



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

GENÇ KADINLARDA ERKEN MENARŞ YAŞININ BAŞ AĞRISI
PREVALANSIYLA İLİŞKİSİ

Dr. Damla ÖZYURTLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2015



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

GENÇ KADINLARDA ERKEN MENARŞ YAŞININ BAŞ AĞRISI
PREVALANSIYLA İLİŞKİSİ

Dr. Damla ÖZYURLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Necdet KARLI

BURSA – 2015

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	2
Migren.....	2
Migren Epidemiyolojisi.....	2
Migren Atağı.....	2
Migren Sınıflaması.....	4
Migren Patofizyolojisi.....	7
Hormonlar ve Migren.....	11
Tetikleyiciler.....	13
Gerilim Tipi Baş Ağrısı.....	14
Gerilim Tipi Baş Ağrısı Sınıflaması.....	15
Gerilim Tipi Baş ağrısı Patofizyolojisi.....	17
Gereç ve Yöntem.....	19
Çalışma Grubu.....	19
Yöntem.....	19
İstatistiksel Analiz.....	20
Bulgular.....	21
Tartışma.....	31
Kaynaklar.....	36
Ekler.....	41
EK-1: Sosyodemografik veri formu.....	41
EK-2: Baş ağrısı klinik özellikleri veri formu.....	42
Teşekkür.....	45
Özgeçmiş.....	46

ÖZET

Kadınlarda migren şiddetinin, sıklığının, kronikleşmesinin ve prevalansının hormonal olaylarla ilişkili olduğu öne sürülmektedir.

Bu çalışmada; genç kadınlarda menarş yaşının baş ağrısı prevalansı ve baş ağrısı başlangıç yaşıyla ilişkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma 427 kadın öğrencinin gönüllü katılımıyla gerçekleştirilmiş olup, tüm katılımcılardan sosyodemografik özelliklerini, hormonal durumlarını ve baş ağrılarını sorgulayan anket çalışmasını cevaplamaları istendi. Baş ağrısı atağı tanımlayan 311 katılımcıya (%73) baş ağrısı klinik özelliklerini sorgulayan 2. bir anket çalışması uygulandı.

Baş ağrısı karakteristik özelliklerini sorgulayan 2. anket çalışmasına katılan gönüllülerin 118'inde migren baş ağrısı, 193'ünde gerilim tipinde baş ağrısı mevcuttu. Menarş yaşı arttıkça, baş ağrısı başlangıç yaşının arttığı görüldü ($p<0,001$, $r=0,209$). Çalışmamızda baş ağrısı varlığı ve menarş yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi ($p>0,05$). Ancak baş ağrısı olan katılımcılar alt gruplara ayrılıp değerlendirildiğinde; kronik migreni olanlarda ortalama menarş yaşının (ort. 12 yaş), tüm katılımcıların menarş yaş ortalamasına (ort. 13 yaş) göre daha düşük bulunduğu görüldü ($p=0,022$). Oral kontraseptif (OK) kullanımı ve baş ağrısı sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,048$). OK kullanan grupta baş ağrısı sıklığı daha az görüldü. Beden kitle indeksi (BKİ) arttıkça baş ağrısı şiddetinin arttığı ($p=0,002$), yine BKİ arttıkça menarş yaşının küçüldüğü görüldü ($p=0,002$, $r=-0,153$). Çalışmamızda baş ağrısı olan grupta menoraji görülürken, baş ağrısı olmayan grupta menoraji görülmedi ($p<0,001$).

Bu bulgular baş ağrısı ve menarş yaşı arasında ilişki olabileceğini göstermektedir. Erken menarş yaşı kronik migren riskini arttırmaktadır ve menarş yaşıyla baş ağrısı başlangıç yaşı arasında pozitif bir ilişki vardır.

Anahtar Kelimeler: Baş ağrısı, menarş yaşı, ovaryan hormonlar, migren.

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN EARLY MENARCHE AGE AND HEADACHE PREVALANCE IN YOUNG WOMEN

Hormonal events in women is suggested to be associated with migraine onset, severity, frequency, chronicity and prevalence.

The aim of the study was to investigate the relationship between menarche age, headache prevalence and onset of primary headaches.

427 female students invited to respond questionnaires to participate the research study. All of them answered a questionnaire about their headache, sociodemographic features and hormonal status. 311 of them who complained about headache, responded a second questionnaire.

Of those who took the second questionnaire, 118 diagnosed as migraine and 193 tension type headache. We found that elder menarche onset was associated with elder headache age onset ($p < 0,001$, $r = 0,209$). There was no relationship between headache prevalence and menarche age in both headache groups ($p > 0,05$). However, chronic migraine (CM) prevalence and menarche age is significantly related ($p = 0,022$). The average age at menarche was found younger in CM (12 years) as compared to other subgroups (13 years). There is also a relation between oral contraceptive intake and headache frequency and less headache complaints ($p = 0,048$). Participants with higher body mass index were younger at menarche ($p = 0,002$, $r = -0,153$) and experienced increased headache severity ($p = 0,002$). All participants with headache were also had menorrhagia and there was no menorrhagia in non-headache group ($p < 0,001$).

These findings suggest a possible relationship between headache and menarche age. Early menarche age increases the risk of chronic migraine, and there is a significant relationship between menarche age and headache onset.

Keywords: Headache, age at menarche, ovarian hormones, migraine.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ovaryan hormonların (östrojen, progesteron) kadın merkezi sinir sistemi (SSS) üzerinde önemli etkileri mevcuttur. Bu hormonlar çeşitli nörolojik hastalıkların patogeneğinde rol alan birçok nörotransmitteri modüle ederler (1). Özellikle migren tipi baş ağrısının ovaryan hormonlardan güçlü bir şekilde etkilendiği görülmektedir. Puberteye kadar kızlarda ve erkeklerde migren insidansı birbirine yakın seyretmektedir (2). Ancak puberteyle beraber migren kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazla görülmektedir ve kadının yaşamı boyunca ovaryan hormon değişikliklerinden etkilenmektedir. Migren sıklıkla menarşla başlamakta, hamileliğin 2. ve 3. trimesterında artmakta ve sıklıkla menopozla gerilemektedir (1). Kararlı östrojen seviyeleri muhtemelen baş ağrısı için koruyucu rol oynamaktadır; aurasız migren ve menstruasyonla ilişkili migren atakları ani östrojen çekilmesi nedeniyle gerçekleşiyor olabilir (3).

Menarş yaşının kardiyovasküler hastalıklar, beden kitle indeksi (BKİ) gibi yaşam tarzı ilişkili faktörler, meme kanseri ve endometriozis gibi kadın hastalıklarıyla ve puberte sırasında meydana gelen bazı fiziksel semptomlarla ilişkisi gösterilmiştir (4-7). Ancak baş ağrısıyla menarş yaşı ilişkisinin varlığı netlik kazanmamıştır. Ovaryan hormonların migren üzerindeki etkisi göz önüne alındığında böyle bir ilişki olası görünmektedir.

Baş ağrısı ve menarş yaşıyla ilgili daha öncesinde ülkemizde yürütülmüş bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada; menarş yaşının baş ağrısı prevalansı ve baş ağrısı başlangıç yaşıyla ilişkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren

Migren, orta ya da şiddetli derecede, sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı baş ağrısı atakları ile seyreden, nörolojik, otonomik, gastrointestinal semptomların çeşitli kombinasyonlarının bir arada görülebildiği sık rastlanılan ve ciddi kısıtlılığa yol açan bir baş ağrısı hastalığıdır. Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre dünyada ağır özürüllüğe yol açan 20 hastalık arasında yer almaktadır (8).

Migrende tanı baş ağrısı karakteri ve eşlik eden belirtiler sorgulanarak konulur. Fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme tetkikleri normaldir.

Menstrual migren (MM) ise, menstruasyonun 2 gün öncesi ile kanamanın 3. günü arasında gözlenen, özel olarak kategorize edilen ve aurasız migren atak ölçütlerini tam olarak karşılayan bir migren alt grubudur (9). Üç menstrual döngünün en az ikisinde, sözü edilen zaman dilimi içinde aurasız migren ataklarının olması tanı için yeterlidir (10).

2.1.1. Migren Epidemiyolojisi

Migren ve gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) genel popülasyonun %80' ini etkileyen en yaygın primer baş ağrısı nedenlerindedir. Dünya çapında yapılan yaş ve cinsiyete bağlı toplum tabanlı çalışmalarda yaşam boyu migren prevalansı %12-18; bir yıllık prevalansı %10-12 olarak saptanmıştır (11).

Türkiye' de ülke genelinde yapılan toplum tabanlı çalışmada bir yıllık migren prevalansı %16,4, GTBA prevalansı %5,1 olarak saptanmıştır (12).

2.1.2. Migren Atağı

Klasik bir migren atağı başlıca 4 evrede gerçekleşir:

- a) Premonitör evre
- b) Aura evresi

- c) Baş ağrısı evresi
- d) Postdrom evre

Premonitör evre: Hastaların %20-60'ı baş ağrısından önceki saatler ve günler içerisinde genellikle duygu durumlarında ya da davranışlarında ani ortaya çıkan ve psikolojik, nörolojik, bünyesel ya da otonomik özellikler gösterebilen tipik değişikliklerden yakınılar (13). Bu dönemde olan değişiklikler beyin sapı çekirdekleri ve limbik sistemle ilişkilidir. Bu belirtilerden hipotalamusun sorumlu olduğu düşünülür. En sık gözlenen belirtiler yorgunluk-bitkinlik hissi (%72), konsantrasyon güçlüğü (%51) ve ense sertliğidir (%50) (14).

Aura evresi: Aura, migrenlilerin %20'sinde gözlenen, baş ağrısı öncesinde görülen geçici nörolojik defisittir. En sık olarak görsel aura görülmekle birlikte, duyuşal veya motor fenomenler şeklinde olabilir ve bazen lisan ve beyin sapı işlevlerini de etkileyebilir (15). Aura evresi 4 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer ve aura evresini takiben en çok 1 saat içinde ağrı başlar (16). Az sayıda hastada aura evresi 1 saatten fazla sürebilir. Aura evresini bazen baş ağrısı izlemeyebilir.

Baş ağrısı evresi: Migrenin tipik baş ağrısı tek taraflı zonklayıcı, şakak ve göze yayılım gösteren, fiziksel aktiviteyle artan, orta-ağır şiddette bir ağrıdır. Ağrı sırasında çoğunlukla ışığa duyarlılık (fotofobi) ve sese duyarlılık (fonofobi) vardır. Baş ağrısı atağında hasta loş ve sessiz bir ortam arayışındadır. Sıklıkla kokuya artmış duyarlılık bulunur. Genellikle ağrı başladıktan bir süre sonra bulantı hissi olur ve bazen kusma da gerçekleşir. Ağrı çoğunlukla 4 saatten uzun sürer ve ilaç kullanılsa dahi genellikle 72 saat içinde sonlanır. Ağrı başlangıçtan itibaren iki yanlı (hastaların %40'ında) veya tek taraflı başladıktan sonra bilateral olabilir (17).

Postdrom evre: Ağrının geçmesinden sonraki evredir. Ağrı geçtikten sonra çoğu zaman atak bitmez. Bu evrede hasta yorgunluk, bitkinlik, tedirginlik hisseder. Bazen de aşırı iyilik hissi olabilir. Ağrı sonrası evre saatler veya gün boyu sürebilir.

2.1.3. Migren Sınıflaması

Tablo-1: Migren Sınıflaması (18).

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

Aurasız Migren

Tablo-2: Aurasız Migren Tanı Kriterleri (18).

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

Auralı Migren

Tablo-3: Auralı Migren Tanı Kriterleri (18).

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

Kronik Migren

Tablo-4: Kronik Migren Tanı Kriterleri (18).

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

Olası Migren

Tablo-5: Olası Migren Tanı Kriterleri (18).

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

Menstruel Migren

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

A) Aurasız Pür Menstruel Migren

Tablo-6: Aurasız Pür Menstruel Migren Tanı Kriterleri (18).

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

B) Aurasız Menstruasyonla İlişkili Migren

Tablo-7: Aurasız Menstruasyonla İlişkili Migren Tanı Kriterleri (18).

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

2.1.4. Migren Patofizyolojisi

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

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

20. yüzyılda Graham ve Wolf bu teoriyi geliştirmişler ve migrenin başlangıçta oluşan vazokonstriksiyonu takiben rebound vazodilatasyon aracılı vasküler bir olay olduğu savunmuşlardır (19). Ağrının zonklayıcı karakterde olması ve potent bir vazokonstriktör olan ergotamine kullanımıyla hastaların rahatlaması bu teoriyi desteklemektedir (20).

Özellikle son yıllarda elde edilen bilgiler doğrultusunda, migren patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış ve entegre nörovasküler teori kabul görmüştür. Bu teoriye göre ise migren baş ağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişiklikler gerçekleşmektedir. Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılarıdaki kan damarları vazodilate olmakta, bu durum trigeminal sinir aktivasyonuna ve ağrıya yol açmaktadır.

Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki damarları, intrakraniyal damarların proksimalini yoğun bir biçimde innerve etmektedir (21). Trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler

lokalizasyonu nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken, trigeminal innervasyondan yoksun beyin parankiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır (22).

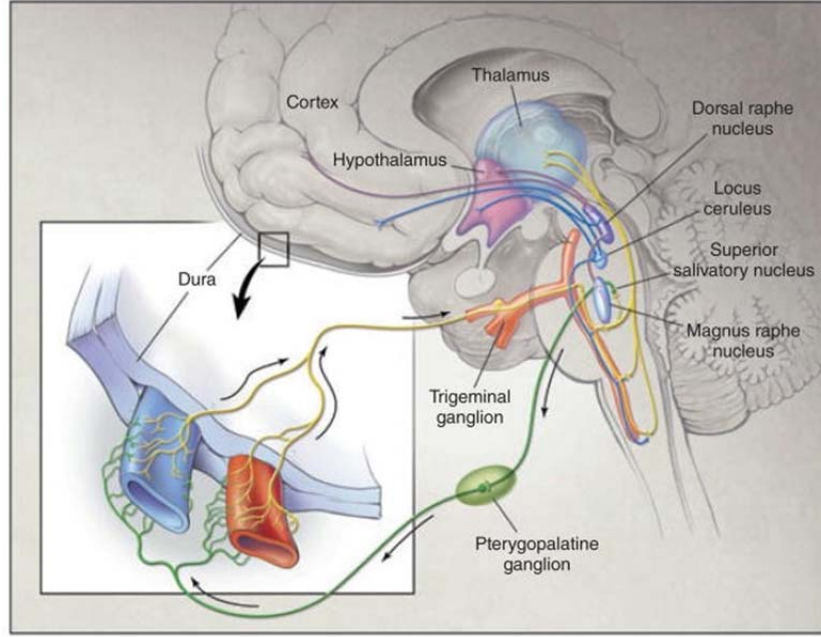
Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal gangliona ulaştırır. Trigeminal ganglionlara ulaşan ağrı duyusu da trigeminal sinirin santral aksonları aracılığıyla, sinirin ikinci nöronlarının bulunduğu ve C2 seviyesinden bulbusa kadar uzanan trigeminal nükleus kaudalise (TNC) iletilir. Bu sistemin trigeminal duysal komponenti P maddesi, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), nörokinin A, nitrik oksit (NO) ve pitüiter adenilat siklaz aktive edici peptid (PACAP) gibi çeşitli vazoaaktif nöropeptidleri içermektedir ki bunların salınımı kan damarlarında dilatasyon ve nörojenik inflamasyona yol açmaktadır (23). Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve beyin sapındaki trigeminal nükleusta c-fos ekspresyonuna yol açarak daha fazla ağrıya yol açmaktadır.

Bugün migren modellerinde nörojenik inflamasyonun varlığı gösterilmiştir ve etkin bir terapötik ilaç olan triptanlarla bu nörojenik inflamasyon bloke edilebilmektedir (24,25). Ataklar arasında CGRP düzeylerinin yüksek bulunması da periferik trigeminal aktivasyonun bir göstergesidir.

Ağrının TNC'den ön beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki çoklu sinaptik bağlantıları nedeniyle superior salivator nükleus uyarılmakta, ganglion pterigopalatinum ve ganglion oticum aracılığı ile parasempatik aktivasyonla NO ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) salınmakta ve bu yol da vazodilatasyona neden olmaktadır (26). Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hattı çaprazlayıp trigeminal lemniskus içinde talamusa ulaşır. Buradan da kortekse, birincil duyu merkezine (3,1,2 Brodman alanı) ve singulat kortekse ulaşır (Şekil-1).

Ağrıya eşlik eden affektif ve emosyonel durumdan ise parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve insüler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur (27).

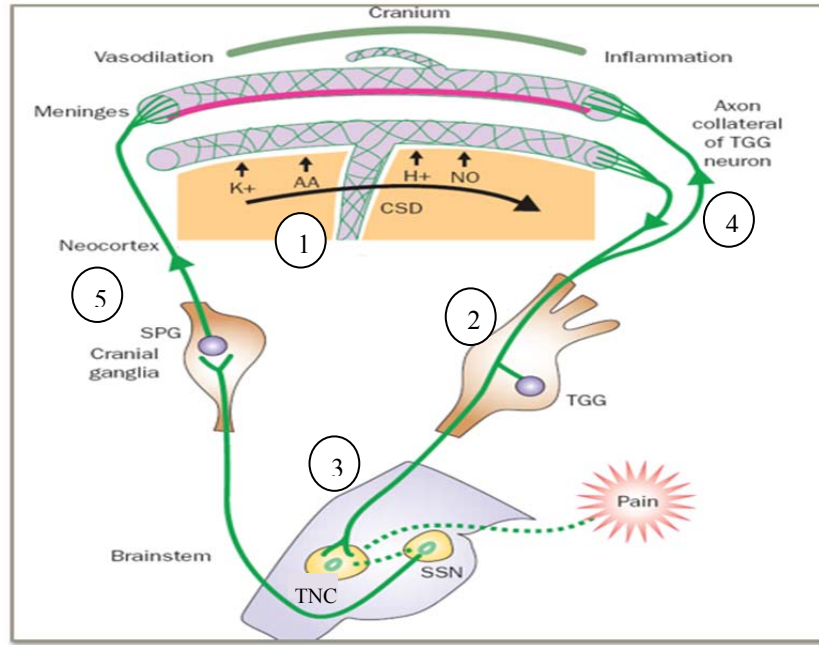
Trigeminovasküler nosiseptif uyarıların modülasyonunda locus seruleus ve dorsal raphe çekirdekleri gibi aminerjik beyin sapı çekirdeklerinin önemli rol oynadığı görüntüleme çalışmaları ile ortaya çıkartılmıştır. Bu yapılar serebral kan akımını düzenleyebilmekte ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmektedir.



Şekil-1: Migrenin nörolojik mekanizması (28).

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

Serebral korteksin aşırı uyarılabilirliği ile birlikte iç veya dış etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyon ve sonuçta oluşan kortikal yayılan depresyon dalgasının (CSD) trigeminovasküler sistem sensitizasyonuna ve aktivasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir ki bu sistemin aktivasyonu ağrıyla sonuçlanan bir dizi nöral, vasküler ve inflamatuvar olayları başlatmaktadır (29,30).



Şekil-2: Auralı migrende kortikal yayılan depresyon ve baş ağrısı ilişkisi (32).

- 1- CSD ile neokorteksteki ekstrasellüler aralığa Hidrojen iyonu (H⁺), potasyum iyonu (K⁺) ve diğer ajanlar (araşidonik asit (AA) ve NOvb.) salınmaktadır.
- 2- Bu ajanlar sırayla lokal kan damarlarına yayılmakta, perivasküler trigeminal terminalleri depolarize etmekte ve trigeminal gangliondaki (TGG) nöronları aktive etmektedir.
- 3- TGG'deki nöronların uyarılması beyin sapındaki TNC'ninaktivasyonuna neden olmaktadır.
- 4- TGG'deki nöronların kollateral aksonlarının uyarılması meningeal damarlarda lokal enflamasyona yol açmaktadır.
- 5- TNC'nin uyarılmasıyla superior salivator nukleustan (SSN) kaynaklanan yolla sfenopalatinganglion (SPG) aracılığıyla meningeal damarlarda vazodilatasyon olmaktadır.

Migren aurasının deneysel modeli olarak kortikal yayılan depresyon kullanıldığı çalışmada kortikal yayılan depresyon dalgasının nöronlarda pannexin-1 mega kanallarının açılmasına neden olduğu ve ardından gerçekleşen kaspaz-1 aktivasyonunun nöronlarda inflamatuvar yanıtı tetikleyerek HMGB1 (high-mobility group box 1) salınmasına yol açtığını gözlemlendi. HMGB1 salınımının astrositlerden nükleer faktör kappa-B'nin salınmasına yol açtığı, yayılan nükleer faktör kappa-B nin ise glia limitansta yer alan trigeminal sinir uçlarının uyarılmasına ve dural inflamasyona neden olarak baş ağrısını başlattığı saptandı. Kortikal yayılan depresyonun tetiklediği mega kanalların açılması panneksin-1 için özel ajanlarla bloke

edildiğindeyse trigeminal sinir aktivasyonunun ve dural inflamasyonun engellendiği gözlemlenmiştir. Nöronların çeşitli nedenlerle strese maruz kalması sonucu inflamatuvar bir yanıt oluştuğu ve bu yanıt bir alarm mekanizması olarak baş ağrısını tetiklediği sonucuna varmışlardır (33).

Migren patofizyolojisinde beyin sapının önemli rol oynadığına dair kuvvetli bulgular vardır. Bulantı, vertigo ve otonomik semptomların beyin sapından kaynaklandığı düşünülmektedir. FMRI çalışmaları migren atakları sırasında özellikle dorsolateral ponsun aktive olduğunu göstermektedir (31,34,35,36).

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

2.1.5. Hormonlar ve Migren

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

Migren baş ağrısının, menarşla başlayıp menopoza kadar devam eden üreme dönemindeki hormonal değişikliklerden etkilenmesi çok olasıdır. Preadolesan kız ve erkek çocuklarında migren prevalansı benzerdir ancak menarş sonrası prevalans kız çocuklarında 2-3 kat artar ve üreme dönemi boyunca da böyle kalıp, menopoz sonrası azalır. Bu da kadın seks hormonlarının migren patofizyolojisinde önemli rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (37).

Ovaryan hormonların kadın merkezi sinir sistemi üzerinde değişken etkileri mevcuttur (1). Östrojen ve progesteron; serotoninerjik, noradrenerjik,

glutaminerjik, gabaerjik ve opioiderjik nörotransmitter sistemleri aracılığıyla periferik ve santral ağrı iletimini etkilemektedir.

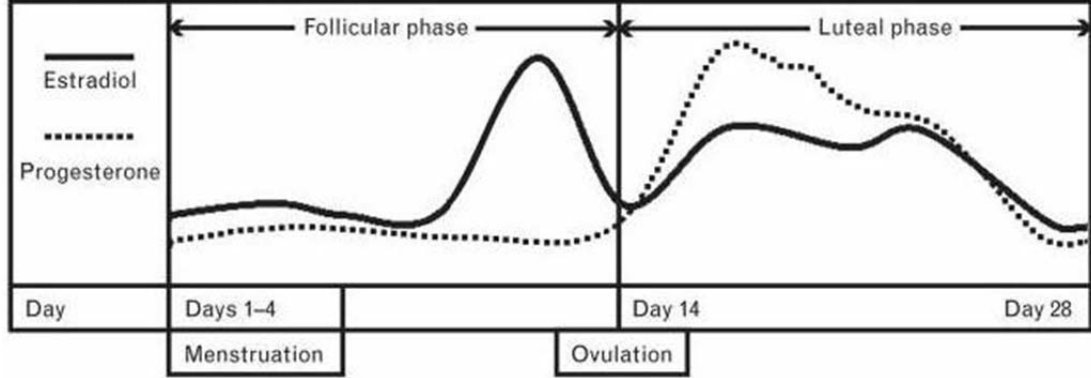
Östrojenlerin en önemli etkisi glutaminerjik ve serotonerjik sistemleri aktive edip; sempatik sinir sistemini inhibe etmeleridir. Opiaterjik, gabaerjik ve noradrenerjik sistem üzerinde aktive ve inhibe edici etkileri mevcuttur (38). Östrojen reseptörleri özellikle hipotalamusta olmak üzere beyinde yaygın olarak bulunmaktadır ve beyindeki nöronal aktiviteyi module etmektedir (39).

Progesteron ve/veya metabolitlerinin esas etkisi östrojenin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini module eden gabaerjik sistemin aktivasyonu gibi görünmektedir. Buna ek olarak östrojen ve progesteron migren patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen vasküler endotel ve ağrı işlem yolağını etkilemektedir. Bu değişikliklerin trigeminal ağrı yolu üzerindeki net etkisi hala araştırılmaktadır (38).

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

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

GABA-A reseptörleri üzerindeki agonistik etkiye sekonder gelişmiş olabileceği düşünülmektedir (38).



Şekil-3: Menstruel siklusta östrojen ve progesteronun göreceli dalgalanmaları (40).

Bu değişikliklerin trigeminal ağrı yollarını da içerip içermediği bilinmemektedir ama içeriyorsa migren baş ağrısı patogeneğinde önemli rol oynayabilir. Trigeminal aktivasyonun yapıldığı fare modellerinde östrojenin TNC'deki sinir iletimin aktive ettiği gözlemlenirken progesteronun inhibe ettiği gözlenmiştir (39).

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

2.1.6. Tetikleyiciler

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

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

Koku, sigara dumanı, hava değişikliği ve parlak ışık diğerlerine göre daha çok migrene özgü tetikleyicilerdir.

Toplumlar arasındaki etnik, coğrafi ve yaşam farklılıkları, migren ataklarını tetikleyen etkenler üzerinde rol oynayabilir (41,42).

2.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı

Primer baş ağrıları içinde en sık karşılaşılan baş ağrısıdır. Gerilim tipi baş ağrısında (GTBA) ağrı; hafif ya da orta şiddette, sıklıkla iki yanlı, sıkıştırıcı,baskılayıcı ya da kuşak tarzı bir his şeklindedir. Ataklar şeklinde gelebildiği gibi, 3 aydan daha uzun süredir günlük veya gün aşırı baş ağrısının olduğu kronikleşmiş halde de görülmesi seyrek değildir (43).

Kadınlarda biraz daha sık görülmekle birlikte aradaki fark migrende olduğu kadar çarpıcı değildir. Tanı, baş ağrısı karakteri ve eşlik eden belirtiler sorgulanarak konulur. Fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme tetkikleri normaldir.

2.2.1. GTBA Sınıflaması

Tablo-8: Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Sınıflaması (18).

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

Seyrek Episodik GTBA

Tablo-9: Seyrek Episodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri (18).

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

Sık Epizodik GTBA

Tablo-10: Sık Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri (18).

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

Kronik GTBA

Tablo-11: Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri (18).

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

Olası GTBA

A) Olası Seyrek Epizodik GTBA

Tablo-12: Olası Seyrek Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri (18).

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

B) Olası Sık Epizodik GTBA

Tablo-13: Olası Sık Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri (18).

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

C) Olası Kronik GTBA

Tablo-14: Olası Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA) Tanı Kriterleri (18).

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

2.2.2. GTBA Patofizyolojisi

GTBA patofizyolojisindeki temel mekanizma günümüzde hala bilinmemektedir. Genel olarak GTBA'da periferik miyofasyal mekanizmalar ve santral mekanizmalar iç içe geçmiştir. Epizodik GTBA'da periferik ağrı mekanizmaları, kronik GTBA'da ise santral sensitizasyon gibi santral mekanizmalar daha ön plandadır (43).

Palpasyonla perikraniyal miyofasiyal yapılarda artmış hassasiyet GTBA'nın en karakteristik klinik bulgusudur ve bu durum baş ağrısı sıklık ve şiddetiyle de pozitif ilişkilidir (44).

Perikranial miyofasyal kas gerginliğine neden olan periferik mekanizmalar inflamatuvar reaksiyon, azalmış kan akımı, artmış kas aktivitesi ve kas atrofisini içermektedir. GTBA patofizyolojisinin araştırıldığı birçok çalışmada periferik kasta anormal metabolizmanın varlığı gösterilmiştir (45,46).

Periferik mekanizmalara ek olarak perikranial kaslardaki aktif miyofasyal tetik noktalardan bradikinin, CGRP, substans P, TNF- α , Interlökin-1b, serotonin ve norepinefrin gibi ağrıyla ilişkili mediatörler salınmaktadır ve bu mediatörler spinal kord ve TNC'nin ve ardından SSS'nin sensitizasyonuna neden olmaktadır (47).

Ovaryan hormonların GTBA ile ilişkisi net değildir. Hastaların çoğunun kadın olması akla hormonlarla ilişkili bir durum olabileceği ihtimalini getirirse de henüz fikir birliği sağlanamamıştır ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (48).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 16/07/2013 tarih ve 2013-13/30 sayısı ile verilen olur kararından sonra Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya Eylül 2013 ve Aralık 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 1-6. sınıfta öğrenim gören kadın öğrenciler dahil edildi. 1,2 ve 3. sınıfta öğrenim gören kadın öğrenciler için 1,2 ve 3. sınıf amfilerine; 4,5, ve 6. sınıf kadın öğrencilere ise staj gördükleri kliniğe gidilerek çalışmanın amacı anlatıldı.

3.2. Yöntem

Tüm katılımcılara yaş, boy, kilo, menarş yaşı, menstrüel siklus düzeni, menstrüel siklus süresi, menstruel siklusta kullanılan ped sayısı ve sigara, alkol, kafein, oral kontraseptif kullanıp kullanmadıklarını içeren ve son üç ay içerisinde baş ağrısı atağı geçirip geçirmediikleri sorgulayan 15 soruluk anket çalışması (EK-1) dağıtılıp cevaplamaları istendi. Tüm katılımcıların cevapladığı boy ve kilo bilgilerinden her bir katılımcının BKİ hesaplandı. Katılımcılar menarş yaşlarına göre; başlangıç yaşı 12'den küçük olanlar, 12-13 olanlar ve 14 yaş ve üstü olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Katılımcılar menstruel siklusta kullandıkları ped sayısına göre 6 ve altı, 6'dan fazla olmak üzere iki gruba ayrıldı. Katılımcılar menstruel siklus süresi 3 günden az, 3-7 gün ve 7 günden fazla olanlar olmak üzere üç gruba bölündü. Kanama süresinin 7 günden uzun sürmesi, günlük 6'dan fazla ped kullanım ihtiyacı ve düzenli adet görme birlikteliği menoraji olarak kabul edildi.

Son 3 ay içerisinde baş ağrısı atağı tanımlayan gruba baş ağrısının başlangıç yaşı, sıklığı, karakteri (zonklayıcı, basınç hissi, ağırlık hissi vb.), menstruel siklusla ilişkisi, süresi, şiddeti, auranın eşlik edip etmediği, baş ağrısı atağı sırasında eşlik eden belirtiler (fonofobi, fiziksel aktiviteyle artış,

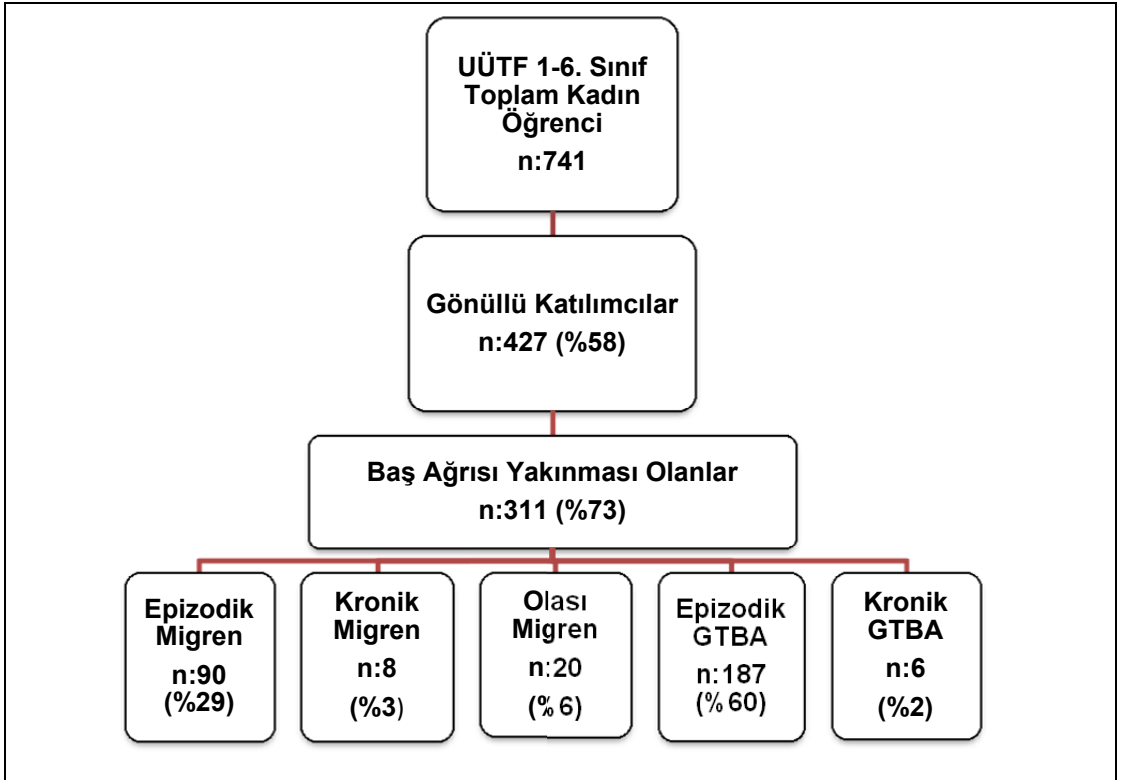
fotofobi vb.), baş ağrısının lokalizasyonu, tetikleyen faktörler (stres, uykusuzluk, gürültü vb.) ve ilaç kullanım ihtiyacını sorgulayan 13 soruluk anket çalışması (EK-2) uygulandı. Katılımcılar uluslar arası baş ağrısı sınıflamasına (ICHD Beta versiyonu, 2013) göre epizodik migren, kronik migren, epizodik GTBA, kronik GTBA, olası migren olmak üzere beş gruba ayrıldı. Katılımcılar baş ağrısı sıklığına göre ayda 1-4 gün olanlar, 5-14 gün olanlar ve 15-30 gün olanlar olmak üzere üç ana gruba bölündü.

3.3. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken yaş, BKİ gibi sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney U testi; sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin belirtilmesinde Spearman'ın sıra korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi ve Freeman-Halton testi kullanılmıştır. İstatistiksel analiz SPSS-21 programında yapılmıştır. Elde edilen $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmanın birinci ayağı 427 (%58) gönüllü kadın öğrencinin katılımıyla gerçekleşmiştir (Şekil-4). Sosyodemografik veri anket formunu cevaplayan tüm katılımcıların ortalama yaşı 21 (17-28), ortalama menarş yaşı 13 (9-17) idi. Menarş yaşı dağılımı şekil-5'te görülmektedir.



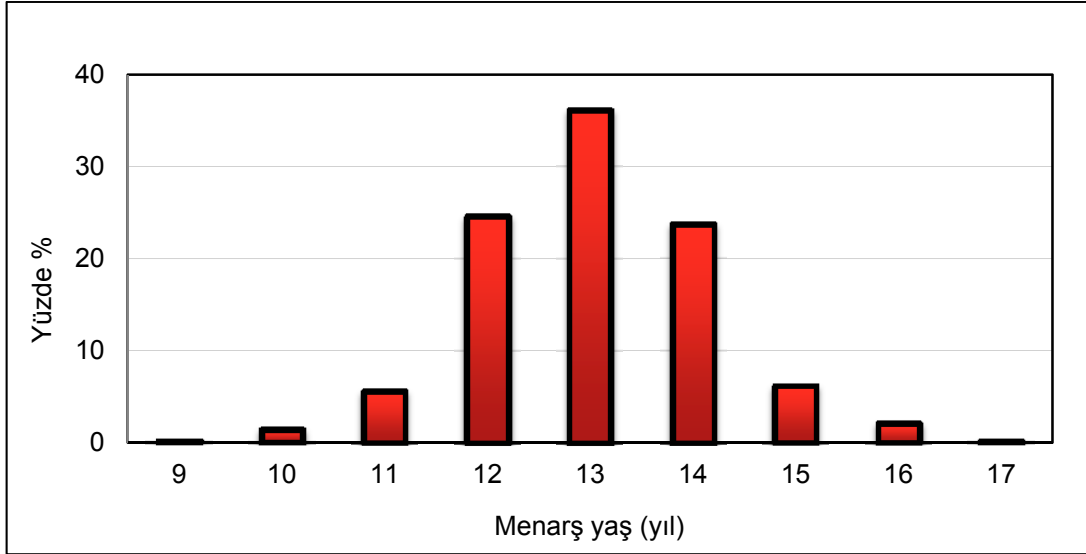
GTBA: Gerilim tipi baş ağrısı

Şekil-4: Çalışma akış şeması

Katılımcıların hesaplanan beden kitle indeksleri 16 ile 36,3 arasında değişmekteydi (ort. 21,1). Katılımcıların %7,5'i sigara, %24,8'i günde 4 bardaktan fazla çay, %7,3'ü günde 4 bardaktan fazla kahve kullanmaktaydı. %4 katılımcı oral kontraseptif kullanmaktaydı. Katılımcıların menstrual siklus özellikleri tablo-15'de görülmektedir.

Primer baş ağrısı alt tiplerinde çay, sigara, alkol, kafein, OK kullanımı, menstrual siklusa kullanılan ped sayısı, menstrüel siklus düzeni,

menstrüel siklus süresi, baş ağrısının menstrual siklusla ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil-5: Menarş Yaş dağılımı

Katılımcılara yöneltilen 'Son 3 ay içerisinde hiç baş ağrısı atağınız oldu mu?' sorusuna katılımcıların %73'ü (n:311) evet yanıtını verirken, % 27'si hayır yanıtını verdi. Katılımcıların baş ağrısı klinik özellikleri tablo-16'da görülmektedir.

Tablo-15: Menstruel siklus özellikleri

Menstruel siklus	n:427
Düzenli	%83,4
Düzensiz	%16.6
Menoraji	%24

Tablo-16: Baş ağrısı yakınması olan katılımcıların (n:311) baş ağrısı klinik özellikleri

Baş ağrısı lokalizasyonu	Migren (n:118)	GTBA (n:193)
1) Tek tarafta lokalize	48 (%40,7)	45 (%23,3)
2) Başın her iki tarafında lokalize	37 (%31,3)	122 (%63,2)
3) İki taraflı ancak bir tarafta daha fazla lokalize	33 (%28)	26 (%13,5)
Baş ağrısı şiddeti		
1) Günlük aktiviteleri etkilemeyen hafif şiddette ağrı	1 (%0,8)	92 (%47,7)
2) Günlük aktiviteleri kısmen etkileyen orta şiddette ağrı	90 (%76,3)	101 (%52,3)
3) Günlük aktiviteleri tamamen engelleyen ağır şiddette ağrı	27 (%22,9)	0 (%0)
Baş ağrısı süresi		
< 1 saat	0 (%0)	83 (%43)
1-4 saat	64 (%54,2)	94 (%48,7)
4-12 saat	40 (%33,9)	14 (%7,3)
12-24 saat	8 (%6,8)	1 (%0,5)
24 saat <	6 (%5,1)	1 (%0,5)
Baş ağrısı karakteri		
1) Zonklayıcı	81 (%68,6)	49 (%25,3)
2) Basınç hissi	11 (%9,3)	72 (%37,3)
3) Ağırlık hissi	10 (%8,5)	37 (%19,2)
4) Sıkıştırıcı	4 (%3,4)	29 (%15)
5) Bıçak saplanma	7 (%5,9)	5 (%2,6)
6) Oyucu- Batıcı	5 (%4,3)	1 (%0,6)
Baş ağrısı sıklığı		
1-4/ gün/ ay	82 (%69,5)	156 (%80,9)
5-14/ gün/ ay	26 (%22)	31 (%16)
15-30/ gün/ ay	10 (%8,5)	6 (%3,1)

GTBA: Gerilim tipi baş ağrısı

Klinik özellikler veri formunu yanıtlayan 311 kişide baş ağrısı başlangıç yaşı 7-22 (ortalama 15) arasındaydı.

Baş ağrısı yakınması olan katılımcıların %22,8'i baş ağrısına eşlik eden aura dönemi yaşarken, %77,2'sinde baş ağrısına aura eşlik etmiyordu. Aurası olanların %48,6'sı aurayı ağrıdan önce, %48,6'sı ağrı sırasında ve %2,8'i ağrıdan sonra aura dönemi yaşadıklarını belirtici şekilde soruyu cevapladılar.

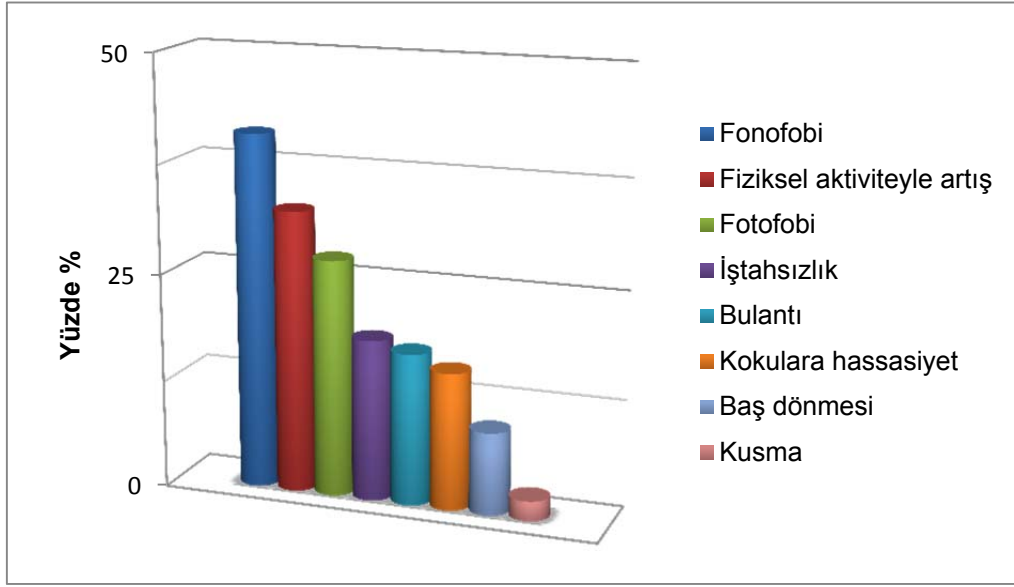
Baş ağrısı alt gruplarının menstruasyonla ilişkisi tablo-17'de görülmektedir.

Tablo-17: Baş ağrısı alt gruplarının menstruasyonla ilişkisi

	Epizodik Migren (n:90)	Kronik Migren (n:8)	Olası Migren (n:20)	Epizodik GTBA (n:187)	Kronik GTBA (n:6)	Toplam (n:311)
Sadece menstruasyon döneminde	%3,3	0	%10	%3,7	0	%3,9
Menstruasyon ve harici dönemlerde	%87,8	%100	%90	%82,4	%100	%85,2
Sadece menstruasyon harici dönemlerde	%8,9	0	0	%13,9	0	%10,9

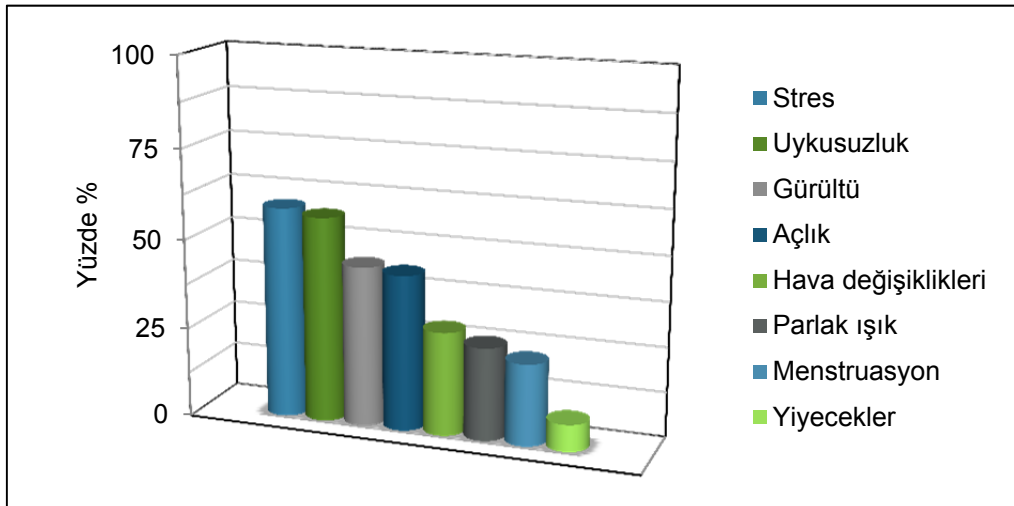
GTBA: Gerilim tipi baş ağrısı

Baş ağrısına en sık eşlik eden semptomların dağılımı şekil-6'da; baş ağrısını tetikleyen faktörler ise şekil-7'de görülmektedir.



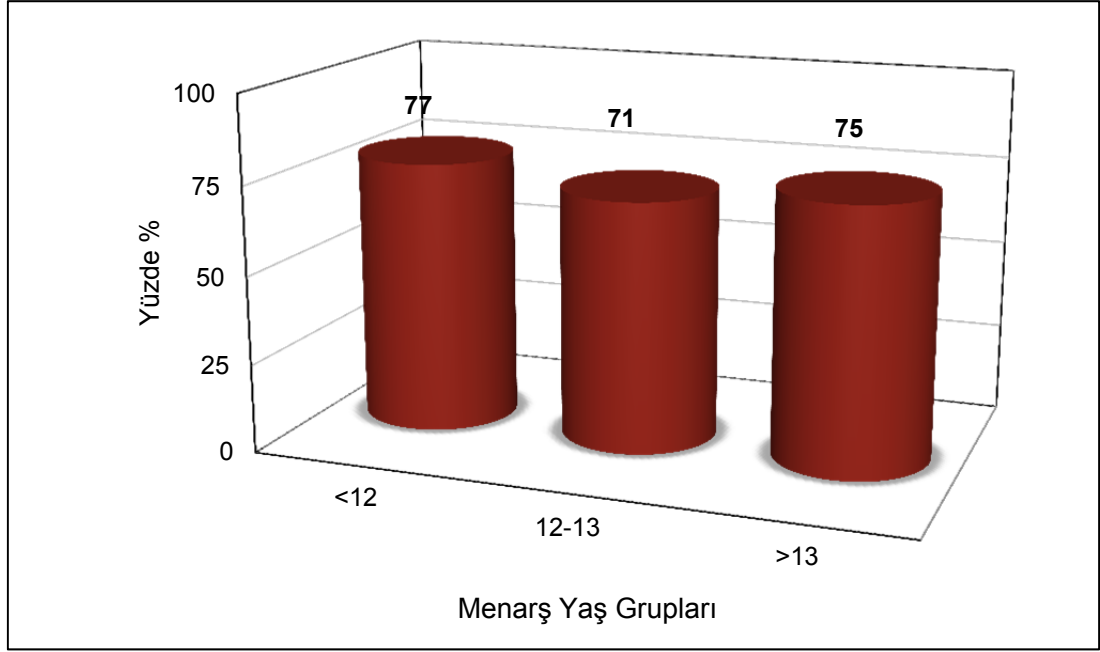
Şekil-6: Baş ağrısına eşlik eden semptomlar

Son üç ay içerisinde baş ağrısı yakınması tanımlayan gönüllü katılımcılar uluslararası baş ağrısı sınıflamasına (ICHD Beta versiyonu, 2013) göre epizodik migren (n:90), kronik migren (n:8), epizodik GTBA (n:187), kronik GTBA (n:6), olası migren (n:20) olmak üzere beş gruba ayrıldı.



Şekil-7: Baş ağrısını tetikleyen faktörler

Çalışmamızda menarş yaşıyla baş ağrısı prevalansı arasında anlamlı ilişki bulamadık ($p>0,05$) (Şekil-8).



Şekil-8: Menarş yaşı ve baş ağrısı prevalansı ilişkisi

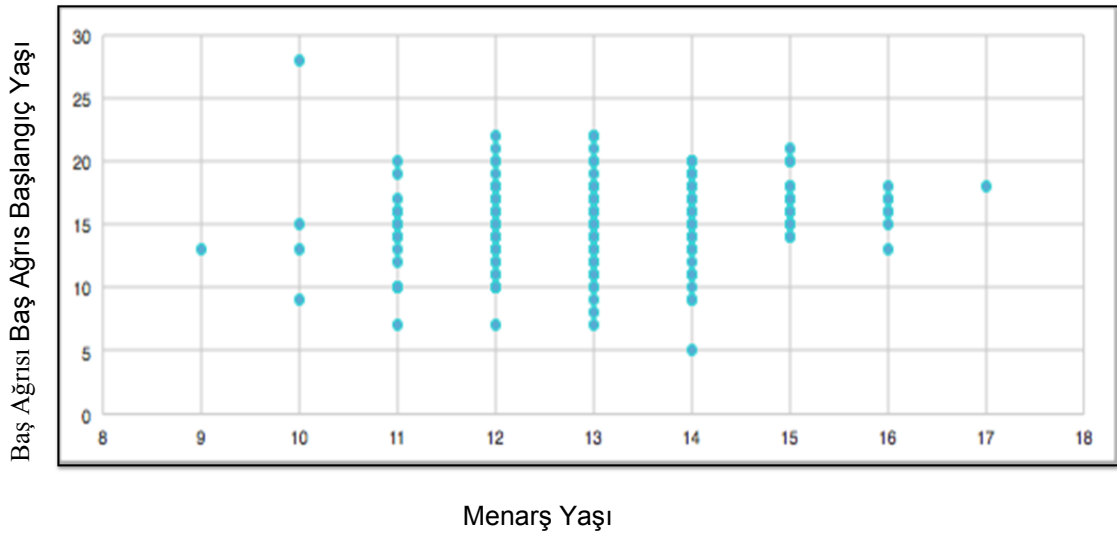
Ancak kronik migrende ortalama menarş yaşının diğer baş ağrısı alt gruplarına ve baş ağrısı yakınması olmayanlara göre daha küçük olduğunu gözlemledik ($p=0,022$) (Tablo-18).

Tablo- 18: Baş ağrısı alt gruplarının menarş yaşı ve menorajiyle ilişkisi

	Epizodik Migren (n:90)	Kronik Migren (n:8)	Olası Migren (n:20)	Epizodik GTBA (n:187)	Kronik GTBA (n:6)	Baş ağrısı yakınması olmayanlar (n:116)
Yaş ortalaması	21,4	21,3	21,4	21,2	21,4	21,4
Baş ağrısı başlangıç yaşı ortalaması	15,3	15	14,8	15,5	15,2	-
Menarş yaş ortalaması	13	12	13,3	13	13	13
Menoraji %	21,1	25	25	25,1	33,3	0
OK %	4,4	0	5	4,3	16,6	2,6

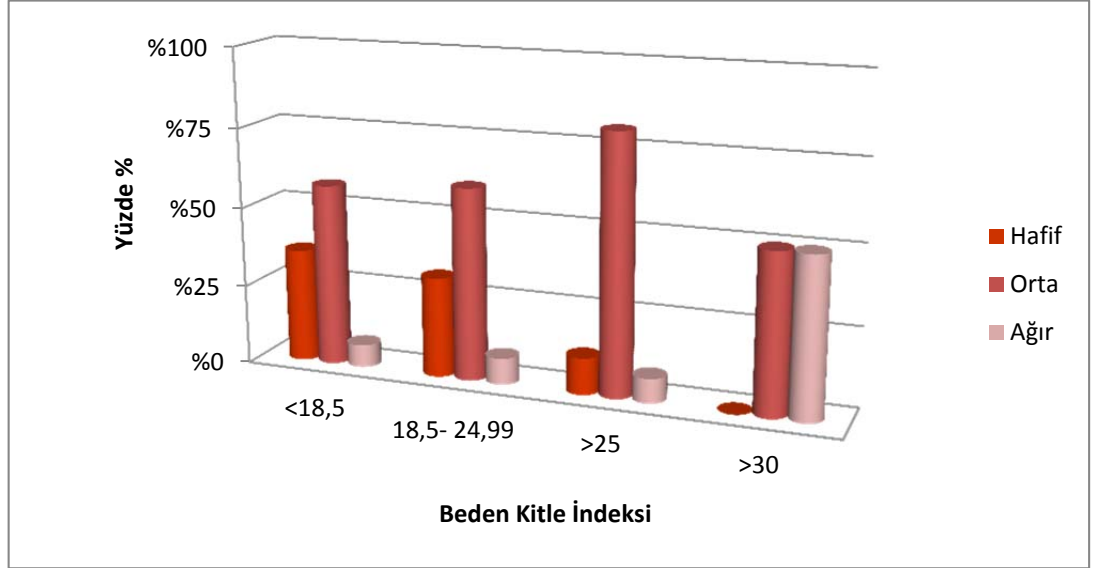
OK: Oral kontraseptif, GTBA: Gerilim tipi baş ağrısı

Çalışmamızda menarş yaşıyla baş ağrısı başlangıç yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulduk ($p < 0,001$, $r = 0,209$). Katılımcılarda menarşyaşı arttıkça baş ağrısı başlangıç yaşının artmış olduğu görüldü (Şekil-9).



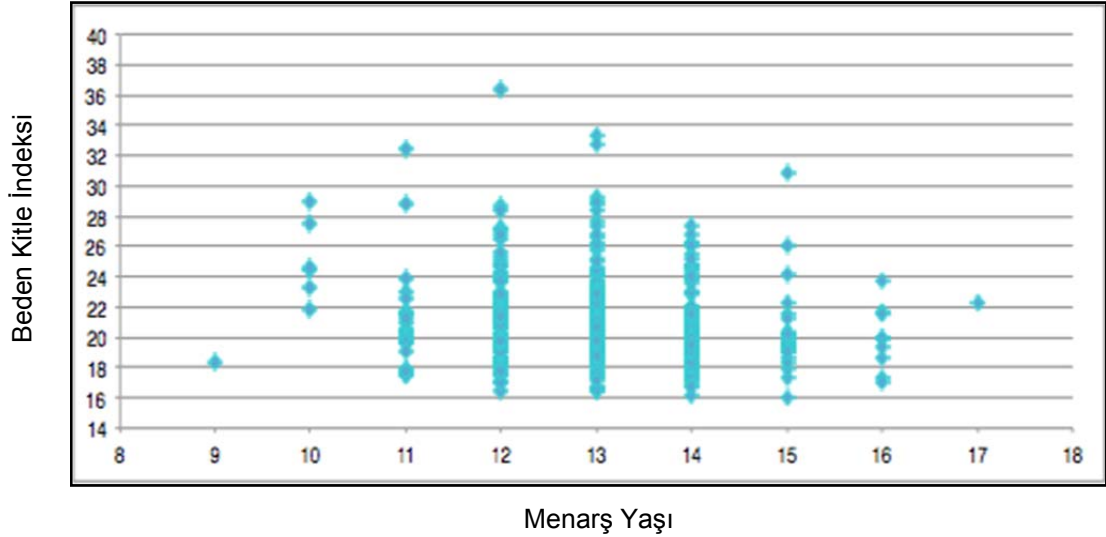
Şekil-9: Menarş yaşı ve baş ağrısı başlangıç yaşı ilişkisi

Katılımcılardan beden kitle indeksi yüksek olanlarda baş ağrısı şiddetinin de yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$) (Şekil-10).



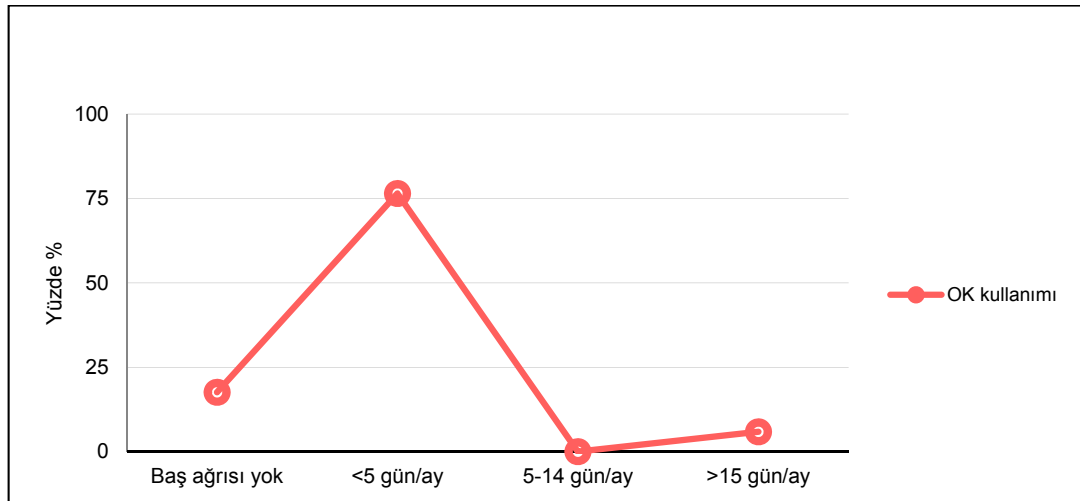
Şekil-10: Beden kitle indeksi (BKİ) ve baş ağrısı şiddeti ilişkisi

Beden kitle indeksi yüksek olan katılımcılarda aynı zamanda menarş yaşının BKİ düşük olanlara göre daha erken olduğu görüldü ve bu ilişki de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$, $r=-0,153$) (Şekil-11).



Şekil-11: Beden Kitle indeksi ve Menarş yaşı ilişkisi

OK kullanan grupta baş ağrısı sıklığı 1-4/gün/ay olanların yüzdesi, baş ağrısı sıklığı 5-14/gün/ay, 15-30/gün/ay olanların yüzdesinden daha fazla bulundu (%35,7) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,048$) (Şekil-12).



OK: Oral kontraseptif

Şekil-12: Oral kontraseptif kullanımının baş ağrısı sıklığı üzerine etkisi

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir diğer sonuç baş ağrısı ve menoraji birlikteliği üzerinedir. Baş ağrısı olan grupta menoraji görülürken, baş ağrısı olmayan grupta menoraji görülmedi ($p<0,001$) (Tablo-4).

Çalışmamızda baş ağrısı hafif ve orta şiddetli olan grupla ve çay tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,041$). Baş ağrısı şiddeti hafif olan grupta <4 bardak/gün çay tüketimi yüzdesi baş ağrısı şiddeti orta olan gruba göre daha yüksekti (%83).

5. TARTIŞMA

Erken menarş yaşı ve baş ağrısı prevalansı arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda genel olarak erken menarş yaşı ve baş ağrısı prevalansı ile anlamlı ilişki bulamadık. Ancak primer baş ağrıları alt gruplara ayrılıp incelendiğinde kronik migrende ortalama menarş yaşının diğer baş ağrısı alt gruplarına ve baş ağrısı yakınması olmayanlara göre daha küçük olduğunu gözlemledik. Kronik migrende santral nosiseptif yapılarda duyarlılaşma ve antinosiseptif sistemlerde yetersizlik söz konusudur. Östrojenin trigeminal ağrı yolları üzerindeki eksitatör ve inhibitör etkileri göz önüne alındığında, östrojen yüksekliği santral sensitizasyona neden olarak kronik migren gelişimine kolaylaştırıyor olabilir. Erken menarşla birlikte daha uzun süre östrojene maruz kalınacağı düşünülürse erken menarş yaşı kronik migren gelişimi için risk faktörü olabilir.

Östrojenin SSS'deki etkileri değerlendirildiğinde bazı hastalıklardaki erken menarş yaşı-hastalık riski ilişkisinin migrende de olması olasıdır. Literatürde menarş yaşı ve baş ağrısı ilişkisini araştıran az sayıda yayın mevcuttur. Bunlardan bazıları bu ilişki arasında korelasyon olduğunu savunurken (49-54), bazılarında göre anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (55,56).

Melhado ve ark.'nın (49) genç kadınlarda (n:422) baş ağrısı sınıflandırması ve menstrüel siklusla ilişkisini araştırdıkları çalışmadan ortalama menarş yaşını 12,3 olarak bulmuşlar, aural ve aurasız migrende menarş yaşının ortalamasının altında olduğunu gözlemlemişlerdir.

Aegidius ve ark.'nın (50) yaptıkları geniş toplum tabanlı çalışmada (n:2766) katılımcılar menarş yaşına göre iki gruba ayrılmış. Çalışmada 12 yaş sınır değeri kabul edilmiş ve 12 ve altı değerler erken menarş olarak; üstü değerler geç menarş olarak değerlendirilmiştir. Menarş yaşı erken olan adolesan ve yetişkin kadınlarda migren ve migren dışı baş ağrısı prevalansının artmış olduğu görülmüştür. Bu çalışmada ayrıca karıştırıcı faktörler (BKİ, OK kullanımı) ele alınarak yapılan düzeltilmiş istatistiksel

analizlerin sonucu da farklı çıkmamış, erken menarşın baş ağrısı için tek başına, bağımsız prediktör faktör olabileceği bildirilmiştir.

Lateef ve ark.'nın (51) ABD nüfusunun büyük temsilli bir örneğinde (n:10.198) çocuklarda tekrarlayan baş ağrısı prevalansı ve eşlik eden durumlar değerlendirilmiş ve erken menarş yaşı da bu durumlardan bir tanesi olarak bildirilmiştir ancak erken menarş ile baş ağrısı arasında detaylı bir analiz yapılmamıştır.

Le Resche ve ark.'nın (52) 11-17 yaş aralığındaki adölesanlarda (n: 3101) yapmış olduğu, genel olarak pubertal gelişimle birlikte ortaya çıkan ağrı ve diğer semptomların incelendiği toplum tabanlı kesitsel anket çalışmasında kız çocuklarında pubertal gelişimle artmış baş ağrısı ve migren baş ağrısı prevalansı arasında ilişki bulmuştur. Ancak düşük sosyoekonomik düzey, etnisite, ebebeynlerin eğitim durumu ve medeni durumu gibi karıştırıcı faktörlerin adölesanların anket sorularına vermiş oldukları cevapları etkileyebileceğini ve göz önüne alınması gerektiğini belirtmişlerdir.

Rhee ve ark.'nın (53) 7-12. sınıflarda 20.000 kız ve erkek öğrenci üzerinde yaptıkları kesitsel epidemiyolojik çalışmada puberte zamanı erken, orta ve geç olmak üzere gruplandırılmış; puberteye erken girenlerde, zamanında ve geç girenlere göre baş ağrısı prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Ancak baş ağrısı ve diğer genel semptomların gelişimsel stres ve psikolojik faktörlerden de kaynaklanabileceğini belirtmektedirler.

Silanpa ve ark.'nın (54) ergenlerde baş ağrısını değerlendiren ve kohort grubundaki çocukların (n:473) uzun süre prospektif izlemine dayanan toplum tabanlı çalışmasında erken menarşlı kızlarda artmış baş ağrısı frekansı gösterilmiştir.

Dzoljic ve ark.'nın (55) menstruasyonla ilişkili migren ve menstruasyonla ilişkili migren dışı primer baş ağrısı prevalansını araştırmak için Belgrad Üniversitesi tıp ve eczacılık fakültesi kız öğrencilerini (n:1943) dahil ederek yaptıkları anket çalışmasında; baş ağrısı olan katılımcıların %66,8'inde primer baş ağrısı, bunların da %12,6'sı migren, %54,2'sini migren dışı baş ağrısı olduğu; migren ve migren dışı primer baş ağrılarında yaş,

menarş yaşı ya da baş ağrısı başlangıç yaşı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Kröner-Herwig ve ark.'nın (56) 11-16 yaşları arasındaki kız (n:1142) ve erkek (n:1110) çocuklarında yapmış oldukları longitudinal analiz çalışmasında kız çocuklarda menarş öncesi ve sonrası baş ağrısı atak sıklığını karşılaştırdıklarında herhangi bir farklılık saptamamışlar. Ayrıca primer baş ağrılarının puberteyle ilişkisini karşılaştırdıklarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Menarş yaşını belirleyen faktörler coğrafi konum, etnik yapı ve genetik zemindir. Yapılan çeşitli araştırmalarda erken menarş yaşı 12 ve altı olarak belirlenmiş ve değerlendirmeler buna göre yapılmıştır. Yukarıda belirtilen faktörlere göre menarş yaş ortalamasının bölgeden bölgeye değişeceği göz önüne alınırsa çalışmalarda çeşitli sonuçların elde edilmesi olasıdır. Baş ağrısı-menarş yaşı ile ilgili yapılmış çalışmaların genelde ankete dayalı olması, klinik tanının yüz yüze görüşme ile desteklenmemesi çalışmalar arası farklı sonuçları doğuran başka önemli bir faktördür.

Çalışmamızda elde ettiğimiz 2. önemli bulgu artan menarş yaşıyla baş ağrısı başlangıç yaşının artıyor olmasıydı. Bu konuyla ilgili literatürde bir yayın bulabildik ve onda da menarş yaşı ve baş ağrısı başlangıç yaşı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (55).

Literatürde BKİ ve baş ağrısı ilişkisi arasında pozitif korelasyonu gösteren çok sayıda araştırma mevcuttur. Bizim çalışmamızda literatürü destekler şekilde artan BKİ ile baş ağrısı şiddetinin arttığı görülmekle birlikte, farklı olarak baş ağrısı sıklığı üzerine anlamlı ilişki görülmedi (57-59).

Baş ağrısı ve OK kullanımı arasındaki ilişki tutarlı değildir. OK'lar migren ataklarını arttırabilir, değiştirmeyebilir ya da azaltabilirler (37,60). Genel olarak kontraseptif kullanımının önceden olan baş ağrısını ağırlaştırdıkları ya da daha şiddetli baş ağrısı oluşumunu tetiklediklerine inanılmaktadır. Ancak kullanılan oral kontraseptif ilacın östrojen içerip içermemesine göre baş ağrısı üzerine etkileri farklılık gösterebilir. Karlı ve arkadaşları (37) yapmış oldukları çalışmada oral kontraseptiflerin migren baş ağrısını belirgin derecede kötüleştirdiği sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda

baş ağrısı olanlar arasında düzenli olarak OK kullananan katılımcılarda baş ağrısı ataklarının daha az olduğu görüldü.

Çalışmamızda BKİ artıka menarş yaşının erken olduğu görüldü. Bu ilişkiyi vücuttaki adipoz doku fazlalığının hipotalamo-hipofizer-gonadal aks üzerinde olan direkt etkileriyle açıklamak mümkündür (61).

Migrenle menoraji arasındaki ilişkinin nedeni net değildir. Menoraji sıklıkla OK ile tedavi edilmektedir ve OK kullanımının bazı kadınlarda migren baş ağrısı gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Migren atakları sırasında kullanılan NSAİ ilaçlar ağır menstruel kanamaya neden oluyor olabilir (62). Çalışmamızda migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan gruplarda benzer oranlarda menoraji görülürken, baş ağrısı olmayan grupta menoraji görülmedi.

Literatürde kafein tüketimi ve baş ağrısı ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı yayınlar fazla miktarda kafein tüketimiyle baş ağrısı prevalansı arasında korelasyon olduğunu savunurken (64,65), bazı yayınlar kafeinin analjezik etkisine bağlı olarak baş ağrısı sıklığını azalttığı görüşünü desteklemektedir (63,66,67). Çalışmamızda baş ağrısı şiddeti hafif olan grupta kafein tüketiminin daha az olduğunu gördük.

Sonuç olarak östrojenin çeşitli mekanizmalar üzerinden periferik ve santral ağrı iletimi üzerindeki eksitatör etkileri göz önüne alındığında menarş yaşıyla baş ağrısı sıklığı ilişkisi olası gibi görünmektedir. Çalışmamızda menarşla migren prevalansı arasında anlamlı bir ilişki bulamamamız, hormonal olayların bir çok değişkenle birlikte (olgunun fizyolojik özellikleri, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve olaylar, eşlik eden psikiyatrik ve diğer tıbbi durumlar gibi) kompleks bir şekilde migren üzerine etkili olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca migren prevalansının 20-40 yaş arası kadınlarda belirgin artış göstermesi özellikle de 25-35 yaş arası en tepe noktasına varması, ortalama yaşın 21,4 olduğu çalışmamızda yine anlamlı ilişki saptanmasının önüne geçmiş olabilir. Baş ağrısı yakınmasının erken menarş olanlarda daha erken yaşta; geç menarş olanlarda daha geç yaşta başlaması ve kronik migrende ortalama menarş yaşının diğer başağrısı alt gruplarına ve baş ağrısı yakınması olmayanlara göre daha küçük olması menarşla migren

prevalansı arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini gösterir bir bulgu olabilir. Bu olguların klinik takibinin yapılması ve özellikle 25-35 yaşları arasında migren baş ağrısına yönelik tekrar sorgulanması erken menarşla migren prevalansı arasında anlamlı veriler elde edilmesini sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis- Part 1. *Headache* 2006; 46, 3-23.
2. Huai TG, Liu HX, Xiang J, et al. Abnormal cortical activation in females with acute migraine: a magneto encephalography study. *Clinical Neurophysiology* 2015;126(1), 170-9.
3. Stewart WF, Lipton RB, Chee E, et al. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology* 2000; 55, 1517–23.
4. Frontini MG, Srinivasan SR, Berenson GS. Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic Syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(11), 1398–404.
5. Kivimaki M, Lawlor DA, Smith GD, et al. Association of age at menarche with cardiovascular risk factors, vascular structure, and function in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(6), 1876–82.
6. Remsberg KE, Demerath EW, Schubert CM, et al. Early menarche and the development of cardiovascular disease risk factors in adolescent girls: The Fels Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5), 2718–24.
7. Mueller NT, Duncan BB, Barreto SM, et al. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13-22.
8. World Health Organization. *The World Health Report 2001*. Geneva: WHO, 2001: 19–45.
9. Jackowski K, Jankowski D, Simic D, et al. Migraine Diagnosis Support System Based on Classifier Ensemble. In *ICT Innovations*, Springer International Publishing 2014: 329-39.
10. MacGregor EA. Menstrual migraine. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(3), 309-15.
11. Lipton R, Serrano D, Buse D, et. al. Sociodemographic, Disability, and Employment Differences Between Persons With Chronic and Episodic Migraine: Results of the CaMEO (Chronic Migraine Epidemiology & Outcomes) Study *Neurology* 2014; 82(10), 41-002.
12. Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: A nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain* 2012; 13,147-57.
13. Schulte LH, Jurgens TP, May A. Photo-, osmo-and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? *The Journal of Headache and Pain* 2015; 16 (1), 1-5.

14. Kowacs PA, Utiumi MA, Piovesan EJ. The Visual System in Migraine: From the Bench Side to the Office. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2015; 55(S1), 84-98.
15. Hougaard A, Amin FM, Magon S, et al. No abnormalities of intrinsic brain connectivity in the interictal phase of migraine with aura. *European Journal of Neurology* 2015; 1-8.
16. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24(1), 16-151.
17. Evans RW. The clinical features of migraine with and without aura. *Pract Neurol* 2014;13, 26-32.
18. Headache Classification Committee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33,629–808.
19. Rapoport A, Edmeads J. Migraine: The evolution of our knowledge. *Arch. Neurol* 2000; 57(8), 1221-23.
20. Baron EP, Tepper SJ. Revisiting the role of ergots in the treatment of migraine and headache. *Headache* 2010; 50(8), 1353-61.
21. Hoffmann J, Supronsinchai W, Akerman S, et al. Evidence for orexinergic mechanisms in migraine. *Neurobiology of disease* 2015; 74, 137-43.
22. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2000; 346(4), 257-70.
23. Samsam M, Covenas R, Ahangari R, et al. Major Neuroanatomical and Neurochemical Substrates Involved in Primary Headaches 2010: 1-58.
24. Sarrouilhe D, Dejean C, Mesnil M. Involvement of gap junction channels in the pathophysiology of migraine with aura. *Frontiers in physiology* 2014; 5(78), 1-11.
25. Döring K, Best C, Birklein F, et al. Zolmitriptan inhibits neurogenic inflammation and pain during electrical stimulation in human skin. *European Journal of Pain* 2014;10, 1-7.
26. Bolay H, Reuter U, Dunn A, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 2002; 8 (2): 136-42.
27. Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension type headache: a review of epidemiological and experimental study. *Cephalalgia* 1999; 19 (6): 602-21.
28. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346, 257–70.
29. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat. Med* 2002; 8(2), 136-42.
30. Boyer N, Dallel R, Artola A, et al. General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression. *Pain* 2014;155(7), 1196-205.

31. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanism of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(8), 4687-92.
32. Silberstein S. Migraine. *Lancet* 2004; 31, 381-91.
33. Karatas H, Erdener SE, GURSOY-OZDEMIR Y, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science* 2013; 339, 1092–95.
34. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, et al. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001; 357, 1016-17.
35. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 2005; 128, 932-39.
36. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, et al. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 2007; 47, 1418-26.
37. Karli N, Baykan B, Ertas M, et al. Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women. *J Headache Pain* 2012; 13, 557-65.
38. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis—part I. *Headache* 2006; 46, 3–23.
39. Laflamme N, Nappi RE, Drolet G, et al. Expression and neuropeptidergic characterization of estrogen receptors (ER alpha and ER beta) throughout the rat brain: anatomical evidence of distinct roles of each subtype. *J. Neurobiol* 1998; 36(3), 357–78.
40. Emanuele MA, Wezeman F, Emanuele NV. Alcohol's effects on female reproductive function. *Alcohol Res Health* 2002; 26, 274–81.
41. Peroutka SJ. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Current pain and headache reports* 2014;18(10), 1-6.
42. Mattsson P. Hormonal factors in Migraine. *Headache* 2003; 43, 19-26.
43. Karataş Ö, Sütçügil L, Odabaşı Z. Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı Tanısı Alan Hastalarda Melatonin Tedavisinin Etkinliği ile Anksiyete ve Depresyon Üzerine Etkisi. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)* 2013; 30.1, 116-23.
44. Kumar S, Raje A. Effect of progressive muscular relaxation exercises versus transcutaneous electrical nerve stimulation on tension headache: A comparative study. *Hong Kong Physiotherapy Journal* 2014; 32(2), 86-91.
45. France S, Bown J, Nowosilskyj M, et al. Evidence for the use of dry needling and physiotherapy in the management of cervicogenic or tension-type headache: A systematic review. *Cephalalgia* 2014; 0(0), 1-10.
46. Bendtsen L, Fernandez-de-la-Penas C. The role of muscles in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15(6), 451– 8.
47. Fernandez-de-Las-Penas C. What do we know about chronic tension-type headache?. *Discovery medicine* 2009; 8(43), 232-36.

48. Lieba-Samal D, Wöber C. Sex hormones and primary headaches other than migraine. *Current pain and headache reports* 2011;15(5), 407-14.
49. Melhado EM, Bigal ME, Galego AR, et al. Headache classification and aspects of reproductive life in young women. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2014;72(1), 17-23.
50. Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, et al. Increased headache prevalence in female adolescents and adult women with early menarche. *The Head-HUNT Studies. European Journal of Neurology* 2011;18(2), 321-28.
51. Lateef TM, Merikangas KR, He J, et al. Headache in a national sample of American children: prevalence and comorbidity. *Journal of child neurology* 2009: 24(5), 536-43.
52. LeResche L, Mancl LA, Drangsholt MT, et al. Relationship of pain and symptoms to pubertal development in adolescents. *Pain* 2005;118(1), 201-9.
53. Rhee H. Relationships between physical symptoms and pubertal development. *Journal of Pediatric Health Care* 2005;19(2), 95-103.
54. Sillanpaa M, Aro H. Headache in teenagers: comorbidity and prognosis. *Funct Neurol* 2000;15(3), 116–21.
55. Dzoljic E, Sipetic S, Vlajinac H, et al. Prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Belgrade University. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2002: 42(3), 185-93.
56. Kröner-Herwig B, Vath N. Menarche in girls and headache– a longitudinal analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2009: 49(6), 860-67.
57. Verrotti A, Di Fonzo A, Penta L, et al. Obesity and Headache/migraine: The Importance of Weight Reduction through Lifestyle Modifications. *BioMed Research International* 2014: 1-7.
58. Bigal MF, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: A population based study. *Neurology* 2006: 66, 545-50.
59. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with onset and remission of chronic daily headaches in a population-based study. *Pain* 2003: 106,81-9.
60. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: a systematic review. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005: 193(3), 636-49.
61. Song Y, Ma J, Wang HJ, et al. Trends of Age at Menarche and Association with Body Mass Index in Chinese School-Aged Girls, 1985-2010. *The Journal of pediatrics* 2014: 165(6), 1172-77.
62. Tietjen GE, Conway A, Utley C, et al. Migraine is associated with menorrhagia and endometriosis. *Headache* 2006: 46,422-28.
63. Hagen K, Thoresen K, Stovner LJ, et al. High dietary caffeine consumption is associated with a modest increase in headache prevalence: results from the Head-HUNT Study. *The journal of headache and pain* 2009: 10, 153-59.

64. Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* 2004; 44, 8–19.
65. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, et al. Chronic daily headache: identification of risk factors associated with induction and transformation. *Headache* 2002; 42, 575–81.
66. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology* 2004; 63, 2022–27.
67. Boardman HF, Thomas E, Millson DS. Psychological, sleep, lifestyle, and comorbid associations with headache. *Headache* 2005; 45, 657–69.

EKLER

EK-1: Sosyodemografik Veri Formu

Değerli katılımcı bu anket çalışmasında baş ağrısı ve hormonal değişimin baş ağrısı üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır. Vermiş olduğunuz bilgiler sadece araştırmacı tarafından bilimsel araştırmalarda kullanılacak olup hukuki durumlar haricinde kimseyle paylaşılmayacak ve tamamen gizli kalacaktır.

AD- SOYAD BAŞ HARFLERİ (Gönüllü istediği takdirde) :

İLETİŞİM NUMARASI / MAİL ADRESİ :

DOĞUM TARİHİ : /...../.....

BOYUNUZ :..... CM

KİLONUZ :..... KG

SİGARA KULLANIMI : VAR ADET/ GÜN

YOK

ALKOL KULLANIMI : ÇOK SIK NADİR ASLA

BAZEN SEYREK

ÇAY KULLANIMI : 4 BARDAK/ GÜNDEN AZ

4 BARDAK/ GÜNDEN FAZLA

KAHVE KULLANIMI : 4 BARDAK/ GÜNDEN AZ

4 BARDAK/ GÜNDEN FAZLA

ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMI : VAR

YOK

MENS GÖRME YAŞINIZ :.....

DÜZENLİ Mİ MENS GÖRÜYOR MUSUNUZ? : EVET

HAYIR

MENS SÜRENİZ : 1-3 GÜN 4-6 GÜN 7 GÜN VE DAHA FAZLA

MENS DÖNMELERİNDE KULLANILAN GÜNLÜK PED SAYISI : / ADET/ GÜN

SON 3 AY İÇERİSİNDE HİÇ BAŞ AĞRISI ATAĞINIZ OLDU MU?:EVET

HAYIR

EK-2: Baş Ağrısı Klinik Özellikleri Veri Formu

Değerli katılımcı bu anket çalışmasında baş ağrısı ve hormonal değişimin baş ağrısı üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır. Vermiş olduğunuz bilgiler sadece araştırmacı tarafından bilimsel araştırmalarda kullanılacak olup hukuki durumlar haricinde kimseyle paylaşılmayacak ve tamamen gizli kalacaktır.

1) Baş ağrısı yakınmanız siz kaç yaşınızdayken başladı:.....

2) Baş ağrınız için doktora başvurduğunuz mu? (Sadece bir seçeneği işaretleyiniz.)

- a. Evet
b. Hayır
c. Evet ise; Tanı:

3)Baş ağrısının sıklığı: (Sadece bir seçeneği işaretleyiniz.)

1. Her gün
2. Haftada 4-6 gün
3. Haftada 1-3 gün
4. İki haftada 1
5. Ayda 1
6. Diğer:.....

4)Baş ağrısının karakteri:

1. Zonklayıcı
2. Basınç hissi
3. Ağırılık hissi
4. Sıkıştırmacı
5. Oyucu- Batıcı
6. Bıçak saplanma

5)Baş ağrısının özelliği: (Sadece bir seçeneği işaretleyiniz.)

1. Sürekli
2. Ataklar halinde
3. Düzensiz aralıklarla gelen
4. Diğer:

6)Baş ağrınız: (Sadece bir seçeneği işaretleyiniz.)

- Sadece adet (menstrüasyon) döneminde oluyor
Adet dönemi ve harici dönemlerde oluyor
Sadece adet dışı dönemlerde oluyor

7)Baş ağrınızın süresi (Sadece bir seçeneği işaretleyiniz.)

- 1 saatten kısa
1-4 saat arasında
4-12 saat arasında
12-24 saat arasında
24 saatten uzun

8)Baş ağrısının şiddeti (Sadece bir seçeneği işaretleyiniz.)

1. Günlük aktiviteleri etkilemeyen hafif ağrı
2. Günlük aktiviteleri kısmen engelleyen orta şiddette ağrı
3. Günlük aktiviteleri tamamen engelleyen orta şiddette ağrı

Aura ;baş ağrısı ataklarında ağrı döneminden önce dakikalar içinde yavaş olarak gelişen (5-20 dk) ve 60 dakikadan kısa süre içinde kaybolan geçici fokal nörolojik semptomlardır.

9)Baş ağrısına eşlik eden aura (şikayet ya da belirti) var mı? (Sadece bir seçeneği işaretleyiniz.)

- Evet
Hayır

Evet ise:

Auranın zamanı: (Sadece bir seçeneği işaretleyiniz.)

- a. Ağrıdan önce
b. Ağrı sırasında
c. Ağrıdan sonra

Auranın özelliği:

- a. Görsel bulgular (Gözlerde parlama, ışık çakmaları, zig zag çizgilenmeler, bulanık görme)
b. Diğer (Dikkat toparlayamama, ışığa, sese ve kokuya hassasiyet; elde, ayakta, dilde uyuşma; kabızlık, ishal, terleme, ensede sertlik)

Auranın süresi: (Sadece bir seçeneği işaretleyiniz.)

- a. 5 dk.dan az
b. 5-20 dk arasında
c. 20-60 dk arasında
d. 60 dakikadan uzun

10)Baş ağrısı sırasında:

Bulantı/ Midede rahatsızlık hissi	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>	Bazen	<input type="checkbox"/>
Kusma	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>	Bazen	<input type="checkbox"/>
İşığa hassasiyet	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>	Bazen	<input type="checkbox"/>
Sese ve gürültüye hassasiyet	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>	Bazen	<input type="checkbox"/>
Kokulara hassasiyet	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>	Bazen	<input type="checkbox"/>
İştahsızlık	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>	Bazen	<input type="checkbox"/>
Fiziksel aktivite ile Ağrıda artış	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>	Bazen	<input type="checkbox"/>
Baş dönmesi	Var	<input type="checkbox"/>	Yok	<input type="checkbox"/>	Bazen	<input type="checkbox"/>

11)Baş ağrısının yerleşimi (Sadece bir seçeneği İşaretleyiniz.)

1. Başın bir yarısında lokalize
2. Başın her iki tarafında lokalize
3. Her iki tarafta lokalize ancak bir tarafta daha çok

12)Baş ağrısının tetikleyen faktörler:

1. Stres
2. Açlık
- 3.Uykusuzluk
- 4.Menstruasyon
5. Yiyecek/ içecekler (çay, kahve, çikolata, peynir, kırmızı şarap)
6. Parlak ışık, güneş
7. Gürültü, ses
8. Nem, rüzgar, sıcaklık veya soğuk hava
9. Diğer:

13)Ağrı kesici kullanımı var mı? (Sadece bir seçeneği işaretleyiniz.)

- 1.Hayır
2. Evet

Evet ise, Miktarı ve İsmi: (Sadece bir seçeneği işaretleyiniz.)

Haftada 1-3 adet

Haftada 4-7 adet

Günde 2-4 adet

Günde 4 adetten fazla.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca örnek aldığım, asistanı olmaktan gurur duyduğum tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Necdet Karlı'ya, çalışma disiplinleri ve hayata bakış açıları ile her zaman örnek alacağım değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim Bora, Prof. Dr. Mehmet Zarifoğlu, Prof. Dr. Ömer Faruk Turan, Prof. Dr. Mustafa Bakar, Doç. Dr. Sevda Erer Özbek, Doç. Dr. Özlem Taşkapılıoğlu ve Uzm. Dr. Aylın Bican Demir'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Zamanla kardeş gibi olduğum, tüm üzüntü ve sevinçlerimi paylaştığım başta Uzm. Dr. Selcen Duran, Dr. Nuran Şen, Dr. Muhammed Okay Örün ve Dr. Ali Özhan Sivacı olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve uyum içinde çalışmamızı sağlayan, her koşulda yardımına koşan tüm Nöroloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür eder, minnetlerimi sunarım.

Beni yetiştiren ve üzerimde sonsuz hak ve emeği olan sevgili anne ve babama; hiçbir konuda benden desteğini esirgemeyen ablama teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da desteğini, hoşgörüsünü hiç esirgemeyen, sevgili eşim Mustafa'ya ve hayatıma varlığıyla anlam katan CAN' çağızıma sonsuz teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Ünye'de doğdum. İlköğrenimimi Sinop İstiklal İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimimi Sinop Anadolu Lisesi'nde tamamladım.

2003 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım tıp eğitimimi 2009 yılında tamamladım.

Zorunlu hizmetimin 5 aylık kısmını Eylül 2009-Şubat 2010 tarihleri arasında Bursa Mudanya Şaziye Rüştü Devlet Hastanesi'nde yaptım.

3 Şubat 2010 yılında Uludağ Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda başladığım uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.