

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

**BAŞAĞRISININ İRKİLME REFLEKSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. BUŞRA YILDIZ**

**Tez Danışmanı:  
PROF DR MERAL KIZILTAN**

**İSTANBUL, 2019**

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ.....</b>	<b>iii</b>
<b>TABLO LİSTESİ.....</b>	<b>iv</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ.....</b>	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>vi</b>
<b>TÜRKÇE ÖZET .....</b>	<b>vii</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. Başağrısı.....	2
2.1.1. Migren.....	2
2.1.2. Migren Patofizyolojisi .....	3
2.1.3. Gerilim Tipi Başağrısı.....	7
2.1.4. Gerilim Tipi Başağrısı Patofizyolojisi .....	7
2.1.5. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı.....	8
2.1.6. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı Patofizyolojisi .....	8
2.2. İrkilme Reaksiyonu.....	9
2.2.1.İşitsel İrkilme Refleksi Döngüsü.....	10
2.2.2.İrkilme Refleksi Parçaları.....	11
2.2.3.İşitsel İrkilme Refleksinin Magnitudünü Etkileyen Faktörler.....	12
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM.....</b>	<b>15</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>16</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>29</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>36</b>
<b>7. EKLER.....</b>	<b>50</b>
7.1. Çalışmada kullanılan hasta izlem formu.....	50
7.2. Başağrısı ICHD-III sınıflaması.....	52

## TESEKKÜR

*Asistanlığa başladığım ilk günden beri desteğini, bilgisini ve tecrübesini bizlerle paylasan, varlığı bizim için büyük şans olan, tüm zorlu dönemlerden kolaylıkla geçmemizi sağlayan, hekimliğine ve durusuna çok saygı duyduğum sayın anabilim dalı başkanımız Prof.Dr.Sabahattin SAİP'e,*

*Bilge kişiliğiyle, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen, hoşgörüsüyle katkılarını esirgememiş olan tez danışmanım, değerli hocam sayın Prof. Dr. Meral Erdemir Kızıltan'a,*

*Asistanlığımın en zorlu dönemlerinde samimiyet ve içtenliğiyle yoluma ışık tutan ve bu yolda en büyük ilham kaynağım olan değerli hocam Prof. Dr. Güneş Kızıltan'a*

*Asistanlık eğitimim süresince bilgisini ve deneyimlerini benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili hocam Prof. Dr. Baki GÖKSAN'a,*

*Tezimin özellikle istatistiksel değerlendirme aşamasında bana değerli zamanını ayırıp katkı sağlayan Doç. Dr. Ayşegül Gündüz' e,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana her zaman çok destek olan Doç. Dr. Gülçin Benbir Şenel'e*

*Her sorunda koşup kapısını aşındırdığım, bilgi ve deneyimiyle, pratik çözümleriyle her daim yardımlarını esirgemeyen Uzm Dr. Melih Tütüncü'ye*

*Asistanlığım süresince mesleğimin bütün inceliklerini öğrenmek ve hastalarımaya faydalı olmak için tecrübelerinden faydalandığım, iyi niyet ve anlayışla hareket eden tüm hocalarıma,*

*Asistanlık sürecimi birlikte geçirdiğim, bu süreci birlikte çalışarak daha keyifli ve kolay hale getiren tüm asistan arkadaşlarıma,*

*Asistanlığım süresince tanıma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum hemşirelerimize ve kliniğimizin tüm çalışanlarına,*

*Her türlü fedakârlığı yaparak bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, varlığından güç aldığım başta annem olmak üzere bütün aileme,*

*Hayatıma girdiği andan itibaren her zaman yanımda olan, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiren sevgili eşim Erkan'a ve varlığıyla mutluluğuma mutluluk katan canım kızım Ayşegülüm'e çok teşekkür ederim.*

*Dr.Buşra Yıldız*

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hasta(total) ve kontrol grubu yaş ortalaması değerleri.....	16
Tablo 2. Hasta(total) ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı.....	16
Tablo 3. Hasta(total) ve kontrol gruplarında İİR değerleri .....	17
Tablo 4. Hasta grupları ve kontrol grubunda yaş ortalaması değerleri.....	18
Tablo 5. Hasta grupları ve kontrol grubunda İİR değerleri .....	19
Tablo 6. Epizodik Migrenliler ile normal kontrollerin İİR değerlerinin karşılaştırılması.....	20
Tablo 7. Kronik migrenliler ile normal kontrollerin İİR değerlerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo 8. Epizodik GTBA'lılar ile normal kontrollerin İİR değerlerinin karşılaştırılması.....	22
Tablo 9. Kronik GTBA'lılar ile normal kontrollerin İİR değerlerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 10. İAB hastalar ile normal kontrollerin İİR değerlerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 11. Hasta grupları ile kontrol grubunun ORe değerlerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarında fotofobi, fonofobi, osmofobi, allodini varlığının değerlendirilmesi.....	26
Tablo 13. Fotofobi, fonofobi, osmofobi, allodini varlığı ile süre ve alan ve ORe değerlerindeki farklılığın ilişkisinin değerlendirilmesi.....	27

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	1.			Migren
Patofizyolojisi.....				4
Şekil	2.	İşitsel	İrkilme	Refleksi
Döngüsü.....				10
Şekil	3.	İİR		trase
örneklerimiz.....				28
Şekil 3.1 İİR trase örneklerimiz; Normal İİR Cevabı				
Şekil 3.2 İİR trase örneklerimiz; Artmış İİR Cevabı-1				
Şekil 3.3 İİR trase örneklerimiz; Artmış İİR Cevabı-2				

## KISALTMALAR

<b>BB</b>	<b>:Biceps Brachi</b>
<b>CGRP</b>	<b>:Kalsitonin Geni İlişkili Peptid</b>
<b>fMRI</b>	<b>: Fonksiyonel Manyetik Rezonans</b>
<b>GKR</b>	<b>:Göz Kırpma Refleksi</b>
<b>GTBA</b>	<b>:Gerilim Tipi Başağrısı</b>
<b>Hz</b>	<b>: Hertz</b>
<b>ICHD</b>	<b>: International Classification of Headache Disorders</b>
<b>İAB</b>	<b>:İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı</b>
<b>İİR</b>	<b>:İşitsel İrkilme Refleksi</b>
<b>KYD</b>	<b>:Kortikal Yayılan Depresyon</b>
<b>LC</b>	<b>:Locus ceruleus</b>
<b>ms</b>	<b>: milisaniye</b>
<b>NO</b>	<b>: Nitrik Oksit</b>
<b>OO</b>	<b>:Orbicularis oculi</b>
<b>PnC</b>	<b>:Kaudal Pontin Retiküler Nükleus</b>
<b>SKM</b>	<b>:Sternocleidomastoid</b>

## TÜRKÇE ÖZET

### Baş ağrısının İrkilme Refleksi Üzerine Etkisi

**Giriş ve Amaç:** Primer baş ağrıları zararlı veya zararsız uyarılara karşı anormal spinal, beyin sapı ve kortikal duyarlılık ile karakterizedir. Baş ağrılı kişilerin duysal uyarılara tepkilerinin normalden sapması ile ilişkili olarak ağrılı periyotta beyin sapı aşırı duyarlılığını yansıtan, beyin sapı kökenli bir refleks olan irkilme reaksiyonunda farklılıklar olup olmadığını araştırmayı planladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Baş ağrısının irkilme refleksi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Baş ağrısı Polikliniğine başvuran ve takipli; 13 Epizodik Migren, 9 Kronik Migren, 2 Epizodik Gerilim, 9 Kronik Gerilim, 8 İlaç Aşırı Kullanım Baş ağrısı olan hastanın, baş ağrısı sırasında veya ağrı başlangıcından sonraki ilk 24 saatte İİR değerlendirildi. Bulgular 23 kişilik yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Baş ağrısı tanısı ICHD-3 (beta versiyon) kriterlerine göre konuldu. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS version 20.0 programı kullanıldı.

**Sonuçlar:** Epizodik migren, Kronik migren, Kronik gerilim ve İAB olan bireylerde ağrı sırasında İİR yanıtları kontrol grubuna göre daha canlı bulunmuştur. Bu durumun OO kasından alınan yanıtlarda ; Epizodik migrenli bireylerde süre uzaması(p 0,00), alan büyüklüğü(p 0,039), Kronik migrenli bireylerde süre uzaması(p 0,002), alan büyüklüğü(p 0,011), amplitüdlerde yüksek olma eğilimi(p0,053), Kronik GTBA olan hastalarda süre uzaması(p 0,002), İAB olan hastalarda süre uzaması(p 0,002), alan değerlerinin büyük olma eğilimi ile ilişkili(p 0,093) olduğu görüldü. Hasta grupları ile kontrol grubu ORe yanıtları açısından karşılaştırıldığında hasta gruplarının tümünde ORe değerlerinin daha yüksek olduğu bulundu. (p 0,002) Migren hastalarında fotofobi, fonofobi, osmofobi veya allodini varlığı, İİR süre alan ve ORe yüksekliği ile ilişkili bulunmadı.

**Yorum:** İİR nin Epizodik Migren, Kronik Migren, Kronik Gerilim ve İAB'lı hastalarda birbirine benzer şekilde canlı olması beyin sapı hipersensitivitesini de içine alan ortak patofizyolojik özellikleri paylaştıklarını, düşündürebilir. Elektrofizyolojik çalışmalar başağrılarında tanı amaçlı kullanılsa da özelliklerini irdelemek ve daha iyi anlamak adına yararlı yöntemlerdir.





## İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

### **Auditory Startle Response in primary headaches**

**Introduction and Objective:** Primary headaches are characterized by abnormal spinal, brainstem and cortical sensitivity to noxious or innoxious stimuli. Because of the hypersensitivity to external stimuli in primary headaches, we investigated the auditory startle response that originate in brainstem and reflect the brainstem sensitivity in ictal phase of headache.

**Patients and method:** Forty one patients (13 Episodic Migraine, 9 Chronic Migraine, 2 Episodic Tension, 9 Chronic Tension type Headache, 8 MOH patients ) with headache according to ICHD-III beta classification and twenty three healthy people that are compatible for the procedure as control group have been included in our study. Patients were admitted to Cerrahpaşa Medical Faculty Neurology Department Headache Polyclinic and were followed up. For all data ASR has been measured, in headache patients in first 24 hours after the onset of the headache. SPSS version 20.0 program was used for statistical analysis of data.

**Results:** The ASR was high in patients with episodic migraine, chronic migraine, CTTH and MOH patients in the ictal phase of headache. Increased ASR values are associated with increased duration( $p<0,000$ ) and area under the curve( $0,039$ ) in episodic migraineurs, increased duration( $0,002$ ), area under the curve( $0,011$ ) and tendency to increase in amplitudes( $0,053$ ) in chronic migraineurs, increased duration( $0,002$ ) in CTTH patients, increased duration( $0,002$ ) and tendency to increase in area under the curve( $0,093$ ) in MOH patients in OO muscle responses. ORe also was high in headache patients ( $p<0,002$ ). The presence of photophobia, phonophobia, osmophobia or allodynia was not associated with increased ASR or ORe.

**Conclusion:** The increased ASR in Episodic Migraine, Chronic Migraine, CTTH and MOH patients may suggest that they share common pathophysiological features including brain stem hypersensitivity. Although electrophysiological studies do

not use headaches for diagnostic purposes, they provide benefits to understand their characteristics.



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ağrısı tüm dünyada sık karşılaşılan sorunlardan biridir ve altta yatan patofizyolojik mekanizmalar henüz tam anlamıyla netlik kazanmış değildir. Primer baş ağrıları zararlı veya zararsız uyaranlara karşı anormal spinal, beyin sapı ve kortikal duyarlılık ile karakterizedir. Migren, gerilim tipi, ilaç aşırı kullanım baş ağrısı en sık görülen baş ağrısı tiplerindedir. Atak yatkinliğini, tekrarlayıcı karakterini, baş ağrısı olan bireylerde dış uyaranlara verilen cevaplardaki değişkenliği daha iyi anlamak amacıyla yapılan elektrofizyolojik çalışmalar baş ağrılarının özelliklerini irdelemek ve daha iyi anlamak adına önemli yararlar sağlamaktadır.

İrkilme refleksi, ani, beklenmeyen ve yoğun taktil, akustik veya vestibüler uyarı karşısında kasların yaygın istemsiz ve ani kasılmasıdır. ( 1,2) İrkilme refleksi nukleus retikularis pontis caudalis den kaynaklanan bir beyin sapı refleksi olarak kabul edilir. Nukleus retikularis pontis caudalis; işitsel afferentleri kohlear çekirdek aracılığıyla kabul eder ve retikülospinal yolda efferentlerle bağlanır.(3) İrkilme refleksi, pontomedüller retiküler formasyondaki nöronlar modaliteye özgü olmadığı için görsel, somatoduysal ya da vestibüler uyarılar ile oluşabilse de pratikte çoğunlukla işitsel uyarı ile oluşturulur.(4)

Baş ağrılı kişilerin duysal uyaranlara tepkilerinin normalden sapması ile ilişkili olarak ; baş ağrılı hastalarda ağrılı periyodda irkilme reaksiyonunda farklılıklar olup olmadığını araştırmayı planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. BAŞAĞRISI

Primer başağrıları, değişken uzunluktaki remisyonlarla ayrılan paroksismleri olan epizodik bozukluklar olarak tanımlanabilir ve beyinde gösterilebilen yapısal bir anormallik bulunmaz. Başağrısı tipinin tanısı hastanın öyküsüne, başağrısı özelliklerine ve normal bir nörolojik muayeneye dayanır. İlk olarak 1988'de Uluslararası Başağrısı Topluluğu başağrılarının detaylı bir sınıflamasını yayınlamış olup, bu sınıflama en son Temmuz 2013'te ' International Classification of Headache Disorders, 3rd edition ' yayımlanmasıyla revize edilmiştir.(5) Migren, Gerilim Tipi Başağrısı ve İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı(İAB) en sık görülen baş ağrılarıdır. Migren ve GTBA primer başağrıları içinde değerlendirilir, epizodik ve kronik formları vardır. Kronik başağrısı, ayda 15 gün veya daha sık meydana gelen bir baş ağrısını tanımlamaktadır. İAB ise öncesinde primer başağrısı olan bireylerde ağrı kesici, opioid veya migren atak ilaçlarının (ergotamin, triptan) sık kullanımı sonucu başağrıların kronikleşmesi , ayda 14 günden fazla olur hale gelmesidir ve sekonder başağrıları içinde değerlendirilir.

#### 2.1.1. Migren

Migren rekürren epizodlarla gelen orta veya yüksek şiddette başağrısına eşlik eden reversibl nörolojik ve sistemik semptomlarla karakterizedir.(6) En sık rastlanan primer başağrılarından biridir ve tüm dünya nüfusunun % 12 ile % 20'si migrenlidir. Dünya çapında 1 milyardan fazla yıllık bir prevalansı olduğu tahmin edilmektedir.(7) Migren prevalansı 25 ile 55 yaş arası tepeye ulaşır. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl kadınların % 18'i , erkeklerin % 6'sı migren hastası olmaktadır. Yaşam boyu risk ise kadınlar için % 43, erkekler için % 18'dir. (8)

Migren başağrısı tipik olarak tek taraflı ve zonklayıcıdır, rutin fiziksel aktiviteler ile kötüleşir. En karakteristik semptomları fotofobi (görsel uyaranlara artmış sensitivite), fonofobi (işitsel uyaranlara artmış sensitivite), bulantı-kusma gibi gastrointestinal semptomlardır. Ayrıca hastalarda allodini(somatosensoryel uyaranlara artmış sensitivite), osmofobi(olfaktör uyaranlara artmış sensitivite) görülebilir.(9) Vertigo, dizziness, tinnitus ve kognitif bozulma gibi çeşitli nörolojik semptomlarla da karşılaşılabilir.(6)

Migrenin genel klinik tablosu 4 faza ayrılabilir; prodrom faz, aura fazı, baş ağrısı fazı ve postdrom faz. Baş ağrısından saatler veya günler önce başlayabilen prodrom faz hastaların %60 'ında vardır; depresyon, hiperaktivite, kognitif değişiklikler, sık idrara çıkma, irritabilite, öfori, boyun ağrısı, yorgunluk ve iştah artışı gibi çeşitli semptomlar görülebilir. Bu fazdan sonra, baş ağrısından hemen önce veya beraberinde, hastaların yaklaşık %25'i, bazı veya tüm ataklarında aura yaşar. Aura sıklıkla görsel veya duysal özellikte, geri dönüşümlü pozitif veya negatif fenomenleri içerir, 5 ile 20 dakika kadar sürer ve genelde 60 dakikayı geçmez. Daha nadir olarak konuşma bozuklukları, beyin sapı semptomları, motor veya retinal semptomları içeren auralar olabilir. Auranın ardından bulantı-kusma, fotofonofobinin eşlik ettiği baş ağrısı dönemi başlar. Baş ağrısı sonlandıktan sonra bozulmuş konsantrasyon, duygulanım, yorgunluk ve bitkinlik ile karakterize postdrom faz yaşanır.(6)

Kronik migren; en az 3 aylık süre ile en az 8 tanesinin auralı veya aurasız migren kriterlerini karşılıyor olması şartıyla ayda en az 15 ağrı atağı olması olarak tanımlanır.(5) Migrenli popülasyonun %8 inde kronik migren görülmektedir ve tersiyer baş ağrısı merkezlerinde görülen vakaların% 70-80'ini oluşturur.(10-11)

Migren daha çok ailesel bir hastalık olarak karşımıza çıkmasına rağmen, yapılan kapsamlı genom ilişkilendirme çalışmalarında, geniş etkileri olan genetik değişiklikler saptanmamış olup, familial hemiplejik migreni içeren nadir migren sendromlarında tek gen mutasyonları saptanmıştır.(12-14) İki ailede, kasein kinaz 1δ (CK1δ) enzimini kodlayan genlerde migren ile ilişkili iki mutasyon saptanmıştır. (15) Migren ile ilişkili 38 genomik lokus, popülasyon çalışmalarında doğrulanmıştır.(16) Bu genlerin sayılarının ve fonksiyonel çeşitliliğinin fazla olması; migrende genetiğin rolünün karmaşıklığını, çeşitli genler arasında etkileşim olduğunu ve epigenetik faktörlerin varlığına işaret etmektedir.(12)

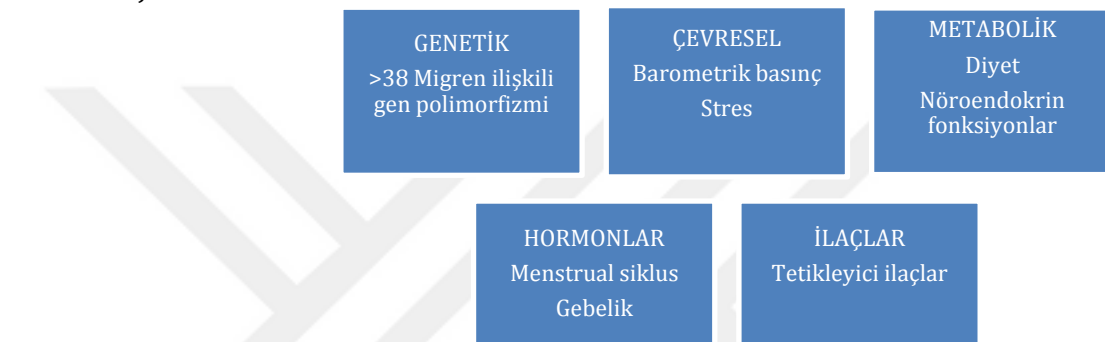
### **2.1.2. Migren Patofizyolojisi**

Migren patofizyolojisi, genetik olarak indüklenmiş hipersensitif bir beyin zemininde, internal ve eksternal homeostatik değişikliklerin baş ağrısını tetiklemesi olarak değerlendirilebilir. Bu tetikleyiciler periferik ve santral sinir sistemi komponentleri içeren trigeminovasküler sistemi etkiler.

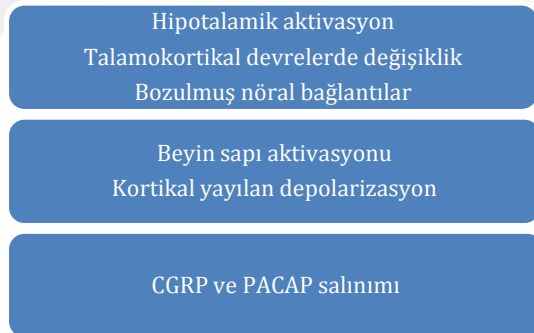
Trigeminovasküler sistemin uyarılması nöropeptid ve diğer maddelerin salınımına neden olur. Salınan bu maddeler, beyin sapı, trigeminal nükleus caudalis, talamus ve kortekste lokal inflamasyona ve sinir devrelerinin uzak amplifikasyonuna neden olur. Bu durum santral sensitizasyon, santral desendan inhibitör sistemlerin azalmış aktivitesine bağlı semptom kötüleşmesi ve başağrısı atağının kontrolünün zorlaşması ile sonuçlanır.(17,18)

### Şekil-1 Migren Patofizyolojisi (Charles;2017 den uyarlanmıştır)

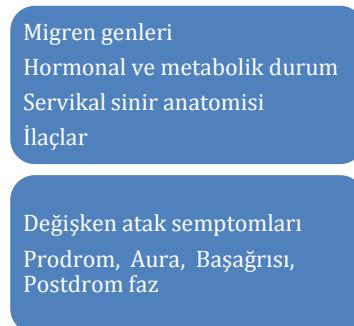
#### ETİYOLOJİ



#### PATOFİZYOLOJİ



#### MİGREN ATAĞI



Migren patofizyolojisi fazlarına göre daha ayrıntılı incelenebilir.

Prodrom faz santral sinir sisteminde başlar. Spontan ve tetiklenmiş migren atakları sırasında yapılan bir PET çalışmasında prodrom fazın erken evrelerinde hipotalamusun posterior ve lateral kısımlarında ve komşu mezensefalon ventral tegmentumunda aktivasyon olduğu gösterilmiştir.(19) Bu bölgelerin ve onların limbik sistemle olan santral bağlantılarının aktivasyonu migrenin homeostasteki değişikliklerle tetiklenmesini(örn; uyku-uyanıklık siklusundaki değişiklikler, kaçırılan öğünler) ve prodrom fazdaki bazı semptomları(örn; esneme, poliüri, iştah artışı, duygudurum değişiklikleri) açıklayabilir. Ayrıca prodrom fazda periaquaduktal gri maddede, dorsal ponsta, noradrenerjik lokus seruleus bölgesinde ve serotonerjik dorsal rafe nükleusunda da selektif aktivasyon saptanmıştır.(20) Bu bölgeler ışık ses gibi duysal stimulusların yoğunluğunun, serebral kan akımının, ağrı algısında kortikosubkortikal nöronlar ve glial hücrelerin eksitabilitesinin ayarlanmasında kilit rol oynarlar. Bu bölgelerin katılımı migren atağı sırasında serebral kan akımındaki değişiklikleri, çevredeki duysal uyarıların (ışık, ses, koku) şiddetlenmesini, kortikal eksitabilite değişikliklerini ve trigeminal nosisepsiyonun fasilitasyonunu veya disinhibisyonunu açıklayabilir. (19,20)

Aura fazının fizyopatolojisi, kortikal yayılan depresyon (KYD) ile açıklanır.(21) KYD glial ve nöronal hücre membranlarının aşırı depolarizasyonudur. Bu aşırı depolarizasyon iyonik gradyentlerde bozulmaya, ekstrasellüler potasyum konsantrasyonunda artışa, glutamat salınımına ve kan akımında geçici bir yükselme sonrası düşmeye neden olur. Ayrıca KYD trigeminovasküler sistemi de uyarır. (22)

Migrenin başağrısı fazı trigeminal duysal yolların aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu yollar intrakranial ağrıya duyarlı yapılar olan; göz, dura mater, büyük serebral ve pial kan damarları ve dural venöz sinüsleri innerve eder. (23) Ağrıya duyarlı bu intrakranial yapılar trigeminal sinirin oftalmik divizyonundan ve üst servikal spinal köklerden projekte olan büyük oranda miyelinsiz lifleri içeren bir pleksus tarafından innerve olur. Bu periferik trigeminal duysal afferentler trigeminal servikal komplekste birleşir ve ikinci nöronlarla sinaps yapar.(24) Bu santral konverjans migren ağrısının karakteristik dağılımını açıklar.(göz, periorbital bölge, frontal ve temporal bölgeler ve enseye yansıyan

ağrı ) Periferik trigeminal duysal afferentlerden 2. nöronlara gelen nosiseptif sinyallerin iletimi, CGRP (Calcitonin Gene-related Peptide), PACAP-38 (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide-38 ), glutamat ve nitrik oksid gibi birkaç nörotransmitterin salınımıyla olur.(25) CGRP ve PACAP-38 salınımı ayrıca kranial damarların dilatasyonu ve mast hücre degranülasyonu ile sonuçlanır. Bunun sonucunda gerçekleşen vasküler ve meningeal nosiseptörlerin uyarımı başağrısı gelişiminde rol oynar. Trigeminal servikal kompleksteki 2. nöronlar, trigeminovasküler sistemden gelen nosiseptif sinyalleri işleyen beyin sapı, hipotalamik, subkortikal(bazal ganglia), talamik ve kortikal bölgelere projekte olur. Trigeminal sensoryel inputlar alan işitsel, görsel, olfaktör kortikal alanlar migrenin karakteristik semptomlarından sorumlu iken, somatosensoryel, insular, retrosplenial alanlar ve parietal asosiasyon korteksi trigeminal nosiseptif ağrının diskriminasyonunu, emosyonel ve kognitif ön değerlendirmesini sağlar.(26)

Aktive olmuş meningeal nosiseptörler zamanla duyarlanmış hale gelebilir (yanıt eşiği düşer ve amplitüdü yükselir) ve normalde ağrıya neden olmayacak bir uyarı (örn; kan damarlarının pulsasyonu, valsalva sonrası yükselen BOS basıncı ), ağrı oluşumuna neden olabilir. Periferik trigeminal duysal afferentlerin sensitizasyonu trigeminal servikal kompleksteki ve talamustaki 2. ve 3. nöronların sensitizasyonuna neden olabilir(santral sensitizasyon).(27) Bu durum migren atağı sırasında çoğu bireyde görülen sefalik (skalp sensitivitesi ve kas hassasiyeti) ve ekstrasefalik (ekstremitelerde veya ağrıyan kaslarda cilt sensitivitesi) allodiniden sorumludur.

Disfonksiyonel desendan ağrı modülasyonu ile birlikte tekrarlayan santral sensitizasyon atakları, semptomların progresyonuna, persistansına ve kronik migren gelişimine neden olabilir. Devamlı santral sensitizasyon durumu eşikaltı olayların(migren tetikleyicileri) amplifikasyonuna ve bunun sonucunda sık migren ataklarına neden olur. Böyle bir nöral plastisite bir tür ağrı hafızası olarak görülebilir ve fonsiyonel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Atak sıklığı arttıkça ağrıyı kolaylaştıran ağların matriksinde istirahat durumunda fonksiyonel bağlantılarda artış görülmüştür.(28) Kronik migrenli bireylerde atak ile ilişkili elektrofizyolojik değişiklikler ve serum CGRP düzeylerinde artış atak arası dönemlerde gösterilmiştir. (29)



### **2.1.3. Gerilim Tipi Başağrısı**

Gerilim tipi başađrısı bilateral, hafif-orta Őiddette, genellikle kűnt, sıkıŐtırıcı, baskı tarzında olan bir başađrısı tűrűdűr. Migren kadar Őiddetli deđildir fakat migrenden çok daha yaygın gűrűlűr, genel popűlasyonda %80' lere varan yaŐam boyu prevelansı mevcuttur. Ortalama baŐlangıç yaŐı 25 ila 30 arasında olup, tepe prevelansı 30 ila 39 yaŐ arasındadır. (30) GTBA'lı hastaların %50 sinden azı hafif dűzeyde otonomik semptomlardan( iŐtah kaybı, hiperirritabilite, dizziness, fotofobi) yakınabilirler. (31) Gerilim tipi baŐ ađrısının epizodik ve kronik gerilim tipi baŐ ađrısı alt grupları vardır.

Gerilim tipi başađrısı geliŐiminde genetiđin katkısı olsa da çevresel faktűrler migrene gűre daha bűyűk bir rol oynar. Perikranial kas hassasiyeti, eŐlik eden duyu durum bozuklukları, boyun ve omurganın mekanik bozuklukları da gerilim tipi başađrısına katkı sađlayan faktűrlerdir.(32)

### **2.1.4. Gerilim Tipi Başağrısının Patofizyolojisi**

Perikranial ve servikal kaslardan gelen periferik nosisepsiyon ve santral sensitizasyon( űst servikal sinirler ve kaudal trigeminal nukleusta) ve SSS nin artmıŐ eksitabilitesi gibi santral faktűrler gerilim tipi başađrısının patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır.(33)

Kas tonusunun korunması veya deđiŐkenliđinde fizyolojik ve duysal girdiler rol alırlar. (34) Perikranial ve servikal kaslarda devamlı veya tonik kas kontraksiyonu kűűk kan damarları űzerinde kompresyon etkisiyle hipoksiye neden olabilir. İŐkemi, ađrı űreten metabolitlerin (bradikinin, laktik asit, serotonin, prostaglandinler vs.) birikimi kas ađrısı ve reaktif spazmları artırabilir. Bu nosisepsiyonu arttırıcı aljezik kimyasallar santral mekanizmaları uyarabilir, bu devam eden uyarı sűresince devamlı reaktif kas spazmları tetikleyebilir ve kas kaynaklı nosiseptif devrelerin devamına neden olur. (34)

Epizodik GTBA'nın kronik GTBA'ya dűnűŐmesinden sorumlu olan mekanizma, SSS'nin periferik kas kaynaklı(perikranial, boyun, omuz) nosiseptűrler tarafından sűrekli uyarılması sonucu sensitizasyonu gibi gűrűnmektedir.(34) Kronik GTBA' nın diđer kronik ađrı antiteleri ile beyinde benzer yapısal deđiŐikliklere neden olduđu voksel tabanlı morfometri kullanılarak gűsterilmiŐtir. Kronik GTBA'lı

bireylerde beyindeki ağrı ile ilişkili yolaklardaki gri maddede önemli derecede azalma gözlenmiştir.(35) Kas iskelet sistemindeki patolojik değişiklikler (örn: servikal spondiloz, temporomandibuler eklem disfonksiyonu) GTBA'nı başlatabilir, modüle edebilir, sürekli hale gelmesine neden olabilir.

Kronik GTBA diğer kronik primer başağrıları ile birlikte, nosiseptif ve antinosiseptif sistemlerin disfonksiyonu ile doğrudan bağlantılı bir "ağrı hastalığı" olabilir. Araştırmalar ana endojen antinosiseptif sistemler olan endojen opiat sistemi (EOS) ve serotonerjik sistemlerin GTBA'nın patogenezinde yer aldığını göstermektedir. (36,37) SSS içindeki endojen opiat sistemi, ağrı modülasyonunu belli bir seviyeye ayarlayan bir nosiseptif "rheostat"(akım ayarlayıcı) veya "algostat" olarak işlev görebilir. Bu seviye değişirse, bireyin ağrı toleransı da değişebilir.(38) Klinik ve nörofarmakolojik bilgiler, bozulmuş serotonerjik nörotransmisyonun da kronik başağrısı gelişiminde rol oynadığını göstermiştir.(34)

### **2.1.5. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı**

İAB analjezik, opioid ve/veya triptan aşırı kullanımına sekonder gelişen kronik günlük başağrısıdır. (34) En sık migren veya gerilim tipi başağrısı gibi birincil başağrısı olan kişilerde uygun olmayan ve yetersiz tedavi ile ortaya çıkar. Avrupa ve ABD çalışmalarında İAB sıklığı %1-2 arasındadır.(39) Cevoli ve arkadaşları (40), İAB'nın aile öyküsü yada madde kötüye kullanımı öyküsü bulunan hastalarda daha sık görülebildiğini, İAB' na muhtemel kalıtsal bir yatkınlık olduğunu belirtmişlerdir.

### **2.1.6. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı Patofizyolojisi**

İlaç aşırı kullanım başağrısı gelişmesine neden olan mekanizma, ilaçlarla latent trigeminal duyarlılığın tetiklenmesidir.(41) Hayvan modellerinde opioid ve triptanlara aşırı maruz bırakılma sonucu gösterilen bu latent aşırı duyarlılığın, CGRP ve trigeminal ganglion nöronlarında artmış NO sentaz ekspresyonu ile ilişkili olduğu ve bu artmış ekspresyonun opiyad ve triptanların bırakılmasından

sonra uzun süre devam ettiği bulunmuştur.(42) Bu değişiklikler nöronal nitrik oksit sentaz inhibitörleri ve anti CGRP monoklonal antikörlerinin eş zamanlı uygulanması ile bloke edilebilir. (43)Triptan maruziyetinin de uyarı eşliğini düşürerek CSD gelişimine neden olduğu ve bu olayın topiramata bloke edildiği gösterilmiştir. (44) Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde kronik migren ve İAB'nın artmış kortikal eksitabilite ve endojen ağrı modülatör sistem disfonksiyonunun sonucu olarak gelişen persistan santral sensitizasyon ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar sağlar.

## 2.2. İRKİLME REAKSİYONU

### 2.2. İrkilme reaksiyonu

İnsan vücudundaki en ilkel savunma davranışlarından biri olan irkilme reaksiyonu; beklenmeyen ani, güçlü, taktil, işitsel veya vestibüler uyarılara karşı refleks olarak ortaya çıkan, beyin sapı kaynaklı bir yanıttır. Bu uyarı modalitelerinin (taktil, işitsel, vestibüler) her birinde kranial sinirlerin veya bu sinirlerin primer duysal çekirdeklerinin uyarılması irkilme benzeri yanıtlar oluşturabilir.(45) Uyarılara cevap olarak göz kırpması, baş hareketi, abdominal kontraksiyon veya uzuvların fleksiyonu gibi bir veya daha fazla motor yanıt ortaya çıkabilir.(46) Motor yanıtlara ek olarak, kardiyovasküler ve adrenal katekolamin sistemleri aktive olarak, kalp hızını artırır ve bronşyolları genişletir.(47)

İİR oluşumunda en kritik rolü her bir duysal nükleustan pontomedüller retiküler formasyondaki(PnC) dev hücrelere projekte olan 2. nöronlar üstlenmektedir. İrkilme refleksi, pontomedüller retiküler formasyondaki nöronlar modaliteye özgü olmadığı için görsel, trigeminal ya da vestibüler uyarılar ile oluşabilse de pratikte çoğunlukla işitsel uyarı ile oluşturulur.(45)

Canlılarda işitsel irkilme refleksi (İİR), doğal, uyarana bağlı bir refleks davranış olup duysal işleme ve motor yolların incelenmesine olanak sağlar. Ayrıca İİR deneysel olarak manipüle edilebilir, basit, hızlı ve benzer uyarı parametreleri ile tüm bireylerde benzer sonuçlar doğurarak hata yapılmadan objektif olarak ölçülebilir.(48) . İİR habituasyon, sensitizasyon, prepulse fasilasyon ve inhibisyon, klasik koşullanma, korku, anksiyete ve ilaçların davranışlar üzerine etkilerinin araştırılmasının yanı sıra

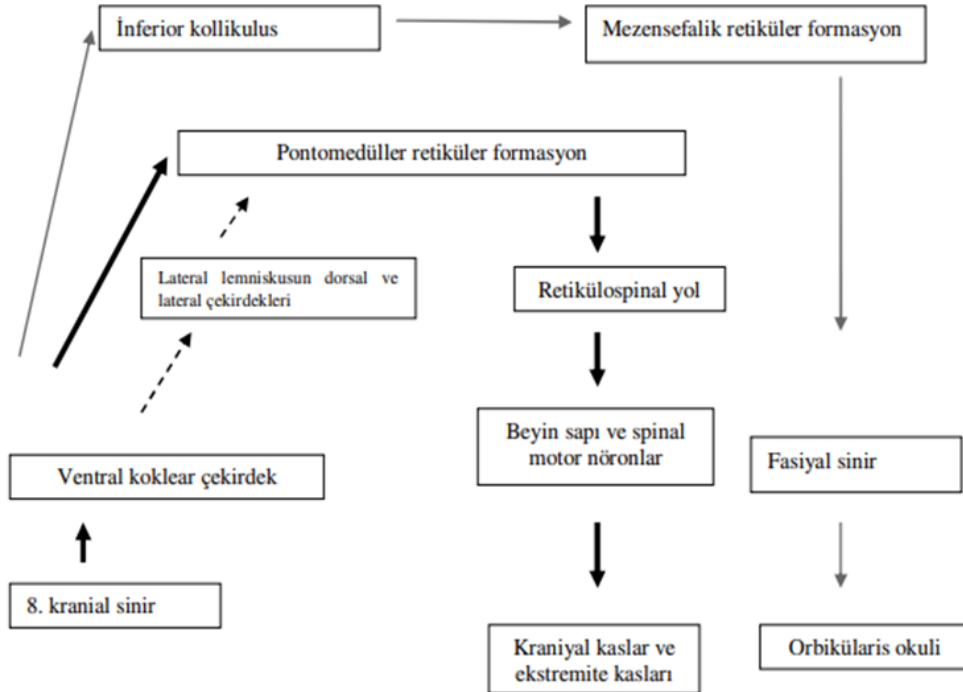
çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda beyin sapı işleyişini araştırmak için bir araç olarak kullanılabilir. (49,50)

### 2.2.1 İşitsel İrkilme Refleksi Döngüsü

İİR, merkezi PnC'de olan bir beyin sapı refleksi olarak kabul edilir. Sıçanlar üzerinde yapılan deneylerde İİR döngüsünün afferent yolunu 8. kranial sinir, ventral koklear nükleuslar(1. Sinaps), lateral lemniskus ventral nükleusu(2. Sinaps), ponsta kaudal bölümdeki retiküler nükleus(PnC) (3. Sinaps), efferent yolunu ise fasiyal ve alt kranial sinirlerin nükleuslarına ulaşan medüller retiküler yolak, retikülospinal sistem, spinal internöronlar ve kranial ve spinal motor nöronlar ve onların hedef kas grupları oluşturur. (51-54)

İİR'de yanıt önce yüz ve boyun kaslarında ortaya çıkarken daha sonra üst ve alt ekstremitelere yayılır. Kayıt, yüz boyun ve ekstremitelerden yapılabilir. (55,56)

Şekil-2 İİR döngüsü (Valls Solé ve ark;2008'den uyarlanmıştır)



### 2.2.2 İşitsel İrkilme Refleksinin Parçaları

İşitsel irkilme refleksi, yüz ve uzuvların rostro-kaudal progresyon ile hızlı, istemsiz refleks kasılmasıdır . Bazı bireylerde refleks yanıt kısmi olabilir. En sık ve en hızlı cevap veren kas orbikularis okulidir (OO). Daha sonra sırasıyla sternokleidomastoid (SKM), masseter, üst ve alt ekstremitenin kasları yer alır. OO cevabının iki parçası vardır; ilk ortaya çıkan, işitsel göz kırpma refleksinin bir parçası olup ikincisi İİR'nin bir parçasıdır.(57) Sesin oluşturduğu yanıt OO kasına sınırlı kaldığında işitsel göz kırpma refleksi (İGKR) olarak bilinir. İnsanlarda işitsel göz kırpma refleksi(İGKR) ile orbikularis okuli (OO) kasından elde edilen İİR arasında farklılıklar vardır. İşitsel göz kırpma refleksinin mezensefalik bir döngüsü olup, geç habitüe olma eğilimindedir, latansı kısadır ve daha sık ortaya çıkar.(58,59) İİR'ne bağlı OO'dan elde edilen geç yanıt ise hızla habitüe olur, uzun bir latansı vardır (yaklaşık 60 milisaniye), bulbopontin ve yedinci kraniyal siniri içeren döngüden kaynaklanır.(59) Ancak yine de İGKR ve İİR'nin faredede PnC üzerinden ortak yolları kullandıkları dolayısıyla işitsel uyaran ile oluşturulan göz kırpmanın irkilme yanıtının bir parçası olduğu görüşünü desteklemektedir. (58) İşitsel uyarı karşısında OO'nun daha hızlı ve daha sık kasılmasının altında yatan mantığa dair hipotez, olası tehlikeli bir durumda gözlerin korunmaya çalışmasıdır .

Prensipte yüksek volümlü işitsel uyaran kısa süreli ve jeneralize bir kas kasılması gerçekleşir; irkilme reaksiyonu bu kısa latanslı yanıtın adıdır. Geç dönemde ise uyarının duysal bilgisinin santral integresyonu sonucunda daha kompleks olan “yönlendirici hareket” (Orienting Reaction) adı verilen, bir miktar organizasyon gösteren bir kas aktivitesi oluşur. Yönlendirici hareket korku, merak ve öfke gibi reaksiyonlardan oluşan değişik bir davranışsal cevaptır.(60) İrkilme reaksiyonunun temel korunma fonksiyonunu sağladığı, ORe'nin ise ; bedeni savunma ya da atağa hazırlayan motor hareketlerden oluşan bir manevralar dizisi olarak da tanımlanabilir.(61) Yine de bu davranışsal cevap deneysel ortama göre farklılıklar göstermektedir. Çoğu kişide yönlendirici hareket, başın ya da kolların yavaş hareketleri, gülme ya da bir takım vokalizasyonları içerir. Özellikle deney için kulaklık kullanılıyorsa yukarıda bahsedilen cevaplar görülebilir. Ancak uyarı, kişiye yakın bir mesafeden geliyorsa, kişilerde aniden koltuktan kalkmak, kapıya doğru yönelmek ya da sese doğru

dönme gibi kompleks motor hareketler görülebilir. Yönlendirici hareket içinde aynı zamanda galvanik cilt yanıtlarının değişmesi, kan basıncında ve nabızda artma da yer alır.(62-64)

### 2.2.3 İşitsel İrkilme Refleksinin Magnitudünü etkileyen faktörler

İİR kaydedilirken başlangıç latansı, eğri altında kalan alan(amplitüd veya süre) görülme olasılığı ve habitüasyon (tekrarlayan stimuluslar sonucunda görülme olasılığında veya eğri altında kalan alanda önemli ölçüde azalma olarak tanımlanır) değerlendirilir.

Çeşitli fizyolojik durumlar ve patolojiler İİR'yi etkilemektedir.

İrkilme refleksinin büyüklüğü ve latansı bireyden bireye farklı olup, aynı bireyde de değişkenlik gösterir. İİR latansı ve büyüklüğü uyaran yoğunluğundan, uyarı aralığından, devam etmekte olan motor davranıştan, genetik farklılıktan, çevresel etkenlerden (arka plandaki gürültü, aydınlatma), ilaçlardan etkilenebilir. (65,66) Kofler ve arkadaşları cinsiyetin ve yaşın da İİR üzerinde etkisi olduğunu saptamıştır. Kadınların İİR oluşturma olasılığı daha yüksek bulunmuş, yaşlılarda ise gençlere göre bacak kaslarında daha büyük yanıtlar alınmıştır.(67,68) İİR postüre ve lateraliteye göre de değişkenlik gösterir. Örneğin bacak kaslarında, bireyler ayakta dururken, oturmaya göre daha büyük yanıtlar elde edilir. Kofler ve arkadaşları kontralateral SKM'de ve ipsilateral biceps brachii'de (BB) el dominansına göre daha büyük yanıtlar saptamıştır.(69)

İİR bir savunma davranışı olduğundan refleksin büyüklüğü stimulusa addedilen tehlikenin büyüklüğü ile orantılıdır. Bu durum çeşitli çalışmalarda insanlara rahatsız edici resimler gösterilmesi sonrasında daha yüksek, rahatlatıcı resimler gösterilmesi sonrasında ise daha düşük yanıtlar elde edilmesi ile gösterilmiştir. (70,71) Refleksin merkezini oluşturan nükleus retikularis pontis kaudalisin; amigdaladan projeksiyonlar alması, refleksin emosyonel modülasyonunu açıklar. Amigdala yolağının harabiyetinde emosyonel modülasyonun ortadan kalktığı ancak irkilme reaksiyonunun devam ettiği gösterilmiştir. (72)

Diğer polisinyaptik refleksler gibi İİR de hızlıca habitue olma eğilimindedir. Habitüasyonun pontin retiküler formasyon seviyesindeki sinapslarda olduğu

düşünülmektedir. Aynı stimulus ikinci kez verildiğinde bile habituasyon gelişebilir. Bu nedenle, habituasyonun engellenmesi için ya uyarının çok uzun aralar ile tekrarlanması ya da farklı tonlar ve frekanslar ile uygulanması gerekir.(73) Farelerde, habituasyon irkilme refleks döngüsünün afferent kolundan ventral kohlear çekirdeğin tekrarlayan uyarılarıyla artırılabilir ve refleks döngünün efferent kolundan PnC'in uyarımıyla azalır . Böylece, habituasyon İR'nin afferent kolunun bir bulgusudur. Bazı PET çalışmaları habituasyon sırasında serebellumun da rolü olduğunu göstermiştir.(74)

Yine tüm polisaptik reflekslerde olduğu gibi İİR prepulse uyarı ile inhibisyona uğrayabilir. Ön uyarı; tek başına verildiğinde kaydedilebilir bir cevaba neden olmayan fakat sonrasında gelen eşiküstü uyarıya karşı oluşan yanıtta değişikliğe neden olabilen, herhangi bir duysal modalitede düşük yoğunluklu uyarıdır. Bu özelliği nedeni ile de birçok psikofizyolojik çalışmada kullanılmıştır. (75)

İİR'nin amplitüdünün PnC'deki dev hücrelerin sayısı ile doğrudan bağlantılı olduğu farede gösterilmiştir.(76) Ancak amplitüdün büyüklüğünü etkileyen başka bölgelerin de olduğu ispatlanmıştır.(77-79) Amigdalanın elektriksel uyarımı ile dev PnC nöronlarının ürettiği eksitatör postsinaptik potansiyellerin (EPSP) büyüdüğü ve tepeye ulaşma hızının arttığı gösterilmiştir.(78) Benzer şekilde ventral tegmental alanın ve lateral periaqueduktal gri cevherin uyarılması ile İİR cevapları şiddetlenmektedir.(80) PnC'den yapılan intrasellüler kayıtlamalarda EPSP'nin sabit latanslı bir çok tepesi olduğu, fare deneylerinin sonucunda bu tepelerin dorsal ve ventral koklear çekirdek, lateral süperior olive ve diğer retiküler formasyon çekirdekleri gibi beyin sapında yer alan çekirdeklerden kaynaklandığı saptanmıştır.(81,82) Bu nedenle tüm bu çalışmalar, PnC'nin İİR döngüsünde en önemli beyin sapı merkezi olduğunu göstermesine rağmen diğer beyin çekirdeklerinin de İİR'nin premotor hazırlanmasında görevi olabileceğini düşündürmektedir. Bir başka deyişle PnC, farklı beyin sapı çekirdeklerinden işitsel uyandırılmış eksitatör girdileri alan en önemli sensorimotor yürütücü merkezdir. PnC ayrıca bazal gangliyalardan da afferentler alır. (83) Ayrıca bazı çalışmalarda İrkilme reaksiyonu eksitabilitesinin kısmen kortikal merkezlerin kontrolü altında olduğunu göstermiştir. Serebral

korteksin irkilme reaksiyonu için inhibitör olduğunu gösteren çalışmalar vardır.  
(84)

İşitsel irkilme refleksinin nörofizyolojik incelemelerinde patolojik düzeyde artmış irkilme ile ilişkili hiperekspleksi , Multisistem Atrofi , azalmış irkilme refleksi ile ilişkili de Steele-Richardson-Olszewski sendromu ve Lewy Cisimcikli Demans sayılabilir.(85-88)





### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başağrısı Polikliniği'ne başvuran ve takipli; 41 başağrılı hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 23 sağlıklı birey (kontrol grubu) dahil edildi. Başağrısı tanısı ICHD -3 (beta versiyon) kriterlerine göre konuldu. Hasta ve kontrol gruplarında beyin sapı eksitabilitesinin değerlendirilmesi amacıyla İİR çalışıldı. Başağrısı olan hastaların çalışmaya alınma kriteri ağrı sırasında veya ağrı başlangıcından sonraki ilk 24 saatin içinde olmaları olarak belirlendi. Hasta gruplarında saptanan bulgular 23 kişilik yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

İşitsel irkilme yanıtlarının dış uyaranlar ve postürden etkilenebilmesi nedeni ile inceleme , hasta sessiz bir odada muayene koltuğunda rahat bir şekilde oturur pozisyonda iken yapıldı. Neuropack MEB550 8 kanallı (Nihon Kohden Medical, Tokyo, Japan) cihaz kullanılarak yapılan incelemelerde , cilt temizliği sonrası iletken pasta ile doldurulan Ag-AgCl yüzeyel kayıt elektrodları iki yanlı olarak orbikülaris okuli (OO), sternokleidomastoid (SKM) ve biceps brachii (BB) kaslarına motor nokta yakınına 2'şer cm ara ile yerleştirildi. Toprak elektrodu ise sternum üzerine yerleştirildi. Hastalardan tetkik süresince uyumamaları ve gözlerini açık tutmaları istendi. İrkieme refleksi bilateral olarak kulaklık yolu ile verilen 105-dB, 1 KHz tonlarda ses ile oluşturuldu. Elektrofizyolojik incelemeler aynı araştırmacı tarafından, aynı odada , oda ısısı 22<sup>0</sup>C-24<sup>0</sup>C iken yapıldı. Habitasyonu engellemek için farklı uzunlukta ve tizlikteki dört çeşit, sesli uyaran serisi bir ya da üç dakikalık aralar ile verildi. Her farklı ton serisi toplamda beş sesli uyarıdan oluşmaktaydı. Elli mikrovolt ve üzeri defleksiyonlar yanıt olarak kabul edildi. Her bir kasa ait yanıt; latans (ms), amplitüd (uV), süre (ms), alan (uVXms), irkilme olasılıkları (%) değerlendirildi. İrkieme olasılığı, aktüel yanıt sayısının toplam olası yanıt sayısına bölünmesi ile elde edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başağrısı Polikliniği'ne başvuran ve takipli; 41 başağrılı hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 23 sağlıklı birey (kontrol grubu) dahil edildi. Hasta grupları; 13 Epizodik Migren (1), 9 Kronik Migren (2), 2 Epizodik Gerilim (3), 9 Kronik Gerilim (4), 8 İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı (5) şeklinde 5 grup olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında beyin sapı eksitabilitesinin değerlendirilmesi amacıyla ağrılı dönemde veya ağrı başlangıcından sonraki ilk 24 saatte İİR çalışıldı.

Hasta grubunun yaş ortalaması  $37,2 \pm 11,2$  iken kontrol grubunun yaş ortalaması  $37,4 \pm 12,2$  olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 1. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalaması değerleri**

	<b>Hasta (n=41)</b>	<b>Kontrol (n=23)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	$37,2 \pm 11,2$	$37,4 \pm 12,2$	0,916

Hastaların %14,6'sını (n=6) erkek bireyler , %85,4'ünü (n=35) kadın bireyler; kontrol grubunun ise %26,1'ini (n= 6) erkek bireyler, %73,9'unu (n=17) de kadın bireyler oluşturmaktaydı.

Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 2. Hasta ve kontrol Grubu cinsiyet dağılımı**

	<b>Hasta (n=41)</b>	<b>Kontrol (n=23)</b>	<b>p değeri **</b>
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Erkek</b>	6 (%14,6)	6 (%26,1)	0,212
<b>Kadın</b>	35 (%85,4)	17 (%73,9)	

## İİR SONUÇLARI

Hasta ve kontrol gruplarında OO kasından elde edilen yanıtların süre (p=0,022), alan (p=0,032); SCM kasından elde edilen yanıtların olasılık (p=0,045) değerleri açısından anlamlı fark bulunmuştur. (Değerler hasta grubunda daha yüksektir)

Total İİR görülme olasılığına bakıldığında da hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bulunmuştur. (p=0,043)

**Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarında İİR değerleri**

	<b>Hasta (n=41)</b>	<b>Kontrol (n=23)</b>	<b>p değeri **</b>
<b>OO</b>			
<b>Latans (ms)</b>	33,9 ± 7,9	36,5 ± 9,8	0,300
<b>Süre (ms)</b>	<b>97,1 ± 47,2</b>	<b>55,3 ± 16,0</b>	<b>0,022</b>
<b>Alan</b>	<b>2,7 ± 2,8</b>	<b>1,5 ± 1,3</b>	<b>0,032</b>
<b>Amplitüd (µV)</b>	408,1 ± 289,1	289,9 ± 176,1	0,191
<b>Olasılık (%)</b>	99,7 ± 1,0	96,7 ± 11,4	0,244
<b>SCM</b>			
<b>Latans (ms)</b>	76,0 ± 26,1	72,7 ± 15,6	1,000
<b>Süre (ms)</b>	76,5 ± 41,8	91,7 ± 59,3	0,842
<b>Alan</b>	0,9 ± 1,0	0,9 ± 0,8	1,000
<b>Amplitüd (µV)</b>	248,2 ± 283,1	234,2 ± 193,9	0,612
<b>Olasılık (%)</b>	<b>33,8 ± 29,2</b>	<b>19,0 ± 25,8</b>	<b>0,045</b>
<b>BB</b>			
<b>Latans (ms)</b>	118,1 ± 47,4	94,8 ± 22,9	0,257
<b>Süre (ms)</b>	61,7 ± 53,4	42,0 ± 13,5	0,606
<b>Alan</b>	87,3 ± 76,7	176,2 ± 93,6	0,229
<b>Amplitüd (µV)</b>	133,0 ± 157,1	50,0	1,000
<b>Olasılık (%)</b>	7,0 ± 11,5	5,4 ± 11,2	0,351
<b>Total İİR (%)</b>	<b>46,6 ± 11,5</b>	<b>40,6 ± 17,9</b>	<b>0,043</b>

## KÜÇÜK HASTA ALT GRUPLARI İLE KONTROL GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta grupları ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmadı. (p=0,266)

**Tablo 4. Hasta grupları ve kontrol grubunda yaş ortalaması değerleri**

	<b>E. Migren (n=13)</b>	<b>K. Migren (n=9)</b>	<b>E. Gerilim (n=2)</b>	<b>K. Gerilim (n=9)</b>	<b>K. Günlük (n=8)</b>	<b>Kontrol (n=23)</b>	<b>p değeri **</b>
<b>Yaş</b>	33,9 ± 9,7	38,2 ± 12,2	24,0 ± 7,0	41,4 ± 14,0	40,1 ± 7,1	37,4 ± 12,3	0,266

Hasta grupları ve kontrol grubu OO, SCM VE BB kas yanıtları değerlendirildiğinde OO kas yanıtlarında süre (p=0,008) ve alan (p=0,041) değerleri açısından anlamlı fark bulunmuştur

**Tablo 5. Hasta grupları ve kontrol grubunda İİR değerleri**

	<b>E. Migren (n=13)</b>	<b>K. Migren (n=9)</b>	<b>E. Gerilim (n=2)</b>	<b>K. Gerilim (n=9)</b>	<b>K. Günlük (n=8)</b>	<b>Kontrol (n=23)</b>	<b>p değeri **</b>
<b>OO</b>							
<b>Latans (ms)</b>	34,6 ± 9,0	29,2 ± 6,2	32,5 ± 9,2	36,8 ± 5,8	35,2 ± 8,9	36,5 ± 9,8	0,139
<b>Süre (ms)</b>	<b>90,2 ± 31,9</b>	<b>112,4 ± 68,4</b>	71,5 ± 30,4	<b>95,4 ± 45,6</b>	<b>99,5 ± 50,7</b>	<b>55,3 ± 16,0</b>	<b>0,008</b>
<b>Alan</b>	<b>3,3 ± 3,2</b>	<b>3,0 ± 1,9</b>	0,7 ± 0,4	1,3 ± 0,9	<b>3,7 ± 3,9</b>	<b>1,3 ± 1,2</b>	<b>0,041</b>
<b>Amplitüd (µV)</b>	422,9 ± 299,5	<b>509,5 ± 428,6</b>	475,0 ± 318,2	275,0 ± 122,3	415,4 ± 245,7	<b>289,9 ± 176,1</b>	0,437
<b>Olasılık (%)</b>	100	100	100,0	98,6 ± 4,2	100,0	96,7 ± 11,4	0,677
<b>SCM</b>							
<b>Latans (ms)</b>	80,2 ± 27,7	70,6 ± 14,0	58,5 ± 3,5	58,5 ± 12,5	96,4 ± 38,4	72,7 ± 15,6	0,337
<b>Süre (ms)</b>	81,0 ± 36,4	56,0 ± 22,2	67,5 ± 10,6	98,5 ± 75,2	85,2 ± 51,9	91,7 ± 59,3	0,788
<b>Alan</b>	1,3 ± 1,0	0,7 ± 1,3	0,8 ± 0,2	0,3 ± 0,1	1,1 ± 0,9	0,9 ± 0,8	0,300
<b>Amplitüd (µV)</b>	294,8 ± 254,8	245,4 ± 431,4	150,0 ± 70,7	95,8 ± 24,7	311,2 ± 228,5	234,2 ± 193,8	0,318
<b>Olasılık (%)</b>	44,2 ± 25,8	29,2 ± 17,2	25,0	22,2 ± 34,7	37,5 ± 39,5	19,0 ± 25,8	0,136
<b>BB</b>							
<b>Latans (ms)</b>	127,5 ± 63,0	98,5 ± 30,8		98,0	132,3 ± 41,6	94,8 ± 22,9	0,590
<b>Süre (ms)</b>	57,5 ± 17,7	45,0 ± 13,2		200,0	35,0 ± 5,0	42,0 ± 13,5	0,212
<b>Alan</b>	150,0	110,0		1,8		176,2 ± 93,6	0,398
<b>Amplitüd (µV)</b>	150,0	30,0		400,0	42,5 ± 10,6	50,0	0,323
<b>Olasılık (%)</b>	6,7 ± 8,3	9,7 ± 16,3	0,0	4,2 ± 12,5	9,4 ± 11,0	5,4 ± 11,2	0,417
<b>Total İİR (%)</b>	50,3 ± 10,0	46,3 ± 9,4	41,6	41,7 ± 11,8	47,9 ± 15,9	40,6 ± 17,9	0,213

Posthoc analiz ile epizodik migren hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında OO kas yanıtlarının süre ( $p=0,000$ ) ve alan ( $p=0,039$ ) değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

**Tablo 6. Epizodik migrenli hastalar ile normal kontrollerin İİR değerlerinin karşılaştırılması**

	<b>Epizodik Migren (n=13)</b>	<b>Kontrol (n=23)</b>	<b>p değeri **</b>
<b>OO</b>			
<b>Latans (ms)</b>	34,6 ± 9,0	36,5 ± 9,8	p>0,05
<b>Süre (ms)</b>	<b>90,2 ± 31,9</b>	<b>55,3 ± 16,0</b>	<b>0,000</b>
<b>Alan</b>	<b>3,3 ± 3,2</b>	<b>1,3 ± 1,2</b>	<b>0,039</b>
<b>Amplitüd (µV)</b>	422,9 ± 299,5	289,9 ± 176,1	p>0,05
<b>Olasılık (%)</b>	100	96,7 ± 11,4	p>0,05
<b>SCM</b>			
<b>Latans (ms)</b>	80,2 ± 27,7	72,7 ± 15,6	p>0,05
<b>Süre (ms)</b>	81,0 ± 36,4	91,7 ± 59,3	p>0,05
<b>Alan</b>	1,3 ± 1,0	0,9 ± 0,8	p>0,05
<b>Amplitüd (µV)</b>	294,8 ± 254,8	234,2 ± 193,8	p>0,05
<b>Olasılık (%)</b>	44,2 ± 25,8	19,0 ± 25,8	p>0,05
<b>BB</b>			
<b>Latans (ms)</b>	127,5 ± 63,0	94,8 ± 22,9	p>0,05
<b>Süre (ms)</b>	57,5 ± 17,7	42,0 ± 13,5	p>0,05
<b>Alan</b>	150,0	176,2 ± 93,6	p>0,05
<b>Amplitüd (µV)</b>	150,0	50,0	p>0,05
<b>Olasılık (%)</b>	6,7 ± 8,3	5,4 ± 11,2	p>0,05
<b>Total İİR (%)</b>	50,3 ± 10,0	40,6 ± 17,9	p>0,05

Posthoc analiz ile kronik migren hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında OO kas yanıtlarının süre (p=0,002) ve alan (p=0,011) değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek, amplitüd (p=0,053) değerinin ise kontrol grubuna göre daha yüksek olma eğiliminde olduğu bulundu.

**Tablo 7. Kronik Migren hastaları ile normal kontrollerin İİR değerlerinin karşılaştırılması**

	<b>K. Migren (n=9)</b>	<b>Kontrol (n=23)</b>	<b>p değeri **</b>
<b>OO</b>			
<b>Latans (ms)</b>	29,2 ± 6,2	36,5 ± 9,8	p>0,05
<b>Süre (ms)</b>	<b>112,4 ± 68,4</b>	<b>55,3 ± 16,0</b>	<b>0,002</b>
<b>Alan</b>	<b>3,0 ± 1,9</b>	<b>1,3 ± 1,2</b>	<b>0,011</b>
<b>Amplitüd (µV)</b>	<b>509,5 ± 428,6</b>	<b>289,9 ± 176,1</b>	<b>0,053</b>
<b>Olasılık (%)</b>	100	96,7 ± 11,4	p>0,05
<b>SCM</b>			
<b>Latans (ms)</b>	70,6 ± 14,0	72,7 ± 15,6	p>0,05
<b>Süre (ms)</b>	56,0 ± 22,2	91,7 ± 59,3	p>0,05
<b>Alan</b>	0,7 ± 1,3	0,9 ± 0,8	p>0,05
<b>Amplitüd (µV)</b>	245,4 ± 431,4	234,2 ± 193,8	p>0,05
<b>Olasılık (%)</b>	29,2 ± 17,2	19,0 ± 25,8	p>0,05
<b>BB</b>			
<b>Latans (ms)</b>	98,5 ± 30,8	94,8 ± 22,9	p>0,05
<b>Süre (ms)</b>	45,0 ± 13,2	42,0 ± 13,5	p>0,05
<b>Alan</b>	110,0	176,2 ± 93,6	p>0,05
<b>Amplitüd (µV)</b>	30,0	50,0	p>0,05
<b>Olasılık (%)</b>	9,7 ± 16,3	5,4 ± 11,2	p>0,05
<b>Total İİR (%)</b>	46,3 ± 9,4	40,6 ± 17,9	p>0,05

Epizodik gerilim hasta sayısı az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Tablo 8. Epizodik gerilim tipi baş ağrılı hastalar ile normal kontrollerin İİR değerlerinin karşılaştırılması**

	<b>Epizodik Gerilim (n=2)</b>	<b>Kontrol (n=23)</b>	<b>p değeri **</b>
<b>00</b>			
<b>Latans (ms)</b>	32,5 ± 9,2	36,5 ± 9,8	p>0,05
<b>Süre (ms)</b>	71,5 ± 30,4	55,3 ± 16,0	p>0,05
<b>Alan</b>	0,7 ± 0,4	1,3 ± 1,2	p>0,05
<b>Amplitüd (µV)</b>	475,0 ± 318,2	289,9 ± 176,1	p>0,05
<b>Olasılık (%)</b>	100,0	96,7 ± 11,4	p>0,05
<b>SCM</b>			
<b>Latans (ms)</b>	58,5 ± 3,5	72,7 ± 15,6	p>0,05
<b>Süre (ms)</b>	67,5 ± 10,6	91,7 ± 59,3	p>0,05
<b>Alan</b>	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,8	p>0,05
<b>Amplitüd (µV)</b>	150,0 ± 70,7	234,2 ± 193,8	p>0,05
<b>Olasılık (%)</b>	25,0	19,0 ± 25,8	p>0,05
<b>BB</b>			
<b>Latans (ms)</b>		94,8 ± 22,9	p>0,05
<b>Süre (ms)</b>		42,0 ± 13,5	p>0,05
<b>Alan</b>		176,2 ± 93,6	p>0,05
<b>Amplitüd (µV)</b>		50,0	p>0,05
<b>Olasılık (%)</b>	0,0	5,4 ± 11,2	p>0,05
<b>Total İİR (%)</b>	41,6	40,6 ± 17,9	p>0,05



Posthoc analiz ile kronik gerilim hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında OO kas yanıtlarının süre (p=0,002) değeri kontrol grubuna göre daha uzun bulunmuştur.

**Tablo 9. Kronik gerilim tipi baş ağrısı olan bireylerle normal kontrollerin İİR değerlerinin karşılaştırılması**

	<b>Kronik Gerilim (n=9)</b>	<b>Kontrol (n=23)</b>	<b>p değeri **</b>
<b>OO</b>			
<b>Latans (ms)</b>	36,8 ± 5,8	36,5 ± 9,8	p>0,05
<b>Süre (ms)</b>	<b>95,4 ± 45,6</b>	<b>55,3 ± 16,0</b>	<b>0,002</b>
<b>Alan</b>	1,3 ± 0,9	1,3 ± 1,2	p>0,05
<b>Amplitüd (µV)</b>	275,0 ± 122,3	289,9 ± 176,1	p>0,05
<b>Olasılık (%)</b>	98,6 ± 4,2	96,7 ± 11,4	p>0,05
<b>SCM</b>			
<b>Latans (ms)</b>	58,5 ± 12,5	72,7 ± 15,6	p>0,05
<b>Süre (ms)</b>	98,5 ± 75,2	91,7 ± 59,3	p>0,05
<b>Alan</b>	0,3 ± 0,1	0,9 ± 0,8	p>0,05
<b>Amplitüd (µV)</b>	95,8 ± 24,7	234,2 ± 193,8	p>0,05
<b>Olasılık (%)</b>	22,2 ± 34,7	19,0 ± 25,8	p>0,05
<b>BB</b>			
<b>Latans (ms)</b>	98,0	94,8 ± 22,9	p>0,05
<b>Süre (ms)</b>	200,0	42,0 ± 13,5	p>0,05
<b>Alan</b>	1,8	176,2 ± 93,6	p>0,05
<b>Amplitüd (µV)</b>	400,0	50,0	p>0,05
<b>Olasılık (%)</b>	4,2 ± 12,5	5,4 ± 11,2	p>0,05
<b>Total İİR (%)</b>	41,7 ± 11,8	40,6 ± 17,9	p>0,05

Posthoc analiz ile İAB hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında OO kas yanıtlarının süre (p=0,002) değeri kontrol grubuna göre daha yüksek, alan (p=0,093) değerleri ise kontrol grubuna göre yüksek olma eğiliminde bulunmuştur.

**Tablo 10. İAB hastalar ile normal kontrollerin İİR değerlerinin karşılaştırılması**

	<b>İAB (n=8)</b>	<b>Kontrol (n=23)</b>	<b>p değeri **</b>
<b>OO</b>			
<b>Latans (ms)</b>	35,2 ± 8,9	36,5 ± 9,8	p>0,05
<b>Süre (ms)</b>	<b>99,5 ± 50,7</b>	<b>55,3 ± 16,0</b>	<b>0,002</b>
<b>Alan</b>	<b>3,7 ± 3,9</b>	<b>1,3 ± 1,2</b>	<b>0,093</b>
<b>Amplitüd (µV)</b>	415,4 ± 245,7	289,9 ± 176,1	p>0,05
<b>Olasılık (%)</b>	100,0	96,7 ± 11,4	p>0,05
<b>SCM</b>			
<b>Latans (ms)</b>	96,4 ± 38,4	72,7 ± 15,6	p>0,05
<b>Süre (ms)</b>	85,2 ± 51,9	91,7 ± 59,3	p>0,05
<b>Alan</b>	1,1 ± 0,9	0,9 ± 0,8	p>0,05
<b>Amplitüd (µV)</b>	311,2 ± 228,5	234,2 ± 193,8	p>0,05
<b>Olasılık (%)</b>	37,5 ± 39,5	19,0 ± 25,8	p>0,05
<b>BB</b>			
<b>Latans (ms)</b>	132,3 ± 41,6	94,8 ± 22,9	p>0,05
<b>Süre (ms)</b>	35,0 ± 5,0	42,0 ± 13,5	p>0,05
<b>Alan</b>		176,2 ± 93,6	p>0,05
<b>Amplitüd (µV)</b>	42,5 ± 10,6	50,0	p>0,05
<b>Olasılık (%)</b>	9,4 ± 11,0	5,4 ± 11,2	p>0,05
<b>Total İİR (%)</b>	47,9 ± 15,9	40,6 ± 17,9	p>0,05

ORe değerlendirildiğinde kronik migrende %55,6, epizodik migrende %30,8, kronik gerilim hastalarında %44,4, epizodik gerilim hastalarında %50,0, kronik günlük baş ağrısında %25,0 oranlarında ORe varlığı görülmüştür. Bu oranlar, kontrol grubu ile kıyaslandığında ORe reaksiyonu açısından anlamlı fark bulunmuştur.

**Tablo 11. Hasta grupları ile kontrol grubunun ORe değerlerinin karşılaştırılması**

	<b>E. Migren (n=13)</b>	<b>K. Migren (n=9)</b>	<b>E. Gerilim (n=2)</b>	<b>K. Gerilim (n=9)</b>	<b>K. Günlük (n=8)</b>	<b>Kontrol (n=23)</b>	<b>p değeri **</b>
<b>ORe (%)</b>							
<b>Var</b>	30,8	55,6	50,0	44,4	25,0	0,0	<b>0,002</b>
<b>Yok</b>	69,2	44,4	50,0	55,6	75,0	100,0	

## KLİNİK ÖZELLİKLERİN HASTA GRUPLARI ARASINDA DEĞERLENDİRİLMESİ

Gruplar arasında fotofobi, fonofobi, osmofobi, allodini açısından fark bulunmaktadır.

**Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarında fotofobi, fonofobi, osmofobi, allodini varlığının değerlendirilmesi**

	E. Migren (n=13)	K. Migren (n=9)	E. Gerilim (n=2)	K. Gerilim (n=9)	K. Günlük (n=8)	Kontrol (n=23)	p değeri **
<b>Fotofobi (%)</b>							<b>0,000</b>
<b>Var</b>	100,0	100,0	50,0	11,1	37,5	0,0	
<b>Yok</b>	0,0	0,0	50,0	88,9	62,5	100,0	

	E. Migren (n=13)	K. Migren (n=9)	E. Gerilim (n=2)	K. Gerilim (n=9)	K. Günlük (n=8)	Kontrol (n=23)	p değeri **
<b>Fonofobi (%)</b>							<b>0,000</b>
<b>Var</b>	92,3	100,0	0,0	22,2	87,5	0,0	
<b>Yok</b>	7,7	0,0	100,0	77,8	12,5	100,0	

	E. Migren (n=13)	K. Migren (n=9)	E. Gerilim (n=2)	K. Gerilim (n=9)	K. Günlük (n=8)	Kontrol (n=23)	p değeri **
<b>Osmofobi (%)</b>							<b>0,049</b>
<b>Var</b>	50,0	14,3	0,0	0,0	50,0	0,0	
<b>Yok</b>	50,0	85,7	100,0	100,0	50,0	100,0	

	E. Migren (n=13)	K. Migren (n=9)	E. Gerilim (n=2)	K. Gerilim (n=9)	K. Günlük (n=8)	Kontrol (n=23)	p değeri **
<b>Allodini (%)</b>							<b>0,804</b>
<b>Var</b>	41,7	50,0	50,0	33,3	62,5	0,0	
<b>Yok</b>	58,3	50,0	50,0	66,7	37,5	100,0	

Regresyon analizi yapıldığında cinsiyet, fotofobi, fonofobi, osmofobi, allodini olanlarda diğer gruplara göre ORe, süre ve alan açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 13. Fotofobi, fonofobi, osmofobi, allodini varlığı ile süre ve alan ve ORe değerlerindeki farklılığın ilişkisinin değerlendirilmesi**

	Cinsiyet	Fotofobi	Fonofobi	Osmofobi	Allodini
<b>Süre p değeri **</b>	0,700	0,855	0,999	0,428	0,669
<b>Alan p değeri **</b>	0,999	0,977	0,661	0,969	0,558
<b>ORe p değeri **</b>	0,999	0,930	0,999	0,860	0,723

Sonuç olarak; Epizodik migren, Kronik migren, Kronik gerilim ve İAB olan bireylerde ağrı sırasında İİR yanıtları kontrol grubuna göre daha canlı bulunmuştur.

Bu durumun OO kasından alınan yanıtlarda

\*Epizodik migrenli bireylerde süre uzaması(p 0,00), alan büyüklüğü(p 0,039)

\* Kronik migrenli bireylerde süre uzaması(p 0,002), alan büyüklüğü(p 0,011), amplitüdlere yüksek olma eğilimi(p0,053)

\*Kronik GTBA olan hastalarda sadece süre uzaması(p 0,002)

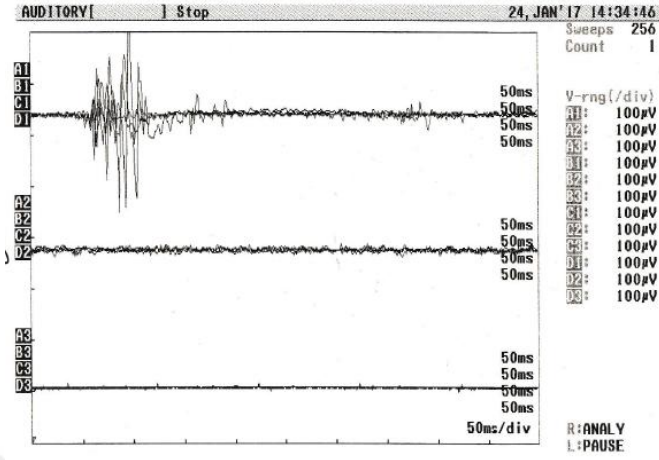
\*İAB olan hastalarda süre uzaması(p 0,002), alan değerleri büyük olma eğiliminde (p 0,093) olması ile ilişkili olduğu görüldü.

Ayrıca hasta grupları ile kontrol grubu ORe yanıtları açısından karşılaştırıldığında hasta gruplarının tümünde ORe değerlerinin daha yüksek olduğu bulundu(p 0,002)

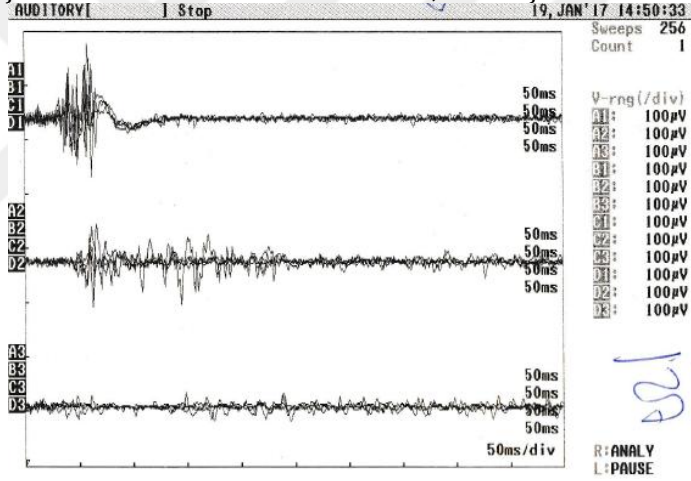
Migren hastalarının koku, ses, ışık rahatsızlığı veya allodini varlığı İİR süre alan ve ORe yüksekliği ile ilişkili bulunmadı.

Şekil 3 İİR trase örneklerimiz(Kanallar: 1-00, 2-SKM, 3-BB)

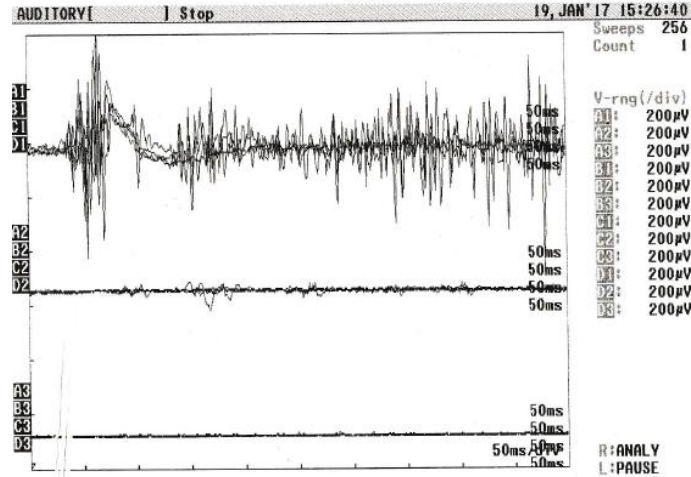
Şekil 3.1 İİR trase örneklerimiz; Normal İİR Cevabı



Şekil 3.2 İİR trase örneklerimiz; Artmış İİR Cevabı-1



Şekil 3.3 İİR trase örneklerimiz; Artmış İİR Cevabı-2



## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, başağrılı bireylerde ağrılı dönemde işitsel irkilme yanıtları değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların başağrısı tipi International Headache Society (IHS- beta versiyonu) ölçütlerine göre belirlendi. Çalışmamıza 41 başağrılı hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 23 sağlıklı birey (kontrol grubu) dahil edildi. Hasta grupları; Epizodik Migren (Grup 1), Kronik Migren (Grup 2), Epizodik Gerilim (grup 3), Kronik Gerilim (Grup 4), İAB (Grup 5) şeklinde 5 grup olarak belirlendi. Çalışmanın sonucunda; Epizodik migren, Kronik migren, Kronik gerilim tipi başağrısı ve İAB olan bireylerde ağrı sırasında İİR yanıtları kontrol grubuna göre artmış bulundu. Bu durumun bütün gruplarda İİR toplam görülme ve SKM kasından alınan yanıtlarda görülme olasılığının artması, OO kasından alınan yanıtlarda ise, Epizodik migrenli bireylerde süre uzaması(p 0,00), alan büyüklüğü(p 0,039), Kronik migrenli bireylerde süre uzaması(p 0,002), alan büyüklüğü(p 0,011), amplitüdlere yüksek olma eğilimi(p0,053), Kronik GTBA olan hastalarda süre uzaması(p 0,002), İAB olan hastalarda süre uzaması(p 0,002), alan değerlerinin büyük olma eğilimi (p 0,093) şeklinde olduğu görüldü. Hasta grupları ile kontrol grubu Orienting reaction (ORe) yanıtları açısından karşılaştırıldığında hasta gruplarının tümünde ORe görülme oranının daha yüksek olduğu bulundu(p 0,002). Migren hastalarında fotofobi, fonofobi, osmofobi veya allodini varlığı, İİR süre, alan ve ORe yüksekliği ile ilişkili bulunmadı. Yanıt süre ve genliklerinin istatistiksel karşılaştırılması sadece OO ve SKM kaslarından yapıldı. Çünkü insanda en sık yanıt bu kaslardan alınmaktadır ve birçok İİR çalışmasında bu kaslar kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda ayrıca kol kasları da incelenmiş olup bu kaslara ait yanıtlar diğer pek çok çalışmada olduğu şekilde bireylerin bir kısmında elde edilemedi. Bu nedenle bu kaslara ait veriler boyut hesaplamalarının dışında bırakıldı sadece irkilme sıklığı değerlendirildi.

Anormal spinal, beyin sapı ve kortikal duyarlılık ile karakterize olan primer başağrıların elektrofizyolojisi üzerine yapılan çalışmaların önemli bir bölümü uyandırılmış potansiyeller ve refleks yanıtlar kullanılarak sensitizasyon (düşük sayıdaki uyaranlara artan yanıt amplitüdüyle yansıyan) ve habituasyon (yüksek sayıda uyarıcıdan sonra yanıt amplitüdünde azalma ile yansıyan) fenomenleri üzerine yapılandırılmıştır. Habitüasyon, en temel öğrenme

mekanizmalarından biri olan fizyolojik bir süreç olarak bilinir.(89) Sensitizasyon ise, zararsız duyuşal uyarılara karşı genel bir artmış davranışsal tepki olarak görölmesinin yanında, zararlı etkilerin bir sonucu olarak merkezi sinir sisteminde duyuşal sinyalleme artışı olarak da değeriendirilir (90). Bu iki özelliği aşıağıda çalışmaya aldığımız başağrısı alt grupları açısından sırayla değeriendireceğiz.

Epizodik migren ile ilgili yayınların çoğu iki karakteristik değerişim olduğunu göstermiştir ; atak sırasında duyuşal uyarılara sensitizasyon varlığı, ataklar arasında yapılan kayıtlarda habitüasyon yokluğu. Ataklar arasında olan habitüasyon defisiti, atak başlangıcından birkaç gün önce maksimum seviyesine ulaşır, atak sırasında normalleşir ve sensitizasyon ortaya çıkar. Buna karşılık sensitizasyon ataklar arasında kaybolur. Fakat preiktal fazda ve kronik migren veya İAB'ye dönüşüm olduğunda zararlı ve zararsız uyarılara karşı sensitizasyon ve bozulmuş habitüasyon aynı anda görülebilir(91). Bizim çalışmamızda da total İİR görölme olasılığı ve SKM kasından alınan yanıtların görölme olasılığının yüksek olması, bir başka deyişle yanıtların habitüe olmaması literatürle uyumlu olarak hastalarımızın çoğunluğunun kronik başağrılı hastalar olmaları nedeniyle habitüasyonlarının bozulmuş olması şeklinde açıklanabilir (26 kronik baş ağrısı, 15 epizodik baş ağrısı). Migrende kortikal hipersensitivite kavramı ilk olarak Gerber ve arkadaşları tarafından etyolojik bir model olarak öne sürölmüş, bu hipotezlerini yüksek amplitüd ve habitüasyon yokluğunu gösterdikleri CNV (Contingent negative variation) çalışmaları üzerine temellendirmişlerdir(92). Onların bu sonuçları daha sonraları migrenlilerde SEP, VEP, kortikal uyandırılmış potansiyellerin değeriendirildiği çalışmalarda yanıt amplitüdülerinin yüksek olması ve habitüasyon defisiti gösterilerek başka gruplar tarafından da desteklenmiştir. Çalışmaların çoğunda interiktal dönemde gösterilen habitüasyon defisiti bazı çalışmalarda doğrulanamamış ve bu durum metodolojik farklılıklar, stimulus dizaynı, kayıt ayarları, çalışmanın yapıldığı zaman ve hasta seçimindeki farklılıklar ile açıklanmaya çalışılmıştır.(91)

İlaç aşırı kullanım başağrısı gelişen hastalarda sensitizasyon ve habitüasyon bozukluğu aynı anda görülebilir. (91) Bizim çalışmamızda gerilim veya migren zemininde olsun İAB olan hastalar ağrı sırasında yüksek sensitizasyon bulguları göstermişlerdir. Ayzenberg ve arkadaşları yaptıkları bir



çalışmada İAB olan hastalarda sefalik ve ekstrasefalik uyarımla PREP( pain-related evoked potentials) amplitüdlerinde belirgin yükseklik olduğunu ve ilaç aşırı kullanımı sona erdiğinde PREP amplitüdlerinde düzelme olduğunu gözlemişlerdir. [93].

GTBA'da bu konuda yapılmış çalışma sayısı azdır. VEP (Visual Evoked Potentials), ERP (Event-Related Potentials ) değerlendirilerek yapılan çalışmalarda epizodik ve kronik GTBA olan hastalarda, bazı hasta alt guruplarında habitüasyon defisiti oluşuna dair kanıtlar olsa da bu defisit istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (94-96) Fakat literatürde , sempatik cilt yanıtlarında habitüasyon yokluğu , trigeminoservikal refleks çalışmalarında kısa yanıt latansları gösterilerek bizim de çalışmamızda desteklediğimiz gibi migren ve GTBA arasındaki elektrofizyolojik benzerliğin vurgulandığı çalışmalar mevcuttur.(97-100) Özellikle cilt yanıtlarındaki değişiklik, İİR yanıtı sırasında cilt direnci değişikliklerinin olması nedeni ile bizim çalışmamızı destekleyebilir.

Değişken habitüasyon oluşumuna neden olan mekanizmalarda genetik yük önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Migrenli bireylerde interiktal habitüasyon defisitinin familyal karakterini gösteren elektrofizyolojik çalışmalar vardır. Siniatchkin ve arkadaşları migrenli ailelerde CNV değerlendirerek migrenli bireyler ve onların çocuklarında habitüasyon yokluğunu göstermiş, Duncko ve arkadaşları ise ailelerinde migren olan çocuklarda artmış işitsel göz kırpma refleksi bulmuşlardır. (101,102). Migren gelişimi için "risk altında" olarak tanımlanan asemptomatik olgular, yani sağlıklı ancak birinci derece akrabalarında migren olanların; nosiseptif göz kırpma refleksi ve uyandırılmış potansiyellerde migrenlilere benzer habitüasyon defisiti sergilemesi yazarlar tarafından presemptomatik migrenin nörofizyolojik belirteci olarak kabul edilebileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Migren atağı sırasında beyin sapı düzeyinde aktivite artışı fonksiyonel MR ve elektrofizyolojik çalışmalarla gösterilmiştir.(103-105) Migrende ağrı sırasında trigeminal nosiseptif yolların aktivasyonu ile ilgili bir çalışmada; migren atağı sırasında ağrı ile aynı taraflı uyarım sonucu oluşturulan göz kırpma refleksinde latans kısalmasını gösterilmiştir. (106) Bu bulgu çalışmacılar tarafından ağrı ile ipsilateral eksitabilite artışı olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Migrenli bireylerde ağrı yolaklarının hipersensitivitesini göstermek adına yapılan çalışmaların

bazılarında İİR değerlendirilmiştir. (102,107) Fakat başağrılarında ağrılı durumda İİR nin değerlendirildiği çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda Epizodik migren, kronik migren ve İAB'de ağrılı dönemde İİR süre, alan ve amplitüd değerlerinden herhangi birinin kontrol grubuna göre daha büyük olması İİR yanıtının artmış olduğu ve önceki literatürlerle uyumlu olarak beyin sapı düzeyinde reaktivite artışını yansıttığı lehine yorumlandı. İşitsel uyarana cevap olarak jeneralize kas kasılmasından daha geç dönemde gerçekleşen, daha kompleks bir yanıt olan ORe'nin hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek olması da bu yönde değerlendirildi. ORe'nin bedeni savunma ya da atağa hazırlayan motor hareketlerden oluşan bir manevralar dizisi olarak da tanımlandığı ve yapılan bazı çalışmalarda psikojen hareket bozuklukları ve epileptik olmayan psikojen nöbetlerde daha sık görüldüğü bildirilmesine karşın çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar emosyondan etkilenmesinin yanında genel bir artmış duyarlılık hali varlığına işaret edebilir.(108-110) Fakat çalışmamızın limitasyonlarından biri olarak hastalarımızın anksiyete düzeylerini belirlememiş olmamız nedeni ile bu konuda daha kesin bir yorum yapmamızın doğru olmayacağı kanısındayız. Çalışmamızda ses, parlak ışık gibi dış uyaranlara karşı aşırı duyarlılık bildiren ve bildirmeyen olgular arasında İİR artışı bakımından bir anlamlı fark bulunmamasına karşın yapılan bir çalışmada epizodik migrenli bireylerin sesten rahatsız olma eşikleri değerlendirilmiş ve iktal dönemde daha fazla olmak üzere, hem iktal hem de interiktal dönemde fonofobinin varlığı kantitatif olarak gösterilmiştir. (111) Ailelerinde migren olan çocuklarda işitsel göz kırpma refleks yanıtlarının şiddetli olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur.(102) Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde baş ağrılı kişilerin sese karşı olan eşiklerinin düşük olduğu, bunun da İİR'ni kolaylaştırdığı yorumu mümkün olabilir. Literatürde bizim çalışmamıza paralel olarak değerlendirilebilecek bir çalışma; trigeminal ağrıyı arttırdığı bilinen östrojen reseptörlerine bağlanabilen bir ksenoöstrojen olan BPA'ya maruz kalmanın migren ataklarını tetikleyeceği öngörüsü ile bisfenol A enjekte edilen sıçanlarda İİR artttığının gösterilmesidir.(112)

Migrende ağrının kaynağı tam olarak bilinmemekle beraber, öne sürülen görüşlerin en önemlilerinden biri büyük kranial damarlar ve meninkslerin

rolüdür; bu yapıların ağırlı kimyasal mekanik ve elektriksel uyarımı migrene benzer dağılımda ve karakterde ağrı gelişimine neden olmuştur. (113)

Baş ağrısı oluşumunda öne sürülen bir diğer görüş ağrı modülasyonu ile ilgili sistemlerin normal duyuşal trafikten kaynaklanan duyumları engellemede başarısız olmasıdır. (114). Ağrı modülasyon sistemleri ile ilişkili olarak ; trigeminal aktivasyon beyin sapında karşıt iki sürecin işlenmesine neden olmaktadır. İlki; meninks ve yüz derisinden duysal girdi alan medulla dorsal horndaki 2. nöronların sensitizasyonudur. (115) İkincisi ise trigeminal sinir deşarjlarının ağrı modülatör sistemleri aktive etmesidir. (116) Bu ağrı modülasyon sistemleri periakuaduktal gri madde ve rostroventral medulladan köken almaktadır. Amigdala ve anterior singulat korteks gibi ağrının hoşnutsuz ve stresli yönünü işleyen ve ağrıya dikkati atıran kortikal ve subkortikal yapılar periakuaduktal gri maddede bağlanırlar ve buradan serotonerjik rafe nükleusu ve noredrenerjik locus seruleusa projeksiyon yollarlar. Bu sayede trigeminoservikal komplekse inhibitör girdiler gelir. (113)

Allodini gelişiminin özellikle beyin sapının desendan ağrı modülatör sistemlerinin atipik fonksiyonu ile ilgili olduğu öne sürülmüş ve bu teoriyi destekleyecek şekilde allodinisi olan migrenli bireylerde nükleus küneiformisin ağrıya hipofonksiyonel cevabı, periakuaduktal gri madde ve nükleus küneiformis arasındaki atipik fonksiyonel bağlantılar gösterilmiştir.(117-119) Fakat ağrı tipinden bağımsız bir şekilde ağrı sırasında bir duysal modaliteye karşı sensitivitenin olması (örneğin fotofobi), diğer modalitelere karşı da artmış sensitivite ile ilişkili bulunmuştur(örn fonofobi, osmofobi, allodini).(120-121) Bu durum ortak bir hipersensitivite mekanizmasının varlığını düşündürmektedir ve bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

İİR'nin ağrı sırasında artması ile ilgili olarak ağrı modülatör sistemler en önemlisi de locus seruleus sorumlu tutulabilir. Locus coeruleus (LC) ağrı sırasında aktive olur ve bu aktivasyon algılanan ağrının inhibisyonuna yol açar. İİR yolundaki son nöron, noradrenerjik kontrolü olan bir motor nöron olduğu için, irkilme refleksi, LC aktivitesi tarafından modüle edilebilir (122-124). LC'nin deneysel lezyonunun, İİR amplitüdünde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. (125) LC'un, hem beyin sapındaki hem de omurilikteki  $\alpha 1$  adrenoseptörlerin

uyarılmasıyla çalışan motor nöronlara uyarıcı projeksiyonlar gönderdiği belgelenmiştir. (126)

Ağrının İİR üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında; Sıçanlarda ayak şokları ve insanlarda yüksek ısı gibi akut ağrılı uyarıların İİR amplitüdünü artırdığı bildirilmiştir. (127-129) Çocuklarda fonksiyonel karın ağrısı gibi kronik ağrı varlığının, İİR artışına neden olduğu gösterilmiştir. (130). Sensitizasyon fenomeni, ağrılı uyaran sonucunda LC aktivitesinin artması ile uyumludur ve bu, İİR yolundaki son adımda artmış motor nöron tepkisine yol açacaktır. Fakat sensitizasyona yol açan tek durum ağrı değildir. LC'nin amigdala ile bağlantılarından dolayı korku koşullanması ve anksiyete düzeyleri ile ilişkili olarak da artmış İİR alınabilir ve bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından biri hastalarımızda anksiyete düzeyini belirlememiş olmamızdır. (131,128) Son olarak, LC'nin ağrı ile aktivasyonu, İİR amplitüdünü, koklear çekirdeklere uyarıcı bir LC projeksiyonu yoluyla artırabilir. (132,133)

İnen modülatör sistemlerdeki disfonksiyona dair başka bir mekanizma olarak bozulmuş santral serotonerjik iletim gösterilebilir. Santral serotonerjik sistemin İİR ni modüle ettiği ve bozulmuş serotonerjik iletimin migrende gözlenen elektrofizyolojik anormalliklerin bazılarında sorumlu olduğu düşünülmektedir. (134-136)

Literatürde başağrısı ile ilgili yapılan elektrofizyolojik çalışmalara bakıldığında, çoğunda göz kırpma refleksinin değerlendirildiği görülmektedir. Göz kırpma refleksi beyin sapı lezyonlarını veya işlev bozukluklarını gösterebilir fakat özellikle trigeminal-yüz arkını değerlendirir. Avramidis ve arkadaşları migrenli bireylerde GKR'nın suprese olduğu fakat GTBA'da olmadığı gösterilmiştir. (137) Biz ise çalışmamızda sadece migrende değil sık görülen diğer başağrısı tiplerinde aktive olan beyin sapı yapılarını değerlendirerek trigeminoservikal kompleks dışındaki ağrı modülatör sistemleri vurgulamak istedik. İİR; bütün başağrısı ve sık görülen ağrı tiplerinde ağrı modülasyonu ile ilgili mekanizmaların disfonksiyonu için bir gösterge olarak kabul edilebilir. Çalışmamızda epizodik ve kronik migrenin yanında kronik gerilim tipi ve İAB olan hastalarda da İİR artmış bulunması bu durumla ilişkilendirilebilir.

İrkilme yanıtlarını araştıran psikofizyolojik çalışmalar değerlendirmede sıklıkla sadece OO yanıtını kullanır (138). OO'den sonra, SKM kasındaki aktivite

irkilme yanıtının en güvenilir ve en sık kullanılan ölçümüdür. (139) İrkilme davranışında OO yanıtlarının diğer kaslardan elde edilen yanıtlar ile karşılaştırıldığında farklı özelliklerinin olması OO nun irkilmeyi yeterli olarak yansıtmadığını, bu nedenle tüm vücut irkilme reaksiyonu değerlendirmesinin daha uygun olduğu görüşüne neden olmuştur (140). Çalışmamızda SKM hasta grupları ile kontrol gurupları karşılaştırıldığında OO görülme olasılığı normal saptanırken SKM kas yanıtlarının görülme olasılığının yüksek olması bu bilgiyle uyumludur

Primer başağrıları, değişken uzunluktaki remisyonlarla ayrılan paroksizmleri olan epizodik bozukluklardır ve beyinde gösterilebilen yapısal bir anormallik bulunmamaktadır. Atak yatkınlığını, tekrarlayıcı karakterini, baş ağrısı olan bireylerde dış uyaranlara verilen cevaplardaki değişkenliği daha iyi anlamak amacıyla yapılan nörofizyolojik incelemeler gelecekte , genetik ve terapötik çalışmalar için muhtemel bozukluğu modüle eden ve bunu kronikleştirebilen dinamik fonksiyonel değişikliklerin belirlenmesine yardımcı olabilir.



## 6. KAYNAKLAR

1. Davis, M., Gendelman, D. S., Tischler, M., & Gendelman, P. M. A primary acoustic startle circuit, lesion and stimulation studies. *Journal of Neuroscience* 1982;2:791—805.
2. John S. Yeomans, Liang Li, Brian W. Scott, Paul W. Frankland Tactile, acoustic and vestibular systems sum to elicit the startle reflex. *Neuroscience and Behavioral Reviews* 2002;26:1-11
3. Markus Kofler, Jorg Muller, Gregor K. Wenning, Laura Reggiani, Pia Hollosi, Sylvia Bo¨sch, Gerhard Ransmayr, Josep Valls-Sole´, Werner Poewe, The Auditory Startle Reaction in Parkinsonian Disorders. *Movement Disorders* 2001;16:62-71
4. Koch M. The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol.* 1999;59:107-28.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808
6. David W Dodick Migraine *The Lancet* 2018;391;1315-1330
7. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390(10100):1211–1259.
8. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41(7):646–657
9. Central Nervous System Underpinnings of Sensory Hypersensitivity in Migraine: Insights from Neuroimaging and Electrophysiological Studies Genevie`ve Demarquay, MD, PhD; Francis Mauguie`re, MD, PhD *Headache* 2016;56:1418-1438
10. Buse DC<sup>1</sup>, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, Lipton RB. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study *Headache.* 2012;52(10):1456-70.

11. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27:193-210
12. Nyholt DR, van den Maagdenberg AM. Genome-wide association studies in migraine: current state and route to follow. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 302–08.
13. Sutherland HG, Griffiths LR. Genetics of migraine: insights into the molecular basis of migraine disorders. *Headache* 2017; 57: 537–69.
14. Stam AH, Kothari PH, Shaikh A, et al. Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations. *Brain* 2016; 139: 2909–22.
15. Brennan KC, Bates EA, Shapiro RE, et al. Casein kinase I $\delta$  mutations in familial migraine and advanced sleep phase. *Sci Transl Med* 2013; 5: 183ra56
16. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2016; 48: 856–66.
17. Lance JW, Goadsby PJ. *Mechanism and Management of Headache*. 7 th Edition Philadelphia: Elsevier; 2005.
18. Silberstein S, Lipton R, Dalessio D *Wolff's Headache and Other Head Pain*. Oxford: Oxford University Press; 2008
19. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016; 139: 1987–93.
20. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* 2014; 137: 232–41
21. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 365–91.
22. Nosedà R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization and modulation of pain. *Pain* 2013; 154 (suppl 1): S44–53.

23. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci* 2015; 35: 6619–29.
24. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7: 371–76.
25. De Felice M, Ossipov MH, Wang R, et al. Triptan-induced enhancement of neuronal nitric oxide synthase in trigeminal ganglion dural afferents underlies increased responsiveness to potential migraine triggers. *Brain* 2010; 133: 2475–88
26. Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms. *J Neurosci* 2011; 31: 14204–17.
27. Boyer N, et al. General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression. *Pain*. 2014;155(7):1196-205
28. Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, Dodick DW. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol* 2015; 14: 81–91.
29. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013; 81: 1191–96.
30. : Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache: the most common, but also the most neglected headache disorder. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(3):305–309.
31. Olesen J. Clinical Characterization of tension headache. In: Olesen J, ed. *Basic Mechanisms of Headache*. Amsterdam: Elsevier Science; 1988:9.
32. Langemark M, et al. Clinical characterization of patients with chronic tension headache. *Headache*. 1988;28(9):590-596.
33. Kosaras B, Jakubowski M, Kainz V, Burstein R. Sensory innervation of the calvarial bones of the mouse. *J Comp Neurol* 2009; 515: 331–48.
34. Gary W. Jay, MD, FAAPM, FACFEI, Robert L. Barkin, Pharm.D, MBA, FCP Tension-type headache and medication overuse headache Disease-a-Month 63(2017):342-367



35. Schmidt-Wilcke T, et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology*. 2005; 65(9):1483-6.
36. Nappi G, Gacchinetti G, Legnante G., et al. Impairment of the central and peripheral opioid system in headache. Paper presented at the Fourth International Migraine Trust Symposium, London; 1982.
37. Fields HL. Sources of variability in the sensation of pain. *Pain*. 1988;33:195.
38. Sicuteri F. Natural opioids in migraine. In: Critchley M, Friedman AP, Gorini S, eds. New York: Raven Press; 1982:65. *Advances in Neurology*; 33.
39. Espen Saxhaug Kristoffersen and Christofer Lundqvist. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment *Ther Adv Drug Saf*. 2014; 5(2): 87-99
40. Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, Pierangeli G, Zanigni S, Nicodemo M, Cortelli P, Montagna P. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification *Headache*. 2009;49(3):412-8.
41. De Felice M, Ossipov MH, Wang R, et al. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. *Ann Neurol* 2010; 67: 325-37.
42. De Felice M, Ossipov MH, Wang R, et al. Triptan-induced enhancement of neuronal nitric oxide synthase in trigeminal ganglion dural afferents underlies increased responsiveness to potential migraine triggers. *Brain* 2010; 133: 2475-88.
43. Kopruszinski CM, Xie JY, Eyde NM, et al. Prevention of stress- or nitric oxide donor-induced medication overuse headache by a calcitonin gene-related peptide antibody in rodents. *Cephalalgia* 2017; 37: 560-70.
44. Green AL, Gu P, De Felice M, Dodick D, Ossipov MH, Porreca F. Increased susceptibility to cortical spreading depression in an animal model of medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2014; 34: 594-604.

45. Yeomans JS, Li L, Scott BW, Frankland PW. Tactile, acoustic and vestibular systems sum to elicit the startle reflex. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002;26(1):1-11
46. Cook EW 3rd<sup>1</sup>, Hawk LW Jr, Davis TL, Stevenson VE Affective individual differences and startle reflex modulation 1991;100(1):5-13.
47. Jansen AS<sup>1</sup>, Nguyen XV, Karpitskiy V, Mettenleiter TC, Loewy AD. Science. Central command neurons of the sympathetic nervous system: basis of the fight-or-flight response. 1995; 27;270(5236):644-6
48. Koch M. The neurobiology of startle *Progress in Neurobiology* 1999;59(2): 107-128
49. Michael Davis, David S. Gendelman, Marc D. Tischler and Phillip M. Gendelman A Primary Acoustic Startle Circuit: Lesion and Stimulation Studies *The Journal of Neuroscience* 1982; 2(6):791-805
50. Markus Koflera, Jörg Müller<sup>b</sup> and Josep Valls-Soléc Auditory startle responses as a probe of brainstem function in healthy subjects and patients with movement disorders . *Brainstem Function and Dysfunction* 1996; 58:232-248
51. Davis, M., Gendelman, D. S., Tischler, M., & Gendelman, P. M. A primary acoustic startle circuit, lesion and stimulation studies. *Journal of Neuroscience* 1982;2:791—805.
52. Pellegrini, J. J., Horn, A. K. E., & Evinger, C. The trigeminally evoked blink reflex: Neuronal circuits. *Experimental Brain Research* 1995;107:166-180.
53. Lingenhohl K, Friauf E. Giant neurons in the rat reticular formation: a sensorimotor interface in the elementary acoustic startle circuit? *J Neurosci* 1994;14:1176–1194.
54. Yeomans JS, Frankland PW. The acoustic startle reflex: neurons and connections. *Brain Res Rev* 1996;21:301–314.
55. D. E. Wilkins M. Hallett M. M. Wess Audiogenic startle reflex of man and its relationship to startle syndromes: A Review *Brain* 1986; 109(3,1): 561–573

56. Brown P, Rothwell JC, Thompson PD, Britton TC, Day BL, Marsden CD. New observations on the normal auditory startle reflex in man. *Brain* 1991;114:1891–1902.
57. Hori A, Yasuhara A, Naito H, Yasuhara M. Blink reflex elicited by auditory stimulation in the rabbit. *J Neurol Sci* 1986;76:49–59.
58. Holstege G, Tan J, van Ham JJ, Graveland GA. Anatomical observations on the afferent projections to the retractor bulbi motoneuronal cell group and other pathways possibly related to the blink reflex in the cat. *Brain Res.* 1986; 28;374:321-34.
59. Brown P, Rothwell JC, Thompson PD, Britton TC, Day BL, Marsden CD. New observations on the normal auditory startle reflex in man. *Brain* 1991;114:1891-1902.
60. Gogan P. The startle and orienting reactions in man. A study of their characteristics and habituation. *Brain Res.* 1970;18:117-35.
61. Turpin G. Effects of stimulus intensity on autonomic responding: the problem of differentiating orienting and defense reflexes. *Psychophysiology.* 1986;23:1-14.
62. Gautier CH, Cook EW. Relationship between startle and cardiovascular reactivity *Psychophysiology* 1997;34:87–96.
63. Dimberg U. Facial electromyographic reactions and autonomic activity to auditory stimuli. *Biol Psychol* 1990;31:137–147.
64. Holand S, Girard A, Laude D, Meyer-Bisch C, Elghozi JL. Effects of an auditory startle stimulus on blood pressure and heart rate in humans. *J Hypertens* 1999;17:1893–1897.
65. Bradley, Margaret M.,Lang, Peter J.,Cuthbert, Bruce N. Emotion, novelty, and the startle reflex: Habituation in humans *Behavioral Neuroscience.* 1993; 107(6): 970-980
66. Lang, Peter J.,Bradley, Margaret M.,Cuthbert, Bruce N. Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychological Review,* 1990;97(3): , 377-395
67. Kofler M, Muller J, Reggiani L, Valls-Sole J. Influence of gender on auditory startle responses. *Brain Res* 2001;921:206–210.

68. Kofler M, Muller J, Reggiani L, Valls-Sole J. Influence of age on auditory startle responses in humans. *Neurosci Lett* 2001;307:65–68.
69. Kofler M, Müller J, Rinnerthaler-Weichbold M, Valls-Solé J. Laterality of auditory startle responses in humans. *Clin Neurophysiol* 2008;119:309–314.
70. Davis M. Neural systems involved in fear potentiated startle. *Ann NY Acad Sci* 1989;563:165-83.
71. Lang PJ Bradley MM , Cuthbert BN. Emotion, motivation, and anxiety:brain mechanismsand psychophysiology. *Biol Psychiatry* 1998;44:1248-63
72. Koch M, Ebert U. Enhancement of the acoustic startle response by stimulation of an excitatory pathway from the central amygdala/basal nucleus of Meynert to the pontine reticular formation. *Exp Brain Res.* 1993;93:231-41.
73. Blumenthal TD, Cuthbert BN, Filion DL, Hackley S, Lipp OV, van Boxtel A. Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology.* 2005;42:1-15.
74. Timmann D, Musso C, Kolb FP, Rijntjes M, Jüptner M, Müller SP, Diener HC, Weiller C. Involvement of the human cerebellum during habituation of the acoustic startle response: a PET study. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:771–773.
75. Sudhansu Chokroverty, Richard P. Allen, Arthur S. Walters, Pasquale Montagna *Sleep and movement Disorders second edition* 2013;238-240
76. Koch, M., Lingenhoehl, K. and Pilz, P. K. D. Loss of the acoustic startle response following lesions of the caudal pontine reticular formation: possible role of giant neurons. *Neuroscience* 1992;49:617-625.
77. Wu, M.-F., Suzuki, S. S. and Siegel, J. M. Anatomical distribution and response patterns of reticular neurons active in relation to acoustic startle. *Brain Res.* 1988;457:399-406.
78. Koch M, Ebert U. Enhancement of the acoustic startle response by stimulation of an excitatory pathway from the central amygdala/basal

- nucleus of Meynert to the pontine reticular formation. *Exp Brain Res.* 1993;93:231-41.
79. Koch M, Schnitzler HU. The acoustic startle response in rats—circuits mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behav Brain Res.* 1997;89:35-49.
  80. Borowski, T. B. and Kokkinidis, L. Contribution of ventral tegmental area dopamine neurons to expression of conditioned fear: effects of electrical stimulation, excitotoxin lesions, and quinpirole infusion on potentiated startle in rats. *Behav. Neurosci.* 1996;110:1349-1364.
  81. Lee, Y., Lopez, D. E., Meloni, E. G. and Davis, M. A primary acoustic startle pathway: obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis. *J. Neurosci.* 1996;16:3775-3789.
  82. Meloni, E. G. and Davis, M. The dorsal cochlear nucleus contributes to a high intensity component of the acoustic startle reflex in rats. *Hear. Res.* 1998;119:69-80.
  83. Markus Kofler, Jorg Muller, Gregor K. Wenning, Laura Reggiani, Pia Hollosi, Sylvia Bosch, Gerhard Ransmayr, Josep Valls-Sole', and Werner Poewe, The Auditory Startle Reaction in Parkinsonian Disorders *Movement Disorders* 2001;16(1): 62-71
  84. D. E. Wilkins M. Hallett M. M. Wess Audiogenic startle reflex of man and its relationship to startle syndromes: A Review *Brain* 1986 June; 109(3,1): 561-573
  85. Brown, P., et al., The hyperekplexias and their relationship to the normal startle reflex. *Brain*, 1991. 114 ( Pt 4): p. 1903-28.
  86. Kofler, M., et al., The auditory startle reaction in parkinsonian disorders. *Mov Disord*, 2001. 16(1): p. 62-71.
  87. Kofler, M., G.K. Wenning, and W. Poewe, Cortical and brain stem hyperexcitability in striatonigral degeneration. *Mov Disord*, 1998. 13(3): p. 602-7.
  88. Valldeoriola, F., et al., Effects of a startling acoustic stimulus on reaction time in different parkinsonian syndromes. *Neurology*, 1998. 51(5): p. 1315-20.

89. Carew T, Castellucci VF, Kandel ER. Sensitization in aplysia: Restoration of transmission in synapses inactivated by long-term habituation. *Science*. 1979;205:417-419.
90. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-15.
91. Gianluca Coppola<sup>1</sup>, Cherubino Di Lorenzo, Jean Schoenen and Francesco Pierelli<sup>4</sup> Habituation and sensitization in primary headaches *The Journal of Headache and Pain* 2013; 14:65.
92. Kropp P, Gerber WD. Contingent negative variation--findings and perspectives in migraine. *Cephalalgia*. 1993;13(1):33-6
93. Ayzenberg I, Obermann M, Nyhuis P, Gastpar M, Limmroth V, Diener HC, et al. (2006) Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia* 26:1106–1114
94. Siniatchkin M, Kropp P, Neumann M, Gerber W, Stephani U. Intensity dependence of auditory provoked potentials in migraine families. *Pain*. 2000;85:247-254.
95. Siniatchkin M, Kirsch E, Kropp P, Stephani U, Gerber WD. Slow cortical potentials in migraine families. *Cephalalgia*. 2000;20:881-892.
96. Demirci S, Savas S (2002) The auditory event related potentials in episodic and chronic pain sufferers. *Eur J Pain* 6:239–244
97. Nardone R, Tezzon F (2003) Short latency trigemino-sternocleidomastoid response in patients with migraine. *J Neurol* 250:725–732
98. Nardone R, Tezzon F (2003) The trigemino-cervical reflex in tension-type headache. *Eur J Neurol* 10:307–312
99. Milanov I, Bogdanova D (2003) Trigemino-cervical reflex in patients with headache. *Cephalalgia* 23:35–38

100. Ozkul Y, Ay H. Habituation of sympathetic skin response in migraine and tension type headache. *Auton Neurosci.* 2007; 31;134(1-2):81-4.
101. M Siniatchkin E Kirsch P Kropp U Stephani W-D Gerber Slow cortical potentials in migraine families *Cephalalgia* 2000;20(10):881-892.
102. Roman Duncko, Lihong Cui, Jeffrey Hille, Christian Grillon, and Kathleen R. Merikangas Startle reactivity in children at risk for migraine *Clin Neurophysiol.* 2008; 119(12): 2733–2737.
103. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001;357:1016-18.
104. Weiller C, May A, Limmroth V, et al.: Brainstem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658.
105. Demarquay, G., & Mauguière, F. Central Nervous System Underpinnings of Sensory Hypersensitivity in Migraine: Insights from Neuroimaging and Electrophysiological Studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2015; 56(9), 1418–1438
106. Kaube H, Katsarava Z, Przywara S, Drepper J, Ellrich J, Diener HC .Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology.* 2002; 58(8):1234-8
107. Kröner-Herwig B, Ruhmland M, Zintel W, Siniatchkin M. Are migraineurs hypersensitive? A test of the stimulus processing disorder hypothesis. *Eur J Pain.* 2005;9(6):661-71.
108. Yalçın M, Telliöğlü E, Gündüz A, Özmen M, Yeni N, Özkara Ç, Kiziltan ME. Orienting reaction may help recognition of patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Neurophysiol Clin.* 2017;47(3):231-237
109. Cook E, Turpin G. Differentiating orienting, startle and defense responses: the role of affect and its implications for psychopathology. In: Lang PJ, Simons RF, Balaban M, editors. *Attention and orienting: sensory and motivational processes.* Psychology Press; 1997. p. 137—66.

110. Thompson PD, Colebatch JG, Brown P, Rothwell JC, Day BL, Obeso JA, et al. Voluntary stimulus-sensitive jerks and jumps mimicking myoclonus or pathological startle syndromes. *Mov Disord* 1992;7:257—62.
111. A. Ashkenazi, A. Mushtaq, I. Yang, and ML. Oshinsky Ictal and interictal phonophobia in migraine—a quantitative controlled study *Cephalalgia*. 2009; 29(10): 1042–1048.
112. Lydia M. M. Vermeer, Eugene Gregory, Michelle K. Winter, Kenneth E. McCarron, and Nancy E. J. Berman Exposure to Bisphenol A Exacerbates Migraine-Like Behaviors in a Multibehavior Model of Rat Migraine *Toxicol Sci*. 2014; 137(2): 416–427.
113. David Borsook Arne May, Peter J. Goadsby, Richard Hargreaves *The Migraine Brain: Imaging Structure and Function* 1st Edition
114. Lambert GA. The lack of peripheral pathology in migraine headache. *Headache*. 2010;50(5):895-908
115. Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol*. 1998;79(2):964-82
116. Bajic D<sup>1</sup>, Proudfit HK. Projections of neurons in the periaqueductal gray to pontine and medullary catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception. *J Comp Neurol*. 1999;405(3):359-79
117. Moulton EA, Burstein R, Tully S, et al. Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PLoS One*. 2008;3(11):e3799
118. Mainero C, Zhang W-T, Kumar A, et al. Mapping the spinal and supraspinal pathways of dynamic mechanical allodynia in the human trigeminal system using cardiac-gated fMRI. *Neuroimage* 2007; 35:1201–1210.
119. Schwedt TJ, Larson-Prior L, Coalson RS, et al. Allodynia and descending pain modulation in migraine: a resting state functional connectivity analysis. *Headache* 2012; 52:66.



120. Todd J. Schwedt, .Multisensory Integration in Migraine MD, MSCI  
Curr Opin Neurol. 2013; 26(3): 248–253
121. De Carlo D<sup>1</sup>, Dal Zotto L, Perissinotto E, Gallo L, Gatta M, Balottin U, Mazzotta G, Moscato D, Raieli V, Rossi LN, Sangermani R, Soriani S, Termine C, Tozzi E, Vecchio A, Zanchin G, Battistella PA Osmophobia in migraine classification: a multicentre study in juvenile patients. Cephalalgia. 2010;30(12):1486-94
122. Funk GD, Parkis MA, Selvaratnam SR, Robinson DM, Miles GB, Peebles KC Synaptic control of motoneuron excitability in rodents: from months to milliseconds. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2000; 27(1-2):120-5.
123. Heckman CJ, Mottram C, Quinlan K, Theiss R, Schuster J Motoneuron excitability: the importance of neuromodulatory inputs. Clin Neurophysiol. 2009; 120(12):2040-2054.
124. Noga BR, Johnson DM, Riesgo MI, Pinzon A J Locomotor-activated neurons of the cat. II. Noradrenergic innervation and colocalization with NE $\alpha$  1a or NE $\alpha$  2b receptors in the thoraco-lumbar spinal cord. Neurophysiol. 2011; 105(4):1835-49
125. Elemer Szabadi Modulation of physiological reflexes by pain: role of the locus coeruleus Front Integr Neurosci. 2012; 6: 94.
126. Samuels ER, Szabadi E Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: principles of functional organisation. Curr Neuropharmacol. 2008; 6(3):235-53.
127. Fendt M, Koch M, Schnitzler HU Lesions of the central gray block the sensitization of the acoustic startle response in rats. Brain Res. 1999; 661(1-2):163-73.
128. Krase W, Koch M, Schnitzler HU Substance P is involved in the sensitization of the acoustic startle response by footshocks in rats. Behav Brain Res. 1994 29; 63(1):81-8.
129. Crombez G, Baeyens F, Vansteenwegen D, Eelen P Startle intensification during painful heat. Eur J Pain. 1997; 1(2):87-94.

130. Bakker MJ, Boer F, Benninga MA, Koelman JH, Tijssen MA Increased auditory startle reflex in children with functional abdominal pain. *J Pediatr.* 2010; 156(2):285-91.e1.
131. Fendt M, Koch M, Schnitzler HU Amygdaloid noradrenaline is involved in the sensitization of the acoustic startle response in rats *Pharmacol Biochem Behav.* 1994; 48(2):307-14.
132. Ebert U Noradrenalin enhances the activity of cochlear nucleus neurons in the rat. *Eur J Neurosci.* 1996; 8(6):1306-14.
133. Gómez-Nieto R, Horta-Junior JA, Castellano O, Herrero-Turrión MJ, Rubio ME, López DE Neurochemistry of the afferents to the rat cochlear root nucleus: possible synaptic modulation of the acoustic startle. *Neuroscience.* 2008; 154(1):51-64.
134. Liechti ME, Geyer MA, Hell D, Vollenweider FX Effects of MDMA (ecstasy) on prepulse inhibition and habituation of startle in humans after pretreatment with citalopram, haloperidol, or ketanserin. *Neuropsychopharmacology.* 2001;24(3):240-52.
135. Quednow BB, Kühn KU, Stelzenmuelle R, Hoenig K, Maier W, Wagner M. Effects of serotonergic and noradrenergic antidepressants on auditory startle response in patients with major depression. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;175(4):399-406.
136. Wang W, Timsit-Berthier M, Schoenen J Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology.* 1996;46(5):1404-9.
137. Avramidis T, Bougea A, Hadjigeorgiou G, Thomaidis T, Papadimitriou A. Blink reflex habituation in migraine and chronic tension-type headache. *Neurol Sci.* 2017;38(6):993-998
138. Mirte J. Bakker, Marina A.J. Tijssen, Johan N. van der Meer, Johannes H.T.M. Koelman, Frits Boer Increased whole-body auditory startle reflex and autonomic reactivity in children with anxiety disorders *J Psychiatry Neurosci.* 2009; 34(4): 314–322

139. Davis M, Gendelman DS, Tischler MD, Gendelman PM A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *J Neurosci.* 1982;2(6):791-805.
140. Brown P<sup>1</sup>, Rothwell JC, Thompson PD, Britton TC, Day BL, Marsden CD. New observations on the normal auditory startle reflex in man. *Brain* 1991;114 ( Pt 4):1891-902



## 7. EKLER

### 7.1 Çalışmada kullanılan hasta izlem formu

<b>Adı Soyadı</b>	
<b>Yaşı</b>	
<b>Muayene tarihi</b>	
<b>Eğitim durumu</b>	
<b>Mesleği</b>	
<b>Adres</b>	
<b>Telefon numarası</b>	

<b>Baş ağrısının</b>	
Başlangıç tarihi	
Sıklığı	
Süresi	
Şiddeti	
Lokalizasyonu	
Karakteri	
Gün içi seyri	
Aura varlığı	

<b>Baş ağrısını başlatan ve artıran nedenler</b>	
Stres	
Fiziksel aktivite	
Mens dönemi	
Hava şartları	
Alkol	
Açlık	

Pozisyon değişikliği	
----------------------	--

<b>Baş ağrısına eşlikçi özellikler</b>	
Bulantı	
Kusma	
Fotofobi	
Fonofobi	
Dizziness	
Vertigo	
Osmofobi	
Allodini	

<b>Baş ağrısına eşlik eden otonom belirtiler</b>	
Gözde yaşarma	
Gözde kızarma	
Pitoz	
Rinore	
Yüzde kızarma	
Terleme	
Pupil değişikliği	

## 7.2 Başağrısı ICHD-III Sınıflaması

- A. Primer Başağrıları
  - 1. Migren
  - 2. Gerilim Tipi Başağrısı
  - 3. Trigeminal otonomik başağrıları
  - 4. Diğer primer baş ağrısı sendromları
- B. Sekonder Başağrılarıbağlı başağrısı
  - 5. Baş ve/veya boyun travmasına bağlı başağrısı
  - 6. Kraniyal veya servikal damarsal bozukluklara
  - 7. Damarsal olmayan intrakraniyal bozukluklara bağlı başağrıları
  - 8. Madde kullanımı veya kesilmesine bağlı başağrısı
    - 8.1. Madde kullanımına veya maddeye maruz kalmaya bağlı baş ağrısı
    - 8.2. İAB
    - 8.3. Maddenin bırakılması bağlı başağrısı
  - 9. Enfeksiyona bağlı başağrısı
  - 10. Homeostaz bozukluğuna bağlı başağrısı
  - 11. Kraniyum, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, ağız ya da diğer yüz ve kraniyal yapıların bozukluklarına bağlı başağrısı ya da yüz ağrısı
  - 12. Psikiyatrik bozukluklara bağlı başağrısı
- C. Ağrılı kraniyal nöropatiler, diğer yüz ağrıları ve diğer başağrıları
  - 13. Ağrılı kraniyal nöropatiler, diğer yüz ağrıları
  - 14. Diğer başağrısı bozuklukları (sınıflandırılmayan)