonizm-plus sendromlar</i></b></p> <p>Progresif supranükleer palsi</p> <p>Multipl sistem atrofi</p> <p>Kortiko-bazal gangliyon dejenerasyonu</p> <p>Guam'ın Parkinson-demans-ALS kompleksi</p> <p>Progresif pallidal atrofi</p> <p>Difüz Lewy body hastalığı</p>
<p><b><i>Heredodejeneratif hastalıklar</i></b></p> <p>Alzheimer hastalığı</p> <p>Wilson hastalığı</p> <p>Huntington hastalığı</p> <p>Frontotemporal demans</p> <p>X-linked distoni-parkinsonizm</p>



### 2.1.1. Parkinson hastalığı patolojisi

PH'nın patolojisi SN'nin özellikle putamenle bağlantılı kısmı olan pars kompaktada, lokus seruleus ve vagus sinirinin dorsal motor çekirdeğinde melanin içeren dopaminerjik nöronların %60-80 inden fazlasında kayıp, sağlam kalan diğer nöronların sitoplazmalarında Lewy cisimcikleri adı verilen sitoplazmik euzinofilik inklüzyon cisimciklerinin olması, nigrostriatal yolda %80'in üzerinde dopamin eksilmesi ve putamen ve kaudat nükleus (CN)'tan oluşan striatumda kolinerjik aktivitenin göreceli olarak artmasıdır. PH'nin vagal ve glossoparingeal sinirlerin dorsal motor çekirdeğinden ve ön koku alma çekirdeğinden kaynaklanabileceğini ve beyin sapında başlayan ve daha yüksek kortikal seviyelere yükseldiğini düşündürmektedir. PH'nin histopatolojik özellikleri pigmentli dopaminerjik nöronların kaybını ve Lewy cisimciklerinin (LBs) varlığını içerir. LB'lerin oluşumu, protein geri dönüşümüne katılan ubikitin proteinlerinin yanlış katlanmış formlarının aşırı üretimini içerir. Bu proteinlerin birikmesi ubikitin proteazom sisteminin (UPS) hatalı çalışmasına ikincildir. LB oluşumu, PH'nin karakteristiği olan nörodejenerasyonda, hastalığın farklı aşamalarında görülen çeşitli lezyon paternleri ile bir rol oynamaktadır (10).

PH'nın fizyopatolojik belirleyici özelliği, Striatuma (nigrostriatal yol) yansıyan substantia nigra pars compacta'da (SNpc) dopaminerjik nöronların progresif dejenerasyonu, PH'li bireylerde dopaminerjik fonksiyon kaybına neden olur. Tipik olarak, hastalar PD'nin motor özelliklerini ancak dopaminerjik nöronların% 50 ila% 80'i kaybolduktan sonra yaşarlar, bu da hastalığın erken aşamalarında bir telafi edici mekanizmanın rol oynadığını gösterir. İki tip dopamin reseptörü, D1 (uyarıcı tip) ve D2 (inhibitör tip), ekstrapiramidal sistemdeki motor aktivitesini etkiler. Bu sistemin bileşenleri arasında ventral striatumun iç globus pallidal segmentini (GPi) içeren bazal gangliyonlar ve substantia nigra'nın (SNpr) pars retikulata kısmı bulunur. Bu bileşenler, talamus ve kortekste bulunan daha büyük devrelerin bir parçasıdır. PH hastalarının striatumundaki dopamin kaybı, GPi / SNpr devrelerinde artmış aktiviteye ve müteakip gama aminobutirik asit (GABA) işlev bozukluğuna neden olarak talamusun inhibisyonuna yol açar (10).

Amiloid beta 1-42, Alzheimer hastalığı (AD) ve patolojisi ile ilişkili olmasına rağmen, son veriler, bu biyobelirteç içeren serebral omurilik sıvısının PH'de de bilişsel düşüşü tahmin edebileceğini düşündürmektedir. Enflamasyonun PH patogenezinin katılımı, özellikle sitokinlerin ve diğer aracılardan rolü de incelenmektedir. Dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna sekonder enflamatuar yanıtlar PH'de rol oynayabilir ve patogenezinin katkıda

bulunabilir. İn vitro veriler, yaralı dopaminerjik nöronlara sekonder mikroglia ve astrositlerin aktivasyonunu desteklemiştir (10, 11).

### 2.1.2. Risk faktörleri

Yapılan çalışmalarda kontrol grupları ile karşılaştırıldığında PH olanlarda pozitif aile öyküsü daha siktir. Bu da genetik faktörlerin etyolojide rol oynadığını akla getirir. Ayrıca PH'na neden olan genlerin bulunması da genetik faktörlerin etyolojide rol oynadığını desteklemektedir (9). Yapılan bir başka çalışmada genetik faktörlerin özellikle erken başlangıçlı PH'da rol oynadığı iddia edilmiştir (11). Genom gen ilişkisi çalışmalarında üç yeni yatkınlık lokusu (PARK16-18), ve ayrıca 'mikrotubul ilişkili tau' geninde değişimin ve glukoserebrosidaz geninin işlev kaybı mutasyonlarının da PH'da risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır(12).

1982 yılında Kaliforniya'da genç narkotik bağımlılarında, 1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin içeren doğada olmayan sentetik bir toksinin intravenöz enjeksiyonu ile ortaya çıkan toksik parkinsonizm olguları, bazı durumlarda ekzojen ajanlara maruz kalmanın, PH'na yol açabileceğini düşündürmüştür (13). Birçok çalışma kırsal yaşamın, kuyu suyu kullanımının ve tarımla uğraşmanın PH için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bir metaanalize göre de çiftlikte yaşıyor olmak, kuyu suyu kullanmak ve pestisidlere maruziyet risk faktörü olarak belirtilmiştir (14). Ancak bu faktörlerin ne şekilde riski artırdığı net olarak ortaya koyulmamıştır (9).

### 2.1.3. Koruyucu faktörler

**2.1.3.1. Sigara:** Sigara kullananlarda PH'nın daha az görüldüğü uzun zamandır bilinmektedir. Bir metaanalizde sigara kullananlarda PH riski %40 azaldığı görülmüştür (15). Bir çalışmada da sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre başlangıç yaşının daha ileri olduğu gösterilmiştir. Deneysel modellerde de sigara içmenin PH'ndan koruyucu etkisini gösteren kanıtlar elde edilmiştir (10).

**2.1.3.2. Kahve:** kafein: Kahve ve kafein tüketimi ile PH arasında ters ilişki olduğu ve hatta doza bağımlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (16).

### 2.1.4. Klinik özellikler

Parkinson hastalığı, daha sonraki yaşamda çoğunlukla hareketlerin genel yavaşlaması (bradikinezi) ve dinlenme titremesi veya sertliğinin en az bir başka belirtisi ile ortaya çıkan

nörodejeneratif bir hastalıktır. PH sinsi başlangıçlı ve yavaş progresif seyirli bir hastalık olup, semptomatolojisinde tipik motor belirtiler olduğu gibi non motor semptomlar da vardır. İlk semptom tipik olarak tek ekstremitede unilateral olarak başlar. Hastaların hemen hepsinde, belirtiler hastalığın seyri boyunca ilk semptomun başladığı tarafta belirgin olmak üzere, asimetrik tutulum korunmaktadır (9).

**2.1.4.1. Tremor:** Genellikle ilk semptom olarak ortaya çıkan tremor, PH hastalarının yaklaşık üçte ikisinde görülür. Genellikle hafif ve aralıklı olarak başlar ve genellikle istirahatte 4 Hz ila 6 Hz düzeyinde ölçülür. Olağan seyir, hastalığın süresi boyunca iki taraflı tutulumla ilerleyen ilk tek taraflı bir titremedir. PH'nin titremesi, genellikle alt ekstremitelerde, ayak parmaklarında ve çenelerde bulunmasına rağmen, elin dinlenme titremesi (hap haddeleme titremesi) olarak tanımlanır. Stresli durumlar veya hastadan zihinsel bir görev yapmasını istemek bir PH titremesini şiddetlendirebilir ve kötüleştirebilir, oysa hareket veya uyku semptomları azalır. Genç hastalarda, sadece yorgunluk dönemlerinde tutarsız sunumlar veya titreme olabilir. İstirahat tremoru PH'de en sık görülen titreme tipi olmasına rağmen, bazı hastalarda eylem tremoru, örneğin aktivite sırasında ortaya çıkan titreme görülebilir. Teşhis süreci, karışık titremenin varlığı ve ayrıca iyi huylu esansiyel tremorlu (BET) hastaların daha sonra hastalıklarında istirahat tremoru geliştirebilmeleri ile daha da karmaşıklaşır. PH hastalarının görüntüleme çalışmalarında, titreme mutlaka patolojik dopaminerjik kayıp ile ilişkili değildi ve aslında hastalığın sonraki aşamalarında azaldığı görülmüştür. PH'de titreme yaygın olmasına rağmen, diğer kardinal özellikler olan sertlik ve bradikinezi ile karşılaştırıldığında motor özelliklerinin en az devre dışı bırakıldığı düşünülmektedir (3).

**2.1.4.2. Rijidite:** Rijidite, agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak kasılmaya bağlı oluşan tonusun artma halidir. Bir ekstremitte eklemi pasif olarak fleksiyon ve ekstansiyon yaptırıldığında muayene eden kişi harekete karşı ritmik ve ani kesintili direnç hisseder. Bu direnç el bileği veya dirsekte saptanırsa 'dişli çark belirtisi' şeklinde tanımlanır (9).

**2.1.4.3. Akinezi/bradikinezi:** Hareketin olmayışına akinezi, yavaşlığına ise bradikinezi denir. Bradikinezi, PH'nin temel bir klinik motor özelliğidir ve gönüllü hareketleri içeren tekrar eden bir eylemin hızında, yürüyüşünde ve genliğinde azalma olarak tanımlanmıştır. Bradikinezi, PH'li hastalarda en sık görülen klinik özelliktir ve önemli bir tanı kriteri olarak kabul edilir. Bozukluk genellikle titremeden sonra ortaya çıkar, ancak bazı durumlarda ilk belirti olabilir ve titreme asla gelişmeyebilir. Bu özellikle ilişkili yaygın bir

linik tablo, hareket etmeye başlamada veya hareketleri başlatmada zorluk ve yavaş, karışık bir yürüyüştür. Bradikinezi olan hastalar, yürüme hızlarının yer değiştirmiş ağırlık merkezlerini “yakalamak” için küçük, hızlı adımlarla arttığı yürüyüşlerinin hızlanmasını gösterebilir. Hastalar, tipik olarak dar bir kapıdan dönme veya içeri girme ihtiyacı ile karşı karşıya kaldıklarında bradikinezi ile ilişkili hareketsizlik yaşayabilirler. “Donma” atakları PH'nin aşırı bir belirtisidir ve genellikle ilerlemiş hastalıkta ortaya çıkar. Konuşma monoton ve alçak sesle, hipofoniktir. Ayrıca hastalarda spontan yutkunmanın azalması ile siyalore vardır (3).

**2.1.4.4. Postural instabilite:** Genellikle PH seyrinde ortaya çıkan dördüncü klinik özellik postüral instabilitedir. Bu semptom, hipotalamik beyin sapı veya periferik sinir sisteminde sertlik ve nöral dejenerasyon gibi diğer motor semptomlarla ilişkili çok yönlü bir etiyojiye sahiptir. Postüral instabilite, denge kaybı ve düşme riski ile ilişkisi nedeniyle ciddi şekilde devre dışı bırakabilir (17). Parkinson hastalığında en fazla özürülük yaratan ve tedavisi en güç olan belirtilerden biridir (3). Hastada önce ön kol fleksiyonu ile başlayan daha sonra gövde ve boyunda da fleksiyonun eklendiği öne eğik bir postür oluşur. PH'nin diğer benzersiz özellikleri arasında el yazısı (örneğin, mikrografi) ve yumuşak konuşma (hipofoni) ile ilgili zorluklar bulunmaktadır (9)

#### **2.1.4.5. Sekonder bulgular**

PH, etiyojisi ve patojenik mekanizmaların tam olarak anlaşılmadığı karmaşık bir nörodejeneratif durumdur. PH hastalarının küçük bir kısmının hastalıkları için monojenik bir nedeni olsa da, vakaların çoğu muhtemelen belirli bir genetik anormallik ile ilişkili değildir. Bunun yerine, PH riskinin kısmen polijenik duyarlılık faktörlerinin bir kombinasyonu ile belirlenmesi muhtemeldir. Çevresel etkiler de PH riskine katkıda bulunabilir, ancak hastalığın gelişimi ile sigara, kafein ve böcek ilacı maruziyeti gibi faktörler arasındaki ilişki iyi anlaşılmaya devam etmektedir. Patolojik olarak, hareket bozukluğu SNpc'de dopaminerjik nöronların kaybına bağlı olarak ortaya çıkar ve bazı diğer beyin bölgeleri de dahil olur. PH'nin histopatolojik ayırt edici özelliği, ağırlıklı olarak kümelenmiş  $\alpha$ -sinüklein içeren LB'lerdir, ancak bunların nasıl nörodejenerasyonla sonuçlanabileceği açık değildir. Bu patojenik süreçlerin anlaşılması, yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine ve umarım gelecekte hastalık değiştirici tedavilerin geliştirilmesine izin verebilir. PH sekonder bulgular şunlardır;

- Kognitif (Demans, bradifireni, vizyospasyal defisitler, psikoz)
- Psikiyatrik (Depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları )

- Otonomik disfonksiyon (Ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, ürogenital disfonksiyon )
- Duysal (kramp, parestezi, ağrı, olfaktor disfonksiyon)
- Kas-iskelet sistemi (Skolyoz, bilek ve ayak distonisi)
- Deri (Sebore)
- Diğer (Mikrografi, kilo kaybı...) (2)

### 2.1.5. Parkinson hastalığında tanısal yaklaşım

PH'nın tanısı, klinik bir tanı olup muayene bulguları ve anamneze göre koyulur (17). Mevcut klinik özelliklere göre koyulan tanının kesinleştirilmesi nöropatoloji ile mümkündür.

PH'nın tanısına yönelik çeşitli kriterler önerilmiş olmakla beraber günümüzde en sık kullanılan kriterler Birleşik Krallık Parkinson hastalığı derneği beyin bankası klinik tanı kriterleridir (42). PH'nin nedeni bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimler muhtemelen söz konusudur. Sporadik PH için pestisitlere ve diğer toksiklere maruz kalma, pozitif aile öyküsü ve ooferektomi dahil olmak üzere çeşitli risk faktörleri bulunmuştur, ancak yaş şimdiki kadar belgelenen en önemli olanı olmaya devam etmektedir. Bu kriterlere göre tanı için bradikinezi esas olup, bradikineziye rijidite, istirahat tremoru veya postural instabiliteden birinin mutlak eşlik etmesi şartı vardır. En az üç veya daha fazla destekleyici kriterin varlığı ve 16 adet dışlayıcı kriterin olmaması gerekmektedir (19). Birleşik Krallık PH Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri şunlardır:

#### 1. Dahil olma kriterleri:

- Bradikinezi
- Aşağıdakilerden en az birinin bulunması
  - Kas rijiditesi
  - 4-6 Hz istirahat tremoru
  - Postural instabilite

#### 2. Dışlayıcı kriterler:

- Tekrarlayan inme anamnezi ve Parkinson benzeri özelliklerin basamaklı ilerleyişi
- Tekrarlayan kafa travması öyküsü
- Kesin ensefalit öyküsü

- Okülürjik krizler
- Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü
- Birden fazla akrabada etkilenme
- Süregen remisyon
- 3 yıl sonra belirtilerin tek taraflı devam etmesi
- Supranükleer bakış felci
- Erken ağır demans
- Babinski belirtisi
- Bilgisayarlı tomografide serebral tümör veya kommunikan hidrosefali varlığı
- Yüksek doz L-Dopaya yanıt alınamaması
- MPTP'ye maruz kalma

3. Destekleyici kriterler: (PH tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir.)

- Tek taraflı başlangıç
- İstirahat tremorunun varlığı
- Progresif seyir
- Belirtilerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrinin korunması
- L-Dopa'ya iyi yanıt
- L-Dopa'ya bağlı şiddetli kore
- 5 yıl veya daha uzun süreli L-Dopa yanıtı
- 10 yıl veya daha uzun süreli klinik seyir

### 2.1.6. Parkinson hastalığının ayırıcı tanısı

PH'nı taklit edebilen ve ortak belirtileri nedeniyle hastalığın erken döneminde ayırıcı tanıda ele alınması gereken farklı etyolojiye dayalı bir çok hastalık tanımlanmıştır (9). PH ile en sık karışabilenlerden aşağıda kısaca bahsedilmiştir.

**2.1.6.1. Multisistem atrofisi (MSA):** SN pars kompakta dahil beyin ve medulla spinalisde farklı anatomik bölgelerin nörodejenerasyonu ile karakterizedir ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda olmayan glial intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri saptanmıştır (20). PH'na göre daha genç yaşta başlamakta, daha hızlı ilerlemektedir (21). Serebellar bulgular, erken dönemde otonom belirtiler, piramidal, bulber belirtiler, miyokloni, hızlı seyir ve L-Dopa'ya zayıf yanıt MSA'yı PH' dan ayıran önemli özelliklerdir. Orofasyal distoni ve stridor MSA şüphesi akla getirmelidir (22).

**2.1.6.2. Progresif supranükleer felç (PSF):** PSF, globus pallidus (GP), subtalamik nukleus, SN pars kompakta, oküler hareketlerin kontrolü ile ilgili alanlarda, frontal korteks ve serebellumda nöron kaybı ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır (9). Dopaminerjik tedavi yanıtı zayıftır (23). Bakış felci ile birlikte patolojinin serebellumu da içermesi nedeni ile ortaya çıkan göz küresinin kare-dalga sıçrayıcı hareketleri PSF için oldukça spesifiktir (24). Yürümede dengesizlik, tremorun geri planda oluşu ve L-dopa'ya zayıf yanıt PSF'yi PH'den ayırmada en önemli özelliklerdir (25). F-dopa ve F-glukoz ile yapılan PET çalışmaları PSP ile PH'n ayırt edebilmekte (38, 39) olup standart yöntemler değildir.

**2.1.6.3. Kortikobazal ganglionik dejenerasyon:** Serebral kortikal tutulumu ile birlikte bazal gangliyon tutulumunu da gösteren akinezi, rijidite, distoni ve postural instabilite gibi belirtiler ile karakterizedir. Kortikobazal dejenerasyonun karakteristik nöropatolojisine rağmen kliniği oldukça heterojendir ve farklı klinik sendromlar ile prezente olabilir (9).

**2.1.6.4. Lewy cisimcikli demans:** Dikkat bozukluğu ve halüsinasyonlarla karakterize progresif demans ve demansın başlangıcından sonraki 1 yıl içinde tabloya eklenen parkinsonizm şeklinde prezente olur. Klinik ve patolojik olarak PH'na büyük benzerlikler gösterir. Parkinson hastalığı demansı tanısı için demans kriterlerinin klinik olarak tanısı konmuş ve yerleşmiş PH zemininde gelişmiş olması gerekmektedir (9).

**2.1.6.5. Esansiyel tremor:** Özellikle üst ekstremitelerin etkilendiği, kinetik ve postural özellikte tremor ile karakterize bir hastalıktır. Tremorun asimetric olduğu ve tam relaksasyonun sağlanamadığı durumlarda istirahat halinde de olması nedeniyle PH ile karışabilir ve ayırt edilmesi gerekir. Klinik tanı ile ayırıcı tanıda zorlanılan durumlarda elektromyografi veya 'single photon emission computed tomography' ile dopamin transporter yoğunluğu ölçümünden yararlanılabilir (40, 41).

**2.1.6.6. İlaçlara bağlı parkinsonizm:** Dopamin reseptörlerini bloke eden herhangi bir ilaç parkinsonizme sebep olabilir. En sık nöroleptik ve antiemetik kullanımı sonrası meydana gelir (9).

### **2.1.7. Parkinson hastalığında kullanılan değerlendirme ölçekleri**

Parkinson hastalığını ölçmek hastalığın çok çeşitli motor-non motor semptom ve bulgularının olması, hastaların kliniğinin gün içinde sık değişmesi, ilaç yan etkileri, hastalığa özgü tedavi yöntemlerinin sıkça kullanılması gibi nedenlerle karmaşık bir iştir. Bu nedenle hastalığın çeşitli yönlerini değerlendiren yüzlerce ölçek hazırlanmıştır. Bunlardan PH ile ilgili araştırmalar ve hasta takiplerinde en sık kullanılan ölçek Birleşik Parkinson Hastalığı

Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ, UPDRS)'dir (9).

### 2.1.7.1 Birleşik parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği (UPDRS)

PH ile ilgili hastalıkların araştırılması ve hastalık takibinde en sık kullanılan ölçektir. Ölçek dört ana bölümden ve 42 maddeden oluşmaktadır. Her bir madde 0 (semptom ya da bulgu yok) ile 4 (semptom veya bulgu olabilecek en şiddetli halinde) arasında değerlendirilir. Ölçeğin bölümleri Tablo 2.2. 'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2..** Hareket bozuklukları derneği birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği bölümleri (9)

<b>Bölüm 1. Non-motor Sorunlar:</b> Kognitif tutulum, varsanılar ve psikoz, depresyon, anksiyete, apati, dopamin disregülasyon sendromu, uyku sorunları, gündüz uyuklama, ağrı ve diğer duyuşsal sorunlar, üriner sorunlar, konstipasyon, ayakta dururken iç geçme, halsizlik.
<b>Bölüm 2. Motor Sorunlar:</b> Konuşma, siyalore, çiğneme ve yutma, yeme, giyinme, hijyen, yazma, hobi ve diğer ince motor etkinlikler, yatakta dönme, tremorun günlük etkinliklere etkisi, yatağa yatıp kalkma, sandalyeye oturup kalkma, yürüme ve denge, donma.
<b>Bölüm 3. Motor Muayene:</b> Konuşma, yüz ifadesi, parmak vurma, el hareketleri, elin pronasyon supinasyonu, ayak vurma, bacak hareketleri, sandalyeden kalkma, postür, genel spontanlık (gövde bradikinezi), ellerde postural tremor, ellerde kinetik tremor, ellerde istirahat tremoru, tremorun devamlılığı.
<b>Bölüm 4. Motor Komplikasyonlar:</b> Diskineziler: süre, fonksiyonel etkilenme, off distonisi; motor dalgalanmalar: off süresi, fonksiyonel etkilenme, dalgalanmaların karmaşıklığı

### 2.1.8. Parkinson hastalığı tanısında yardımcı tanı yöntemleri

PH tanısı kardinal klinik belirtilerin varlığı ve levodopa yanıtının çok iyi olması ile konabilir. Ancak özellikle hastalığın erken evresinde hatalı tanı oranı yüksektir. PH tanısı almış olguların yaklaşık %15'i standart tanı kriterlerini karşılayamaz ve PH olan olguların da %20'sine tanı konamayabilir (30). Hastaların prognozuna karar verebilmek ve tedavi stratejilerini belirlemek açısından erken evrede tanı önemlidir.

PH'nın tanısında kullanılan yapısal görüntüleme teknikleri serebral dokudaki yapısal bozuklukları ve volüm değişikliklerini inceler. Fakat PH'nda daha çok nörokimyasal



değişiklikler rol oynadığından yapısal görüntüleme hastalığın daha çok ayırıcı tanısında kullanılır. Bu amaçla bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ileri manyetik rezonans görüntüleme teknikleri kullanılabilir. Beyin metabolizması, nörokimyası ve reseptör özelliklerindeki değişiklikleri görüntüleyerek fonksiyonel bütünlükteki aksamaları değerlendiren fonksiyonel görüntüleme teknikleri; Pozitron emisyon tomografi, Single foton emisyon komputeze tomografi, fonksiyonel MRG ve proton manyetik rezonans spektroskopi bugün için daha çok araştırma amaçlı kullanılsa da giderek yaygınlaşmaktadır. Transkranyal ultrasonografi de son yıllarda parkinsonizmlerin ayırıcı tanısında daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır (9).

### **HOEHEN- YAHR EVRELEMESİ**

Hoehn ve Yahr ölçeği 1967'de yayınlandı ve PH'nin ilerlemesini tanımlayan ilk derecelendirme ölçeğiydi. Parkinson hastalığı (PH) semptomlarının şiddetini derecelendirmek için Hoehn & Yahr (H&Y) sistemi, hastaların klinik yetersizliğinin derecesini değerlendirmek için 1 ila 5 arasında bir ölçek kullanır. Semptomları aşama 1: 3 olan hastalar minimal özürlü olarak kabul edilir ve yine de bağımsız yaşamlara öncülük edebilirler. Bununla birlikte, semptomları 4. ve 5. aşamada olanlar ciddi şekilde özürlü olarak kabul edilir. Motor semptom şiddeti demans, depresyon ve halüsinasyonlar gibi çeşitli nörokognitif meselelerle ilişkilendirilmiştir. Daha yüksek H&Y skorları PH hastalarında daha hızlı kognitif düşüş ile ilişkilendirilmiştir. Genel olarak, daha yüksek H&Y skoru olan hastalar daha düşük yaşam kalitesi bildirmektedir. İdiyopatik PH'nin (IPH) şiddeti hastaların depresyon derecesi ile ilişkilendirilmiştir, çünkü çalışmalar Hoehn-Yahr skorları / aşamaları ile doğrudan bir korelasyon ve Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDS) dahil olmak üzere depresyon derecelendirme ölçeklerinde yüksek puanlar göstermiştir (9). Hoehn ve Yahr ölçeği PH ilerlemesinin beş aşamasını tanımlar:

Evre 0- Hastalık bulgusu yok

Evre 1- Tek taraflı hastalık.

Evre 1,5- Tek taraflı ve aksel tutulum

Evre 2- Dengede bozulma olmadan iki taraflı katılım.

Evre 2.5- Retropulsiyon (çekme) testinde iyileşme ile hafif bilateral tutulum

Evre 3- Hafif ila orta derecede bilateral tutulum, bazı postüral instabilite ancak fiziksel olarak bağımsız. Çekme testinde toparlanmak için yardıma ihtiyaç duyuyor.

Evre 4- Şiddetli sakatlık, hala yürüyebiliyor ve desteksiz kalabiliyor.

Evre 5- Yardım edilmedikçe tekerlekli sandalyeye bağlı veya yatalak.

**1. Parkinson Hastalığının Birinci Aşaması** - Birinci aşamada, en erken aşamada PH semptomları hafiftir ve sadece vücudun bir tarafında görülür (tek taraflı tutulum) ve genellikle minimal veya hiç fonksiyonel bozukluk yoktur. Birinci aşamadaki PH semptomları o kadar hafif olabilir ki, kişi tıbbi yardım almaz veya doktor teşhis koyamaz. Birinci aşamadaki semptomlar, vücudun bir tarafındaki kol veya bacakdaki titreme, sertlik veya hareket yavaşlığını içerebilir veya yüzün bir tarafı etkilenecek ifadeyi etkileyebilir.

**2. Parkinson Hastalığının İkinci Aşaması** - İkinci aşama PH'da hala erken hastalık olarak kabul edilir ve vücudun her iki tarafında (iki taraflı tutulum) veya dengede bozulma olmadan orta hatta semptomlarla karakterizedir. İkinci aşama, birinci aşamadan aylar veya yıllar sonra gelişebilir. İkinci aşamadaki PH semptomları, yüzün her iki tarafında yüz ifadesi kaybını ve azalmış yanıp sönmeyi içerebilir. Yumuşak ses, monoton ses, yüksek sesle konuşmaya başladıktan sonra solma sesi veya konuşma bulanıklığı gibi konuşma anormallikleri olabilir. Ayrıca, gövdede, boyun veya sırt ağrısı, durgun duruş ve günlük yaşamın tüm aktivitelerinde genel yavaşlık ile sonuçlanabilecek kasların sertliği de olabilir. Hastanın titremesi durumunda bu aşamada tanı kolay olabilir, ancak birinci aşama kaçırılırsa ve ikinci aşamadaki tek semptomlar yavaşlama veya spontan hareket eksikliği ise, PH sadece ilerleyen yaş olarak yanlış yorumlanabilir.

**3. Parkinson Hastalığının Üçüncü Aşaması** - Üçüncü aşama orta aşama olarak kabul edilir ve denge kaybı ve hareket yavaşlığı ile karakterizedir. Denge, düşmeyi önlemek için gerekli olan hızlı, otomatik ve istemsiz ayarlamaların yapılamaması nedeniyle tehlikeye girmektedir ve bu aşamada düşmeler yaygındır. Bu aşamada diğer tüm PH semptomları da vardır ve genellikle tanı üçüncü aşamada zor olmaz. Üçüncü aşamanın önemli bir açıklayıcı faktörü, hastanın giyinme, hijyen ve yemek yeme gibi günlük yaşam aktivitelerinde hala tamamen bağımsız olmasıdır.

**4. Parkinson Hastalığının Dördüncü Aşaması** - Dördüncü aşamada PH ciddi şekilde devre dışı bırakılan bir hastalığa ilerlemiştir. Evre dört PH'li hastalar yürüyebilir ve yardımsız kalabilirler, ancak belirgin şekilde güçsüzdürler. Birçoğu onlara yardımcı olmak için bir yürüteç kullanır. Bu aşamada, hasta bağımsız bir hayat yaşayamaz ve günlük yaşamın bazı aktivitelerinde yardıma ihtiyaç duyar.

**5. Parkinson Hastalığının Beşinci Aşaması** - Beşinci aşama en ileri düzeydedir ve

bir yatak veya tekerlekli sandalyeye hapsedilmesiyle karakterizedir. Beşinci aşamalı PD'li kişiler bir sandalyeden kalkamayabilir veya yardım almadan yataktan çıkamazlar, ayakta dururken veya dönerken düşme eğilimi gösterebilirler ve yürürken donabilir veya yanabilirler. Düşme riskini azaltmak ve hastaya tüm günlük aktivitelerde yardımcı olmak için bu aşamada 24 saat yardım gereklidir. Beşinci aşamada, hasta ayrıca halüsinasyonlar veya sanrılar yaşayabilir.

Semptomlar zamanla kötüleşirken, PH'li bazı hastaların hiçbir zaman beşinci aşamaya ulaşmadığını belirtmek gerekir. PH'li kişiler de yukarıdaki semptomlardan bazılarını asla yaşayamazlar.



## 3. BAŞ AĞRISI

### 3.1. Baş Ağrısı Tanımı ve Nedenleri

Baş ağrısı, insan sinir sistemindeki ağrıya duyarlı yapıların irritasyonu sonucu yaşanan, evrensel denilebilecek bir deneyimdir. Bir belirti olarak baş ağrısı tek başına, akut belirtiler kümesinin bir parçası olarak (örn. migren) veya geniş kapsamlı bir hastalığın (örn. beyin tümörü) parçası olarak ortaya çıkabilir. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin (International Headache Society, IHS) oluşturduğu sınıflamada (31) primer baş ağrısı bozuklukları için başağrılarının belirti profiline göre ayrıldığı betimsel bir sistem sağlanmıştır (Tablo 2.3.). Bunun sebebi, birincil başağrılarının mekanizmaları hakkında kesin sonuçlara henüz varılamamış olmasıdır.

**Tablo 2.3.** Başağrılarının Sınıflandırılması.3.

#### A. Primer Baş Ağrıları

- 1- Migren
- 2- Gerilim tipi baş ağrısı (GTB)
- 3- Küme ve diğer otonom bulgularla seyreden baş ağrıları
- 4- Diğer seyrek görülen baş ağrıları

#### B. Sekonder Baş Ağrıları

- 1- Baş ve/veya boyun travmasına bağlı baş ağrıları
- 2- Kranial ve servikal vasküler bozukluklara bağlı baş ağrıları
- 3- Non-vasküler intrakranial hastalıklara bağlı baş ağrıları
- 4- Madde kullanımı veya bırakılmalarına bağlı baş ağrıları
- 5- İnfeksiyonlara bağlı baş ağrıları
- 6- Homeostazis bozukluklarına bağlı baş ağrıları
- 7- Kranium, boyun, göz, kulak, burun, diş, sinüs, ağız veya diğeryüzve kranialyapılara bağlı baş ve yüz ağrıları
- 8- Psikiyatrik hastalıklara bağlı baş ağrıları

### **3.1.1. Primer baş ağrıları**

Birincil baş ağrıları, altta yatan bir patolojik süreç, hastalık veya travmatik yaralanma olmadığında epizodik ve kronik baş ağrısına neden olan birden fazla varlıktan oluşur. Bunlardan en yaygın olanları migren, gerginlik tipi baş ağrısı ve trigeminal otonom sefalilalardır. Birincil baş ağrısı bozuklukları, altta yatan net bir neden olmaksızın tekrarlayan veya kalıcı baş ağrısına neden olan heterojen bir nörolojik bozukluk grubunu kapsar. Baş ağrısı; öykü, fizik ve nörolojik muayene veya gerektiğinde ileri tetkikler ile ağrının nedeni olarak yapısal bir değişiklik veya sistemik bir hastalık veya geçirilmiş kafa travması söz konusu değil ise, o zaman 'primer baş ağrısı' olarak adlandırılır. Tüm baş ağrılarının yaklaşık %90'nını primer baş ağrıları oluşturmaktadır (32). Birincil baş ağrısında, baş ağrısı bir semptom değil, kendi başına bir hastalıktır. Tanısı sadece iyi bir öykü ve gerektiğinde dışlama yöntemiyle konabilen primer baş ağrıları öncelikle birinci basamakta görev yapan hekimler olmak üzere hemen hemen her branşta hekimlerin iyi tanınmasının gerekliliği açıktır.

#### **3.1.1.1. Migren**

Migren yaygın, yetersiz tanı konulan ve tedavi edilebilen bir hastalıktır. Migren toplumda sık karşılaşılan ve etiyojisi net olmayan kronik hastalıklardan biridir. Migren, her biri 4-72 saat süren ataklarla karakterize bir baş ağrısı türüdür. Ağrı, bıçaklama, genellikle nabız gibi bir karakterdedir ve bulantı gibi bitkisel semptomların yanı sıra ışığa ve gürültüye aşırı duyarlılık ile ilişkilidir. Tipik bir öyküsü ve negatif nörolojik muayenesi olan hastaların ağrı ile ilgili olabileceği düşünülen intrakraniyal bir bulguya sahip olma şansı sadece% 0.2'dir. Acil servis hekimliğinde migrene, subaraknoid kanama (SAK) gibi önemli ayırıcı tanıları da içine alacak şekilde ciddiyle yaklaşılmalıdır, bu anlamda hızlı tanı ve tedavi önemlidir. Migren bilinen en eski hastalıklardan biridir. Migren terimi Yunanca 'hemicrania' dan kaynaklanmaktadır. Bu terim Latince'de 'hemigranea' ve 'migreneae' kelimeleri ile ifade edilmiş ve en sonunda Fransızca 'migraine' olarak kullanılmıştır (33). Migrende, baş ağrısı ile birlikte nörolojik, gastrointestinal ve otonomik bulguların birlikteliği sık görülür, en sık görülen ek yakınma ise baş dönmesi, takibinde bulantı hissidir. Çoğu baş ağrısında olduğu gibi, migren ağrısı genellikle nokal bölgede başlar ve daha sonra temporal veya frontal bölgeye yayılır. Migrenin prodromal semptomları arasında bilişsel rahatsızlıklar, yorgunluk, bulanık görme (görsel bir aura ile karıştırılmamalıdır), sıvı tutma ve ruh hali değişimleri gibi görsel rahatsızlıklar da olabilir. Baziler migren (beyin sapı auralı migren) ve retinal migren (retinanın veya optik sinirin hipoperfüzyonunu gösteren semptomların eşlik ettiği migren, örneğin geçici körlük) gibi nadir varyantlar vardır (34).

### **3.1.1.1.1. Migren epidemiyolojisi**

Migren yaygın, çok faktörlü, devre dışı, tekrarlayan, kalıtsal bir nörovasküler baş ağrısı bozukluğudur. Genellikle çocukluk çağında hastalara yılda birkaç kez vurur ve daha sonra yetişkinlikte, özellikle kadınlarda haftada birkaç kez ilerler. Ataklar genellikle, kökeninin hipotalamus, beyin sapı ve korteksi içerdiği düşünülen uyarı işaretleri (prodromlar) ve aura (geçici fokal nörolojik semptomlar) ile başlar. Baş ağrısı geliştikten sonra, tipik olarak kafa içi basıncında bir artış ile boğulur, yoğunlaşır ve kendini bulantı, kusma ve ışığa, gürültüye ve kokuya anormal duyarlılıkla birlikte sunar. Migren ve gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) genel popülasyonun %80' ini etkileyen en yaygın primer baş ağrısı nedenlerindedir. Dünya çapında yapılan yaş ve cinsiyete bağlı toplum tabanlı çalışmalarda yaşam boyu migren prevalansı %12-18; bir yıllık prevalansı %10-12 olarak saptanmıştır (35). Çoğunlukla genç ve orta yaş bireyler olmak üzere popülasyonun %10-12'sini etkilemektedir. Yaşam boyu prevalansı erkeklerde %8, kadınlarda %25'tir.

Türkiye' de ülke genelinde yapılan toplum tabanlı çalışmada bir yıllık migren prevalansı %16,4 (kadınlarda %21,8 ve erkeklerde %10,9), GTBA prevalansı %5,1 olarak saptanmıştır. Migren oranı özellikle 25-40 yaş arası kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. (36).

### **3.1.1.1.2. Migren atağı**

Klasik bir migren atağı başlıca 4 evrede gerçekleşir:

- a) Prodromal evre
- b) Aura evresi
- c) Baş ağrısı evresi
- d) Postdrom evre

**Prodromal evre:** Hastaların %20-60' ı baş ağrısından önceki saatler ve günler içerisinde genellikle duygu durumlarında ya da davranışlarında ani ortaya çıkan ve psikolojik, nörolojik, bünyesel ya da otonomik özellikler gösterebilen tipik değişikliklerden yakınılar (37). Bu genellikle baş ağrısının başlamasından 24 ila 48 saat önce ortaya çıkan semptomları içerir. Yaygın prodromal semptomlardan bazıları sinirlilik, depresyon, artan esneme, boyun sertliği ve spesifik gıdalar için özlemdir. Bu dönemde olan değişiklikler beyin sapı çekirdekleri ve limbik sistemle ilişkilidir. Bu belirtilerden hipotalamusun sorumlu olduğu düşünülür. En sık gözlenen belirtiler yorgunluk-bitkinlik hissi (%72), konsantrasyon güçlüğü (%51) ve ense sertliğidir (%50) (38).

**Aura evresi:** Migren aurasının, serebral kortekse yayılan nöronal ve glial depolarizasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Aura, migren hastalarının yaklaşık% 25'inde görülür. Aura baş ağrısından önce gelebilir veya bazen baş ağrıları aura ile birlikte başlar. Tipik aura pozitif veya negatif semptomlarla ortaya çıkabilir ve tamamen geri dönüşümlü olabilir. Merkezi sinir sistemi nöronlarından aktif akıntı pozitif semptomlara yol açar. Fonksiyonun olmaması veya kaybı negatif semptomlara yol açar. Aura görsel, işitsel, somatosensoriyel veya motor olabilir. Görsel aura, titreyen, pürüzlü ışık arki, parlak çizgiler veya görsel alanda kör bir nokta şeklinde olabilir. İşitsel bir aura kulak çınlaması, müzik veya sesler şeklinde olabilir. Duyu aurası karıncalanma, uyuşma veya parestezi olarak ortaya çıkabilir. Dil aurası nadirdir ve kelime bulma zorluğu veya kelimeleri anlamada sorun olarak ortaya çıkabilir. Motor aura, yüzün bir tarafının veya vücudun bir tarafının zayıflığı olarak ortaya çıkabilir. Bu çok nadir görülen bir formdur ve "hemiplejik migren" olarak sınıflandırılır. Bazı hastalarda migren baş ağrısı gelişmeden izole aura görülür. Buna 'migren eşdeğeri' veya 'acephalgic migren' denir. (39). Aura evresi 4 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer ve aura evresini takiben en çok 1 saat içinde ağrı başlar (40). Az sayıda hastada aura evresi 1 saatten fazla sürebilir. Aura evresini bazen baş ağrısı izlemeyebilir.

**Baş ağrısı evresi:** Migrenin tipik baş ağrısı tek taraflı zonklayıcı, şakak ve göze yayılım gösteren, fiziksel aktiviteyle artan, orta-ağır şiddette bir ağrıdır. Ağrı sırasında çoğunlukla ışığa duyarlılık (fotofobi) ve sese duyarlılık (fonofobi) vardır. Karanlık ve sessiz bir odada uyumaktan kurtuluyorlar. Sıklıkla kokuya artmış duyarlılık bulunur. Genellikle ağrı başladıktan bir süre sonra bulantı hissi olur ve bazen kusma da gerçekleşir. Ağrı çoğunlukla 4 saatten uzun sürer ve ilaç kullanılmasa dahi genellikle 72 saat içinde sonlanır. Ağrı başlangıçtan itibaren iki yanlı (hastaların %40'ında) veya tek taraflı başladıktan sonra bilateral olabilir (41).

**Postdrom evre:** Ağrının geçmesinden sonraki evredir. Bu aşamada, hastalar başın ani hareketleri hakkında geçici baş ağrıları bildirebilir. Hastalar ayrıca aşırı yorgunluk ve bitkinlik yaşayabilirler. Ağrı geçtikten sonra çoğu zaman atak bitmez. Bazen de aşırı iyilik hissi olabilir. Ağrı sonrası evre saatler veya gün boyu sürebilir (41).

### 3.1.1.1.3. Migren sınıflaması

**Tablo 2.4.** Migren Sınıflaması(42)

1.Migren
1.1. Aurasız migren
1.2. Auralı migren
1.2.1. Tipik auralı migren
1.2.1.1. Baş ağrısı ile birlikte tipik aura
1.2.1.2. Baş ağrısız tipik aura
1.2.2. Beyin sapı auralı migren
1.2.3. Hemiplejik migren
1.2.3.1. Familial hemiplejik migren (FHM)
1.2.3.1.1. Familial hemiplejik migren tip 1 (FHM1)
1.2.3.1.2. Familial hemiplejik migren tip 2 (FHM2)
1.2.3.1.3. Familial hemiplejik migren tip 3 (FHM3)
1.2.3.1.4. Familial hemiplejik migren, diğer lokalizasyonlar
1.2.3.2. Sporadik hemiplejik migren
1.2.4. Retinal migren
1.3. Kronik migren
1.4. Migren komplikasyonları
1.4.1. Migren statusu
1.4.2. İnfarkt olmadan persistan aura
1.4.3. Migrenöz infarkt
1.4.4. Migren aurası ile tetiklenen nöbet
1.5. Olası migren
1.5.1. Aurasız olası migren
1.5.2. Auralı olası migren
1.6. Migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
1.6.1 Rekürren gastrointestinal rahatsızlık
1.6.1.1. Siklik kusma sendromu
1.6.1.2. Abdominal migren
1.6.2. Benign paroksizmal vertigo
1.6.3. Benign paroksizmal torticollis



Aurasız Migren tanı kriterleri Tablo 2.5' de gösterilmiştir

**Tablo 2.5.** Aurasız Migren Tanı Kriterleri (42).

- A. B ve D kriterlerini dolduran en az beş atak geçirmiş olmak
- B. Baş ağrısı ataklarının 4-72 saat sürmesi (tedavisiz ya da başarısız tedavi girişimi)
- C. Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerden en azından iki ve fazlasını içermesi:
  - 1. Tek taraflı yerleşme
  - 2. Zonklayıcı karakterde
  - 3. Orta veya şiddetli ağrı
  - 4. Günlük fiziksel aktivitelerle ağrının şiddetlenmesi ve bu aktivitelerden kaçınma (yürüme veya merdiven çıkmak gibi)
- D. Ağrıya aşağıdaki semptomlardan bir ya da daha fazlasının eşlik etmesi:
  - 1. Bulantı ve/veya kusma
  - 2. Fotofobi ve fonofobi
- E. Altta yatan başka bir durum ya da hastalığın olmaması

Auralı Migren tanı kriterleri Tablo 2.6' da gösterilmiştir.

**Tablo 2.6.** Auralı Migren Tanı Kriterleri (42).

- A. B-C kriterlerini dolduran en az iki atak geçirmiş olmak
- B. Aşağıdaki tam düzelen aura semptomlarından bir ya da daha fazlasının olması:
  - 1. Görsel
  - 2. Duysal
  - 3. Konuşma/Lisan
  - 4. Motor
  - 5. Beyin sapı
  - 6. Retinal
- C. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı:
  - 1. En az bir aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede kademeli olarak gelişmesi ve/ veya iki yada daha fazla semptomun ard arda oluşması
  - 2. Her bir aura semptomu 5-60 dk arasında sürmeli
  - 3. En az bir aura semptomu unilateral olmalı
- 4. Baş ağrısının aura sırasında ya da auradan sonraki 60 dakika içinde başlaması
- D. Altta yatan başka bir durum ya da hastalığın olmaması

Kronik Migren tanı kriterleri Tablo 2.7' de gösterilmiştir

**Tablo 2.7.** Kronik Migren Tanı Kriterleri (42).

- A. En az 3 aydan beri var olan ve ayda 15 gün veya daha fazla süren, B ve C kriterlerini dolduran baş ağrısı (gerilim tipi ve/ veya migren tipi)
- B. Geçmişinde aurasız migren için B-D kriterlerinin tamamını karşılayan ve/veya auralı migren için B ve C kriterlerinin tamamını karşılayan en az 5 atağın olması
- C. En az 3 aydan beri var olan ve ayın 8 veya daha fazla günü aşağıdaki kriterleri karşılayan baş ağrısı:
  - 1. Aurasız migren için C ve D kriterlerini
  - 2. Auralı migren için B ve C kriterlerini
  - 3. Başlangıçta migren olduğu düşünülen ve triptanlar ya da ergotamin türevleriyle rahatlayan hastalar
- D. Altta yatan başka bir durum ya da hastalığın olmaması

Olası Migren tanı kriterleri Tablo 2.8' de gösterilmiştir.

**Tablo 2.8.** Olası Migren Tanı Kriterleri (42).

- A. Aurasız migren için A-D kriterlerinden; auralı migren için A-C kriterlerinden biri dışında hepsini dolduran ataklar
- B. Diğer baş ağrıları için ICHD-3 kriterlerinin tamamını doldurmaması
- C. Altta yatan başka bir durum ya da hastalığın olmaması

Menstruel Migren;

Uluslararası baş ağrısı sınıflaması (ICHD Beta versiyonu 2013), pür menstruel migren ve menstruasyonla ilişkili migren olmak üzere iki özgül tanım içermektedir. Bunlar aurasız pür menstruel migren (Tablo 2.9) ve aurasız menstruasyonla ilişkili migren (Tablo 2.10) şeklindedir.

**Tablo 2.9.** Aurasız Pür Menstruel Migren Tanı Kriterleri (42).

- A. Menstruasyon gören kadınlarda aurasız migren kriterlerini ve B kriterinin tamamını dolduran ataklar  
B. Ataklar menstruasyondan 2 gün önce ve menstruasyondan sonraki ilk 3 günde meydana gelmeli, 3 ardışık menstruel siklusun en az ikisinde gözlenmeli ve siklusun diğer günlerinde olmamalı

**Tablo 2.10.** Aurasız Menstruasyonla İlişkili Migren Tanı Kriterleri (42).

- A. Menstruasyon gören kadınlarda aurasız migren kriterlerini ve B kriterinin tamamını dolduran ataklar  
B. Ataklar menstruasyondan 2 gün önce ve menstruasyondan sonraki ilk 3 günde meydana gelmeli, 3 ardışık menstruel siklusun en az ikisinde gözlenmeli, ayrıca siklusun diğer günlerinde de gözlenebilmeli

#### **3.1.1.1.4. Migren patofizyolojisi**

Baş ağrısı alanında son 30 yıldır yapılan temel ve klinik araştırmalarla migren patofizyolojisi ve tedavi anlayışımızı büyük ölçüde geliştirmesine rağmen migren baş ağrısının kesin nedeni hala tam anlaşılamamıştır.

Migren baş ağrısı nedenini açıklamak üzere vasküler ve nöronal olmak üzere iki bağımsız teori önerilmiştir. Bu teorilerden en eskisi Thomas Willis tarafından ortaya atılan vasküler teoridir ve baş ağrısının serebral ve meninks arterlerindeki vazodilatasyon sonucu oluştuğunu savunmuştur.

20. yüzyılda Graham ve Wolf bu teoriyi geliştirmişler ve migrenin başlangıçta oluşan vazokonstriksiyonu takiben rebound vazodilatasyon aracılı vasküler bir olay olduğu savunmuşlardır (43). Ağrının zonklayıcı karakterde olması ve potent bir vazokonstriktör olan ergotamine kullanımıyla hastaların rahatlaması bu teoriyi desteklemektedir (44).

Migrenin trigeminovasküler yolların yanı sıra beyin sapı ve diensefalik çekirdeklerin aktivasyonunu ve duyarlılaşmasını içerdiği kesinlikle kabul edilmektedir. Özellikle son yıllarda elde edilen bilgiler doğrultusunda, migren patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış ve entegre nörovasküler teori kabul görmüştür. Bu teoriye göre ise migren baş

ağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişiklikler gerçekleşmektedir. Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları vazodilate olmakta, bu durum trigeminal sinir aktivasyonuna ve ağrıya yol açmaktadır.

Trigeminovasküler sistemin baş ağrısında önemli bir rol oynadığı kabul edilir. Bu fidning, trigeminal yolla innerve edilen damarların açık bilinci olan hastalarda baş ağrısına neden olurken, beyin parankiminin uyarılması herhangi bir rahatsızlığa yol açmaz (45). Trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken, trigeminal innervasyondan yoksun beyin parankiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır (46).

Trigeminal sinir ve oftalmik sinir, ağrı impulslarının intrakraniyal yapılardan taşınmasında önemli bir rol oynar. Kemirgenlerden elde edilen verilere göre, dura mater'de nörojenik inflamasyon, plazma protein ekstrasvazasyonu, artmış kan akışı ve vazodilatasyon baş ağrısı evresinde önemli bir rol oynamaktadır. Karakteristik baş ağrısı evresinde, CSD'nin trigeminovasküler aktivasyon ve nörojenik ödemde önemli bir rolü olduğu bulunmuştur. CSD, trigeminal sinir yoluyla dura mater sağlayan arterlerde kan akışında bir artışa neden olur. Anestezik kemirgenlerde, orta meningela arterdeki kan akışı kortikal yayılan depresyonu takiben 20 dakika içinde zirveye ulaşır ve kan akışı 50 dakika içinde normale döner. Ek olarak, kortikal yayılan depresyon, kemirgenlerde ipsilateral dura materde trigeminal sinir aracılı plazma protein ekstrasvazasyonuna neden olur. İpsilateral yüzeysel nosiseptif laminada c-fos boyama göstererek periferik değişikliklerde sekonder nöronları indüklediği gösterilmiştir. Plazma proteini ekstrasvazasyonunda önemli araçlardan biri nitrik oksittir (NO). Daralmaya yanıt olarak vasküler hücrelerden NO salınır. Migren nitrogliserin infüzyonu ile tetiklenebilir. Bu indüksiyonla baş ağrısı 4-6 saat sonra başlar. Bunun altında yatan mekanizmanın dura mater'de gecikmeli inflamatuvar yanıtı, iNOS ekspresyonunda artış ve IL-1 ve IL-6 dahil proinflamatuvar sitokinlerin yukarı regülasyonunu içerdiği düşünülmektedir. Başka bir teoride NO'da dalgalanma, kortikal yapıların katkısı olmadan plazma protein ekstrasvazasyonundan bağımsız trigeminal vasküler sistemi aktive ederek migren ağrısına yol açabilir. Kortikal yayılan depresyon ve / veya astrosit kalsiyum dalgalanmaları ile ilgili vazokonstrüksiyon metabolik aktivitede ve kan akışında değişikliğe neden olabilir. Azalmış parankimal kan akışı, nöronal glial aktiviteyi etkileyerek hücrel metabolitlerin salınmasına neden olur ve hücre dışı pH'ı azaltarak nosiseptif yanıtı tetikler. Örneğin, nosiseptif trigeminal nöronlardaki geçici reseptörler veya iyon kanallarındaki değişiklik bu koşullarda aktive edilebilir. Trigeminal nöronlar, menenjeri visseral duyu

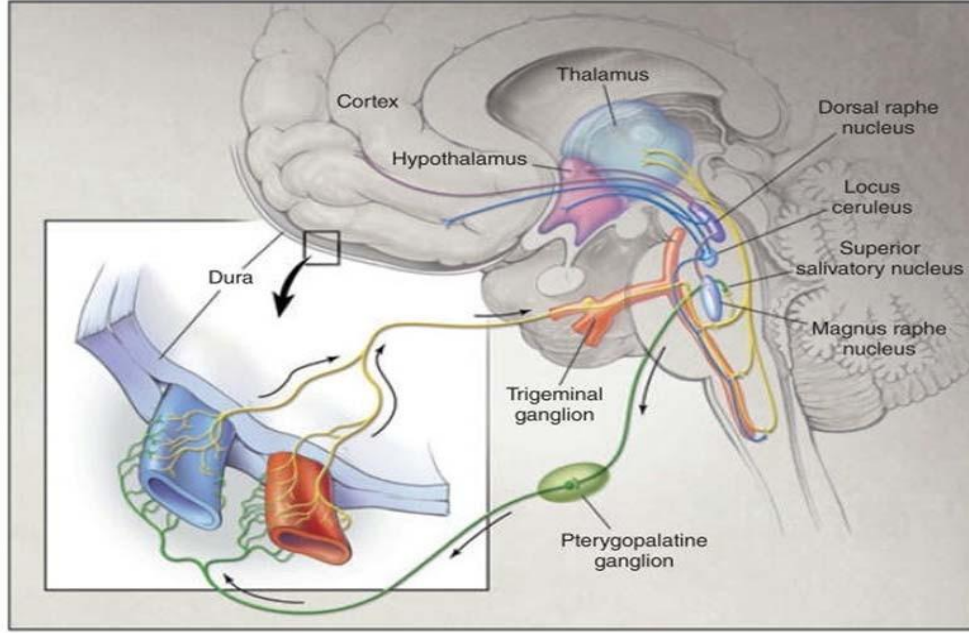
nöronları dahil birçok şekilde innerve eder. Duyusal nöronların spesifik uyanlarla tetiklenmesi ile migren ağrısının ortaya çıkması arasındaki ilişki açık değildir. Ek faktörler de sorumlu olabilir; mekanik sıkıştırma, hücre dışı boşlukta iyon değişiklikleri (artan potasyum, artmış ozmolarite, düşük pH), nöropeptitler (bradikinin, substans P, endotelin, kalsitonin genine bağlı peptid (CGRP), nörotransmitterler (glutamat, serotonin, histamin, adenosin trifosfat (ATP) ), adenosin) eikosanoidler ve NO Trigeminal nöronların alt birimleri farklı eşiklerde farklı uyanlarla spesifik tepkiler verebilir. Bu sistemin trigeminal duysal komponenti P maddesi, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), nörokinin A, nitrik oksit (NO) ve pitüiter adenilat siklaz aktive edici peptid (PACAP) gibi çeşitli vazoaaktif nöropeptitleri içermektedir ki bunların salınımı kan damarlarında dilatasyon ve nörojenik inflamasyona yol açmaktadır (47).

Bugün migren modellerinde nörojenik inflamasyonun varlığı gösterilmiştir ve etkin bir terapötik ilaç olan triptanlarla bu nörojenik inflamasyon bloke edilebilmektedir (48,49). Trigeminal vasküler sistemin aktivasyonunun rolü, triptan ve son zamanlarda CGRP antagonist etkisinin etkisi ile perivasküler trigeminal nosiseptif inhibisyona bağlı değişimi destekler. İnsan beynindeki primer afferentlerin bağlanma bölgelerinin merkezi sistemdeki 5HT1B / D agonistlerine tespiti ile trigeminal vasküler sistemin önemi daha da artmıştır. Ergotamin dahil olmak üzere diğer migren tedavilerinin öncelikle periferik trigeminal vasküler kompleksi ve merkezi mekanizmaları etkilediği ileri sürülmüştür. CGRP, migrende önemli bir aracı olarak kabul edilir ve perivasküler nöronlardaki vazokonstrüksiyona yanıt olarak vasküler tonusu korumak için serbest bırakılır. CGRP içeren nöronların merkezi ve periferik sinir sisteminde (beyin sapında trigeminal nükleus caudalis dahil) bulunduğu ve migren atakları sırasında CGRP'nin salınımı için alternatif bir kaynak oluşturduğu gösterilmiştir. Trigeminal vasküler sistemin rolü, migren atakları sırasında juguler vende serebral vazoregülasyona katılan CGRP'de bir artışın gözlemlenmesi ile desteklenir. Ağrının TNC'den ön beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki çoklu sinaptik bağlantıları nedeniyle superior salivator nükleus uyarılmakta, ganglion pterigopalatinum ve ganglion oticum aracılığı ile parasempatik aktivasyonla NO ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) salınmakta ve bu yol da vazodilatasyona neden olmaktadır. Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hattı çaprazlayıp trigeminal lemniskus içinde talamusa ulaşır. Buradan da kortekse, birincil duyu merkezine (Brodman alanı) ve singulat kortekse ulaşır.

Ağrıya eşlik eden affektif ve emosyonel durumdan ise parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve insüler korteksi içine alan farklı bir yolağın

aktivasyonu sorumludur (51).

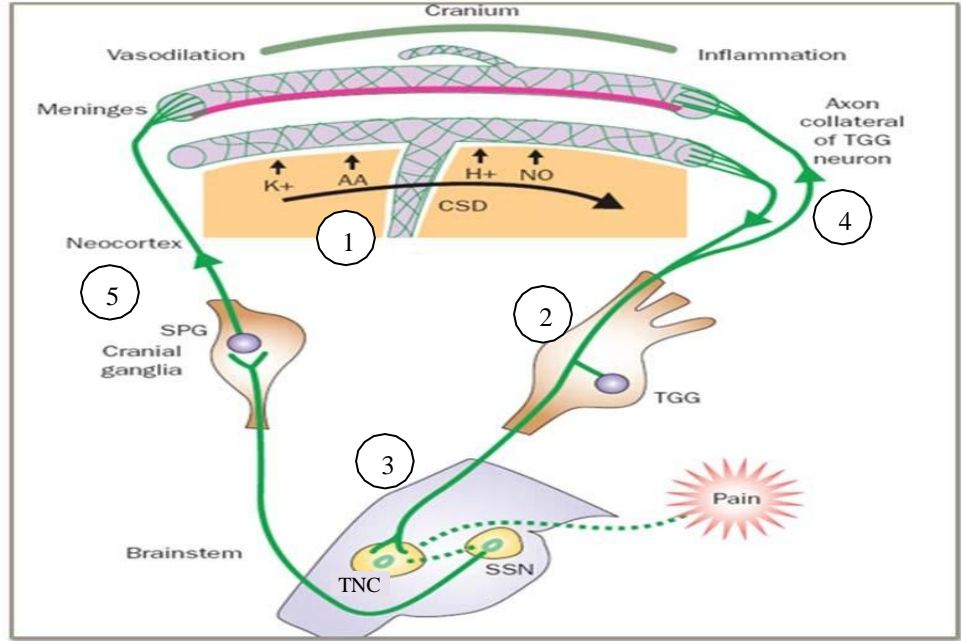
Trigeminovasküler nosiseptif uyarıların modülasyonunda locus seruleus ve dorsal raphe çekirdekleri gibi aminerjik beyin sapı çekirdeklerinin önemli rol oynadığı görüntüleme çalışmaları ile ortaya çıkartılmıştır. Bu yapılar serebral kan akımını düzenleyebilmekte ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmektedir.



**Şekil 2.1.** Migrenin nörolojik mekanizması (52).

Esas itibariyle migrenin altında yatan neden, aşırı uyarılabilir bir serebral korteksin varlığıdır. Olasılıkla birçok gen üzerindeki etkiler de nöronal iyon kanallarında (özellikle de kalsiyum iyon kanalları) bozukluklara neden olmaktadır.

Serebral korteksin aşırı uyarılabilirliği ile birlikte iç veya dış etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyon ve sonuçta oluşan kortikal yayılan depresyon dalgasının KYD trigeminovasküler sistem sensitizasyonuna ve aktivasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir ki bu sistemin aktivasyonu ağrıyla sonuçlanan bir dizi nöral, vasküler ve inflamatuvar olayları başlatmaktadır (53,54).



**Şekil 2.2.** Auralı migrende kortikal yayılan depresyon ve baş ağrısı ilişkisi (56).

- 1- KYD ile neokorteksteki ekstrasellüler aralığa Hidrojen iyonu (H<sup>+</sup>), potasyum iyonu (K<sup>+</sup>) ve diğer ajanlar (araşidonik asit (AA) ve NO vb.) salınmaktadır.
- 2- Bu ajanlar sırayla lokal kan damarlarına yayılmakta, perivasküler trigeminal terminalleri depolarize etmekte ve trigeminal gangliodaki (TGG) nöronları aktive etmektedir.
- 3- TGG'deki nöronların uyarılması beyin sapındaki TNC'nin aktivasyonuna neden olmaktadır.
- 4- TGG'deki nöronların kollateral aksonlarının uyarılması meningeal damarlarda lokal enflamasyona yol açmaktadır.
- 5- TNC'nin uyarılmasıyla superior salivator nukleustan (SSN) kaynaklanan yolla sfenopalatinganglion (SPG) aracılığıyla meningeal damarlarda vazodilatasyon olmaktadır.

Migren aurasının deneysel modeli olarak kortikal yayılan depresyon kullanıldığı çalışmada kortikal yayılan depresyon dalgasının nöronlarda pannexin-1 mega kanallarının açılmasına neden olduğu ve ardından gerçekleşen kaspaz-1 aktivasyonunun nöronlarda inflamatuvar yanıtı tetikleyerek HMGB1 (high-mobility group box 1) salınmasına yol açtığını gözlemlendi. HMGB1 salınımının astrositlerden nükleer faktör kappab'nin

salınmasına yol açtığı, yayılan nükleer faktör kappa-B nin ise glia limitansta yer alan trigeminal sinir uçlarının uyarılmasına ve dural inflamasyona neden olarak baş ağrısını başlattığı saptandı. Kortikal yayılan depresyonun tetiklediği mega kanalların açılması panneksin-1 için özel ajanlarla bloke edildiğindeyse trigeminal sinir aktivasyonunun ve dural inflamasyonun engellendiği gözlemlenmiştir. Nöronların çeşitli nedenlerle strese maruz kalması sonucu inflamatuvar bir yanıt oluştuğu ve bu yanıt bir alarm mekanizması olarak baş ağrısını tetiklediği sonucuna varmışlardır (57).

Migren patofizyolojisinde beyin sapının önemli rol oynadığına dair kuvvetli bulgular vardır. Bulantı, vertigo ve otonomik semptomların beyin sapından kaynaklandığı düşünülmektedir. FMRI çalışmaları migren atakları sırasında özellikle dorsolateral ponsun aktive olduğunu göstermektedir (55,58,59,60).

Özetle; KYD neokortekste nöranal glial membranların masif deporalizasyonuna neden olmaktadır. Ekstrasellüler aralığa potasyum, hidrojen, NO, AA gibi maddelerin salınmasıyla TGG'deki nöronların kollateral aksonları uyarılmaktadır. Bunu takiben meningeal damarlarda enflamasyon ve vazodilatasyon meydana gelmekte ve TNC uyarılmaktadır. TNC'nin uyarılmasıyla beyin sapındaki çoklu sinaptik bağlantıları nedeniyle superior salivator nükleus uyarılmakta, ganglion pterigopalatinum aracılığı ile parasempatik aktivasyonla NO ve VIP salınmakta ve bu yol da vazodilatasyona neden olmaktadır.

#### **3.1.1.1.5. Hormonlar ve Migren**

Menarş; ilk menstrüasyonun başlangıcı ve kadınların hayatında önemli bir dönüm noktasıdır ve pubertal kızların gelişiminin değerlendirilmesinde önemli bir olgunluk göstergesidir.

Migren baş ağrısının, menarşla başlayıp menopoza kadar devam eden üreme dönemindeki hormonal değişikliklerden etkilenmesi çok olasıdır. Preadolesan kız ve erkek çocuklarında migren prevalansı benzerdir ancak menarş sonrası prevalans kız çocuklarında 2-3 kat artar ve üreme dönemi boyunca da böyle kalıp, menopoz sonrası azalır. Bu da kadın seks hormonlarının migren patofizyolojisinde önemli rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (61).

Ovaryan hormonların kadın merkezi sinir sistemi üzerinde değişken etkileri mevcuttur (1). Östrojen ve progesteron; serotoninerjik, noradrenerjik, glutaminerjik, gabaerjik ve opioidderjik nörotransmitter sistemleri aracılığıyla periferik ve santral ağrı



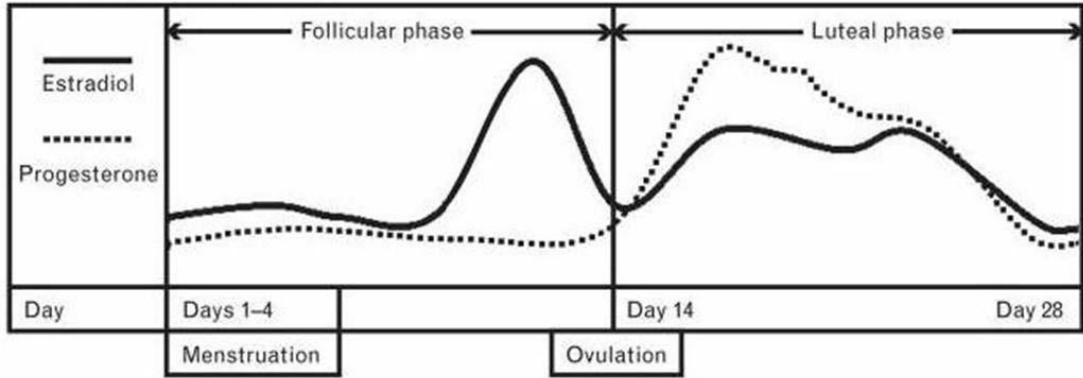
iletimini etkilemektedir.

Östrojenlerin en önemli etkisi glutaminerjik ve serotonerjik sistemleri aktive edip; sempatik sinir sistemini inhibe etmeleridir. Opiaterjik, gabaerjik ve noradrenerjik sistem üzerinde aktive ve inhibe edici etkileri mevcuttur (62). Östrojen reseptörleri özellikle hipotalamusta olmak üzere beyinde yaygın olarak bulunmaktadır ve beyindeki nöronal aktiviteyi module etmektedir (63).

Progesteron ve/veya metabolitlerinin esas etkisi östrojenin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini module eden gabaerjik sistemin aktivasyonu gibi görünmektedir. Buna ek olarak östrojen ve progesteron migren patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen vasküler endotel ve ağrı işlem yolağını etkilemektedir. Bu değişikliklerin trigeminal ağrı yolu üzerindeki net etkisi hala araştırılmaktadır (62).

Menstruel siklus foliküler ve luteal fazdan oluşur. Foliküler faz menstruel kanamanın ilk gününden başlayıp ovulasyona kadar geçen süre; luteal faz ise ovulasyonla bir sonraki menstruelsiklusun başlangıcı arasındaki süredir. Foliküler ve luteal fazlar kendi aralarında erken, orta ve geç zaman aralıklarına bölünebilir.

Menstruel siklusun farklı fazları sırasında spesifik nörotransmitter aktivasyon sistemleri çeşitlilik göstermektedir. Orta foliküler fazda (yüksek östrojen, düşük progesteron) serotoninerjik ve gabaerjik sistemlerde up- regulasyon ve sempatik sinir sisteminde down-regulasyon olmaktadır. Orta luteal faz sırasında (yüksek östrojen, yüksek progesteron) gabaerjik ve sempatik sistemde up-regulasyon ve serotoninerjik sistemde down- regulasyon olmaktadır. Geç luteal ve erken foliküler faz sırasında sempatik sistemde up-regulasyon ve serotoninerjik ve gabaerjik sistemde down- regulasyon olmaktadır. Çalışmalar orta luteal fazda migren baş ağrısı sıklığının daha az ve şiddetinin daha hafif olduğunu; erken foliküler fazda baş ağrısı sıklığının arttığını ve ovulasyon döneminde ise ortalama değerlerde olduğunu bildirmektedir. Orta luteal fazda azalmış baş ağrısı sıklığı ve şiddetinin progesteron ve/veya metabolitlerinin trigeminal ağrı yollarını içeren GABA-A reseptörleri üzerindeki agonistik etkiye sekonder gelişmiş olabileceği düşünülmektedir (62).



**Şekil 2.3.** Menstruel siklusta östrojen ve progesteronun göreceli dalgalanmaları (64).

Bu değişikliklerin trigeminal ağrı yollarını da içerip içermediği bilinmemektedir ama içeriyorsa migren baş ağrısı patogenezinde önemli rol oynayabilir. Trigeminal aktivasyonun yapıldığı fare modellerinde östrojenin TNC'deki sinir iletimin aktive ettiği gözlemlenirken progesteronun inhibe ettiği gözlenmiştir (63).

Östrojenin SSS'deki etkileri değerlendirildiğinde erken menarş yaşıyla birlikte yaşam boyu daha uzun süre östrojene maruz kalınacağı düşünülürse bazı hastalıklardaki erken menarş yaşı-hastalık riski ilişkisinin migrende de olması olasıdır.

### 3.1.1.1.6. Tetikleyiciler

Bazı migrenli hastalar baş ağrısı ataklarının nedensiz bir şekilde başladığını ifade ederler ancak çoğunlukla hormonal değişimler gibi içsel ya da hava değişimi, bazı kokular vb. gibi bir dışsal tetikleyici ya da tetikleyiciler birlikteliği ağrıyı başlatır.

Migren baş ağrısını en sık olarak tetikleyen diğer faktörler stres, menstruasyon, az/fazla uyumak, öğün atlamak, yorgunluk, hava değişimleri (nem, basınç, rüzgâr), koku (parfüm ya da keskin kokulu kimyasallar), parlak ışık, sigara dumanı, yüksek rakım, öksürük ve bazı gıdalardır. Bu tetikleyici faktörlerin çoğu migren dışı baş ağrılarında da tetikleyici özelliğe sahiptirler. Koku, sigara dumanı, hava değişikliği ve parlak ışık diğerlerine göre daha çok migrene özgü tetikleyicilerdir.

Migren ataklarının çökmesine neden olan diyet faktörlerinin listesi çok geniştir. Bu kategoride en sık belirtilen tetikleyicilerden bazıları şunlardır: çikolata, peynir, fındık, narenciye, işlenmiş et, monosodyum glutamat, aspartam, yağlı yiyecekler, kahve ve alkollü içecekler, özellikle kırmızı şarap ve bira bulunmaktadır. Birçok hasta çoklu diyet tetikleyicilerini ve nispeten tutarsız etkileri tanımıştır. Tek başına diyetteki çöktülerin

çoğunun bir saldırıyı tetiklemek için yetersiz olması mümkündür.

Migren ve ışık arasındaki ilişki çok yönlüdür. En belirgin örnek, migren klinik sendromunun ortak bir unsuru olan fotofobidir. Işık ve migren arasındaki karmaşık ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için, araştırmalar migrencilerin interiktal dönemlerde ışığa da daha duyarlı olup olmadıklarını, ışığın migren ataklarını tetikleyip tetikleyemeyeceğini ve güneş ışığına maruz kalma süresinin ve mevsimsel varyasyonunu açıklamaya odaklandı saldırı frekansı üzerinde herhangi bir etkisi vardır. Birkaç çalışma migrenlilerde ışığa karşı olası interiktal aşırı duyarlılığı ele almıştır. Bu çalışmaların sonuçları, migrenlerin ışığa interiktal olarak daha fazla ve çizgili desenler veya siyah-beyaz çizgili ızgaralar ve titreyen ışığa bakarken bir model parlaması gibi bazı görsel uyaranlara daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, bazı görsel görevler migrenliler tarafından eşleşen kontrol deneklerinden daha hızlı bir şekilde işlenebilir. Bir interiktal kortikal hipereksitabilite hakkındaki spekülasyonlara rağmen, bu değiştirilmiş görsel algı ve işleme için patofizyolojik temel büyük ölçüde bilinmemektedir.

Işıklar, kokulara duyarlılık veya ozmofobi ile benzer şekilde, migren atağı sırasında ve interiktal olarak yaygın bir semptomdur. Bu nedenle, atak başlangıcında, ağrı başlamadan önce kokulara karşı artan duyarlılık ile tetikleyici olarak koku uyarımı arasında ayırım yapmak zordur. 96 erkek migreni kapsayan bir çalışmada, Marmore de Lima ve ark. kokuların, özellikle parfüm, sigara dumanı ve temizlik ürünleri, stresi (% 59) takiben en sık bildirilen ikinci tetikleyici (% 48) olduğunu bulmuştur.

Toplumlar arasındaki etnik, coğrafi ve yaşam farklılıkları, migren ataklarını tetikleyen etkenler üzerinde rol oynayabilir (65,66).

### **3.1.1.2. Gerilim tipi baş ağrısı**

Primer baş ağrıları içinde en sık karşılaşılan baş ağrısıdır. Sık sık presleme veya thudding olarak tanımlanan bu spesifik olmayan baş ağrısı, bir gerilim baş ağrısıdır. Gerilim tipi baş ağrısında (GTBA) ağrı; hafif ya da orta şiddette, sıklıkla iki yanlı, sıkıştırıcı, baskılayıcı ya da kuşak tarzı bir his şeklindedir. Ataklar şeklinde gelebildiği gibi, 3 aydan daha uzun süredir günlük veya gün aşırı baş ağrısının olduğu kronikleşmiş halde de görülmesi seyrek değildir. Ağrı tipik olarak kaliteyi hafif veya orta şiddette ve bilateral konumda bastırır veya sıkar ve rutin fiziksel aktivite ile kötüleşmez. Bulantı ve kusma genellikle yoktur, ancak fotofobi veya fonofobi mevcut olabilir. Genellikle bir analjezik ilaç, örneğin bir NSAID ile yeterince tedavi edilir. Gerilim baş ağrıları sadece kendiliğinden, sık sık ve düzenli olarak

ortaya çıkarlarsa bir hastalık olarak kabul edilir. Ayda 15 günden az meydana gelen epizodik gerilim baş ağrısı ile ayda 15 veya daha fazla günde ortaya çıkan kronik gerilim baş ağrısı arasında bir ayırım yapılır. Kronik gerilim baş ağrısı nispeten nadirdir, popülasyonun sadece% 0.1-0.9'unu etkiler ve kötü tedavi edilebilir. Çok sayıda klinik ve nörofizyolojik çalışmaya rağmen, gerilim baş ağrısının kesin nedeni anlaşılması zor (67).

Gerilim tipi baş ağrısı stresle ilişkili veya fonksiyonel veya yapısal servikal veya kranial kas-iskelet sistemi anormallikleriyle ilişkili olabilir. Bu etiyolojik faktörler birbirini dışlamaz. Kadınlarda biraz daha sık görülmekle birlikte aradaki fark migrende olduğu kadar çarpıcı değildir. Tanı, baş ağrısı karakteri ve eşlik eden belirtiler sorgulanarak konulur. Fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme tetkikleri normaldir.

Ağrı (GTBA) 'nin ağrısı genellikle kafada sıkıcı, basınç benzeri, daralma veya dolgunluk hissi olarak tanımlanır. Oldukça sık hastalar ağrılarını başının etrafına sıkı bir şapka veya sıkı bir bant takmak veya kafasına ağır bir yük taşımak gibi tanımlar. Fiziksel aktivitenin hastaların çoğunda baş ağrısı yoğunluğu üzerinde bir etkisi yoktur. Bu, ağrının rutin fiziksel aktivite üzerinde kötüleştiği migrenle keskin bir tezat oluşturur ve bu nedenle migren ve GTBA'yi ayırt etmek için en iyi kriterlerden biri olarak kabul edilir. GTBA 'de ağrı yeri genellikle% 90'da iki taraflıdır. Ancak ağrının yeri oldukça değişkendir ve iç ya da arka olabilir.

Stres, uyku eksikliği ve zamanında yemek yememek, hem migren hem de gerilim tipi baş ağrısı olan kişiler tarafından bildirilen en yaygın baş ağrısı çökelticileri arasındadır. Bazen alkol ve menstruasyon, bazı hastalar tarafından baş ağrısı çökeltici olarak bildirilmiştir. Ayrıca, migren hastalarında yerleşmiş baş ağrısı ataklarını yaygınlaştırdığı bilinen durumların da önemli sayıda GTBA hastası tarafından ağırlaştırıcı faktörler olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle, bu özellikler GTBA 'yi migrenden ayırt etmek için çok yararlı değildir, ancak yönetim üzerinde bir etkisi olabilir.

Günlük varyasyonlar olarak GTBA'nin gün içinde bir saatte başladığı ve yavaşça arttığı bildirilir. Daha sonra baş ağrısı gün boyunca kalır ve bazı insanlar akşam geç saatlere kadar şiddetlenebilir olsa da, çok çeşitli aktiviteler sırasında genellikle değişmez.

GTBA tanısı diğer nedensel bozuklukların dışlanmasını gerektirdiğinden, iyi ve ayrıntılı klinik öykü ile dikkatli fiziksel ve nörolojik muayeneler zorunludur. Fizik muayenede, hassas noktaları ve tetik noktalarını belirlemek için perikraniyal kasların elle palpasyonu yapılmalıdır. İhale noktaları, manuel basıncın lokal ağrıyı indüklediği bölgelerdir

ve sürekli basıncın bölgedeki başka bir bölgede atıfta bulunulan ağrıyı indüklediği lokalize derin hassasiyet alanlarındaki tetik noktalarıdır.

### 3.1.1.2.1. Gerilim tipi baş ağrısı sınıflaması

Gerilim tipi baş ağrısı sınıflandırılması Tablo 2.11.' de gösterilmiştir.

**Tablo 2.11.** Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Sınıflaması (42).

2. GTBA
2.1. Seyrek episodik GTBA
2.1.1. Perikranial duyarlılığın eşlik ettiği seyrek episodik GTBA
2.1.2. Perikranial duyarlılığın eşlik etmediği seyrek episodik GTBA
2.2. Sık episodik GTBA
2.2.1. Perikranial duyarlılığın eşlik ettiği sık episodik GTBA
2.2.2. Perikranial duyarlılığın eşlik etmediği sık episodik GTBA
2.3. Kronik GTBA
2.3.1. Perikranial duyarlılığın eşlik ettiği kronik GTBA
2.3.2. Perikranial duyarlılığın eşlik etmediği kronik GTBA
2.4. Olası GTBA
2.4.1. Olası seyrek episodik GTBA
2.4.2. Olası sık episodik GTBA
2.4.3. Olası kronik GTBA

Seyrek Episodik GTBA tanı kriterleri Tablo2.12'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.12.** Seyrek Episodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri (42).

A. B ve D kriterlerini dolduran en az 10 baş ağrısı atağı. Yılda 12 günden az baş ağrısı (<1gün/ay)
B. Baş ağrısı ataklarının 30 dk ile 7 gün arasında sürmesi
C. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı:
1. Bilateral yerleşimli
2. Basıncı ya da sıkıştırıcı karakterde (zonklayıcı değil)
3. Hafif ya da orta şiddette
4. Merdiven çıkmak ya da yürümek gibi rutin fiziksel aktivitelerle tetiklenmemesi
D. Aşağıdakilerden ikisinin varlığı:
1. Bulantı ya da kusmanın eşlik etmemesi
2. Fotofobi ya da fonofobiden sadece birisi eşlik edebilir.

Sık Episodik GTBA tanı kriterleri Tablo 2.13' de gösterilmiştir.

**Tablo 2.13.** Sık Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri (42).

- A. En az 3 aydır ayda ortalama 1-14 gün ortaya çıkan B ve D kriterlerini dolduran en az 10 baş ağrısı atağı (12-180 gün/yıl)
- B. Baş ağrısı ataklarının yarım saat ile 7 gün arasında sürmesi
- C. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı:
  - 1. Bilateral lokalizasyon
  - 2. Basınç ya da sıkıştırıcı karakterde (zonklayıcı değil)
  - 3. Hafif ya da orta şiddette
  - 4. Merdiven çıkmak ya da yürümek gibi rutin fiziksel aktivitelerle tetiklenmemesi
- D. Aşağıdakilerden ikisinin varlığı:
  - 1. Bulantı ya da kusmanın eşlik etmemesi
  - 2. Fotofobi ya da fonofobiden sadece birinin eşlik etmesi
- E. Altta yatan başka bir durum ya da hastalığın olmaması

Kronik GTBA tanı kriterleri Tablo 2.14' de gösterilmiştir

**Tablo 2.14.** Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri (42).

- A. En az 3 aydır ayda ortalama 15 gün ortaya çıkan B ve D kriterlerini dolduran en az 10 baş ağrısı atağı (180 gün/yıl)
- B. Baş ağrısı atakları saatler sürer ya da süreklidir
- C. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı:
  - 1. Bilateral lokalizasyon
  - 2. Basınç ya da sıkıştırıcı karakterde (zonklayıcı değil)
  - 3. Hafif ya da orta şiddette
  - 4. Merdiven çıkmak ya da yürümek gibi rutin fiziksel aktivitelerle tetiklenmemesi
- D. Aşağıdakilerden ikisinin varlığı:
  - 1. Fotofobi, fonofobi ya da hafif derecede bulantıdan sadece birinin varlığı
  - 2. Orta yada şiddetli derecede bulantı ve kusmanın eşlik etmemesi
- E. Altta yatan başka bir durum ya da hastalığın olmaması

Olası GTBA tanı kriterleri; Olası setrek epizodik GTBA Tablo 2.15'de, olası sık epizodik GTBA Tablo 2.16'da ve olası kronik GTBA tanı kriterleri ise Tablo 2.17' de gösterilmiştir.

### A) Olası Seyrek Epizodik GTBA

**Tablo 2.15.** Olası Seyrek Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri (42).

- A. Seyrek epizodik GTBA için A-D kriterlerinden biri dışında hepsini dolduran ataklar
- B. Diğer baş ağrıları için ICHD-3 kriterlerinin tamamını doldurmaması
- C. Altta yatan başka bir durum ya da hastalığın olmaması

### B) Olası Sık Epizodik GTBA

**Tablo 2.16.** Olası Sık Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri (42).

- A. Sık epizodik GTBA için A-D kriterlerinden biri dışında hepsini dolduran ataklar
- B. Diğer baş ağrıları için ICHD-3 kriterlerinin tamamını doldurmaması
- C. Altta yatan başka bir durum ya da hastalığın olmaması

### C) Olası Kronik GTBA

**Tablo 2.17.** Olası Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri (42).

- A. 2.3 Kronik GTBA için A-D kriterlerinden biri dışında hepsini dolduran ataklar
- B. Diğer baş ağrıları için ICHD-3 kriterlerinin tamamını doldurmaması
- C. Altta yatan başka bir durum ya da hastalığın olmaması

#### 3.1.1.2.2. Gerilim tipi baş ağrısı patofizyolojisi

GTBA patofizyolojisindeki temel mekanizma günümüzde hala bilinmemektedir. Genel olarak GTBA'da periferik miyofasyal mekanizmalar ve santral mekanizmalar iç içe geçmiştir. Epizodik GTBA'da periferik ağrı mekanizmaları, kronik GTBA'da ise santral sensitizasyon gibi santral mekanizmalar daha ön plandadır (67).

Palpasyonla perikraniyal miyofasiyal yapılarda artmış hassasiyet GTBA'nın en karakteristik klinik bulgusudur ve bu durum baş ağrısı sıklık ve şiddetiyle de pozitif ilişkilidir (68).

Perikranial miyofasyal kas gerginliğine neden olan periferik mekanizmalar inflamatuvar reaksiyon, azalmış kan akımı, artmış kas aktivitesi ve kas atrofisini içermektedir. GTBA patofizyolojisinin araştırıldığı birçok çalışmada periferik kasta anormal metabolizmanın varlığı gösterilmiştir (69,70).

Periferik mekanizmalara ek olarak perikranial kaslardaki aktif miyofasial tetik noktalardan bradikinin, CGRP, substans P, TNF- $\alpha$ , Interlökin- 1b, serotonin ve norepinefrin gibi ağrıyla ilişkili mediatörler salgınmaktadır ve bu mediatörler spinal kord ve TNC'nin ve ardından SSS'nin sensitizasyonuna neden olmaktadır (71).

Ovaryan hormonların GTBA ile ilişkisi net değildir. Hastaların çoğunun kadın olması akla hormonlarla ilişkili bir durum olabileceği ihtimalini getirirse de henüz fikir birliği sağlanamamıştır ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (72).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Kasım 2018-Kasım 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Nöroloji Anabilim Dalı'nda Parkinson hastalığı ve hareket bozuklukları polikliniğine başvuran Parkinson Hastalığı tanısı almış ve takibi yapılan 18-83 yaş aralığında 150 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar halen devam etsin veya etmesin öz geçmişinde primer başağrısı bulunan (n:41) ve başağrısı bulunmayan (n:109) hastalar olarak iki gruba ayrıldı.

Parkinson hastalarının her birine, kişisel demografik bilgilerini (yaş, cinsiyet, gibi), hastalık ile ilgili bilgilerini (hastalık süresi, başlangıç dominansı, hastalık dominansı, Hoen Yahr skorları, kullandığı ilaçlar) ve özgeçmiş bilgilerini içeren, Parkinson hastalığı ve hareket bozuklukları polikliniğinde Parkinson hastalarına doldurulan standart formlar dolduruldu. Baş ağrıları olan hastalarla yüz yüze görüşülerek Uluslararası Başağrısı Derneğinin başağrıları sınıflamasında yer alan tanı kriterlerine göre (ICHD 3 beta versiyonu) değerlendirilmesi yapıldı. Hastalara baş ağrısı formu dolduruldu. Baş ağrısı formunda hastanın baş ağrısının ne kadar zamandır olduğu, süresi, sıklığı, başlama yeri, lokalizasyonu, ağrıyı nasıl tariflediği, eşlik eden bulguları, tetikleyen nedenleri, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri sorgulandı. Nörolojik muayeneler ve formların doldurulması aynı nöroloji doktoru tarafından yapıldı.

Çalışmada Parkinson plus sendromu olanlar, daha önce intrakraniyal kitle, anevrizma, arteriovenöz malformasyon tanısı alanlar, serebrovasküler olay hikayesi olanlar, ciddi kafa travması olanlar ve sorulara cevap veremeyecek derecede kognitif yıkımı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Hastalara yazılı ve sözlü bilgilendirme yapıldıktan sonra yazılı olur formunu imzalayan katılımcılar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmada toplanan verilerin analizi, istatistiksel yazılım paketi SPSS 23 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®) kullanılarak yapıldı. Çalışmada bağımsız değişkenlere verilen yanıtların dağılımına ilişkin tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ve ortanca olarak sunuldu. Sayısal değişkenler için çoklu bağımsız grup karşılaştırmalarında ikili değişkenler için Student's t testi ve one way anova

testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler için ise Ki-Kare test istatistiği kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyini belirlemek için, %95 güven aralığında ve  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada Parkinson hastalığı tanısı ile izlenen hastalarda baş ağrısı yakınmasının sıklığı ve tipleri incelenmiş ve çalışmaya 18-83 yaş aralığında 150 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar başağrısı bulunan (n:41) ve başağrısı bulunmayan (n:109) hastalar olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik bilgiler Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.1.** Çalışmadaki hasta gruplarına ait cinsiyet verileri

		Başağrısı Olan Grup (n:41)		Başağrısı Olmayan Grup (n:109)		P değeri
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	24	16,0	48	32,0	0,236
	Erkek	17	11,3	61	40,7	
Kadın	Migren	6	4,0	-	-	
	GTBA	18	12,0	-	-	
Erkek	Migren	3	2,0	-	-	
	GTBA	14	9,3	-	-	

Çalışmada başağrısı olan grupta yer alan hastaların 24'ü (%16,0) kadın ve 17'si (%11,3) erkek hasta olurken, başağrısı olmayan grupta yer alan hastaların 48'i (%32,0) kadın ve 61'i (%40,7) erkekti. Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların cinsiyetleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farkı saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda başağrısı olan kadın hastaların 6'sında (%4,0) migren ve 18'inde (%12,0) GTBA bulunurken, başağrısı olan erkek hastaların 3'ünde (%2,0) migren ve 14'ünde (%9,3) GTBA olduğu saptandı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.2.** Çalışmadaki hasta gruplarına ait yaş verileri

		Başağrısı Olan Grup (n:41)	Başağrısı Olmayan Grup (n:109)	P değeri
		Ort± SS	Ort± SS	
Yaş (yıl)	Kadın	62,45±10,38	64,91±9,37	0,035
	Erkek	58,00±11,69	66,03±9,73	
	Toplam	60,61±11,02	65,54±9,55	

Çalışmada başağrısı olan grupta yer alan kadın hastaların yaş ortalaması 62,45±10,38 yıl olurken erkek hastaların 58,00±11,69 yıldır. Başağrısı olmayan

grupta yer alan kadın hastaların yaş ortalaması  $64,91\pm 9,37$  yıl olurken erkek hastaların  $66,03\pm 9,73$  yılıdır. Baş ağrısı olan Parkinson hastalarının yaş ortalaması baş ağrısı olmayan gruba göre daha düşüktü. Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların yaşları karşılaştırıldığında anlamlı bir yaş farkı saptandı ( $p<0,05$ ). Kadın hastalarda baş ağrısı daha fazlaydı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.3.** Çalışmadaki hasta gruplarının Parkinson Hastalığı ile ilgili bilgileri

	Baş ağrısı Olan Grup (n:41)	Baş ağrısı Olmayan Grup (n:109)	P değeri
	Ort± SS	Ort± SS	
<b>Parkinson hastalığı ilk yakınma başlangıç zamanı (yıl)</b>	6,92±4,79	8,04±4,99	0,019
<b>Parkinson hastalığı ortalama tanı süresi (yıl)</b>	6,51±4,35	7,73±4,81	0,287
<b>Parkinson hastalığı için tedavi süresi (yıl)</b>	5,71±3,74	7,36±4,38	0,635
<b>Baş ağrısından yakınma süresi (yıl)</b>	15,07±8,87	-	-

Çalışmada baş ağrısı olan grupta yer alan hastaların ortalama Parkinson hastalığı ilk yakınma başlangıç zamanı  $6,92\pm 4,79$  yıl olurken, baş ağrısı olmayan grupta yer alan hastaların ortalama Parkinson hastalığı ilk yakınma başlangıç zamanı  $8,04\pm 4,99$  yıl olarak tespit edilmiştir. Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların Parkinson hastalığı ilk yakınma başlangıç zamanı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Çalışmada baş ağrısı olan grupta yer alan hastaların ortalama Parkinson hastalığı ortalama tanı süresi  $6,51\pm 4,35$  yıl olurken, baş ağrısı olmayan grupta yer alan hastaların ortalama Parkinson hastalığı ortalama tanı süresi  $7,73\pm 4,81$  yıl olarak saptanmıştır. Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların Parkinson hastalığı ortalama tanı süresi zamanı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Çalışmada baş ağrısı olan grupta yer alan hastaların ortalama Parkinson hastalığı için tedavi süresi  $5,71\pm 3,74$  yıl olurken, baş ağrısı olmayan grupta yer alan hastaların ortalama Parkinson hastalığı için tedavi süresi  $7,36\pm 4,38$  yıl olarak tespit

edilmiştir. Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların Parkinson hastalığı için tedavi süresi karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Çalışmada başağrısı olan grupta yer alan hastaların ortalama baş ağrısından yakınma süresi  $15,07\pm 8,87$  yıl olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

**Tablo 4.4.** Çalışmadaki hasta gruplarının Parkinson Hastalığı, Baş Ağrıları ve Hoehn Yahr Evresi ile ilgili bilgileri

		Basağrısı Olan Grup (n:41)		Basağrısı Olmayan Grup (n:109)		P değeri
		n	%	n	%	
<b>Parkinson hastalığının başlangıçta vücut da başladığı taraf</b>	Sağ	18	12,0	70	46,7	<b>0,032</b>
	Sol	20	13,3	39	26,0	
	Bilateral	3	2,0	-	0,0	
<b>Parkinson hastalığı için tedavi türü</b>	Dopamin agonisti	3	2,0	7	4,7	<b>0,003</b>
	Levodopa	21	14,0	56	37,3	
	Dopamin agonisti + Levodopa	17	11,3	46	30,7	
<b>Hoehn Yahr evresi</b>	1	32	21,3	81	54,0	<b>0,011</b>
	1,5	1	0,7	4	2,7	
	2	8	5,3	24	16,0	

Tablo 4.4’de çalışmadaki hasta gruplarının parkinson hastalığı, baş ağrıları ve Hoehn Yahr Evresi ile ilgili bilgiler gösterilmektedir. Buna göre çalışmada başağrısı olan grupta yer alan hastaların 18’inde (%12,0) sağ taraf, 20’sinde (%13,3) sol taraf ve 3(%2,0) hastada her iki tarafta Parkinson hastalığının başlangıç göstermiştir. Basağrısı olmayan grupta yer alan hastaların 70’inde (%46,7) sağ taraf, 39’unda (%26,0) sol tarafta Parkinson hastalığının başlangıç gösterdiği saptanmıştır. Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların Parkinson hastalığının başlangıçta vücut da başladığı taraf açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Çalışmada başağrısı olan grupta yer alan hastaların 3’ünde (%2,0) Dopamin agonisti tedavisi uygulanırken, 21’inde (%14,0) Levodopa tedavisi ve 17 (%11,3) hastada Dopamin agonisti + Levodopa kombine tedavi uygulanmıştır. Bunun yanı sıra başağrısı olmayan grupta yer alan hastaların 7’sinde (%4,7) Dopamin agonisti tedavisi uygulanırken, 56’sında (%37,3) Levodopa tedavisi ve 46 (%30,7) hastada Dopamin agonisti + Levodopa kombine tedavi uygulanmıştır. Baş ağrısı olan ve

olmayan hastaların Parkinson hastalığı için uygulanan tedavi türü açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Çalışmada başağrısı olan grupta yer alan hastaların 32'si (%21,3) 1 evre Hoehn Yahr evresinde bulunurken, 1'i (%0,7) 1,5 Hoehn Yahr evresinde ve 8'i (%5,3) 2 Hoehn Yahr evresinde olduğu saptandı. Bunun yanı sıra başağrısı olmayan grupta yer alan hastaların 81'i (%54,0) 1 evre Hoehn Yahr evresinde bulunurken, 4'ü (%2,7) 1,5 Hoehn Yahr evresinde ve 24'ü (%16,0) 2 Hoehn Yahr evresinde olduğu saptandı. Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların Hoehn Yahr evreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptandı ( $p<0,05$ ). Hoehn Yahr 1 evresinde hastalarda baş ağrısı daha fazlaydı (Tablo 4.4).

**Tablo 4.5.** Çalışmadaki Baş ağrısı Olan Parkinson Hastalarının Özellikleri ile ilgili bilgileri

		N	%
<b>Geçtiğimiz yıl başağrınız oldu mu?</b>	Hayır	2	4,9
	Evet	39	95,1
<b>Basağrınız için daha önce hiç doktora başvurduğunuz mu?</b>	Hayır	9	22,0
	Evet	32	78,0
<b>Basağrılarınızın parkinson hastalığınıza bağlı olduğunu düşünüyor musunuz?</b>	Hayır	33	80,5
	Evet	8	19,5

Çalışmada yer alan başağrısı olan hastaların geçtiğimiz yıl 39'unda (%95,1) baş ağrısı şikayeti yaşadığı saptanmıştır. Bunun yanı sıra başağrısı olan hastaların 32'sinin (%78,0) baş ağrıları için daha önce doktora başvurduğu tespit edildi.

Baş ağrısı olan Parkinson hastalarının 8'i (%19,5) baş ağrılarının parkinson hastalığına bağlı olduğunu düşündüğü görüldü. Ayrıca bu hastaların 7'si (%17,1) Parkinson hastalıklarının aktif döneminde daha sık baş ağrısı çektiklerini belirtmişlerdir (Tablo 4.5)

**Tablo 4.6.** Çalışmadaki Baş ağrısı Olan Parkinson Hastalarının Hastalık süresi ve Şiddeti ile ilgili bilgileri

		N	%
<b>Baş ağrınız için başvurduğunuz doktor tarafından hangi tanıyı aldınız?</b>	Migren	9	21,9
	Gerilim Tipi	32	78,1
	Ayda 1'den az	1	2,4
<b>Baş ağrılarınız ilk başladığı dönemlerde ayda kaç kez oluyordu?</b>	Ayda 1-2	12	29,3
	Ayda 3-8	18	43,9
	Ayda 9-15	2	4,9
	Ayda 15'den fazla	7	17,1
	Bilmiyor	1	2,4
<b>Son zamanlarda baş ağrınızın sıklığında artış oldu mu?</b>	Hayır	31	75,6
	Evet	10	24,4
<b>Baş ağrılarınızın sıklığı ne zamandır artış gösterdi?</b>	Hayır	12	29,3
	1 aydan kısa	1	2,4
	1-6 aydır	2	4,9
	6-12 aydır	1	2,4
	12 aydan uzun	6	14,6
	Bilmiyor	19	46,3
<b>Geçen ay kaç kez baş ağrınız oldu?</b>	Hayır	1	2,4
	Ayda 1'den az	1	2,4
	Ayda 1-2	12	29,3
	Ayda 3-4	17	41,5
	Ayda 5-10	3	7,3
	Ayda 10-15	2	4,9
	Ayda 15'den fazla	4	9,8
	Bilmiyor	1	2,4
<b>Baş ağrın ağrı kesici almazsanız genellikle ne kadar sürüyor?</b>	1 saatten kısa	3	7,3
	1-2 saat	21	51,2
	2-4 saat	4	9,8
	4-6 saat	10	24,4
	7-12 saat	1	2,4
	12-24 saat	-	-
	24-48 saat	-	-
	48 saatten uzun	1	2,4
	Sürekli	1	2,4

Çalışmada yer alan başağrısı olan hastaların baş ağrıları için doktora başvurduklarında doktor tarafından 9'una (%21,9) migren, 32'sine (%78,1) gerilim tipi baş ağrısı tanısı konmuştur.

Çalışmadaki başağrısı olan hastaların 1'i (%2,4) ayda 1'den az baş ağrısı çekerken, 12'si (%29,3) ayda 1-2 kez, 18'i (%43,9) ayda 3-8 kez, 2'si (%4,99) ayda 9-15, 7'si (%17,1) ayda 15'den fazla baş ağrısı yaşadıkları saptanmıştır.

Çalışmadaki başağrısı olan hastaların 10'unda (%24,4) son zamanlarda yaşadıkları baş ağrısı sıklığında artış yaşadıklarını bildirmişlerdir.

Baş ağrısı şikayeti olan hastaların baş ağrılarının sıklığı 1'inde (%2,4) 1 aydan kısa, 2'sinde (%4,9) 1-6 ay ve 1'inde (%2,4) 6-12 aydır artış gösterdiğini belirtmişlerdir.

Çalışmadaki başağrısı olan hastaların en çok 17'si (%41,5) ayda 3-4'den fazla geçen ayda baş ağrısı çektiklerinin söylemişlerdir. Bu hastaların baş ağrıları için ağrı kesici almazlarsa genellikle en çok 21'inde (51,2) 1-2 saat sürerken, 10'unda (%24,4) 4-6 saat sürdüğünü bildirmişlerdir (Tablo 4.6).



**Tablo 4.7.** Çalışmadaki Baş ağrısı Olan Parkinson Hastalarının Tedavileri ile ilgili bilgileri

	N	%
<b>Baş ağrınız için ne kadar sık ilaç alıyorsunuz?</b>	Hiçbir zaman	1 2,4
	Nadiren	10 24,4
	%50sinden az	21 51,2
	%50den fazla sıklıkta	5 12,2
	Her zaman	4 9,8
<b>Ağrı kesici alırsanız baş ağrınız ne kadar sürüyor?</b>	1 saatten kısa	8 19,5
	1-2 saat	29 70,7
	3-6 saat	2 4,9
	7-12 saat	2 4,9
	12-24 saat	- -
	24-48 saat	- -
	48 saatten uzun	- -
	Sürekli	- -
<b>Parkinson hastalığınız için tedavi aldıktan sonra baş ağrılarınızda azalma/düzelme oldu mu?</b>	Hayır	32 78
	Evet	9 22
	Gün içinde	3 7,3
	15 gün-1 ay içinde	3 7,3
	1-3 ay içinde	2 4,9
	3-12 ay içinde	1 2,4
	Baş ağrılarım devam ediyor	1 2,4
	Ağrılarımın düzelmesi ile tedavinin ilişkisi yok	31 75,6
	Zonklayıcı (1)	13 31,7
	Zonklama yok, sıkıştırıcı (2)	3 7,3
<b>Baş ağrınızı hangisi en iyi tanımlar?</b>	Ağrılık hissi bastırıcı (3)	3 7,3
	Sıkıştırıcı (4)	15 36,6
	Uyuşma (5)	1 2,4
	Sıcaklık yanma (6)	- -
	Bilmiyorum (7)	- -
	1-4	2 4,9
	2-3	1 2,4
	3-4	3 7,3

Çalışmadaki baş ağrısı olan parkinson hastalarının tedavileri ile ilgili bilgileri Tablo 4.7’de gösterilmektedir. Buna göre baş ağrısı olan hastaların 1’i (%2,4) hiç ilaç kullanmazken, 10’u (% 24,4) nadiren baş ağrısı için ilaç kullandığını, 21’i (%51,2) %50 sinden azında ilaç kullandığını, 5’i(%12,2) %50den fazla sıklıkta ilaç kullandığını ve 4’ü (%9,8) her zaman ilaç kullandığını belirtmiştir.

Çalışmadaki baş ağrısı olan hastaların ağrı kesici kullanımı sonrası 8’inin (%19,5) ağrısının 1 saatten daha kısa süre devam ettiğini, 29’u (%70,7) ağrısının 1-2 saat devam ettiğini, 2’si (%4,9) ağrısının 3-6 saat devam ettiğini belirtmişlerdir.

Çalışmadaki baş ağrısı olan hastaların 11’i (%26,8) Parkinson hastalığı için tedavi aldıktan sonra baş ağrılarında azalma/düzelme olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmada baş ağrısı olan Parkinson hastalarının 31'i (%75,6), uygulanan Parkinson tedavisinden sonra baş ağrılarının azalması ve düzelmesinin tedavi ile bir ilişkisinin olmadığını belirtmişlerdir.

Bunun yanı sıra baş ağrısı olan hastaların duydukları ağrı şeklinin tanımlarken en çok 15'i (%36,6) sıkıştırıcı türde ve 13'ü (%31,7) zonklayıcı şekilde olduğunu söylemişlerdir.

**Tablo 4.8.** Çalışmadaki Baş ağrısı Olan Hastalarının Ağrı Şiddeti ile ilgili bilgileri

	n	%	
<b>Baş ağrıya eşlik eden semptomlar</b>	Yok	23	56,1
	Bulantı (1)	4	9,8
	Kusma (2)	1	2,4
	Işığa karşı hassasiyet (3)	0	0,0
	Sese karşı hassasiyet (4)	1	2,4
	Başdönmesi, sersemlik (5)	0	0,0
	Gözde kızarma, yaşarma (6)	1	2,4
	Kokuya karşı hassasiyet (7)	0	0,0
	Ağrıyan yere dokununca sızı, dokunamama (8)	3	7,3
	1-2	3	7,3
	1-2-3-4	1	2,4
	1-2-3-4-5	1	2,4
	1-2-3-4-6	2	4,9
	1-2-3-4-5-6	1	2,4
<b>Baş ağrılarının şiddeti</b>	Hafif (1-3/10)	3	7,3
	Orta (3-6/10)	24	58,5
	Şiddetli (6-8/10)	14	34,1
	Çok şiddetli (9-10/10)	0	0,0
<b>Baş ağrısı tetikleyen özellikleri</b>	Parkinson hastalığım kötüleşirse	3	7,3
	Açlık	27	65,9
	Stres ve yorgunluk	32	78,0
	Uykusuzluk veya aşırı uykululuk	10	24,4
	Adet dönemi	1	2,4
	Hareket ve aktivite ile	1	2,4
	Hava değişiklikleri ile	8	19,5
<b>Baş ağrınız hastalığınızın kötüleştiği dönemlerde artış gösteriyor mu?</b>	Evet	28	68,3
	Hayır	13	31,7

Çalışmada baş ağrısı olan Parkinson hastalarında baş ağrılarında eşlik eden semptomlar incelendiğinde; 23'ünde (%56,1) semptom bulunmazken, 4'ünde (%9,8) Bulantı, 3'ünde (%7,3) ağrıyan yere dokununca sızı, dokunamama ve 1'inde (%2,4) kusma en çok görülen semptomlar olmuştur.

Bu hastaların baş ağrılarının şiddeti incelendiğinde; 3'ünde (%7,3) Hafif şiddet de (1-3/10), 24'ünde (%58,59) Orta şiddet de (3-6/10) ve 14'ünde (%34,1) Şiddetli (6-8/10) baş ağrısı çektikleri tespit edilmiştir. 0-5 derece arası gerilim tipi ve 6-10 derece arası migren tipi baş ağrısı olarak teşhis konulmuştur.

Parkinson hastalarında baş ağrılarını tetikleyen özellikleri incelendiğinde; 32'inde (%78,0) Stres ve yorgunluk, 27'sinde (%65,99) açlık, 10'unda (%24,4) uykusuzluk veya aşırı uykululuk ve 8'inde (%19,5) hava değişiklikleri en çok tetikleyen faktörler olduğu saptanmıştır.

Çalışmadaki baş ağrısı olan hastaların 28'i (%68,3) Parkinson hastalığının kötüleştiği dönemlerde baş ağrılarında artış olduğunu belirtmişlerdir (Tablo 4.8).

**Tablo 4.9.** Baş ağrısının bulunduğu yerler

		n	%	
<b>Baş ağrısının bulunduğu yerler</b>	<b>Sağ</b>	Sağ alın bölgesi	29	19,3
		Sağ tepede	24	16,0
		Sağ ensede	21	14,0
		Sağ şakakta	10	6,7
		Basın sağ tarafında	15	10,0
	<b>Sol</b>	Sol alın bölgesi	26	17,3
		Sol tepede	20	13,3
		Sol ensede	16	10,7
		Sol şakakta	10	6,7
		Başın sol tarafında	17	11,3
<b>Tüm başta yaygın</b>		6	4,0	

Çalışmadaki baş ağrısı bulunan hastaların baş ağrılarının en çok lokalize olduğu yerler Tablo 4.9'da gösterilmektedir.

**Tablo 4.10.** Parkinson hastalarında gelişen özgeçmiş özellikleri

	<b>n</b>	<b>%</b>
Baş ağrısı	41	27,3
Hipertansiyon	60	40,0
Diabetes mellitus	40	26,7
Kalp hastalığı	10	6,7
Epilepsi	1	0,7
Major depresyon	3	2,0
Serebrovasküler hastalık	3	2,0
Adet düzensizliği	1	0,7
Tiroid hastalığı	7	4,7
Nörolojik hastalıklar	1	0,7
Oral kontraseptif kullanımı	0	0,0
Sigara	1	0,7
Alkol	0	0,0
Ameliyat	1	0,7
Diğer	0	0,0

Çalışmadaki baş ağrısı olan hastaların özgeçmiş özellikleri Tablo 4.10'da gösterilmektedir. Buna göre hastaların 41'inde (%27,3) baş ağrısı, 60'ında (%40,0) hipertansiyon, 40'ında (%26,7) Diabetes mellitus, 10'unda (%6,7) kalp hastalığı, 7'sinde (%4,7) Tiroid hastalığı, 3'ünde (%2,0) Major depresyon ve Serebrovasküler hastalık ve 1'inde (%0,7) Epilepsi, adet düzensizliği, sigara kullanımı ve geçirilmiş ameliyat öyküsü bulunduğu tespit edilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Baş ağrısı son derece yaygın bir semptomdur ve toplu olarak baş ağrısı bozuklukları, genel sistemde% 48.9'luk bir prevalansla, sinir sistemi bozukluklarının en sık görülenleri arasındadır. Baş ağrısı her yaştan, ırktan ve sosyoekonomik durumdan etkilenir ve kadınlarda daha sık görülür. Bazı baş ağrıları son derece zayıflatıcıdır ve bireyin yaşam kalitesi üzerinde önemli etkiye sahiptir. Baş ağrısı yakınması yaşla artma eğiliminde değildir ancak yaşlılar için oldukça yüksek oranda morbidite sebebidir (31). Yaşlılarda baş ağrısının varlığı inme, beyin tümörü gibi ciddi hastalıkların habercisi olabilir ve migren, GTBA gibi baş ağrısı tipleri daha az sıklıkta görülür. Ciddi ciddi hipertansiyon (HT), santral sinir sistemi hastalıkları, metabolik anormallikler veya ilaçla indüklenen baş ağrısı gibi sekonder sebepli baş ağrıları ise yaşlılarda daha sıktır (36).

Parkinson hastalığı (PH) dünyadaki yaşlı nüfusun% 1'inden fazlasını etkileyen ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson hastalığı (PH), santral sinir sisteminin, özellikle de ekstrapiramidal sistemin progressif ve dejeneratif bozukluğuyla ortaya çıkmaktadır (1). Parkinson hastalığı (PH), giderek artan nigrostriatal dopaminerjik nöron kaybından kaynaklanan bradikinezi, sertlik ve dinlenme tremoru gibi motorla ilişkili semptomlarla karakterizedir. Diğer risk faktörleri bildirilmesine rağmen PH riski yaşla birlikte artar. Bunlar diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, demans, depresyon, migren, inme, kronik böbrek hastalığı ve kafa travması gibi çeşitli tıbbi bozuklukları veya komorbiditeleri içerir (2). Parkinson hastalığı (PH), ağırlıklı olarak bir hareket bozukluğu olarak görülmekle birlikte, biriken kanıtlar Parkinson hastalığı (PH), hastalarının da çok çeşitli motor dışı semptomlar yaşadıklarını göstermektedir. Bilişsel, psikiyatrik, uyku, otonom, duyuşsal ve ağrı bozuklukları dahil motor dışı semptomlar, motor semptomların başlamasından önce gelişebilir. Ağrı, PH hastaları tarafından bildirilen en sık motor dışı semptomlardan biridir. Bununla birlikte, PH'deki patolojik ağrı mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. Baş ağrısı sıklıkla nörolojik bozukluklarla ilişkili bir ağrı semptomudur ve gerilim tipi baş ağrısı ile migren ağrısı en sık görülen birincil baş ağrısı tipleridir. Gerilim tipi baş ağrısı hastaları tipik olarak genellikle zihinsel gerginlik veya stresin neden olduğu hafif ile orta şiddette bilateral, künt özellikte baş ağrısı ile başvururlar. Küresel baş ağrısı prevalansının, migren tipi baş ağrısı % 14'ünü karşılarken gerilim tipi baş ağrısı %

46'sını oluşturmaktadır. Önceki çalışmalar primer baş ağrısı ile demans ve bilişsel gerileme gibi nörodejeneratif hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmektedir (73,74). Bununla birlikte, primer baş ağrısı ve PH arasındaki ilişki daha az çalışılmıştır ve tartışmalıdır. Yapılan araştırmalarda PH hastalarının normal kişilere göre tüm yaşamları boyunca baş ağrısı prevalansının daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayzenberg ve ark (75) ülke genelinde nüfusa dayalı 2.725 bireyin rastgele örnekleminde% 62.9'luk bir baş ağrısı prevalansı bildirmişlerdir.

Primer baş ağrısı ve PH arasındaki ilişki ortaya koymak amacıyla yapılmış bu çalışmada, Parkinson hastalığı tanısı ile izlenen hastalarda baş ağrısı yakınmasının sıklığı ve tipleri incelenmiş ve çalışmaya 18-83 yaş aralığında 150 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamız baş ağrısı ile Parkinson arasındaki ilişkiyi araştıran ender çalışmalardan biridir. Başağrısı Parkinson hastalığının daha erken dönemde ortaya çıkmasını kolaylaştıran bir faktör olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda baş ağrısı olan ve baş ağrısı olmayan gruplarda PH insidansı yaş ile artmasına rağmen, baş ağrısı PH için bağımsız bir risk faktörüdür. Çalışmamızda hastalara başağrısı tanıları, hasta anamnez bilgileri doldurulan başağrısı formları dikkate alınarak uluslararası başağrısı derneğinin tanı kriterlerine göre tanı konmuştur. Gerilim başağrısı olan olguların tamamını sık episodik gerilim başağrısı olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda ayrıca, başağrısı tanımlayan hastalarda yüz yüze görüşmenin yapılarak teşhis konmuştur.

Çalışmamızda başağrısı olan grupta yer alan hastaların 24'ü (%16,0) kadın ve 17'si (%11,3) erkek hasta olurken, başağrısı olmayan grupta yer alan hastaların 48'i (%32,0) kadın ve 61'i (%40,7) erkekti. Çalışmada başağrısı olan kadın hastaların 6'sında (%4,0) migren ve 18'inde (%12,0) GTBA bulunurken, başağrısı olan erkek hastaların 3'ünde (% 2,0) migren ve 14'ünde (%9,3) GTBA olduğu saptandı. Çalışmamızda Parkinson hastası olan kadın hastalarda baş ağrısı daha fazlaydı ( $p > 0,05$ ). Bizim çalışmamıza benzer olarak *Bergamaschi ve ark.* 2014 (76) yılındaki araştırmalarında Parkinson hastalarında baş ağrısı yaygınlığı ve motor semptom başlangıcının tarafı ile ilişkisini incelemişler ve çalışmalarına 98 PH hastası dahil etmişlerdir. Çalışmaları sonucunda PH'li 40 hastada (% 40.8) bir önceki yıl baş ağrısı görülmüştür. Baş ağrısının oluşması kadın cinsiyet ( $p = 0.03$ ) ve daha genç yaş ( $p = 0.01$ ) ile ilişkili bulunmuştur. PH hastalarında baş ağrısının oluşması ile daha erken hastalık başlangıcı arasında bir ilişki eğilimi olduğunu saptamışlardır ( $p = 0.09$ ).

Hastalık süresi, UPDRS-III skoru ve başlangıç semptomlarının baş ağrısı ile ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir (76). Bizim çalışmamızdan farklı olarak *Fu-Chi Yang ve ark. 2018* (77) yılındaki araştırmalarında PH insidansı erkeklerde hem gerilim tipi baş ağrısı hem de gerilim tipi baş ağrısı olmayan gruplarda kadınlara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. *Taylor ve ark. (78)* göre bu gözlem erkeklerde kadınlarda olduğundan daha önce PH görülme sıklığı ile uyumluydu. Çin ve Batı toplumlarında yapılan çalışmalarda erkeklerde PH insidansının kadınlara göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir (79,80). Bu tutarsızlık çevresel veya genetik faktörlerden kaynaklanmış olabilir, ancak aynı zamanda metodolojideki farklılıkların bir sonucu olabilir.

Yaşlanan popülasyonlarda PH insidansı daha yüksektir. Çalışmamızda baş ağrısı olan grupta yer alan kadın hastaların yaş ortalaması  $62,45 \pm 10,38$  yıl olurken erkek hastaların  $58,00 \pm 11,69$  yılıdır. Çalışmamızda baş ağrısı olan Parkinson hastalarının yaş ortalamalarının daha küçük olduğu tespit edildi ve bir diğer önemli bulguda baş ağrısı olan Parkinson hastalarının başlangıç belirtilerinin daha küçük yaşta ortaya çıktığı saptandı. Bunun yanı sıra Baş ağrısı olan Parkinson hastaların yaş ortalaması baş ağrısı olmayan gruba göre daha düşüktü. Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların yaşları karşılaştırıldığında anlamlı bir yaş farkı saptandı ( $p < 0,05$ ). Ayrıca çalışmamızda migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda ağrının PH önce var olduğunu tespit ettik. Bu bulguların baş ağrısının ortaya çıkmasında baş ağrısının kolaylaştırıcı veya risk faktörü olabileceğini söyleyebiliriz. Kadın hastalarda baş ağrısı daha fazlaydı ( $p > 0,05$ ). Bizim çalışmamıza benzer olarak *Şen ve ark. 2014* yılındaki araştırmalarında baş ağrısı olanların  $65 \pm 10,85$  yıl ve olmayan Parkinson hastalarının yaş ortalamalarını  $66,17 \pm 9,68$  yıl olarak tespit etmişlerdir. Aynı araştırmada PH olanların %43,3'ünde baş ağrısı yakınmasının olduğunu, benzer yaş ve cinsiyetten oluşan kontrol grubunda ise bu oran %42 idi ve hasta grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit etmişlerdir (81).

Çalışmada yer alan baş ağrısı olan hastaların baş ağrıları için doktora başvurduklarında doktor tarafından 8'ine (%19,5) migren, 30'una (%73,2) gerilim tipi baş ağrısı, 1'ine (%2,4) hipertansiyon, 1'ine (%2,4) göze bağlı gelişen baş ağrısı tanısı konmuştur. Çalışmamızda gerilim tipi baş ağrısı, diğer tip baş ağrılarına göre daha sıklıkla. Çalışmamıza benzer olan diğer araştırmalar incelendiğinde; *Barbanti ve diğ.* PH hastalarında yaşam boyu migren prevalansı% 27.8 ve mevcut migren

prevalansı% 13.1 olarak tespit edilmiştir (82). Ayrıca, bir kohort çalışması, orta yaş baş ağrısı öyküsü olan ve özellikle migrenli olguların hareket bozukluğu veya PH olasılığının arttığını göstermiştir (83). Bu çalışmaların aksine, *Lorentz ve ark.* Kontrollü bir çalışmada PH hastaları arasında baş ağrısı toplam prevalansında anlamlı bir fark tespit etmedi (84). Ayrıca, daha sonraki bir çalışma PH hastalarının yaşam boyu baş ağrısı prevalansının kontrol deneklerinden daha düşük olduğunu göstermiştir (85). *Hagen ve ark.* 2010 yılındaki araştırmalarında migren ve PH arasındaki ilişkiye odaklanmışlar ve migren dışı baş ağrısı olan bireylerin% 80'inde gerilim tipi baş ağrısının olabileceğini bildirmiştir (86). Bununla birlikte, en yaygın birincil baş ağrısı tipi olan gerilim tipi baş ağrısının ile PH arasındaki ilişki dünya çapında hala tam olarak bilinmemektedir. *Barbanti ve ark.* (82) kesitsel bir çalışmada PH hastalarında migren varlığını bildirmiş ve yaşam boyu migren prevalansı% 27.8 ve güncel migren prevalansı% 13.1 bulmuştur.

Baş ağrısı olan hastaların sadece %19,3'ü alında, %16'sı tepede ve %14'ü ensede ağrısının olduğunu bildirmiştir. Diğer hastalarda başın diğer yerlerinde ve yaygın ağrılardan şikayetçiydiler. *Indo ve ark.* L-dopa ile rahatlayan sabah baş ağrısından bahsetmişlerdir (87). Bu hastalarda sabah akinezisi belirgin olup L-dopa verildiği zaman hem Parkinson semptomları hem de baş ağrısı düzeldiği izlenmiştir. Çalışmada baş ağrısı olan Parkinson hastaların 31'i (%75,6), uygulanan Parkinson tedavisinden sonra baş ağrılarının azalması ve düzelmesinin tedavi ile bir ilişkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Yine hastalardan alınan hikâyeye göre baş ağrısı olan hastaların 28'i (%68,3) Parkinson hastalığının kötüleştiği dönemlerde baş ağrılarında artış olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda hastalardan alınan hikâyeye göre baş ağrıları Parkinson semptomlarının ağır olduğu dönemlerde değil semptomlarla ilgisiz zamanlarda ortaya çıkmaktaydı. Çalışmada baş ağrısı olan grupta yer alan hastaların 32'si (%21,3) 1 evre Hoehn Yahr evresinde bulunurken, 1'i (%0,7) 1,5 Hoehn Yahr evresinde ve 8'i (%5,3) 2 Hoehn Yahr evresinde olduğu saptandı. Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların Hoehn Yahr evreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptandı ( $p<0,05$ ). Hoehn Yahr 1 evresinde hastalarda baş ağrısı daha fazlaydı.

Dopaminin baş ağrısında, özellikle migrende kesin rolü, dopaminin patojenik ve terapötik mekanizmalarda etkili olduğunu gösteren kanıtlarla hala belirsizdir



(88,89). Samura ve diğ. (90) subtalamik nükleus-derin beyin stimülasyonu (STN-DBS) ile hafifletilen ileri PD'de inatçı bir yüz ağrısı olgusunu tarif etmişlerdir. Bu etkinin, STN-DBS'nin doğrudan antinosiseptif etkisi ile birlikte levodopanın geri çekilmesiyle elde edilebileceğini tartıştılar. Çok sayıda çalışma monoamin serotonin 5-HT reseptörlerinin ve agonistlerinin tutulumuna işaret etmiştir (91); bununla birlikte, dopamin reseptörlerinin fare ve sıçanda trigeminal gangliyonda ve spinal trigeminal çekirdeklerde bulunduğu bilinmektedir (88). Auralı migren tanısı alan hastalarda dopamin D2 reseptör geni allellerinin sıklığında artış vardır (92). Baş ağrısı ve PH arasındaki patofizyolojik bağlantı için birkaç potansiyel mekanizma vardır. İlk olarak, dopaminin merkezi ağrı modülasyonunda kritik bir rol oynadığı öne sürülmüştür (93) ve insan beyin görüntüleme çalışmaları ağrı oluşumu sırasında dopamin D2 reseptörlerini içerdiğini göstermiştir (94). Bunun yanı sıra, dopamin, omurilik, talamus, peri-aqueduktal gri madde, bazal gangliyonlar ve singulat girus gibi farklı ağrı işleme seviyelerinde ağrıyı modüle edebilir (95). Substantia nigra pars compacta ve ventral tegmental alan da dahil olmak üzere önemli dopaminerjik alanlardan aksonlar mezokortikal, mezolimbik ve nigrostriatal yollara yansır (95). Bu yollar, PH'li hastalarda ağrı ve biliş gibi farklı motor dışı semptomlarla ilişkilidir. Ayrıca, PH hastalarında sağlıklı bireylere göre daha düşük ağrı tolerans eşikleri görülür. Bu supraspinal yapılardan nosisepsin azalan inhibisyonundan kaynaklanabilir (96). Azalan ağrı inhibisyonunun da kronik baş ağrısı patofizyolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir (97). Dolayısıyla, dopaminerjik fonksiyonun azalması ve supraspinal bölgelerden azalan ağrı inhibisyonu, PH ve baş ağrısı arasındaki potansiyel paylaşılan mekanizmalardır. İkinci olarak, dopamin disfonksiyonuna ek olarak, serotonerjik disfonksiyon PH'nin patofizyolojisinde de rol oynamıştır (98,99). Serotonerjik hücre kaybının PH'de nigrostriatal dopaminerjik dejenerasyondan önce meydana geldiği bildirilmiştir (100). Aslında, önceki hayvan araştırmaları postsinaptik D2 reseptörlerinin bloke edilmesinin ardından serotonin sekresyonunun bloke edildiğini ve ön bölgedeki serotonin sekresyonunun bozulmamış lokal dopaminerjik nörotransmisyona bağlı olduğunu göstermektedir (101). Serotoninin ağrı işlemede önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Serotonerjik disfonksiyon ağrının inhibisyonunun azalmasına ve baş ağrısı patofizyolojisi ile ilişkili olduğu düşünülen nosiseptif yolların merkezi duyarlılaşmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir (102). Ayrıca, birçok dopamin antagonisti, özellikle D2 antagonistleri baş ağrısının tedavisine katkıda bulunabilir (103), bu nörotransmitterin

primer baş ağrılarının patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermektedir. *Brefel-Courbon ve ark.* (104) dopaminerjik nörodejenerasyonun birkaç kortikal alanda ağrı uyarılarına aşırı duyarlılık üretebileceğini önermiş ve anormal ağrı algısı ve serebral aşırı aktifleşmeyi tersine çeviren levodopa uygulamasının PH'deki klinik ağrı üzerinde olumlu bir etkisi olması gerektiğini önermişlerdir. *Mylius ve ark.* (105) ya lokal düzeyde ya da azalan dopaminerjik inen inhibisyonun neden olduğu omurga değişikliklerinin muhtemelen PH'nin sonraki aşamalarında artmış ağrı duyarlılığına yol açtığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda başağrısı olan grupta yer alan hastaların 3'ünde (%2,0) Dopamin agonisti tedavisi uygulanırken, 21'inde (%14,0) Levadopa tedavisi ve 17 (%11,3) hastada Dopamin agonisti + Levadopa kombine tedavi uygulanmıştır. Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların Parkinson hastalığı için uygulanan tedavi türü açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptandı ( $p<0,05$ ).

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada, Parkinson hastalığı tanısı ile izlenen hastalarda baş ağrısı yakınmasının sıklığı ve tipleri incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda, baş ağrısı sıklığı PH olan hasta grubu ile benzer yaş grubundaki sağlıklı kişiler arasında benzer oranda bulunmuştur. Parkinson hastası olup baş ağrısı bulunmayan grup ile karşılaştırıldığında hiçbir ağrı tipinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmaya alınan hasta sayısı ile ilgili kısıtlılıklar olmakla birlikte PH ve ilişkili bulgularının baş ağrısı üzerine olumlu veya olumsuz bir etkisi olmadığını söyleyebiliriz

Bu sonuçlar hem hastaların hem de sağlık bakımı profesyonellerinin eğitiminde faydalı olabilecek bulgular olarak değerlendirilebilir. Gelecekteki araştırmaların eğitimsel konuların yanında farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin etkilerinin değerlendirildiği inceleme çalışmalarına da yoğunlaşmasının gerektiği fikri oluşmuştur. PH'nın tüm alanlarının tedavisine yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesinin sağlanması PH hastalarının yaşam kalitesini mümkün olduğunca iyi hale getirebilir.

Çalışmadan elde edilen diğer sonuçlar şunlardır;

- Çalışmada baş ağrısı olan grupta yer alan hastaların 24'ü (%16,0) kadın ve 17'si (%11,3) erkek hasta olurken, baş ağrısı olmayan grupta yer alan hastaların 48'i (%32,0) kadın ve 61'i (%40,7) erkekti.
- Parkinson hastası olan ve baş ağrısı olan ve olmayan hastaların cinsiyetleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farkı saptanmadı.
- Parkinson hastası olan ve baş ağrısı olan hastaların yaş ortalaması baş ağrısı olmayan gruba göre daha düşüktü. Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların yaşları karşılaştırıldığında anlamlı bir yaş farkı saptandı.
- Kadın hastalarda baş ağrısı daha fazlaydı.
- Baş ağrısı olan grupta yer alan hastaların ortalama Parkinson hastalığı ilk yakınma başlangıç zamanı baş ağrısı olmayan gruptan daha düşük ortalamaya sahipti. Bu fark anlamlıydı.
- Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların Parkinson hastalığı ortalama tanı süresi zamanı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı.
- Baş ağrısı olan grupta yer alan hastaların ortalama Parkinson hastalığı için tedavi süresi baş ağrısı olmayan gruptan daha düşük ortalamaya sahipti. Bu

fark anlamlı değildi.

- Başağrısı olan grupta yer alan hastaların ortalama baş ağrısından yakınma süresi  $15,07 \pm 8,87$  yıldır.
- Başağrısı olan grupta yer alan hastaların 18'inde (%12,0) sağ taraf, 20'sinde (%13,3) sol taraf ve 3(%2,0) hastada her iki tarafta Parkinson hastalığının başlangıç göstermiştir. Başağrısı olmayan grupta yer alan hastaların 70'inde (%46,7) sağ taraf, 39'unda (%26,0) sol tarafta Parkinson hastalığının başlangıç gösterdiği saptandı. Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların Parkinson hastalığının başlangıçta vücut da başladığı taraf açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptandı.
- Başağrısı olan grupta yer alan hastaların 3'ünde (%2,0) Dopamin agonisti tedavisi uygulanırken, 21'inde (%14,0) Levadopa tedavisi ve 17 (%11,3) hastada Dopamin agonisti + Levadopa kombine tedavi uygulandı. Başağrısı olmayan grupta hastaların 7'sinde (%4,7) Dopamin agonisti tedavisi uygulanırken, 56'sında (%37,3) Levadopa tedavisi ve 46 (%30,7) hastada Dopamin agonisti + Levadopa kombine tedavi uygulandı. Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların Parkinson hastalığı için uygulanan tedavi türü açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptandı ( $p < 0,05$ ).
- Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların Hoehn Yahr evreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Hoehn Yahr 1 evresinde hastalarda baş ağrısı daha fazlaydı.
- Çalışmada yer alan başağrısı olan hastaların geçtiğimiz yıl 39'unda (%95,1) baş ağrısı şikayeti yaşadığı saptandı.
- Başağrısı olan hastaların 32'sinin (%78,0) baş ağrıları için daha önce doktora başvurduğu tespit edildi.
- Baş ağrısı olan Parkinson hastalarının 8'i (%19,5) baş ağrılarının parkinson hastalığına bağlı olduğunu düşündüğü görüldü.
- Hastaların 7'si (%17,1) Parkinson hastalıklarının aktif döneminde daha sık baş ağrısı çektiklerini saptandı.
- Başağrısı olan hastaların 8'inde (%19,5) migren, 30'unda (%73,2) gerilim tipi baş ağrısı, 1'inde (%2,4) hipertansiyon, 1'inde (%2,4) göze bağlı gelişen baş ağrısı tanısı kondu.
- Başağrısı olan hastaların 10'unda (%24,4) son zamanlarda yaşadıkları baş

ağrısı sıklığında artış yaşadıkları saptandı

- Çalışmadaki başağrısı olan hastaların en çok 17'si (%41,5) ayda 3-4'den fazla geçen ayda baş ağrısı çektikleri görüldü.
- Baş ağrıları için ağrı kesici almazlarsa genellikle en çok 21'inde (51,2) 1-2 saat sürerken, 10'unda (%24,4) 4-6 saat sürdüğünü tespit edildi.
- Çalışmadaki baş ağrısı olan hastaların 11'i (%26,8) Parkinson hastalığı için tedavi aldıktan sonra baş ağrılarında azalma/düzelme olduğunu belirtmişlerdir.
- Çalışmada baş ağrısı olan Parkinson hastaların 31'i (%75,6), uygulanan Parkinson tedavisinden sonra baş ağrılarının azalması ve düzelmesinin tedavi ile bir ilişkisinin olmadığını belirtmişlerdir.
- Baş ağrısı olan hastaların duydukları ağrı şeklinin tanımlarken en çok 15'i (%36,6) sıkıştırıcı türde ve 13'ü (%31,7) zonklayıcı şekilde olduğunu söylemişlerdir.
- Baş ağrılarına eşlik eden semptomlar 23'ünde (%56,1) semptom bulunmazken, 4'ünde (%9,8) Bulantı, 3'ünde (%7,3) ağrıyan yere dokununca sızı, dokunamama ve 1'inde (%2,4) kusma en çok görülen semptomlar oldu.
- Bu hastaların baş ağrılarının şiddeti incelendiğinde; 3'ünde (%7,3) Hafif şiddet de (1-3/10), 24'ünde (%58,59) Orta şiddet de (3-6/10) ve 14'ünde (%34,1) Şiddetli (6-8/10) baş ağrısı çektikleri tespit edilmiştir. 0-5 derece arası gerilim tipi ve 6-10 derece arası migren tipi baş ağrısı olarak teşhis konulmuştur.
- Baş ağrılarını tetikleyen özellikleri incelendiğinde; 32'inde (%78,0) Stres ve yorgunluk, 27'sinde (%65,99) açlık, 10'unda (%24,4) uykusuzluk veya aşırı uykululuk ve 8'inde (%19,5) hava değişiklikleri en çok tetikleyen faktörler olduğu saptandı.
- Baş ağrısı olan hastaların 28'i (%68,3) Parkinson hastalığının kötüleştiği dönemlerde baş ağrılarında artış olduğunu belirtti.

## 7. KAYNAKLAR

1. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J.. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. Eur J Epidemiol. 2011;26 Suppl 1:1-58.
2. Yavral F. Kamptokormili idyopatik parkinson hastalarında paraspinal kas emg ve kantitatif müp analizi sonuçlari. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji uzmanlık tezi, İstanbul 2006.
3. Ertan S. Parkinson hastalığının klinik özellikleri. Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi No: 42 Ocak 2005; s. 249-254.
4. Arı S. İdiyopatik parkinson hastalığının transkranyal sonografi ile değerlendirilmesi. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji uzmanlık tezi, İstanbul 2009
5. Rajput AH. Epidemiology of parkinson's disease . Can J Neurol Sci. 1984;11(Suppl 1):156-159.
6. Fahn S. Description of parkinson's disease as a clinical syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2003;991:1-14.
7. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. Eur J Neurol. 1995;2 (suppl 1):44-45.
8. Ross RAC, Jongen JCF, van der Velde EA. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. Mov Disord. 1996;11(3):236-246.
9. Emre M. Parkinson hastalığı, Güneş tıp kitabevi, İstanbul,2010.
10. Apaydın H. Parkinson hastalığı etiyopatogenezi. Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi. 2005; 263-268.

11. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R et al. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA*.1999;281(4):341-346.
12. Tokçaeer A. Parkinson hastalığında genetik. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2012;5(4):13-18.
13. Przedborski S, Jackson V. Mechanisms of MPTP toxicity. *Mov Disord*. 1998;1:35-38.
14. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology*. 2000;21(4):435-440.
15. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002;52(3):276-284.
16. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Tanner CM. Relationship between caffeine intake and parkinson disease. *JAMA*. 2000;284(11):1378-1379.
17. J Jankovic. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:368–376.
18. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the patogenesis of idiaopatic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Pschiatry*. 1988;51;745-752.
19. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 2003;18(5):467-486.
20. Papp M, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of

- patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci.* 1989;94(1-3):79-100.
21. Watabane H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E et al. Progression and prognosis in the multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain.* 2002;125:1070-1083.
  22. Quinn NP. How to diagnose multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2005;20 Suppl 12:5-10.
  23. Houghton DJ, Irene Litvan. Unraveling progressive supranuclear palsy: from the bedside back to the bench. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2007; Suppl 3:341-346.
  24. Rivaud-Péchéux S, Vidailhet M, Gallouedec G, Litvan I, Gaymard B, Pierrot-Deseilligny C. Longitudinal ocular motor study in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2000:1029-1032.
  25. Litvan I, Campbell G, Mangone C, Verny M, McKee A, Chaudhuri KR. Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study. *Brain.* 1997;120:65-74.
  26. Burn DJ, Sawle GV, Brooks DJ. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(3):278-284.
  27. Eckert T, Tang C, Ma Y, Brown N, Lin T, Frucht S. Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism. *Mov. Disord.* 2008;23(5):727-733.



28. Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, Grosset D, Valdeoriola F, Marek K et al. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism. *Mov Disord.* 2007;22(9):1229-1238.
29. Breit S, Spieker S, Schulz JB, Gasser T. Long-term EMG recordings differentiate between parkinsonian and essential tremor. *J Neurol.* 2008;255(1):103- 111.
30. Schrag A, Good CD, Miszkiel K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology.* 2000;54(3):697-702.
31. Headache Classification Committee Of The International Headache Society, et al. The international classification of headache disorders. *cephalalgia*, 2018, 38(1) 1–211
32. Saip S. Kme Baş Ağrısı ve diğer seyrek görülen Primer Baş ağrıları. Siva A,Hancı 33.M.(ed).Baş,Boyun,Bel Ağrıları.İ..Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eđitimi Yayınları,İstanbul, No:30.2002;55-67
33. ROSE, F. Clifford. The history of migraine from Mesopotamian to Medieval times. *Cephalalgia*, 1995, 15.S15: 1-3.
34. Siva A, Saip S. Migren klinik zellikler.Erdine S.(ed). Ağrı. Alemdar ofset 2000;192- s198.
35. Lipton R, Serrano D, Buse D, et. al. Sociodemographic, Disability, and Employment Differences Between Persons With Chronic and Episodic Migraine: Results of the CaMEO (Chronic Migraine Epidemiology & Outcomes) Study *Neurology* 2014: 82(10), 41-002.
36. Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, 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; 13,147-57.
37. Schulte LH, Jurgens TP, May A. Photo-, osmo-and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? *The Journal of Headache and Pain* 2015; 16 (1), 1-5.
  38. Kowacs PA, Utiumi MA, Piovesan EJ. The Visual System in Migraine: From the Bench Side to the Office. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2015; 55(S1), 84-98.
  39. Hougaard A, Amin FM, Magon S, et al. No abnormalities of intrinsic brain connectivity in the interictal phase of migraine with aura. *European Journal of Neurology* 2015; 1-8.
  40. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders*. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24(1), 16-151.
  41. Evans RW. The clinical features of migraine with and without aura. *Pract Neurol* 2014;13, 26-32.
  42. Headache Classification Committee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2018;38(1) 1–211
  43. Rapoport A, Edmeads J. Migraine: The evolution of our knowledge. *Arch. Neurol* 2000; 57(8), 1221-23.
  44. Baron EP, Tepper SJ. Revisiting the role of ergots in the treatment of migraine and headache. *Headache* 2010; 50(8), 1353-61.

45. Hoffmann J, Suprongsinchai W, Akerman S, et al. Evidence for orexinergic mechanisms in migraine. *Neurobiology of disease* 2015: 74, 137-43.
46. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2000: 346(4), 257-70.
47. Samsam M, Covenas R, Ahangari R, et al. Major Neuroanatomical and Neurochemical Substrates Involved in Primary Headaches 2010: 1-58.
48. Sarrouilhe D, Dejean C, Mesnil M. Involvement of gap junction channels in the pathophysiology of migraine with aura. *Frontiers in physiology* 2014: 5(78), 1-11.
49. Döring K, Best C, Birklein F, et al. Zolmitriptan inhibits neurogenic inflammation and pain during electrical stimulation in human skin. *European Journal of Pain* 2014:10, 1-7.
50. Bolay H, Reuter U, Dunn A, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 2002: 8 (2): 136-42.
51. Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension type headache: a review of epidemiological and experimental study. *Cephalalgia* 1999: 19 (6): 602-21.
52. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002: 346, 257-70.
53. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat. Med* 2002: 8(2), 136-42.
54. Boyer N, Dallel R, Artola A, et al. General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression. *Pain* 2014:155(7), 1196-205.

55. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanism of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(8), 4687-92.
56. Silberstein S. Migraine. *Lancet* 2004; 31, 381-91.
57. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science* 2013; 339, 1092–95.
58. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, et al. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001; 357, 1016-17.
59. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 2005; 128, 932-39.
60. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, et al. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 2007; 47, 1418-26.
61. Karli N, Baykan B, Ertas M, et al. Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population- based survey in 2,600 women. *J Headache Pain* 2012; 13, 557-65.
62. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis—part I. *Headache* 2006; 46, 3–23.
63. Laflamme N, Nappi RE, Drolet G, et al. Expression and neuropeptidergic characterization of estrogen receptors (ER alpha and ER beta) throughout the rat brain: anatomical evidence of distinct roles of each subtype. *J. Neurobiol* 1998; 36(3), 357–78.

64. Emanuele MA, Wezeman F, Emanuele NV. Alcohol's effects on female reproductive function. *Alcohol Res Health* 2002; 26, 274–81.
65. Peroutka SJ. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Current pain and headache reports* 2014;18(10), 1-6.
66. Mattsson P. Hormonal factors in Migraine. *Headache* 2003; 43, 19-26.
67. Karataş Ö, Sütçügil L, Odabaşı Z. Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı Tanısı Alan Hastalarda Melatonin Tedavisinin Etkinliği ile Anksiyete ve Depresyon Üzerine Etkisi. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)* 2013; 30.1, 116-23.
68. Kumar S, Raje A. Effect of progressive muscular relaxation exercises versus transcutaneous electrical nerve stimulation on tension headache: A comparative study. *Hong Kong Physiotherapy Journal* 2014; 32(2), 86-91.
69. France S, Bown J, Nowosilskyj M, et al. Evidence for the use of dry needling and physiotherapy in the management of cervicogenic or tension-type headache: A systematic review. *Cephalalgia* 2014; 0(0), 1-10.
70. Bendtsen L, Fernandez-de-la-Penas C. The role of muscles in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15(6), 451– 8.
71. Fernandez-de-Las-Penas C. What do we know about chronic tension- type headache?. *Discovery medicine* 2009; 8(43), 232-36.
72. Lieba-Samal D, Wöber C. Sex hormones and primary headaches other than migraine. *Current pain and headache reports* 2011;15(5), 407-14.
73. Røttereng AK, Bosnes O, Stordal E, Zwart JA, Linde M, Stovner LJ, Hagen K. Headache as a predictor for dementia: the HUNT Study. *J Headache Pain.* 2015; 16:89.
74. Gaist D, Pedersen L, Madsen C, Tsiropoulos I, Bak S, Sindrup S, McGue M,

- Rasmussen BK, Christensen K. Longterm effects of migraine on cognitive function: a populationbased study of Danish twins. *Neurology*. 2005; 64:600–607
75. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, Chernysh M, Osipova V, Tabeeva G, Steiner TJ. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. *Eur J Neurol*. 2014 May;21(5):758-65
  76. Bergamaschi EN, Freitas FC, Diaz AP, Queiroz LP, Debona R, Prediger RD, Linhares MN, Lin K, Walz R. Prevalence of headache in patients with Parkinson's disease and its association with the side of motor symptom onset. *Neurol Sci*. 2014; 35:595–600.
  77. Fu-Chi Yang, Hsuan-Ju Chen, Jiunn-Tay Lee, Sy-Jou Chen, Yueh-Feng Sung, Chia-Hung Kao, Tse-Yen Yang, Increased risk of Parkinson's disease following tension-type headache: a nationwide population-based cohort study, *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 2), pp: 2148-2157
  78. Taylor KS, Cook JA, Counsell CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78:905–906
  79. Zou YM, Liu J, Tian ZY, Lu D, Zhou YY. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in the People's Republic of China. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11:1467–1472.
  80. Van Den Eeden SK. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003; 157:1015–1022
  81. Şen H.M. Tunç, T.O., İnan L.E. Parkinson Hastalığı ve Baş Ağrısı, *Türk Nöroloji Dergisi* 2014; 20:37-40
  82. Barbanti P, Fabbrini G, Vanacore N et al (2000) Dopamine and migraine: does Parkinson's disease modify migraine course? *Cephalalgia* 20:720–723
  83. Scher AI, Ross GW, Sigurdsson S, Garcia M, Gudmundsson LS, Sveinbjörnsdóttir S, Wagner AK, Gudnason V, Launer LJ. Midlife migraine and late-life parkinsonism: AGESreykjavik study. *Neurology*. 2014; 83:1246–1252
  84. Lorentz IT. A survey of headache in Parkinson's disease. *Cephalalgia*. 1989; 9:83–86.
  85. Nunes JC, Costa Bergamaschi EN, Freitas FC, Diaz AP, Queiroz LP, Debona

- R, Prediger RD, Linhares MN, Lin K, Walz R. Prevalence of headache in patients with Parkinson's disease and its association with the side of motor symptom onset. *Neurol Sci.* 2014; 35:595–600
86. Hagen K, Zwart JA, Aamodt AH, Nilsen KB, Bråthen G, Helde G, Stjern M, Tronvik EA, Stovner LJ. The validity of questionnaire-based diagnoses: the third Nord-Trøndelag Health Study 2006-2008. *J Headache Pain.* 2010; 11:67–73
  87. Indo T, Takahashi A. Early morning headache of Parkinson's disease: A hitherto unrecognized symptom? *Headache* 1987;27:151-154.
  88. Akerman S, Goadsby PJ (2007) Dopamine and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 27:1308–1314
  89. Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ (2010) Dopamine: what's new in migraine? *Curr Opin Neurol* 23:275–281
  90. Samura K, Miyagi Y, Morioka T et al (2008) Intractable facial pain in advanced Parkinson's disease alleviated by subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:1410–1411
  91. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD (2002) Migraine—current understanding and treatment. *N Engl J Med* 346:257–270
  92. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG (2002) Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraine: a randomized controlled trial. *J Emerg Med* 23:141–148
  93. Dennis SG, Melzack R. Effects of cholinergic and dopaminergic agents on pain and morphine analgesia measured by three pain tests. *Exp Neurol.* 1983; 81:167–176.
  94. Hagelberg N, Jaaskelainen SK, Martikainen IK, Mansikka H, Forssell H, Scheinin H, Hietala J, Pertovaara A, Satu KJ, Martikainen IK, Mansikka H. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *Eur J Pharmacol.* 2004; 500:187–192. 30. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8:464–474.

95. Zambito Marsala S, Tinazzi M, Vitaliani R, Recchia S, Fabris F, Marchini C, Fiaschi A, Moretto G, Giometto B, Macerollo A, Defazio G. Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011; 258:627–633.
96. Buchgreitz L, Egsgaard LL, Jensen R, Arendt-Nielsen L, Bendtsen L. Abnormal pain processing in chronic tension-type headache: a high-density EEG brain mapping study. *Brain*. 2008; 131:3232–3238.
97. Fox SH, Chuang R, Brotchie JM. Serotonin and Parkinson's disease: on movement, mood, and madness. *Mov Disord*. 2009; 24:1255–1266.
98. Guttman M, Boileau I, Warsh J, Saint-Cyr JA, Ginovart N, McCluskey T, Houle S, Wilson A, Mundo E, Rusjan P, Meyer J, Kish SJ. Brain serotonin transporter binding in non-depressed patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2007; 14:523–528.
99. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004; 318:121–134.
100. Mendlin A, Martín FJ, Jacobs BL. Dopaminergic input is required for increases in serotonin output produced by behavioral activation: an in vivomicrodialysis study in rat forebrain. *Neuroscience*. 1999; 93:897–905.
101. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M. Pathophysiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2005; 9:415–422.
102. Kelley NE, Tepper DE (2012) Rescue therapy for acute migraine, part 2: neuroleptics, antihistamines, and others. *Headache* 52:292–306
103. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C et al (2005) Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography. *Mov Disord* 20:1557–1563
104. Mylius V, Brebbermann J, Dohmann H et al (2011) Pain sensitivity and clinical progression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 26:2220–2225



## 8. İNTİHAL RAPORU

### PARKİNSON HASTALARINDA BAŞAĞRI SIKLIĞI VE TİPLERİ

#### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>17</b>	% <b>14</b>	% <b>5</b>	% <b>9</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	<a href="http://www.noropsikiyatriarsivi.com">www.noropsikiyatriarsivi.com</a> İnternet Kaynağı	% 1
2	<a href="http://dspace.baskent.edu.tr:8080">dspace.baskent.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% 1
3	<a href="http://istanbulsaglik.gov.tr">istanbulsaglik.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	% 1
4	<a href="http://www.tjn.org.tr">www.tjn.org.tr</a> İnternet Kaynağı	% 1
5	<a href="http://acikerisim.aku.edu.tr:8080">acikerisim.aku.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% 1
6	<a href="http://acikerisim.deu.edu.tr">acikerisim.deu.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	% 1
7	Submitted to Düzce Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
8	<a href="http://acikerisim.pau.edu.tr">acikerisim.pau.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	% 1
9	<a href="http://www.akademikgeriatri.org">www.akademikgeriatri.org</a> İnternet Kaynağı	<% 1