



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**BAŞ AĞRISI YAKINMASI İLE GELEN HASTALARDA
ÇEKİLEN BEYİN MRG'DE NONSPESİFİK AK MADDE
LEZYONLARI SAPTANAN VE SAPTANMAYAN
HASTALARDA BAŞ AĞRISI ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Çağatay ŞENOL

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Canan YÜCESAN**

**ANKARA
2024**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BAŞ AĞRISI YAKINMASI İLE GELEN HASTALARDA
ÇEKİLEN BEYİN MRG'DE NONSPESİFİK AK MADDE
LEZYONLARI SAPTANAN VE SAPTANMAYAN
HASTALARDA BAŞ AĞRISI ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Çağatay ŞENOL

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof.dr Canan YÜCESAN**

**ANKARA
2024**

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Baş ağrısı yakınması ile çekilen beyin MRG’de nonspesifik ak madde lezyonları saptanan ve saptanmayan hastalarda baş ağrısı özelliklerinin karşılaştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 21.09.2021 tarihinde İ7-528-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orjinallik Raporu

İşleme kondu: 17-May-2024 12:43 +03
NUMARA: 2381771264
Kelime Sayısı: 7797
Gönderildi: 1

Benzerlik Endeksi		Kaynağa göre Benzerlik	
%15		İnternet Sources:	%13
		Yayınları:	%10
		Öğrenci Ödevleri:	%8



KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı: Çağatay ŞENOL	Sınav tarihi: 04/04 / 2024	
Anabilim/Bilim Dalı: Nöroloji		
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Canan YÜCESAN		

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: Baş Ağrısı Şikayeti ile Nöroloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Kranial MR’da Non Spesifik Ak Madde Lezyonu Olan ve Lezyon Olmayan Hastaların Baş Ağrısı Özellikleri		
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1	☒ 2	☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Muhittin Cenk AKBOSTANCI
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Canan YÜCESAN
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Ayşe Petek BİNGÖL
Nöroloji Anabilim Dalı

TEŞEKKÜR

Bilgisi ve deneyimleriyle tezimin her aşamasında bana destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Canan Yücesan’a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Asistanlık hayatım boyunca iyi bir eğitim almam için çaba gösteren, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime ve gelişimime katkıda bulunan, zorlandığımda bana yardımcı olan emekli olan ve halen eğitim vermeye devam eden bütün hocalarıma çok teşekkür ederim. Birlikte çalışma şansı yakaladığım, hem asistanlık hayatımı kolaylaştıran hem de birlikte çalıştığım dönemde kendilerinden bir şeyler öğrendiğim asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Çalıştığım süre boyunca işlerini titizlikle yapan, iş bölümü içerisinde olduğum hemşirelere ve personellere çok teşekkür ederim.

Dr. Çağatay ŞENOL

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Teşekkür	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. Primer Baş Ağrıları	4
4.2. Non-spesifik Ak Madde Lezyonları ve Fazekas Sınıflaması	8
4.2.1. Fazekas Sınıflaması	8
5. GEREÇ VE YÖNTEM	9
5.1. Çalışma Popülasyonu	9
5.2. Çalışma Kriterlerine Uygun Hastaların Seçimi	9
5.3. Çalışma Verilerinin Toplanması	12
5.4. İstatiksel Analiz	12
6. BULGULAR	13
7. TARTIŞMA	21
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	26
9. KAYNAKLAR	27

SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
ICDH-3	: Uluslar arası baş ağrısı bozuklukları sınıflandırmasının üçüncü yayını
ICD	: Uluslararası istatiksel hastalık sınıflandırması ve ilgili sağlık sorunları
GTBA	: Gerilim tipi baş ağrısı
RİS	: Radyolojik izole sendrom
DM	: Diabetes mellitus
PACAP	: Pitüiter adenilat silkaz aktive edici polipeptit
NO	: Nitrik oksit
VIP	: Vaso intestinal peptit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Fazekas 1-2-3 sınıflaması örnekleri	8
Şekil 5.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların seçim süreci.....	11
Şekil 6.1. Kranial MRG de lezyon olma durumu.....	13
Şekil 6.2. Kranial MRG lezyon durumuna göre cinsiyet dağılımı.....	15
Şekil 6.3. MR lezyon varlığı ile yaş ilişkisi	15



TABLolar DİZİNİ

Tablo 6.1. Demografik tablo	14
Tablo 6.2. Yaş İçin Normallik	14
Tablo 6.3. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş dağılımı.....	14
Tablo 6.4. Baş ağrısı özellikleri ve tipleri açısından grupların karşılaştırılması.....	16
Tablo 6.5. Baş ağrısı tipleri ile nonspesifik ak madde lezyonlarının Fazekas sınıflamasına göre ilişkisi	17
Tablo 6.6. Fazekas’a göre MR lezyon şiddeti ile baş ağrısı özelliklerinin ve tiplerinin karşılaştırılması.....	18
Tablo 6.7. Migren ile Gerilim Tipi Baş Ağrısında Baş ağrısı süresi, Şiddeti, Sıklığı, Hastalık Süresi Özelliklerinin Karşılaştırılması	19
Tablo 6.8. Gruplar arasında lipit değeri dağılımı.....	20
Tablo 6.9. Değişkenlerin, MR Lezyonu Olma Durumuna Etkisinin İncelenmesi	20

1. ÖZET

Amaç: Baş ağrısı olan hastalarda sekonder nedenleri dışlamak için yapılan beyin MR görüntülemelerinde non-spesifik ak madde lezyonlarına rastlanılabilmektedir. Non-spesifik ak madde lezyonlarının migren hastalarında daha sık görüldüğüne dair bildirimler mevcuttur. Bu çalışmanın birincil amacı Beyin MR’de nonspesifik lezyonu olan ve olmayan hastalarda baş ağrısının özelliklerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 01.01.2010 ile 01.06.2021 tarihleri arasında İbni Sina Hastanesi Nöroloji polikliniğine baş ağrısı şikayeti ile başvuran ve bu nedenle kranial MR çekilen hastaların dosyaları taranmıştır. Nonspesifik ak madde lezyonunu açıklayabilecek başka hastalıkları olan hastalar dışlanmıştır. Çalışmaya 55 yaşında veya daha genç olan, kranial MR’inde non-spesifik ak madde lezyonu olan 119 hasta ve olmayan 126 hasta olmak üzere toplam 245 hasta dahil edilmiştir. Hastaların baş ağrısı özellikleri, MR bulguları, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar hastane kayıt sisteminden bakılarak retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların baş ağrısı tipleri Uluslararası Baş Ağrısı Tanı Kriterleri (2018) temel alınarak konulmuştur.

Bulgular: MR lezyonu olan grubun yaş ortalaması 36.18 ± 9.46 ; olmayan grubun yaş ortalaması 36.50 ± 9.44 idi ($p=0.939$). MR lezyonu olan grupta migren oranı %58, gerilim tipi baş ağrısı oranı % 42 iken; MR’si normal olan grupta migren tipi baş ağrısı % 61.9, gerilim tipi baş ağrısı oranı %38.1 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.531$). Baş ağrılarının karakteri, ağrı süresi, sıklığı, şiddeti, lokalizasyonu ve hastalık süresi açısından da gruplar arasında fark bulunmadı (her biri için $p>0.05$). Yaş, baş ağrısı süresi, sıklığı, şiddeti, tipi ve hastalık süresinin etkisinin değerlendirildiği regresyon analizinde MR lezyonuna yol açabilecek bağımsız bir yordayıcı bulunmadı.

Sonuç: MR’de lezyona yol açabilecek başka hastalığı olmayan migren ve gerilim tipi baş ağrısı hastalarında MR’de nonspesifik ak madde lezyonlarının görülme olasılığı benzerdir. Bu hastalarda MR’de lezyonu olan ve olmayanlar arasında baş ağrısının özellikleri açısından fark yoktur.

Anahtar Kelimeler: Baş ağrısı, migren, gerilim tipi baş ağrısı, beyin manyetik rezonans görüntüleme, nonspesifik ak madde lezyonu.

2. ABSTRACT

Aim: Non-specific white matter lesions may be observed in brain MRI scans performed to exclude secondary causes in patients with headache. There are reports that nonspecific white matter lesions are more common in migraine patients. The primary aim of this study is to compare the characteristics of headache in patients with and without nonspecific white matter lesions on brain MRI.

Materials and methods: The files of patients who applied to Ibni Sina Hospital Neurology outpatient clinic with headache complaints and therefore underwent cranial MRI between 01.01.2010 and 01.06.2021 were reviewed. Patients with other diseases that could explain the nonspecific white matter lesion were excluded. A total of 245 patients aged 55 years or younger, 119 patients with non-specific white matter lesions on cranial MRI and 126 patients without, were included in the study. The patients' headache characteristics, MRI findings, comorbidities, and medications were retrospectively scanned by looking at the hospital registry system. The patients' headache types were determined based on the International Headache Diagnostic Criteria (2018).

Results: The average age of the group with MRI lesions was 36.18 ± 9.46 ; the average age of the group without was 36.50 ± 9.44 ($p=0.939$). In the group with MRI lesions, the migraine rate was %58 and the tension-type headache rate was %42. In the group with normal MRI, the rate of migraine-type headache was %61.9 and tension-type headache was %38.1. The difference was not statistically significant ($p = 0.531$). There was no difference between the groups in terms of the character of the headaches, pain duration, frequency, severity, localization and disease duration ($p>0.05$ for each). In the regression analysis, which the effects of age, headache duration, frequency, severity, type, and disease duration were evaluated, no independent predictor that could lead to MR lesion was found.

Conclusions: The probability of seeing nonspecific white matter lesions on MRI is similar in migraine and tension-type headache patients who do not have any other disease that can cause lesions on MRI. Moreover, there is no difference in terms of headache characteristics between those with and without nonspecific white matter lesions on MRI.

Key Words: Headache, migraine, tension-type headache, brain magnetic resonance imaging, nonspecific white matter lesion.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ağrısı, toplumda en sık görülen nörolojik semptomdur ve herhangi bir zamanda dünya nüfusunun neredeyse yarısını etkiler (1). Çeşitli baş ağrısı kategorilerinin yaşam boyu prevalansı %31 ila %96 arasında değişmektedir (2, 3). Baş ağrısı ayrıca etiyolojisine göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılır (4). Primer baş ağrıların altta yatan organik patolojik etiyolojisi yoktur ve genellikle iyi huyludur (4). Tersine sekonder baş ağrıları altta yatan organik bir durumla ilgilidir (4). Baş ağrısı çoğu hastanenin genel poliklinik bölümünde en sık görülen şikayetlerden biri olmasına rağmen, kronik baş ağrısı olan hastaların sadece yaklaşık % 10'unda organik bir neden vardır (5). Baş ağrısının bazı potansiyel etiyolojileri yaşamı tehdit edici olabileceğinden veya nörolojik işlevleri kötü etkileyebileceğinden, potansiyel olarak morbid ancak tedavi edilebilir nedenleri teşhis etmek için hastanın dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi çok önemlidir (6). Önemli bir intrakraniyal patolojinin hafif bir baş ağrısından başka bir şeye neden olmayabileceği gösterilmiştir (7). Bu nedenle nöroloji polikliniklere başvuran hastalarda sıklıkla beyin görüntülemesi istenir. Daha düşük radyasyona maruz kalma ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile gözden kaçabilecek hipofiz veya posterior fossa patolojisi ve venöz sinüs trombozu gibi anormalliklerin daha iyi saptanabilmesi nedeniyle beyin manyetik rezonans (MR) görüntüleme BT ye tercih edilir (8).

Günlük pratiğimizde sekonder nedenleri dışlamak amacıyla yapılan kranial MR görüntüleme sonucunda, bazı hastalarda non-spesifik rastlantısal beyaz cevher lezyonları olabildiği görülebilmektedir. Non-spesifik ak madde lezyonları derin, subkortikal, periventriküler veya infratentoriyel beyaz cevherle ilişkili kitle etkisi olmayan fokal lezyonlardır (9). Klinik rutinde sık görülen bir beyin MR bulgusudur (10). Bu lezyonların birçok hastalıkla ilişkisi bulunmaktadır (11, 12). Baş ağrısı olanlarda baş ağrısı olmayanlara göre nonspesifik ak madde lezyonlarının daha fazla olduğu bilinmektedir (13, 14). Migren ve non-spesifik ak madde lezyonları ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur (15-23). Ancak non-spesifik ak madde lezyonu olan hastalarda baş ağrısının özelliklerini inceleyen çalışma sayısı daha azdır (24).

Bizim bu çalışmada birincil amacımız Beyin MR'de nonspesifik lezyonu olan ve olmayan hastalarda baş ağrısının özelliklerini karşılaştırmaktır. İkincil amacımız ise bu hastalar arasında, varsa, radyolojik izole sendrom oranını belirlemektir.

4. GENEL BİLGİLER

Bu çalışmada sekonder baş ağrısı nedenleri araştırılıp dışlanmış olan migren ve gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) hastaları değerlendirilmiştir. Uluslar arası baş ağrısı derneği baş ağrısı sınıflaması komitesine göre (25) migren ve gerilim tipi baş ağrıları şu şekilde sınıflandırılır:

4.1. Primer Baş Ağrıları

Migren tipi baş ağrısı

- 1.1 Aurasız migren
- 1.2 Auralı migren
- 1.3 Kronik migren
- 1.4 Migren komplikasyonları
- 1.5 Muhtemel migren
- 1.6 Migren ile ilişkili epizodik sendromlar

1.1 Aurasız migren

A.B-D kriterlerini karşılayan en az 5 atak

B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş ya da başarısız tedavi)

C. Baş ağrısına aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin eşlik etmesi

- 1- Tek taraflı lokalizasyon
- 2- Zonklayıcı karakter
- 3- Orta ya da şiddetli ağrı
- 4- Rutin fiziksel aktivitelerle şiddetlenme ya da aktivitelerden kaçınılması

D. Baş ağrısı boyunca aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi

- 1- Bulantı ve/veya kusma
- 2- Fotofobi ve fonofobi

E. Başka ICDH-3 tanısı ile açıklanamaz

1.2 Auralı migren

A. B ve C kriterlerini karşılayan en az 2 atak

B. Tam düzelen aşağıdaki aura semptomlarından en az 1 ya da daha fazlası

1. Grsel
2. Duyusal
3. Konuřma ve/veya lisan
4. Motor
5. Beyin sapı
6. Retinal

C. Aşağıdaki 6 özellikten en az 3'

1. En az 1 aura semptomunun kademeli olarak ≥ 5 dakika yayılması
2. Birbiri ardı sıra 2 ya da daha fazla semptom görülmesi
3. Her bir aura semptomunun 5-60 dakika sürmesi
4. En az 1 auranın tek taraflı olması
5. En az 1 auranın pozitif olması
6. Aurayı 60 dakika içerisinde baş ağırsının eşlik etmesi ya da baş ağırsının aurayı takip etmesi

D. Başka ICDH-3 tanısı ile açıklanamaz

1.3 Kronik Migren

A. Ayda en az 15 gün 3 aydan uzun süreli baş ağırsı (GTBA-benzeri ve/veya migren-benzeri) olması ve B ve C kriterlerini karşılaması

B. B-D kriterlerini karşılayan aurasız migren ve/veya B-C kriterlerini karşılayan auralı en az 5 atak

C. Ayda en az 8 gün 3 aydan uzun süre aşağıdaki herhangi kriterden herhangi birini karşılaması

1. Aurasız migren için C ve D kriteri
2. Auralı migren için B ve C kriteri
3. Hasta ağrının başlangıcında migren olduğunu düşünerek bir triptan veya ergo derivatives alır ve bununla rahatlar

D. Başka ICDH-3 tanısı ile açıklanamaz

2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı

- 2.1 Seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı
- 2.2 Sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
- 2.3 Kronik gerilim tipi baş ağrısı

2.1 Seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı

A. Ayda 1 günden az en az 10 baş ağrısı meydana gelmesi ve B-D kriterlerini karşılaması

B. Ağrının 30 dakika ile 7 gün arasında olması

C. Aşağıdakilerden en az 2'sinin olması

1. İki taraflı tutulum
2. Basınç ya da sıkıştırma (zonklama değil) şeklinde
3. Hafif ya da orta şiddette
4. Rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenmemesi

D. Aşağıdaki 2 kriteri karşılaması

1. Bulantı ya da kusma olmaması
2. Fotofobi ya da fonofobinin sadece biri eşlik edebilir

E. Başka ICDH-3 tanısı ile açıklanamaz

2.2 Sık Epizodik GTBA

A. En az 3 ay, ayda 15 günden az en 10 atak meydana gelmesi ve B-D kriterlerini karşılaması

B. Ağrının 30 dakika ile 7 gün arasında olması

C. Aşağıdakilerden en az 2 si olması

1. İki taraflı tutulum
2. Basınç ya da sıkıştırma (zonklama değil) şeklinde
3. Hafif ya da orta şiddette
4. Rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenmemesi

D. Aşağıdaki 2 kriteri karşılaması

1. Bulantı ya da kusma olmaması
2. Fotofobi ya da fonofobinin sadece biri eşlik edebilir

E. Başka ICDH-3 tanısı ile açıklanamaz

2.3 Kronik GTBA

A. Atakların en az 3 ay, ayda ≥ 15 gün görülmesi ve B-D kriterlerini karşılaması

B. Ağrının saatlerden günlere kadar sürmesi ya da sürekli olması

C. Aşağıdakilerden en az 2 si olması

1. İki taraflı tutulum
2. Basınç ya da sıkıştırma (zonklama değil) şeklinde
3. Hafif ya da orta şiddette
4. Rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenmemesi

D. Aşağıdaki 2 kriteri karşılaması

1. Fotofobi, fonofobi, hafif bulantıdan sadece biri eşlik edebilir
2. Orta ya da ciddi bulantı ve kusma olmaması

E. Başka ICDH-3 tanısı ile açıklanamaması

4.2. Non-spesifik Ak Madde Lezyonları ve Fazekas Sınıflaması

Non-spesifik ak madde lezyonları derin, subkortikal, periventriküler veya infratentoriyel beyaz cevherde kitle etkisi olmayan fokal lezyonlardır (9). Non-spesifik ak madde lezyonları tipik olarak T2 ve FLAIR sekanslı MR çekimlerinde görülür ve mikrovasküler hasardan kaynaklanan gliosis, demiyelinizasyon ve/veya akson kaybı nedeniyle meydana geldiğine inanılır (26).

4.2.1. Fazekas Sınıflaması

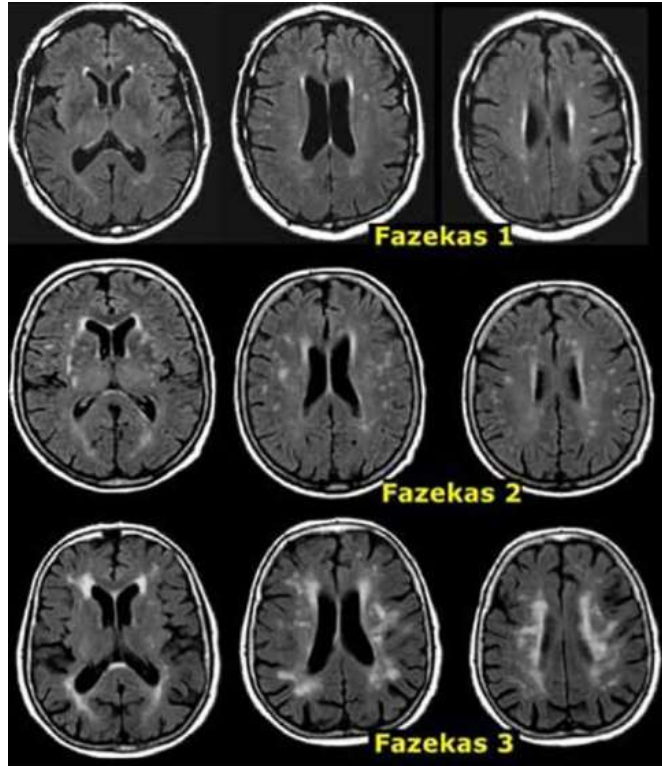
Fazekas sınıflaması hiperintens lezyonlarının miktarını basitçe ölçmek için kullanılır. Fazekas sınıflaması, Fazekas ve arkadaşları tarafından 1987 yılında önerilmiş ve yazarın adı ile anılmıştır. Fazekas sınıflamasında, aksiyel T2A veya FLAIR görüntülerde ak madde lezyonları 0-3 arasında değerlendirilmiştir (27).

Fazekas 0: Lezyon yok

Fazekas 1: Fokal noktasal lezyonlar

Fazekas 2: Lezyonlarda birleşme başlangıcı

Fazekas 3: Beyaz maddenin yaygın tutulumu (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Fazekas 1-2-3 sınıflaması örnekleri

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Popülasyonu

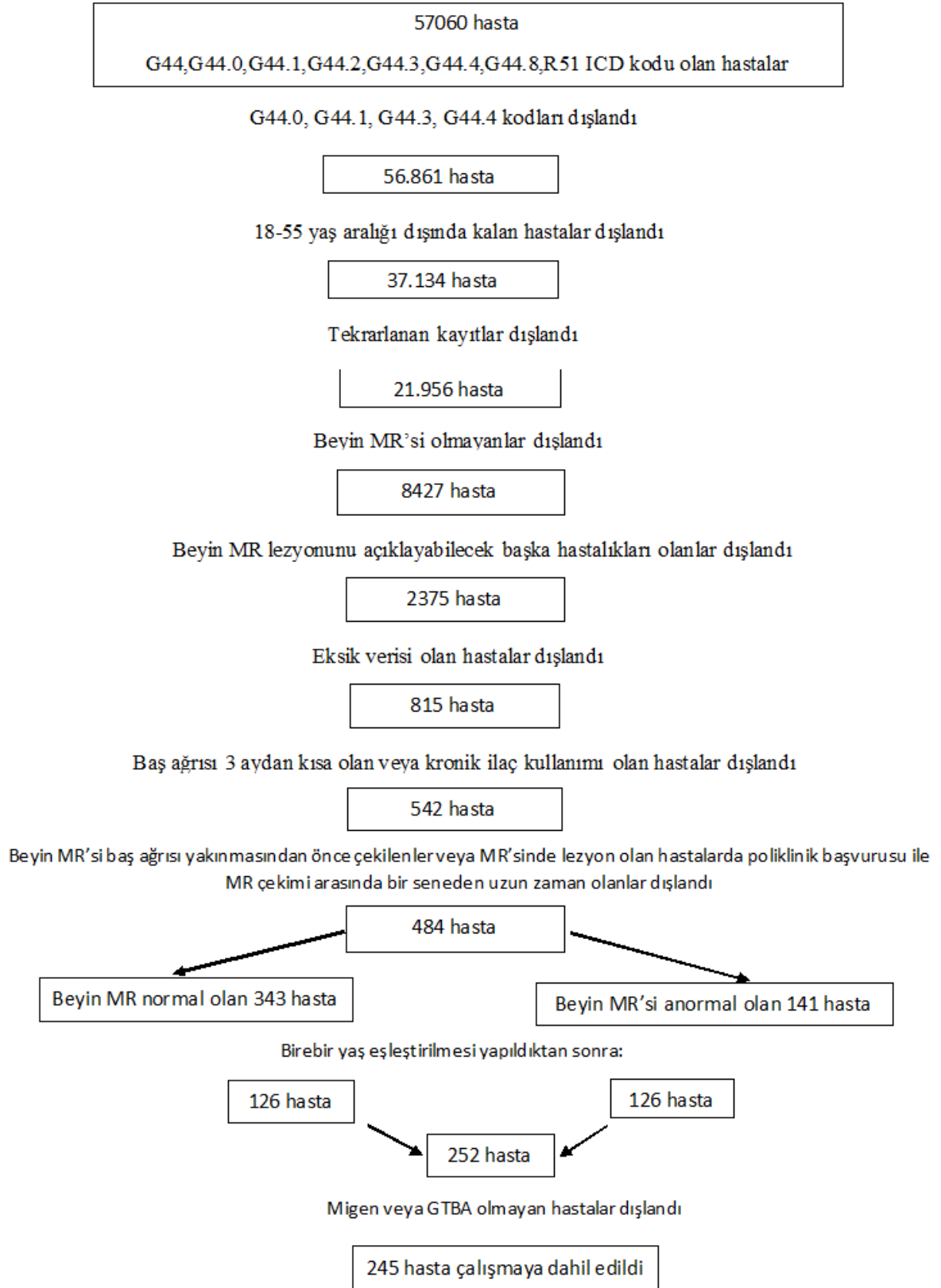
Bu çalışma 17.09.2021 de etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışma popülasyonu İbni Sina Hastanesi Başhekimliği tarafından tarafımıza verilen 01.01.2010-01.06.2021 tarihleri arasında nöroloji polikliniğinde tanısına G44,G44.0,G44.1,G44.2,G44.3,G44.4,G44.8,R51 ICD kodları girilmiş 57.060 adet kayıttan seçilmiştir.

- Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:
 - 1) 18- 55 yaş aralığına sahip olmak
 - 2) Baş ağrısı şikayeti nedeni kranial MR çekilmiş olmak
 - 3) Kranial MR’de non-spesik akmadde lezyonunu açıklayabilecek veya baş ağrısı özelliklerini etkileyebilecek özgeçmişe sahip olmamak
 - 4) En az 3 aylık baş ağrısı öyküsüne sahip olmak
 - 5) Kronik ilaç kullanımı olmamak
 - 6) Kranial MR’de non-spesifik akmadde lezyonu bulunan hastalar için baş ağrısı nedeni ile yapılan poliklinik değerlendirmesinden maksimum 1 yıl içerisinde kranial MR’sinin çekilmiş olması.

5.2. Çalışma Kriterlerine Uygun Hastaların Seçimi

Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi elektronik hasta kayıt sistemi Avicenna programında kayıtlı 01.01.2010-01.06.2021 yılları arasında İbni Sina Hastanesi Nöroloji polikliniğinde G44, G44.0, G44.1, G44.2, G44.3, G44.4, G44.8, R51 ICD kodu girilmiş 57.060 hasta kaydı bulunmaktaydı. Bu çalışmaya gerilim tipi baş ağrısı ve migren hastalarının dahil edilmesi nedeniyle bu kayıtlardan G44.0, G44.1, G44.3, G44.4 ICD kodlarını içeren kayıtlar çıkartılmış olup geriye 56.861 hasta kaydı kaldı. Bu kayıtların 19.727 tanesi 55 yaş üzeri veya 18 yaşı altında olduğu için bunlar dışlandığında geriye 37.134 kayıt kaldı. 37.134 kayıttan 15.178 tanesi tekrarlayan kayıttı. Tekrarlayan kayıtları çıkarınca geriye 21.956 hasta kalmıştı. 21.956 hastadan 13529 tanesinin kranial MR görüntülemesi mevcut değildi. Böylece 18-55 yaş arasında kranial MR görüntülemesi mevcut olan 8427 hasta kalmıştı. Kalan 8427 hastanın 6052’si non-spesifik ak madde lezyonunu açıklayabilecek veya baş ağrısı özelliklerini

etkileyebilecek özgeçmişe sahipti (Hipertansiyon, diyabetes mellitus, sistemik vaskülitler gibi..). 6052 hasta dışlandıktan sonra geriye geriye 2375 hasta kalmıştı. 2375 hasta içinden 1560'ının verileri yeterli olmadığı için bunlar da çıkarıldı. Geriye 815 hasta kaldı. 815 hasta içinde en az 3 aylık baş ağrısı öyküsü olan ve kronik olarak ilaç kullanımı olmayan 542 hasta mevcuttu. 542 hastanın 58'nin kranial MR'ı baş ağrısı yakınması başlamadan önce çekilmişti veya kranial MR'de lezyonu olan hastalarda baş ağrısı ile kranyal MR çekimi arasında bir seneden uzun zaman vardı bu hastalar da çıkarıldılar. Böylece çalışma kriterlerine uyan 484 hasta kalmıştı. Bu 484 hastanın 141'inin kranial MR'sinde lezyon bulunurken;343'ünde lezyon bulunmamaktaydı. Her grupta olan hastalar 18 yaşından 55 yaşına doğru sıraya konuldu. İki gruptaki hastaların yaşları birebir eşleştirildi. Her bir yaş için iki grup eşleştirilirken; hasta sayısı az olan gruptaki hastaların tamamı, hasta sayısı fazla olan gruptaki hastaların diğer gruptaki hasta sayısı kadarı, protokol numaralarına göre en küçük olanlardan başlanarak alındı (örneğin grup 2'de 18 yaşında 3 hasta varken grup 1'de 18 hasta vardı; grup 1'den protokol numarası küçük olan sadece ilk 3 hasta çalışmaya dahil edildi). Böylece çalışmaya her 2 gruptan yaşları birebir eşleştirilmiş 126'şar hasta olmak üzere 252 hasta dahil olmuştu. Bu 252 hastanın 7'si migren veya GTBA dışında bir tanıya sahipti; bu 7 hasta çıkarıldıktan sonra geriye 245 hasta kaldı. Böylece çalışmaya 245 hasta dahil edilmiş oldu (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların seçim süreci

5.3. Çalışma Verilerinin Toplanması

01.01.2010 ile 01.06.2021 tarihleri arasında İbni Sina Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran tanısına R51,G44,G44.2,G44.8 ICD kodu girilmiş hastaların dosyaları taranmıştır. Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, bağ dokusu hastalığı, sistemik vaskülit, merkezi sinir sistemi inflamatuvar hastalığı, kanser, santral sistem enfeksiyonu gibi nonspesifik ak madde lezyonunu açıklayabilecek özgeçmişe sahip olan hastalar dışlanmıştır. Hastalar kranial MR görüntülemesinde non-spesifik ak madde lezyonu olan (grup 1) ve kranial MR görüntülemesinde non-spesifik ak madde lezyonu olmayanlar (grup 2) olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya kranial MR’inde non-spesifik ak madde lezyonu olmayan 126 hasta, kranial MR’inde non-spesifik ak madde lezyonu olan 119 hasta, toplam 245 hasta dahil edilmiştir. Hastaların baş ağrısı özellikleri, MR özellikleri, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar hastane kayıt sisteminden bakılarak retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların baş ağrısı tipleri Uluslararası Baş Ağrısı Tanı Kriterleri (2018) temel alınarak konulmuştur. Hastaların yaş bilgileri için kranial mr görüntüleme yapıldığı esnada olan yaşı temel alınmıştır.

5.4. İstatiksel Analiz

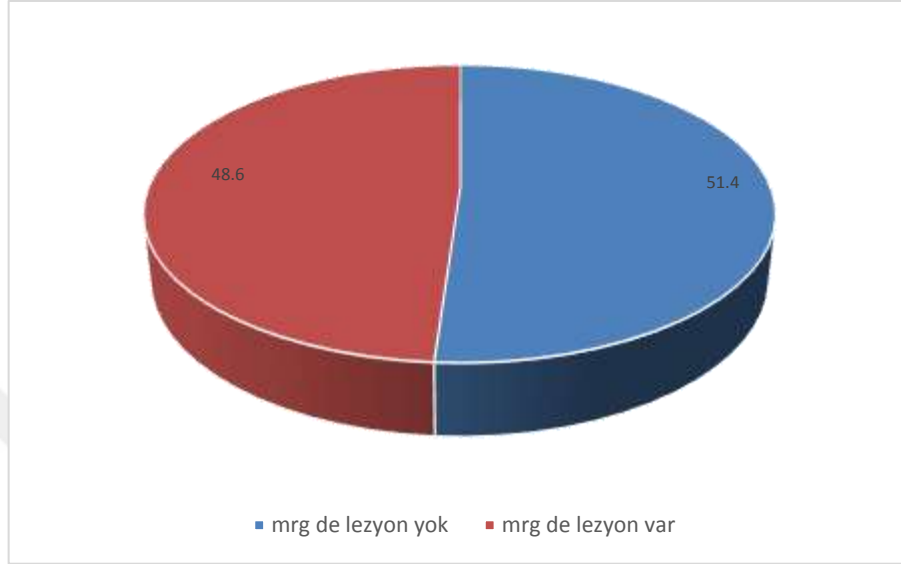
Baş ağrısı şikayeti ile başvuran, kranial görüntüleme yapıp non-spesifik MR lezyonu saptanmış ve MR’si normal bulunmuş hastalarda baş ağrısı tipleri arasındaki 0,22 (Cohen-w) büyüklüğündeki etkiyi 0,05 anlamlılık düzeyinde 0,80 güç ile saptamak için çalışmaya dahil edilmesi gereken kişi sayısı her bir grupta 100 olmak üzere toplam 200 olarak belirlenmiştir. Örneklem büyüklüğü hesabı G*Power (versiyon 3.1.9.2) hesabı ile gerçekleştirilmiştir.

Verilerin analizi SPSS 15.0 ile yapılmıştır ve %95 güven düzeyinde çalışılmıştır.

Çalışmamızda lezyon olma durumu ile kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Yaş ortalamasının grup açısından incelenmesi ise t testi ile analiz edilmiştir. Yaşın normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesi için basıklık ve çarpıklık katsayıları incelenmiştir. Ölçümlerden elde edilen basıklık ve çarpıklık değerlerinin +3 ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmüştür. MR lezyonlarına etki eden risk faktörleri binary regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

MR’de lezyon olanların oranı %48.6 iken lezyon olmayanların oranı %51.4’tür (Şekil 6.1).



Şekil 6.1. Kranial MRG de lezyon olma durumu

Her iki grubun yaş dağılımı, cinsiyet oranı, ek hastalık, kronik ilaç kullanma durumu, lipit profili birbirine benzerdi. Her iki grupta da kronik olarak ilaç kullanımı mevcut değildi. Ek hastalığa sahip olma durumu her iki grupta ikişer tane olup toplamda dört tane idi. Bu hastalıkların 3 tanesi gastrit olup, 1 tanesi peptik ülserdi. Hastalar bu hastalıkları için ilaç kullanmıyorlardı ve bu hastalıklar non-spesik ak madde lezyonu ile ilişkisi olmadığını düşündüğümüz hastalıklardı (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. Demografik tablo

		Grup		
		MR'de lezyon yok	MR'de lezyon var	Total
		n (%) 126	n (%) 119	n (%) 245
Cinsiyet	Kadın	101 (%80.2)	91 (%76.5)	192 (% 78.4)
	Erkek	25 (%19.8)	28 (%23.5)	53 (% 21.6)
Yaş (Ort±ss)		36.50±9.44	36.18±9.46	36.35±9.43
Baş Ağrısı Tipi	Migren	78 (%61.9)	69 (%58)	147 (%60)
	GTBA	48 (%38.1)	50 (%42)	98 (%40)
Ek hastalık		2 (% 1.6)	2 (% 1.7)	4 (% 1.6)
Kronik ilaç kullanımı		yok	yok	yok
Total Kolesterol (Ort±SS)		186.18±37.62	187.50±38.83	186.79±38.03
LDL (Ort±SS)		111.74±30.47	114.90±32.43	113.19±31.30
HDL (Ort±SS)		52.57±13.52	50.02±10.48	51.40±12.24
VLDL (Ort±SS)		22.74±12.84	23.22±11.36	22.96±12.13
Trigliserit (Ort±SS)		108.88±60.31	117.14±56.93	112.68±58.69

Yaş için çarpıklık basıklık değeri +3 ile -3 arası olduğundan normallik sağlanmış olup gruba göre farklılaşma durumu t testi ile analiz edilecektir (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Yaş İçin Normallik

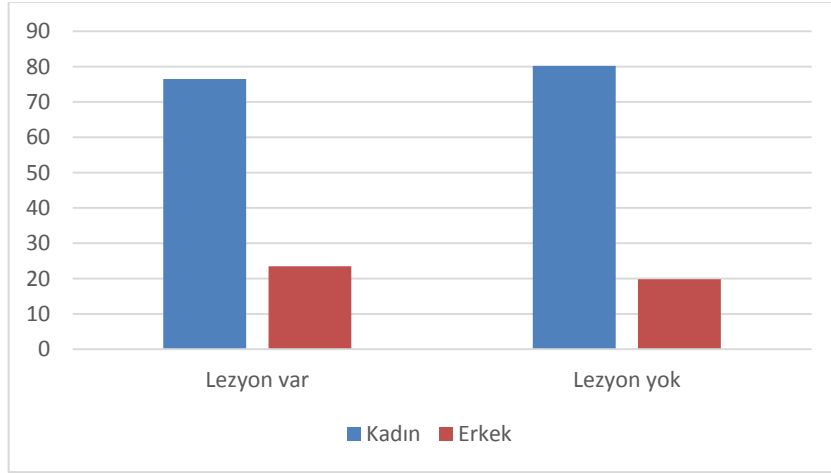
	Çarpıklık	Basıklık
Yaş	-.081	-.840

Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 6.3, Şekil 6.2). Her iki grubun yaş dağılımları birbirine benzerdi (Şekil 6.3).

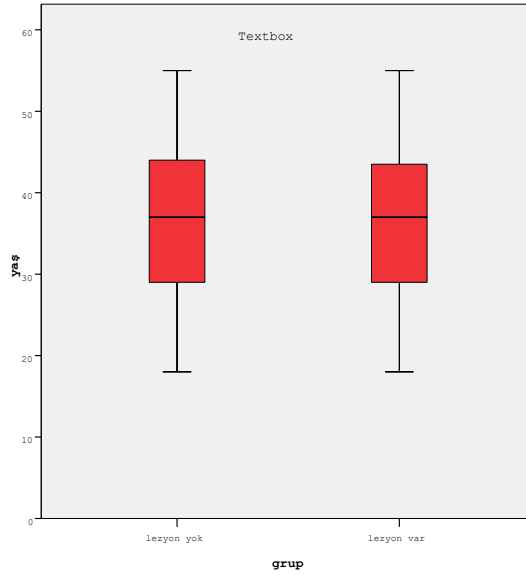
Tablo 6.3. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş dağılımı

		Grup			İstatistik	p
		MR'de lezyon yok	MR'de lezyon var	Total		
		n (%) 126 (51.4)	n (%) 119 (48.6)	n (%) 245		
Cinsiyet	Kadın	101 (%80.2)	91 (%76.5)	192 (%78.4)	.491	.483
	Erkek	25 (%19.8)	28 (%23.5)	53 (%21.6)		
Yaş (Ort±ss)		36.50±9.44	36.18±9.46	36.35±9.43	.006	.939

*p<0,05 Cinsiyet için Ki-kare testi; yaş için t testi



Şekil 6.2. Kranial MRG lezyon durumuna göre cinsiyet dağılımı



Şekil 6.3. MR lezyon varlığı ile yaş ilişkisi

Baş ağrısı tipleri, karakteri, ağrı süresi, sıklığı, şiddeti, lokalizasyonu ve hastalık süresi açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (Tablo 6.4). Kranial MRG’ de lezyon olmayanlarda migren baş ağrısı ve GTBA oranı sırası ile % 61.9 a % 38.9 iken; Kranial MR de lezyon olanlarda bu oran %58 e % 42 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 6.4. Baş ağrısı özellikleri ve tipleri açısından grupların karşılaştırılması

		Grup			Ki-kare	p
		MR'de lezyon yok	MR'de lezyon var	Total		
		n (%) 126	n (%) 119	n (%) 245		
Karakter	Zonklayıcı	66 (%62.3)	70 (%65.4)	136 (%63.8)	.230	.632
	Künt	40 (%37.7)	37 (%34.6)	77 (%36.2)		
Baş Ağrısı süresi	Saatler	48 (%50)	46 (%52.3)	94 (%51.1)	.095	.758
	Günler	48(%50)	42(%47.7)	90 (%48.9)		
Sıklık (genel)	Ayda 1 ve daha az	8 (%7.8)	4 (%4.2)	12 (%6)	3.245	.355
	Ayda 1 ile haftada 1 arası	33 (%32)	38 (%39.6)	71 (%35.7)		
	Haftada 1 gün <...< 5 gün	44(%42.7)	33(%34.4)	77 (%38.7)		
	Haftada 5 gün...<her gün	18 (%17.5)	21 (%21.9)	39 (%19.6)		
Şiddet	Hafif şiddetli	1 (%1.1)	3 (%3.3)	4 (%2.2)	2.112	.550
	Orta şiddetli	22 (%24.4)	26 (%28.3)	48 (%26.4)		
	Şiddetli	55 (%61.1)	55 (%59.8)	110 (%60.4)		
	Çok şiddetli	12 (%13.3)	8 (%8.7)	20 (%11)		
Hastalık süresi	3ay- 1 yıl	32 (%26.4)	31 (%26.3)	63 (%26.4)	.411	.938
	1-5 yıl	34 (%28.1)	37 (%31.4)	71 (%29.7)		
	5-10 yıl	30 (%24.8)	26 (%22)	56 (%23.4)		
	10 yıl ve üzeri	25 (%20.7)	24 (%20.3)	49(%20.5)		
Lokalizasyon	Ön taraf göz çevresi	12 (%10)	16 (%14.2)	28 (%11)	3.922	.687
	Başının arkası-ense	7 (%5.8)	10 (%8.8)	17 (%7.3)		
	Başının tek tarafı	13 (%10.8)	12 (%10.6)	25 (%10.7)		
	Başının sağ tarafı	16 (%13.3)	13 (%11.5)	29 (%12.4)		
	Başının sol tarafı	20 (%16.7)	14 (%12.4)	34 (%14.6)		
	Başının tepesi-iki taraflı	32 (%26.7)	35 (%31)	67 (%28.8)		
	Başının her yeri	20 (%16.7)	13 (%11.5)	33 (%14.2)		
Lokalizasyon (tek veya bilateral)	Yarım	51 (%42.5)	39 (%34.5)	90 (%38.6)	1.566	.211
	Bilateral	69 (%57.5)	74 (%65.5)	143 (%61.4)		
Baş ağrısı tipleri	Migren	78 (%61.9)	69 (%58)	147 (%60)	.392	.531
	Gerilim tipi Baş ağrısı	48 (%38.1)	50 (%42)	98 (%40)		

*p<0,05 Ki-kare testi

MR lezyonları olan grupta migren ve GTBA arasında, Fazekas sınıflamasına göre lezyonlarının şiddeti açısından fark bulunmamıştır (Tablo 6.5). Fazekas 1 lezyon oranı % 95 iken; Fazekas 2 lezyon oranı % 5 idi. Çalışmaya alınan hastalarımız arasında Fazekas 3 şiddetinde lezyonu olan hiç kimse yoktu.

Tablo 6.5. Baş ağrısı tipleri ile nonspesifik ak madde lezyonlarının Fazekas sınıflamasına göre ilişkisi

MR’de nonspesifik ak madde lezyonu var		Migren n (%) 69	GTBA n (%) 50	Toplam n (%) 119	Ki-kare	p
MR	Fazekas 1	66 (%95.7)	47 (%94)	113 (%95)	.165	.695
	Fazekas 2	3 (%4.3)	3 (%6)	6 (%5)		

GTBA: Gerilim Tipi Baş Ağrısı

Fazekas 1 ve 2 grubu; baş ağrısının karakteri, süresi, sıklığı, şiddeti, lokalizasyonu ve tipi açısından karşılaştırıldığında arada fark bulunmamıştır (Tablo 6.6). İstatistiksel karşılaştırmaya MR’si normal olanlar da dahil edilerek Fazekas 0 (MR’de lezyon yok), Fazekas 1 ve Fazekas 2 testler tekrarlanmış ve gene istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmamıştır (bu veriler gösterilmemiştir).

Tablo 6.6. Fazekas’a göre MR lezyon şiddeti ile baş ağrısı özelliklerinin ve tiplerinin karşılaştırılması

		MRG lezyon şiddeti			Ki-kare	p
		Fazekas 1	Fazekas 2	Total		
		n (%) 113	n (%) 6	n (%) 119		
Karakter	zonklayıcı	69(%67)	3(%60)	72(%66.7)	.105	1.000
	künt	34(%33)	2(%40)	36(%33.3)		
Baş Ağrısı süresi	saatler	46(%53.5)	1(%33.3)	47(%52.8)	.473	.600
	günler	40(%46.5)	2(%66.7)	42(%47.2)		
Sıklık (genel)	Ayda 1 ve daha az	4(%4.2)	0(%0)	4(%4.1)	1.854	.653
	Ayda 1 ile haftada 1 arası	38(%40)	1(%33.3)	39(%39.8)		
	Haftada 1 gün <...< 5 gün	31(%32.6)	2(%66.7)	33(%33.7)		
	Haftada 5 gün...<her gün	22(%23.2)	0(%0)	22(%22.4)		
Şiddet	Hafif	3(%3.3)	0(%0)	3(%3.2)	2.048	.703
	Orta	25(%27.8)	0(%0)	25(%26.9)		
	Şiddetli	53(%58.9)	3(%100)	56(%60.2)		
	Çok şiddetli	9(%10.0)	0(%0)	9(%9.7)		
Hastalık süresi	3 ay ile 1 yıl içinde	30(%26.8)	1(%16.7)	31(%26.3)	1.130	.770
	1 yıl ile 5 yıl içinde	34(%30.4)	3(%50)	37(%31.4)		
	5 yıl ile 10 yıl içinde	25(%22.3)	1(%16.7)	26(%22.0)		
	10 yıl ve üzeri	23(%20.5)	1(%16.7)	24(%20.3)		
Lokalizasyon	Ön taraf göz çevresi	14(%13.1)	2(%33.3)	16(%14.2)	6.745	.306
	Başının arkası-ense	10(%9.3)	0(%0)	10(%8.8)		
	Başının tek tarafı	12(%11.2)	0(%0)	12(%10.6)		
	Başının sağ tarafı	11(%10.3)	2(%33.3)	13(%11.5)		
	Başının sol tarafı	13(%12.1)	1(%16.7)	14(%12.4)		
	Başının tepesi-iki taraflı	34(%31.8)	1(%16.7)	35(%31)		
	Başının her yeri	13(%12.1)	0(%0)	13(%11.5)		
Lokalizasyon (tek veya bilateral)	Tek taraflı	36(%33.6)	3(%50)	39(%34.5)	0.672	.663
	Bilateral	71(%66.4)	3(%50)	74(%65.5)		
Baş ağrısı tipleri	Migren	66(%58.4)	3(%50)	69 (%58.7)	.165	.695.
	Gerilim tipi baş ağrısı	47(%41.6)	3(%50)	50(%41.3)		

*p<0,05 Ki-kare testi

Çalışmamızdaki migren hastalarının yaş ortalaması 36.21 ± 9.05 ; GTBA hastalarının yaş ortalaması 36.55 ± 10.02 idi ve aradaki fark anlamlı değildi ($p=0.246$). Migren ve GTBA arasında ağrı süresi, sıklığı, şiddeti, hastalık süresi karşılaştırıldığında; migren grubunda ağrı süresi bir günden uzun sürenlerin oranı %63.6 iken, GTBA grubunda %27 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=.000$). Ağrı şiddeti migren hastalarında GTBA'ya göre beklenildiği üzere daha yüksek bulundu ($p=.000$). On yıldan daha uzun zamandır migreni olanların oranı %22.9 iken, GTBA'sı olanların oranı %16.8 idi ve aradaki fark anlamlı idi ($p=.001$). Ancak ağrı sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 6.7).

Tablo 6.7. Migren ile Gerilim Tipi Baş Ağrısında Baş ağrısı süresi, Şiddeti, Sıklığı, Hastalık Süresi Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Grup			Ki-kare	p
		Migren	Gerilim Tipi Baş Ağrısı	Total		
		n (%)	n (%)	n (%)		
		147	98	245		
Ağrı süresi	Saatler	40 (%36.4)	54 (%73)	94 (%51.1)	23.728	.000
	Günler	70 (%63.6)	20 (%27)	90(%48.9)		
Sıklık	Ayda 1 ve daha az	6(%4.8)	6(%8.1)	12(%6)	5.715	.126
	Ayda 1 ile haftada 1 arası	49(%39.2)	22(%29.7)	71(%35.7)		
	Haftada 1 gün <...< 5 gün	51(%40.8)	26(%35.1)	77(%38.7)		
	Haftada 5 gün...<her gün	19(%15.2)	20(%27)	39(%19.6)		
Şiddet	Hafif şiddetli	0(%0)	4(%6.6)	4(%2.2)	35.863	.000
	Orta şiddetli	18(%14.9)	30(%49.2)	48(%26.4)		
	Şiddetli	86(%71.1)	24(%39.3)	110(%60.4)		
	Çok şiddetli	17(%14)	3(%4.9)	20(%11)		
Hastalık Süresi	3 ay- 1 yıl	27(%18.8)	36(%37.9)	63(%26.4)	17.291	.001
	1-5 yıl	40(%27.8)	31(%32.6)	71(%29.7)		
	5-10 yıl	44(%30.6)	12(%12.6)	56(%23.4)		
	10 yıl ve üzeri	33(%22.9)	16(%16.8)	49(%20.5)		
Yaş		36.21±9.05	36.55±10.02	36.35±9.43	1.350	.246

* $p<0,05$ Ki-kare testi;

Her iki grubu lipit değerlerine göre kıyaslama yaptığımızda arada anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. Gruplar arasında lipit değeri dağılımı

	Grup			İstatistik	p
	MR'de lezyon yok	MR'de lezyon var	Total		
	n (%)	n (%)	n (%)		
	126 (51.4)	119 (48.6)	245		
Total kolesterol(ort±)	186.18±37.62	187.50±38.83	186.79±38.03	.100	.753
LDL(ort±)	111.74±30.47	114.90±32.43	113.19±31.30	.193	.661
HDL(ort±)	52.57±13.52	50.02±10.48	51.40±12.24	1.964	.164
VLDL(ort±)	22.74±12.84	23.22±11.36	22.96±12.13	1.331	.251
Trigliserid(ort±)	108.88±60.31	117.14±56.93	112.68±58.69	.585	.446

*p<0,05 Lipit değerleri için student t testi

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalar arasında radyolojik izole sendromla uyumlu MR bulgusu olan hasta bulunmamıştır.

Son basamakta yaş, cinsiyet, baş ağrısı süresi, baş ağrısının karakteri, baş ağrısı tipi, sıklığı, şiddeti, hastalık süresi, baş ağrısının lokalizasyonu, eşlik eden hastalıkları ve kullanmakta oldukları ilaçları dahil ettiğimiz binary regresyon analizinde MR lezyon varlığı üzerine etki eden herhangi bir bağımsız değişken bulunmamıştır (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. Değişkenlerin, MR Lezyonu Olma Durumuna Etkisinin İncelenmesi

Etkilenen	Etkileyen	B	S.E.	Wald	p	OR
	Yaş	-.007	.021	.099	.753	.994
	Baş ağrısı süresi	-.057	.410	.019	.889	.944
	Baş ağrısı tipi	.430	.459	.879	.349	1.537
	Baş ağrısı sıklığı	-.054	.247	.047	.828	.948
	Baş ağrısı şiddeti	-.264	.347	.576	.448	.768
	Hastalık süresi	.146	.191	.584	.445	1.157
	Sabit (constant)	.337	2.001	.028	.866	1.401

*p<0,05 binary lojistik regresyon testi

7. TARTIŞMA

Biz 55 yaş ve daha genç 245 baş ağrısı hastasını dahil ettiğimiz ve beyinde non-spesifik ak madde lezyonlarına yol açabilecek hastalıkları olanları dışladığımız bu çalışmamızda; MR'de lezyonları olan ve MR'si normal olan gruplar arasında baş ağrısının karakteri, süresi, sıklığı, şiddeti, lokalizasyonu, tipleri ve hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bulduk. Ek olarak Fazekas skalasını kullanarak yaptığımız lezyon şiddeti sınıflamasına göre; lezyon şiddeti ile baş ağrısı özellikleri arasında da bir ilişki olmadığını bulduk. Eşlik eden ve beyinde ak madde lezyonlarına yol açabilecek hastalıkları olanların dışlanması durumunda, migren ve gerilim tipi baş ağrısı hastalarında beyinde lezyon görülme olasılıklarının benzer olduğunu bulduk.

Bu çalışmaya DM (diabetes mellitus), hipertansiyon, sistemik vaskülitler, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar, baş ağrısı dışında nörolojik hastalığı veya onkolojik hastalığı olanları, çeşitli hastalıkları nedeniyle kronik ilaç kullanımı olanları gibi MR lezyonları ile ilişkili olabilecek hastalıkları olanları çalışmaya dahil etmedik. Böylece MR lezyonlarını açıklayabilecek hastalık veya ilaç kullanımını dışlamış olduk.

Migren hastalarında non-spesifik beyaz cevher lezyonlarının sağlıklı kontrollere göre daha sık olduğunu bildiren çalışmalar vardır (13, 15, 16, 28-30). Tersine arada fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Nicole Schmitz ve arkadaşlarının 20-65 yaş arasındaki 28 erişkin migrenli kadını (yaş ort:43.5 sd:8.21) (20'si aurasız, 8'i auralı migren) ve 28 migreni olmayan kontrol grubu kadını (yaş ort:42.5 sd:9.31) dahil ettikleri çalışmalarında; beyaz cevher T2 lezyon yükünün migrenlilerde kontrol grubuna göre farklılık göstermediği bildirilmiştir(31). Benzer şekilde migren-dışı baş ağrılarında, kontrol grubuna göre beyaz cevher lezyonlarının hem daha fazla olduğunu hem de arada fark olmadığını bildiren çalışmalar vardır (13, 16, 24, 30). Biz çalışmamıza baş ağrısı olmayan kontrol grubu almadığımız için bu konuda yorum yapamıyoruz.

Beneditti ve arkadaşları 63 baş ağrısı ve 54 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri 1995 yılında yayınlanan çalışmalarında GTBA ve migren arasında beyindeki non-spesifik ak madde lezyonları açısından fark olmadığını bildirmiştir (13); onların çalışmalarında 35 hastada GTBA (yaş ortalaması:43.9 ±13.6) ve 28 hastada migren (yaş ortalaması:40.1 ±13.6) tanısı mevcuttu. Beyaz cevher lezyonlarının baş ağrısı olan grupta görülme oranı % 33.3 iken; sağlıklı kontrol

grubunda bu oran % 7.4 (4/54) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$). Beyaz cevher lezyonunun GTBA da görülme oranı % 34.3 iken (12/35); migrende görülme oranı % 32.1 (9/28) idi ve aradaki fark bizim çalışmamızda da bulduğumuz gibi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Beneditti ve ark'nın çalışmasında beyaz cevher lezyonlarının sıklığı auralı ve aurasız migren hastalarında da benzer bulunmuştu. Bizim çalışmamızda, çalışma kriterlerine uygun 484 hastanın 141'inde yani % 29.13 ünde non-spesifik ak madde lezyonu mevcuttu. Bu oran Beneditti ve arkadaşlarının bulmuş olduğu sonuca yakın olmakla birlikte biraz düşüktü. Aradaki fark çalışmaya dahil edilen hastaların yaş aralığı ve çalışmaya dahil edilme kriterlerinin farklı olması ile açıklanabilir.

Honningsvag ve arkadaşlarının genel popülasyonda yürüttükleri yaş ortalaması 58.5 (50-66) olan katılımcıları dâhil ettikleri "HUNT-MRI" isimli çalışmalarında; baş ağrısı olmayan 551, GTBA olan 94, migreni olan 91 ve sınıflandırılmamış baş ağrısı olan 126 katılımcının beyin MR'leri değerlendirilmişti (23). Bu çalışmada non-spesifik beyaz cevher lezyonlarının baş ağrısı olan grupta, olmayanlara göre ve daha sık olduğu; ve 15 GTBA ve 9 migren hastasında Fazekas 2-3 şiddetinde yaygın ak madde lezyonlarının bulunduğu bildirilmişti. Yazarlar GTBA hastalarında migrene göre derin beyaz cevher lezyonlarının daha sık olduğu sonucuna varmıştı (23). Bizim çalışmamıza 18-55 yaş arasındaki kişiler dâhil edildiği için sonuçlarımızı onların çalışmaları ile karşılaştırmamız mümkün değil ancak yine de migren hastalarında beyaz cevher lezyonlarının GTBA'dan daha sık olmadığı açısından kısmi de olsa sonuçlarımızın benzer olduğunu düşünüyoruz. Yine bizim çalışmamızda bulduğumuz Fazekas 2 lezyon oranı (%5) aynı çalışmada bulunan fazekas 2 ve üzeri lezyon oranına göre daha düşüktü. Bu durum muhtemelen çalışma grubumuzun yaş ortalamasının daha düşük olması ile açıklanabilir.

Migren hastalarında MR lezyonlarının daha sık olduğunu bildiren çalışmalarda bu durumun etiyolojisine açıklık getirilememiştir. Beyaz cevherdeki T2 hiperintens lezyonların T relaksasyon zamanının uzamasına bağlı olduğu bilinmektedir. Ödem nedeniyle intersisyonel sıvıdaki su içeriğinin artması veya demiyelinizasyon buna yol açabilir (32). Migren hastalarında platelet agregasyonu ve serotonin gibi vazokonstriksiyon yapan maddelerin salınımına bağlı olarak multipl mikroembolilerin gelişebileceği ve bunların laküner infarktlara yol açabileceği bildirilmiştir (33). Yine migren hastalarında düşük düzeyde kronik bir vasküler yetersizliğin ve instabilitenin olduğu, bu durumun perivasküler gliozise yol açabileceği ileri sürülmüştür (32). Migren ve GTBA'nın klinik bir spektrum içinde yer aldıkları, farklı antiteler olmadıkları ileri sürülmüştür (34). Kronik stres ve/veya bastırılmış duyguların frontal lobu aktive ettiği, sonuçta

orbito-frontal beyin sapı yollarının aktive olduğu ileri sür÷lmüştür (35-37). Migren ve GTBA'da beyaz cevher lezyonlarının eşit miktarda görülmesinin kronik baş ağrılarında santral modülasyon mekanizmalarının benzer şekilde etkilenmesine bağılı olduğu düşünülmektedir (35).

Migren ve GTBA patofizyolojisinde farklılıklar ve benzerlikler vardır. Migrende trigeminovasküler sistemin aktive olması, ağrı iletiminin başlamasında esas role sahiptir (38, 39). GTBA'da myofasyal yapılardan ve C1-4 spinal kord posterior boynuzu üzerinden gelen inputların ağrının başlamasına katkıda bulunduğu ileri sür÷lmüştür (40, 41). Ancak perikranyal kas hassasiyeti GTBA başlamasına katkıda mı bulunuyor yoksa ağrıya ikincil olarak mı ortaya çıkıyor, hala tartışmalıdır. Migrenle kıyaslandığında GTBA'da serebral vasküler yapılardan gelen inputların etkisi minör düzeydedir (42, 43). CGRP, pitüiter adenilat silkaz aktive edici polipeptit (PACAP)-38, nitrik oksit (NO) migren patofizyolojisinde yer alır (38, 39, 44). Bu nöropeptitler migren hastalarına verildiğinde migren atağı başlar; sağlıklı kişilerde ise ağrıya neden olmaz veya sadece hafif bir ağrı gelişir. Oysa GTBA'da CGRP, vaso intestinal peptit (VIP), P maddesi, nöropeptit Y düzeyleri normaldir. NO hem migren hem GTBA mekanizmasında rol alır. Nitrogliserin hem migren hem GTBA hastalarının ~ %90'ında baş ağrısı ataklarını tetikler (45, 46). Serotonerjik mekanizmanın da hem migren hem GTBA'da etkili olduğu düşünülmektedir (39).

Bizim çalışmamızın sonuçlarının patogenez hakkında bir fikir vermesi mümkün değildir. Ancak MR lezyonları açısından migren ve GTBA arasında fark bulmamış olmamız, bu lezyonların migrene spesifik olmadığını, migrene özel patofizyolojik mekanizmalarla ortaya çıkmadıklarını düşündürmekte, migren ve GTBA'nın aynı spektrumda yer aldıkları görüşünü desteklemektedir.

Non-spesifik ak madde lezyonları için yaşın risk faktörü olduğu literatürde bildirilmektedir (22, 27, 47). Altmış yaş üzerindeki bireylerde non-spesifik beyaz cevher lezyonlarının sık görüldüğü bilinmektedir (48). Kardiyovasküler risk faktörü olanlarda bu olasılık yüksektir (49). Tobias Kurth ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış olduğu vasküler yaşlanma-MR çalışmasında nonspesifik ak madde lezyonlarının boyutunun baş ağrısı olanlarda olmayanlara göre arttığı gösterilmiştir (30). Bu çalışmaya Fransa, Nantes'den 1922 ile 1932 yılları arasında doğan, yaş ortalaması 69 olan kişiler dahil edilmişlerdi. Bu çalışmada öyküsünde şiddetli baş ağrısı olan kişilerin beyaz cevher hiperintens lezyonlarında zaman içinde volüm artışı bulunmuştu. Ancak migren ve diğere baş ağrıları arasında MR lezyonları

açısından fark bulunmamıştı. Elli beş yaş üzerinde non-spesik ak madde lezyonuna sahip olma riskinin 10 kat arttığı bildirilmiştir (47). Biz çalışmamıza 55 yaş ve altındaki hastaları dâhil ettik ve her iki grupta yaşları birebir eşitledik. Böylece yaşı lezyon olma durumuna etkisini ortadan kaldırmış olduk.

Toplumda gerilim tipi baş ağrısı diğer baş ağrısı tiplerine göre daha sık görülmesine rağmen (50-52), bizim çalışmamızda migreni olan hastaların oranı daha fazla idi. Bunun sebepleri migren hastalarının hastaneye daha sık başvuruyor olması olabilir (52). Hastalarımızın çoğunun kadın olması, kadınlarda baş ağrısının daha sık olması olabileceği gibi kadın hastaların hastaneye daha sık başvurmaları da olabilir.

Çalışmamızda baş ağrısı süresi migren hastalarında GTBA'ya göre daha uzun, şiddeti daha yüksek ve hastalık süresi daha uzun idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Baş ağrısı sıklığı açısından iki grup arasında fark yoktu. Migren baş ağrısında, ağrı şiddetinin GTBA'dan daha yüksek olması, tanı kriterleri dikkate alındığında beklenen bir bulgudur. Migren hastalarında baş ağrısının günler alacak uzunlukta olma oranı %63.6 iken GTBA grubunda bu oran %27 idi. Yine en az 10 yıldır migreni olanların oranı %22.9 iken GTBA grubunda bu oran % 16.8 idi. Migren grubunda baş ağrısı daha uzun sürmesine rağmen MR lezyonları açısından migren ve GTBA grupları arasında fark bulmamış olmamız, MR lezyonlarının migren patogenezi üzerinden vazokonstriksiyona ikincil olabileceği hipotezini desteklemeyen bir bulgudur. Çünkü bu patogeneze geçerli olsaydı, baş ağrısı süresi ve hastalık süresi daha uzun olan migren grubunda MR lezyonlarının daha fazla olmasını beklerdik.

Hiperkolesteroleminin bazı hasta popülasyonlarında non-spesifik MR lezyonlarını artırabileceği bildirildiği için (53-55) hiperkolesterolemi açısından grupları karşılaştırdık ve gruplar arasında fark olmadığını teyit ettik. Böylece lipid yüksekliğinin yol açabileceği yanlılığı dışlamış olduk.

MR lezyonları üzerine yaş, baş ağrısı sıklığı, şiddeti, tipi, süresi, hastalık süresinin etkisi olmadığı binary regresyon analizi ile gösterildi. Kısacası bizim çalışma grubumuzda MR lezyonlarının bağımsız bir yordayıcısı olmadığını bulduk. Bunun sebebinin çalışmamıza 55 yaş ve altındaki hastaları dâhil etmemiz, MR lezyonuna yol açabilecek hastalığı olanları dışlamış olmamız, genel olarak hastalarımızı homojen bir gruptan seçmemiz olabilir.

Çalışmamızın güçlü yönü MR lezyonlarına yol açabilecek hastalıkların hastane kayıt sistemi üzerinden dışlanmış olmasıdır. Hastalarımızın 55 yaş ve altında olması, her iki grubun yaş açısından birebir eşlenmesi, yaş ilişkili MR değişikliklerini minimize etmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi tek merkezli bir çalışma olmasıdır. İkincisi ve daha önemlisi retrospektif bir çalışma olmasıdır. Çalışma verileri hastane kayıt sisteminden hastaların poliklinik notlarına ve poliklinik muayenesi sırasında var olan kan tetkiki sonuçlarına bakılarak elde edilebilmiştir. Retrospektif bir çalışma olduğundan dolayı baş ağrısı özellikleri ile ilgili kayıp veriler mevcuttu, bu durum bir yanlılık oluşturmuş olabilir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçları popülasyona genellemek mümkün değildir. Ancak popülasyon çalışmalarında, MR lezyonlarına yol açabilecek hastalıkları dışlayarak yeterli sayıda migren ve GTBA hastasını çalışmaya dahil edebilmek maliyet yükünü arttıracaktır. Ek olarak 245 hastayı içeren homojen bir hasta grubuna erişmek popülasyon çalışmalarında ulaşılması çok güç bir rakam olacaktır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre; elli beş yaş ve altındaki, MR’de lezyona yol açabilecek başka hastalığı olmayan migren ve gerilim tipi baş ağrısı hastalarında MR’de nonspesifik ak madde lezyonlarının görülme olasılığı arasında fark yoktur. Bu hastalarda MR’de lezyonu olan ve olmayanlar arasında baş ağrısının özellikleri benzerdir.

Günlük pratikte çeşitli nedenlerle beyin MR çekilmiş ve non-spesifik ak madde lezyonları saptanmış hastalarla karşılaştığımızda, bu lezyonları açıklayabilecek hastalık ve laboratuvar test anormalliği olmadığında, bu kişilerde migren baş ağrısı olabileceği çıkarsaması yapıyoruz. Ancak bu çıkarsama doğru değildir; gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda da aynı lezyonlar görülebilmektedir.

Çalışmamızdaki verilerin doğrulanması 55 yaş ve altındaki baş ağrısı dışında ek hastalığı olmayan kişilerin dahil edildiği, benzer MR protokolü ile çekimlerin yapıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

1. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *The Journal of Headache and Pain*. 2022;23(1):34.
2. Henry P, Michel P, Brochet B, Dartigues JF, Tison S, Salamon R, GRIM. A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. *Cephalalgia*. 1992;12(4):229-37.
3. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. *Journal of clinical epidemiology*. 1991;44(11):1147-57.
4. Society HCCotIH. The international classification of headache disorders, (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
5. Peters KS. Secondary headache and head pain emergencies. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2004;31(2):381-93.
6. Rai GS, Rai T, Jain L, Vyas MM, Roshan R. Evaluation of CT and MRI findings among patients presented with chief complaint of headache in central India. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016;10(2):TC21.
7. Schankin C, Ferrari U, Reinisch V, Birnbaum T, Goldbrunner R, Straube A. Characteristics of brain tumour-associated headache. *Cephalalgia*. 2007;27(8):904-11.
8. Flores-Montanez Y, Nahas SJ. Unusual brain MRI findings in patients imaged for headache: a case series. *Current Pain and Headache Reports*. 2020;24:1-6.
9. Eikermann-Haerter K, Huang SY. White matter lesions in migraine. *The American journal of pathology*. 2021;191(11):1955-62.
10. Nichtweiss M, Weidauer S, Treusch N, Hattingen E. White matter lesions and vascular cognitive impairment: part 1: typical and unusual causes. *Clinical neuroradiology*. 2012;22:193-210.
11. Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biological psychiatry*. 2008;64(4):273-80.
12. Sachdev P, Chen X, Wen W. White matter hyperintensities in mid-adult life. *Current opinion in psychiatry*. 2008;21(3):268-74.
13. De Benedittis G, Lorenzetti A, Sina C, Bernasconi V. Magnetic resonance imaging in migraine and tension-type headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1995;35(5):264-8.
14. Kattum Husøy A, Eikenes L, Håberg AK, Hagen K, Stovner LJ. Diffusion tensor imaging in middle-aged headache sufferers in the general population: a cross-sectional population-based imaging study in the Nord-Trøndelag health study (HUNT-MRI). *The Journal of Headache and Pain*. 2019;20(1):1-15.

15. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *Jama*. 2004;291(4):427-34.
16. Hamedani AG, Rose KM, Peterlin BL, Mosley TH, Coker LH, Jack CR, et al. Migraine and white matter hyperintensities: the ARIC MRI study. *Neurology*. 2013;81(15):1308-13.
17. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain*. 2005;128(9):2068-77.
18. Zhang Q, Datta R, Detre JA, Cucchiara B. White matter lesion burden in migraine with aura may be associated with reduced cerebral blood flow. *Cephalalgia*. 2017;37(6):517-24.
19. Gaist D, Garde E, Blaabjerg M, Nielsen HH, Krøigård T, Østergaard K, et al. Migraine with aura and risk of silent brain infarcts and white matter hyperintensities: an MRI study. *Brain*. 2016;139(7):2015-23.
20. Chen Z, Chen X, Liu M, Liu S, Ma L, Yu S. Nonspecific periaqueductal gray lesions on T2WI in episodic migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2016;17(1):1-5.
21. Planchuelo-Gómez Á, García-Azorín D, Guerrero ÁL, Aja-Fernández S, Rodríguez M, de Luis-García R. White matter changes in chronic and episodic migraine: a diffusion tensor imaging study. *The journal of headache and pain*. 2020;21:1-15.
22. Al-Hashel JY, Alroughani R, Gad K, Al-Sarraf L, Ahmed SF. Risk factors of white matter hyperintensities in migraine patients. *BMC neurology*. 2022;22(1):1-9.
23. Honningsvåg L-M, Håberg AK, Hagen K, Kvistad KA, Stovner LJ, Linde M. White matter hyperintensities and headache: A population-based imaging study (HUNT MRI). *Cephalalgia*. 2018;38(13):1927-39.
24. Honningsvåg L-M, Hagen K, Håberg A, Stovner LJ, Linde M. Intracranial abnormalities and headache: A population-based imaging study (HUNT MRI). *Cephalalgia*. 2016;36(2):113-21.
25. Arnold M. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
26. Porter A, Gladstone JP, Dodick DW. Migraine and white matter hyperintensities. *Current pain and headache reports*. 2005;9:289-93.
27. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Neuroradiology*. 1987;8(3):421-6.
28. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke*. 2006;37(4):1109-12.
29. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. *Jama*. 2012;308(18):1889-96.

30. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu Y-C, Chabriat H, Mazoyer B, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *Bmj*. 2011;342.
31. Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, Kruit MC, Schoonman GG, Ferrari MD, Van Buchem MA. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(7):1044-55.
32. Prager J, Rosenblum J, Mikulis D, Diamond S, Freitag F. Evaluation of headache patients by MRI. *HEADACHE QUARTERLY-CURRENT TREATMENT AND RESEARCH*. 1991;2(3):192-6.
33. Igarashi H, Sakai F, Kan S, Okada J, Tazaki Y. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalalgia*. 1991;11(2):69-74.
34. Drummond PD, Lance J. Clinical diagnosis and computer analysis of headache symptoms. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1984;47(2):128-33.
35. De Benedittis G, Lorenzetti A. Minor stressful life events (daily hassles) in chronic primary headache: relationship with MMPI personality patterns. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1992;32(7):330-2.
36. De Benedittis G, Lorenzetti A. The role of stressful life events in the persistence of primary headache: major events vs. daily hassles. *Pain*. 1992;51(1):35-42.
37. De Benedittis G, Lorenzetti A, Fieri A. The role of stressful life events in the onset of chronic primary headache. *Pain*. 1990;40(1):65-75.
38. Migraine AM. Ropper AH, editor. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1866-76.
39. Onan D, Younis S, Wellsgatnik WD, Farham F, Andruškevičius S, Abashidze A, et al. Debate: differences and similarities between tension-type headache and migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2023;24(1):92.
40. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain*. 1993;52(2):193-9.
41. Fernández-de-Las-Peñas C, Plaza-Manzano G, Navarro-Santana MJ, Olesen J, Jensen RH, Bendtsen L. Evidence of localized and widespread pressure pain hypersensitivity in patients with tension-type headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2021;41(2):256-73.
42. Olesen J. Clinical and pathophysiological observations in migraine and tension-type headache explained by integration of vascular, supraspinal and myofascial inputs. *Pain*. 1991;46(2):125-32.
43. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, Yamani N, Wang S-J, Messina R, et al. Tension-type headache. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):24.
44. Ashina M, Hansen JM, á Dunga BO, Olesen J. Human models of migraine—short-term pain for long-term gain. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13(12):713-24.

45. Christiansen I, Thomsen L, Daugaard D, Ulrich V, Olesen J. Glyceryl trinitrate induces attacks of migraine without aura in sufferers of migraine with aura. *Cephalalgia*. 1999;19(7):660-7.
46. Thomsen L, Kruuse C, Iversen H, Olesen J. A nitric oxide donor (nitroglycerin) triggers genuine migraine attacks. *European journal of neurology*. 1994;1(1):73-80.
47. Rostrup E, Gouw AA, Vrenken H, van Straaten EC, Ropele S, Pantoni L, et al. The spatial distribution of age-related white matter changes as a function of vascular risk factors—results from the LADIS study. *Neuroimage*. 2012;60(3):1597-607.
48. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*. 2013;12(8):822-38.
49. van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson L-Gr, Oudkerk M, et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension*. 2004;44(5):625-30.
50. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *The journal of headache and pain*. 2010;11(4):289-99.
51. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt G, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *European journal of neurology*. 2006;13(4):333-45.
52. Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *The journal of headache and pain*. 2012;13(2):147-57.
53. Trauninger A, Leél-Össy E, Kamson DO, Pótó L, Aradi M, Kövér F, et al. Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: an investigation of 186 patients. *The journal of headache and pain*. 2011;12:97-103.
54. Dickie DA, Ritchie SJ, Cox SR, Sakka E, Royle NA, Aribisala BS, et al. Vascular risk factors and progression of white matter hyperintensities in the Lothian Birth Cohort 1936. *Neurobiology of aging*. 2016;42:116-23.
55. Longstreth Jr W, Arnold AM, Beauchamp Jr NJ, Manolio TA, Lefkowitz D, Jungreis C, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2005;36(1):56-61.