



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**COVID-19 ENFEKSİYONU İLİŞKİLİ BAŞ AĞRISINDA
MEKANİZMALARLA İLİŞKİLİ MEDIATÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI**

DR. ESRA ERDİL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. EMİNE NEŞE TUNCER

İSTANBUL 2021

BEYAN FORMU

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğu, planlamasından yazımına kadar bilimsel ve etik kurallara uyduğumu, hiçbir aşamasında aykırı bir tutumun olmadığı, başkalarının eserlerinden yararlanması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi, tez hazırlanması ve yazımı aşamasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışta bulunmadığımı, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversitede veya başka bir üniversitede başka bir çalışma olarak sunmadığımı beyan ederim.



Dr. Esra Erdil

ÖNSÖZ

Tüm özverimi hak ettiğini düşündüğüm tıp alanındaki mesleki hayatımın bir döneminin sonuna geldim.

Tez çalışmam ve hemen her konuda yanımda olarak bana ilham veren ve koşullar ne olursa olsun üzerimde olumlu etki bırakmayı başarabilen, tüm hayatını sanat icra eder gibi yaşadığına inandığım esin kaynağım Prof. Dr. Emine Neşe Tuncer' e teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Desteğini ve sıcaklığımı sürekli hissettiğim, her zaman hem hayranlık hem de minnetle anacağım Prof. Dr. Kadriye Ağan Yıldırım' a; asistanlık sürecimin başında kısa süre için bile olsa birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Dr. Hande Alibaş' a,

Marmara Üniversitesi Nöroloji Anabilim' da hem bizlerin uzmanlık eğitimi hem de hastalara sunulan sağlık hizmetinin en iyi şekilde verilebilmesi için ellerinden geleni yapan tüm değerli hocalarım Prof. Dr. Dilek İnce Günal'a, Prof. Dr. Tülin Tanrıdağ'a, Prof. Dr. Kayıhan Uluç'a, Prof. Dr. İpek Midi'ye, Prof. Dr. Barış İşak' a, Doç. Dr. Pınar Kahraman Koytak'a, Doç. Dr. Gülin Sünter'e, Uzm. Dr. Hatice Ömercikoğlu Özden'e; çalışma hayatımızı hem güzelleştiren hem de kolaylaştıran hemşirelerimiz, personellerimiz ve teknisyenlerimize,

Birlikte en iyi şekilde çalışma ortamı hazırladığımızı inandığım ve bu süreci keyifle geçirmemi sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma, yakınlığı ve desteği ile her zaman yanımda hissettiğim sevgili Faruk Seçkin Yücesoy' a, son olarak da benim ben olmamdaki en büyük katkıyı yapan canım ailem: Ömer Erdil, Seda Sarıkaya Erdil, Filiz Ciğerim, Birsen Ciğerim, Oya Erdil ve Sabri Erdil' e teşekkür etmek isterim.

Esra Erdil

İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU	i
ÖNSÖZ	ii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
1.1. Tanım.....	11
1.2. Covid-19 Enfeksiyonunda Baş Ağrısı	11
1.3. Baş Ağrılarının Migrenöz Özellikleri.....	12
1.4. Sistemik Viral Enfeksiyona Bağlı Baş Ağrısı ve Patofizyolojisi	12
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1 Tarihçe.....	14
2.2 SARS-CoV-2 Patogenezi	15
2.2.1 SARS-CoV-2 olası nörolojik tutulum mekanizmaları.....	16
2.3. Covid-19 Enfeksiyonu Bulguları.....	17
2.3.1 Covid-19 enfeksiyonu klinik bulguları	17
2.3.2 Covid-19 enfeksiyonu laboratuvar bulguları	19
2.4 Covid-19 Enfeksiyonu İlişkili Nörolojik Bulgular.....	21
2.4.1 Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı	21
2.4.2 Covid -19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısının klinik özellikleri.....	22
2.4.3 Covid-19 ilişkili baş ağrısı patofizyolojisi.....	23
2.5 Baş Ağrısı Sınıflandırması	24

2.5.1 Migren ve Gerilim Tipi Baş Ağrısı Klinik Özellikleri ve Patofizyolojisi .	25
2.5.2 Sistemik viral enfeksiyona bağlı başağrısı ve fizyopatolojisi.....	30
5. METOT	32
5.1 Çalışma Deseni	32
5.2 Hasta Grubunun Belirlenmesi	32
5.2.1 Çalışmaya dahil edilme ölçütleri	32
5.2.2 Çalışmadan dışlama ölçütleri.....	33
5.3 Veri Toplama.....	33
5.3.1 Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı sorgulama.....	34
5.4 Serumda Düzeyleri Çalışılan Belirteçler	35
5.4.1 ELİSA yöntemi	36
5.4.2 Kullanılan ELİSA kitleri.....	37
5.5 Etik Kurul Onayı Ve Bilimsel Araştırma Projeleri Desteği	39
5.6 İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	41
4.1 Demografik Veriler	41
4.2 Covid-19 Enfeksiyonuna Ait Klinik Özellikler.....	42
4.3 Covid-19 Enfeksiyonu İlişkili Baş Ağrısı Klinik Özellikleri.....	44
4.4 Serumda İncelenen Biyokimyasal Parametrelerin Analizi.....	46
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	50
6. KAYNAKLAR	60
7. EKLER.....	76
Ek 1. Katılımcı Bilgilendirme ve Onam Formu	76
Ek 2. Covid-19 Enfeksiyonu İlişkili Baş Ağrısı Sorgulama Formu.....	79
Ek 3. IV. Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3. Baskısı'na (ICHD-3) göre Primer Baş Ağrısı Bozuklukları	81

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Covid-19 Hastalığı Klinik Spektrumu

Tablo 2. CGRP ve NSE kitlerine ait üretici firma, katalog numarası ve saptanabilen uç konsantrasyon değerleri, duyarlılık bilgisi

Tablo 3. CGRP ELİSA kiti için tekrar edilebilirlik

Tablo 4. NSE ELİSA kiti için tekrar edilebilirlik

Tablo 5. Demografik veriler ve başlıca klinik özellikler

Tablo 6. Covid-19 enfeksiyonu sırasında baş ağrısı olan ve olmayan grup arasında yaş, cinsiyet ve ek hastalık varlığı özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Baş ağrısı lokalizasyonu

Tablo 8. Baş ağrısı olan ve olmayan vakalar arasında kanda bakılan tüm biyokimyasal parametrelerin düzey karşılaştırması

Tablo 9. Covid-19 ilişkili baş ağrısı migrenöz fenotip ve diğer fenotiplerde olan hastalarda CGRP ve NSE düzeyleri karşılaştırması

Tablo 10. Daha önce migren tanısı olan ve olmayanlar arasında CRP ve NSE ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 11. Baş ağrısı gün sayısı ve VAS skorları ile NSE, CGRP ve İnterlökin-6 korelasyon analizi

Tablo 12. Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı riskini artırmakla bağlantılı çok değişkenli binary lojistik regresyon analizi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. SARS-CoV-2 S1 proteini ve ACE2 Reseptörü aracılığıyla hücre içine alınması

Şekil 2. CGRP' nin trigeminal gangliyondan başlayıp duyusal C ve A δ lifleri baş ağrısı ilişkili yapılara uzanması

Şekil 3. CGRP sinyal yolağı ve migren spesifik tedavilerin hedef yapıları

Şekil 4. Hastaların Covid-19 enfeksiyonu sırasında görülen semptomlarının dağılımı

Şekil 5. Covid-19 Enfeksiyonu İlişkili Baş Ağrısı Grubunda Hastaların Baş ağrısı niteliğı dağılımı

Şekil 6. Migren tanılı olan ve migren tanısı olmayan hastaların serum CGRP düzeylerinin karşılaştırılması

ÖZET

Amaç: Bu çalışma ile Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısının fenotipik özelliklerini, temel inflamatuvar belirteçlerle birlikte ağrı patofizyolojisinde trigeminovasküler sistemin rolünü gösterebilecek kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) düzeyi ve nöronal hasar belirteçlerinden nöron spesifik enolaz (NSE) düzeyi değişimini tespit etmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ağustos-Eylül 2021 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde takip edilen 18-50 yaş arasında 88 aktif Covid-19 enfeksiyonu hastası alınmıştır. Hastalar Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı olan 44 hasta ve baş ağrısı olmayan yaş ve cinsiyet özellikleri benzer 44 kontrol grubu olarak ayrılarak, baş ağrısı özellikleri Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) 2018 kriterleri ile sınıflandırılmış, temel inflamatuvar belirteçler, CGRP ve NSE düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Olguların yaş ortalamaları $33,7 \pm 9,0$ olup, 47'si (%53,4) erkek idi. Covid-19 ilişkili baş ağrısı grubunda hastaların %77,2' sinde baş ağrısının semptomların geliştiği ilk gün başladığı, ortalama 3.7 gün sürdüğü ve %38,6 hastada (n:17/44) migrenöz karakterde olduğu saptandı. Vakaların VAS skor ortalamaları $6,55 \pm 1,45$ idi ve %81,8' i baş ağrısını sürekli (ataklarla seyretmeyen) olarak tanımladı. Daha önce migren baş ağrısı olan hastalar ile diğer hastalar karşılaştırıldığında CGRP düzeyi migren hastalarında anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,019$) Bununla birlikte Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı olan ve olmayan hastalar arasında incelenen biyokimyasal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm analizler için ($p<0,05$)).

Sonuçlar: Çalışmamızda CGRP düzeyi migren hastalarında yüksek bulunmuş ancak enfeksiyon ilişkili baş ağrısı grubunda anlamlı olarak fark saptanmamıştır. Bu durum CGRP düzey ölçümü teknik zorluğu ve trigeminovasküler sistemde aktif olmasına rağmen düzeyinin kanda yükselmemiş olabileceğini düşündürmektedir. Virüsün nörotropik özellikleri göz önünde bulundurularak artmış olması beklenen nöron spesifik enolaz düzeyi yüksek bulunmamıştır. Baş ağrısı şiddeti fazla olan hastaların alındığı ileri çalışmalarda nöronal hasar belirteçlerini saptamak, Covid-19 ilişkili baş ağrısı patofizyolojisini tanımlayarak, özgün tedavilerin geliştirilmesi açısından önemli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19 Enfeksiyonu, Sistemik Viral Enfeksiyon İlişkili Baş Ağrısı, Migren, Kalsitonin İlişkili Peptid, Nöron Spesifik Enolaz

SUMMARY

Objective: This study aimed at determining the phenotypic features of COVID-19-associated headache, the calcitonin gene-related peptide (CGRP) level, which may indicate the role of the trigeminovascular system in the pathophysiology of pain along with basic inflammatory markers, and the change in the levels of neuron-specific enolase (NSE), a neuronal injury marker.

Materials and Methods: The study included 88 patients aged 18-50 years with active COVID-19 infection who were followed up at Marmara University Faculty of Medicine Hospital between August and September 2021. Patients were divided into two groups: the study group consisting of 44 patients with COVID-19 associated headache and the control group consisting of 44 age- and sex-matched patients without headache. The International Headache Society (IHS) 2018 criteria were used to classify headache characteristics, and the levels of basic inflammatory markers, CGRP, and NSE were compared.

Results: The mean age of the patients was 33.7 ± 9.0 , with a male ratio of 53.4% (n=47). In the COVID-19-associated headache group, 77.2% of the patients had a headache that started on the first day of symptoms, lasting for an average of 3.7 days, and 38.6% of the patients (n=17/44) had a migrainous headache. The mean VAS score of the patients was 6.55 ± 1.45 , and 81.8% of the patients defined their headaches as constant (without attacks). The comparison of patients with previous migraine headaches and other patients revealed significantly higher CGRP levels in migraine patients ($p=0.019$) However, there was no statistically significant difference between patients with and without COVID-19-associated headaches in terms of the studied biochemical parameters ($p<0.05$ for all analyses).

Conclusion: The present study demonstrated higher levels of CGRP in migraine patients, with no significant difference with the COVID-19-associated headache group. This suggests that the blood levels of CGRP may not have increased although its measurement is technically challenging and it is locally active in the trigeminovascular system. The level of neuron-specific enolase, which was expected to increase considering the neurotropic properties of the virus, was not found to be high. Determination of neuronal injury markers in future studies including patients with severe headaches will be of particular importance to define the pathophysiology of COVID-19-associated headache and develop specific treatments.

Keywords: Covid-19 Infection, Headache Attributed to Systemic Viral Infection, Migraine, Calcitonine Gene Related Peptide

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CGRP: Calcitonin Gene-Related peptide

(Kalsitonin Gen İlişkili Peptid)

Covid-19: Coronavirus Disease 2019

DM: Diyabetes Mellitus

ELİSA: Enzyme-Linked immunosorbent Assay

FDA: US Food and Drug Administration

GTBA: Gerilim Tipi Baş Ağrısı

HT: Hipertansiyon

5-HT: 5-Hidroksitriptan

ICHD- 3: International Classification of Headache Disorders- Third Edition

(Uluslararası Baş ağrısı Sınıflaması - 3. Edisyon)

IL-1: İnterleukin-1

IL-6: İnterleukin-6

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Maks.: Maksimum

Min.: Minimum

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NMDA: N-metil-D aspartat

NO: Nitrik Oksit

NSAİİ: Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar

NSE: Nöron Spesifik Enolaz

PG: Prostaglandin

PGI-2: Prostaglandin

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

S100B: S100 calcium binding protein B

TNF: Tumor Necrosis Factor

VAS: Visual Analog Scale

(Vizüel Analog Skalası)

VIP: Vasoactive İntestinal Peptide

(Vazoaktif İntestinal Peptid)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Tanım

Sars-Cov-2, 2019' un sonunda tanımlandıktan kısa bir süre sonra hızla yayılarak pandemi boyutuna ulaşan enfeksiyona yol açan bir RNA virusudur. Covid enfeksiyonu, Sars-Cov-2 virusunun, damlacık enfeksiyonu, doğrudan temas ya da fekal-oral bulaşı ile öncelikle solunum yolu, bununla birlikte sinir sistemi dahil bir çok organ sistemini etkilemektedir (1).

1.2. Covid-19 Enfeksiyonunda Baş Ağrısı

Covid enfeksiyonu sırasında görülen baş ağrısı, Covid-19 enfeksiyonu ile ilişkili nörolojik semptomların içinde en sık görülenidir.(2). Covid-19 enfeksiyonuna bağlı gelişen semptomlar içinde baş ağrısı gelişme sırasına bakıldığında, hastaların önemli bir kısmında ilk semptom olarak tek başına olduğu ya da diğer semptomlarla birlikte geliştiği bildirilmektedir. Olguların %87.5' inde acil başvurusu sırasında baş ağrısı olduğu saptanmıştır (3).

Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı, farklı fenotiplerde tanımlanmış olmakla birlikte ortak özellikleri olduğu dikkati çekmektedir. Bunlar akut başlangıçlı olmaları, tüm kraniumda yaygın, orta ya da ciddi şiddette hissedilmeleri, hastalığın ilk semptomları arasında olmaları ve belirgin analjezik yanıtlarının olmamasıdır(4). Bir başka dikkat çeken özelliği de hastalar tarafından sıklıkla daha önce yaşadıkları baş ağrısından farklı olarak tanımlanmış olmasıdır(4).

Sistemik viral enfeksiyona bağlı baş ağrısı, sekonder baş ağrıları arasında olup primer baş ağrılarının belli klinik ve patofizyolojik özelliklerini paylaşabilir. Yapılan alışmalarda Covid-19 ilişkili baş ağrı hastalarının önemli bir kısmının migrenöz özellikte baş ağrısı tanımladığı saptanmıştır (5,6). Bununla birlikte Covid-19 enfeksiyonu sırasında oluşan nörolojik semptomların önemli bir kısmında immün sistem disfonksiyonunun rol oynadığı düşünölmektedir (7). Bu bilgiler ışığında Covid-19 enfeksiyonu sırasında oluşan baş ağrısının migrenöz özelliklerini ve neden olan patofizyolojik mekanizmaları anlamak son derece önemlidir.

1.3. Baş Ağrılarının Migrenöz Özellikleri

Migren primer baş ağrılarının önemli bir kısmını oluşturur(8). Nöroloji kliniklerine başvurunun ilk sıradaki nedenlerinden olup Dünya Sağlık Örgütü' nün raporuna göre insanları sağlıklı yaşamdan alıkoyan en önemli hastalıklar arasındadır (9). Migrenöz baş ağrısının başlıca özellikleri, unilateral yerleşimli, zonklayıcı karakterde, değişken şiddette olması, fiziksel aktivite ile kötüleşmesi, fotofobi ve fonofobinin veya mide bulantısının eşlik etmesidir(8)

Primer baş ağrıları içinde yer alan migrenin patofizyolojisine yönelik çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Meningeal ve vasköler nosiseptörlerin santral ağrı modülasyonundaki değişikliklerle birlikte baş ağrısından sorumlu olduğu düşünölmektedir. Bu nörovasköler değişikliklerden trigeminal sistem sorumlu tutulmaktadır (10). Migren patofizyolojisi alanında kazanılmış olan tüm bilgiler, bize diğer baş ağrılarının patofizyolojisine yönelik yol gösterici olabilir.

1.4. Sistemik Viral Enfeksiyona Bağlı Baş Ağrısı ve Patofizyolojisi

Sistemik viral enfeksiyona bağlı baş ağrısı, menenjit veya ensefalit gibi komplikasyonlar olmaksızın sistemik viral enfeksiyon semptomlarına eşlik eden baş ağrısı olarak tanımlanır (11).

Henüz sistemik viral enfeksiyona bağlı baş ağrısı oluşma mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Olası nedenler arasında ekzojen ve endojen pirojenler, virüsün direkt etkisi, pro-enflamatuvar sitokinler, glutamat, siklooksijenaz-2/prostaglandin-E2 sistemi, CGRP katkısı ile nitrik oksit döngüsü ve reaktif oksijen radikalleri bulunmaktadır (12). Günümüzde Covid-19 enfeksiyonu semptomları ve nörolojik komplikasyonlarına maruz kalan çok sayıda hasta mevcuttur, bununla birlikte sistemik viral enfeksiyona bağlı baş ağrısının patogenezinine ait çok az bilgi mevcuttur. Çalışmamızda Covid-19 enfeksiyonunun yol açtığı baş ağrısının olası mekanizmalarının aydınlatılmaya çalışılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmadaki amaçlar:

- Covid-19 enfeksiyonu sırasında görülen sistemik viral enfeksiyona bağlı baş ağrısının Covid-19 enfeksiyonu sırasında artan d-dimer, ferritin, fibrinojen, kreatin kinaz, İnterlökin-6 değerleri ile ilişkisini belirlemek,
- Baş ağrısının migrenöz özelliklerini araştırmak ve trigeminovasküler sistemin rolünü gösterebilecek CGRP düzeyi ile ilişkisini araştırmak,
- Nöronal hasar belirteçlerinden nöron spesifik enolaz yüksekliği varlığını araştırarak Covid-19 enfeksiyonunun nöron hasarı ile ilişkisini saptamak.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Koronavirusler, Coronaviridae virus ailesinden respiratuar, gastrointestinal, santral sinir sistemi hastalıklarına yol açan, mutasyonlar ile yeni çevre koşullarına adaptasyon sağlayarak konakçı yanıtını değiştirebilen mikro organizmalardır (13). İlk insan koronavirus enfeksiyonu 1960' larda tanımlanana kadar koronavirusler insanlar için zararsız olarak nitelendirilmekteydi (14).

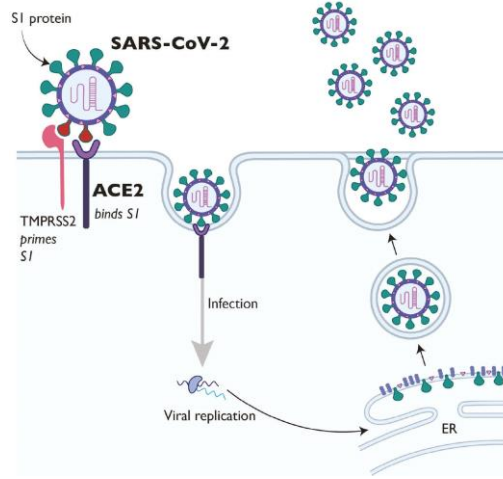
Güney Çin' de ilk olarak 2002 kışında ağır akut solunum yetmezliği ile %10 fatal seyreden koronavirus enfeksiyon etkeni SARS-CoV olarak tanımlandı. Salgın büyük oranda Asya' da olmak üzere Dünya' nın farklı yerlerine yayıldıktan sonra 2003 yazında kontrol altına alındı (15). Yine hayvanlardan insanlara geçip insanlar arasında salgına yol açan yüksek derecede patojen, farklı bir koronavirüs, ilk olarak 2012' de Suudi Arabistan' da tanımlandı. Aynı şekilde ciddi solunum yolu tutulumu yapan bu virüs Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) olarak adlandırıldı. Bu virüs daha düşük bir yayılma hızı ve daha yüksek bir fatalite oranına sahipti (13,16).

Yıllar içinde insanları enfekte eden tanımlanabilen koronavirüslerin sayısı arttı. Aralık 2019 da Çin' in Hubei Bölgesi' ndeki Wuhan şehrinde bir grup pnömoni vakası ile birlikte yeni bir koronavirus tanımlandı. Bu virüs insanları enfekte edebilen koronavirüs ailesinin 7. elemanıydı ve MERS-CoV ile SARS-Cov' dan farklı idi (17). Virusun hızla yayılmasıyla Şubat 2020' de Dünya Sağlık Örgütü tarafından, hastalık Covid-19 (coronavirus disease-2019) olarak adlandırılarak pandemi ilan edildi. Yeni koronavirus etkeni 'şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2' (SARS-CoV-2) olarak isimlendirildi.

2.2 SARS-CoV-2 Patogenezi

Viral enfeksiyonlarda reseptör aracılı endositoz veya membran füzyonu konak hücrelere girişte ana yol olarak kullanılır. SARS-CoV-2 böbrek, damar duvarları, kalp, akciğerde alveolar respiratuvar trakt epitelial hücrelerinde bulunan anjiotensin2 (ACE2) hücre yüzey reseptörünü kullanır (Şekil 1). Koronavirüsler spike (S), membran (M), zarf (E), nükleokapsid (N) proteinleri olmak üzere 4 yapısal protein içerir. S proteini, viral yüzeyden uzanarak konağa tutunma ve penetrasyonu sağlayan proteindir (18). Konak hücre içine giren virüs, RNA polimeraz aktivitesi ile tek zincir pozitif RNA' dan çift zincir oluşturur. Bu genomik bilgiyle hücre sitoplazmasında yeni protein oluşumu sağlanır. Virüsün, nazal epiteliumdan iletilici havayolları ile üst solunum yollarına ulaşmasıyla ateş, halsizlik, kuru öksürük semptomlarına yol açar. Bu faz sırasında, enfekte hücrelerden C-X-C motif kemokin ligand 10 (CXCL-19), interferonlar (IFN- β and IFN- λ) salınır (19).

Hastaların yaklaşık beşte birinde ciddi semptomlar gelişir. Virusa ait çok sayıda nükleokapsid yapısı oluşur ve ekstrasellüler aralığa ekzositoz yolu ile çıkar. Bu sırada tip 1 ve tip 2 pnömosit kaybı olur. Diffüz alveolar hasar ile akut respiratuvar distress sendromu gelişir (20). Tip-2 alveolar epitel hücrelerde fazla sayıda viral nükleokapsid oluşumu ile pnömositlerden interlökin 1, 6, 8, 120 ve 12 (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 ve IL-12), Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α), Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1), CXCL10, İnterferon λ ve β (IFN- λ ve IFN- β) ve Makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α) gibi sitokin ve inflamatuvar mediatörler salınır (21). Bu sitokin fırtınası, nötrofiller, CD4 helper T hücreler, CD8 sitotoksik T hücreler açısından kemoatraktan ve aktive edici rol üstlenir (21).



Şekil 1: SARS-CoV-2 S1 proteini ve ACE2 Reseptörü aracılığıyla hücre içine alınması (22) (10 nolu kaynaktan alınmıştır)

2.2.1 SARS-CoV-2 olası nörolojik tutulum mekanizmaları

Covid-19 enfeksiyonu ilişkili nörolojik tutulumun patogenezi mevcut bilgilerle multifaktöryel olarak değerlendirilmektedir. Olası mekanizmalar arasında sistemik yanıtla bağlı nörolojik hasar, renin-angiyotensin sistem disfonksiyonu, immün disfonksiyon ve geç dönemde dahil görülebilen proinflatuar durum, mikrovasküler tromboz ile nöral dokuların direkt invazyonu yer alır (23).

SARS-CoV-2 virüsü, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE2)'ye bağlanarak hücre içine girer. Renin-angiyotensin sisteminin maladaptif aktivitesi vasküler olayları tetikleyebilir. Anjiyotensin 1-7 oluşumundan sorumlu olan ACE2, vazodilatasyon, antiproliferasyon ve antifibrozis etkilerine aracılık eder (24). Virüsün, vasküler endotelial hücrelerde mitokondrial fonksiyonu ve nitrik oksit sentezini bozarak disfonksiyona yol açtığı düşünülmektedir (25). Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle ölen hastaların nöropatolojik serilerine bakıldığında hemoraji ve pıhtılaşma anormallikleri, mikrogial nodüllerin oluşumunu tetikleyen mikrogial

aktivasyon, demyelinizasyon ve parsiyel nörodejenerasyon görülmüştür (26,27). SARS-CoV-2 virüsünün direkt beyin gri maddesine etkisi olabileceği de gösterilmiştir (20).

Covid-19 Enfeksiyonu seyri sırasında sistemik inflamasyon ile sitokin salınım sendromu benzeri durum görülebilir. Bu durumda ateş ve artmış d-dimer, ferritin gibi inflamatuvar markerlar izlenir. Periferal Tümör Nekrozis Faktör (TNF), TNF-alfa, İnterlökin-6 (IL-6) bunlardan bazılarıdır (28). Artmış proinflamatuvar sitokinlerin baş ağrısı, konfüzyon ve bilinç bulanıklığı yaptığı bilinmektedir (7). İmmün aracılı nörolojik komplikasyonlar araştırıldığında, hastalarda kan-beyin omurilik sıvısı bariyerinin bozulduğu, beyin omurilik sıvısında lenfositik pleositoz ve artmış sitokinler ile meningeal inflamasyon bulguları saptandığı gösterilmiştir (29).

Proinflamatuvar sürecin bir başka ilişkili olduğu durum trombofilidir. Kompleman aktivasyonu trombotik mikrovasküler hasara yol açabilir. Sitokin salınımı mikroglial aktivasyona yol açar. Vaka serilerinde mikroglial aktivasyon, mikroglial nodül oluşumu ve nöronofaji ile gösterilmiştir (23).

2.3. Covid-19 Enfeksiyonu Bulguları

2.3.1 Covid-19 enfeksiyonu klinik bulguları

SARS-CoV-2 bulaşığı olan hastada virüse maruz kaldıktan 4-5 gün sonra semptomlar belirmektedir. 1099 hastanın alındığı bir çalışmada ortalama enkübasyon periyodu 4 gün olarak belirlenmiştir (çeyrekler açıklığı: 2-7 gün) (30).

Semptomatik Covid-19 enfeksiyonu hastalarında en sık görülen ilk semptom: kas ağrısı, öksürük, baş ağrısı şeklindedir. Bunun dışında ilk semptom, diyare, boğaz ağrısı, koku ve tat anormallikleri olabilir (31). Hastalık sırasında görülen semptomlar ise kişiden kişiye değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezlerine sunulan Covid-19 ile enfekte 370.000 hastanın alındığı raporda öksürük %50, ateş %43, miyalji %36, baş ağrısı %34, dispne %29, boğaz ağrısı %20, diyare %19 hastada belirtilmiştir (31). Hastalık ciddiyetini belirleyen kriterlere göre klinik spektrumu Tablo 1' de belirtilmiştir.

Tablo 1: Covid-19 Hastalığı Klinik Spektrumu (21) (21 nolu kaynaktan uyarlanmıştır)

Hastalığın şiddeti	Prezentasyon
Aseptomatik	<ul style="list-style-type: none">➤ Klinik semptom yok➤ Pozitif sürüntü testi➤ Normal X-Ray
Hafif Hastalık	<ul style="list-style-type: none">➤ Ateş, boğaz ağrısı, kuru öksürük, halsizlik➤ Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare
Orta Şiddetli	<ul style="list-style-type: none">➤ Hipoksemi olmaksızın pnömoni semptomları (persiste eden ateş ve öksürük)

Hastalık

➤ Yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografide belirgin viral pnömoni bulguları

Ciddi Hastalık

➤ Hipoksemi ile pnömoni varlığı (SpO₂<%92)

Kritik Hastalık

➤ Akut respiratuvar distres sendromu (şok, koagülasyon bozuklukları, ensefalopati, kalp ve akut böbrek yetmezliği birlikte olabilir)

Koku ve tat bozukluğu görülme oranının bazı çalışmalarda çok yüksek olduğu bildirilmiş olup yapılan gözlemsel çalışmalara ait en son meta-analizde; koku ve tat anormalliği sırasıyla %52 ve %44 olarak belirlenmiştir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta bu çalışmalarda raporlanan insidans aralığı 5-98 gibi geniş bir aralıktır (33). İtalya’ da yapılan bir çalışmada, 202 hastanın %64’ ünün değişen oranlarda tat ve koku değişikliği bildirdiği, %24’ ünün ciddi tat ve koku bozukluğu bildirdiği saptanmıştır (34). Gastrointestinal semptomlar (diyare, mide bulantısı gibi), bazı hastalarda ilk semptom olarak görülebilir (35). Gastrointestinal sistem semptomlarının belirtildiği bir sistematik derlemede diyare görülme oranı %13 olarak saptanmıştır (36).

2.3.2 Covid-19 enfeksiyonu laboratuvar bulguları

Covid-19 viral enfeksiyonunda, diğer viral enfeksiyonlarda beklenen bazı laboratuvar bulguları dışında daha spesifik değişiklikler izlenebilir. Tam kan sayımı, fibrinolitik kaskatlarla ilişkili değerler (PT, aPTT, D-dimer), inflamatuvar göstergeler (prokalsitonin, ESR, CRP, ferritin), kreatin kinaz kas enzimi gibi geniş biyokimyasal parametreler etkilenir (37).

Tam kan sayımında, lenfopeni yaygın olarak, bazen artmış nötrofil sayısı ve orta düzey trombositopeni ile beraber Covid-19 enfeksiyonuna eşlik etmektedir (38). Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve D-dimer genellikle yüksek saptanmakta ve hastalığın koagülopatik özellikleriyle ilişkili gözükmemektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyi genelde yüksek seyredip tanıya işaret edici özelliktedir. Bunun yanı sıra ferritin düzeyleri de Sars-Cov-2' de anlamlı olarak yüksek seyredip inflamatuvar yanıtın tanı ve takibinde kullanılmaktadır (39).

Diğer biyokimyasal parametrelerden laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinde yükseklik saptanabilir. Hücre hasarı göstergelerinden LDH özellikle pulmoner tutulumlu enfeksiyon sırasında akciğer hasarını gösterebilen bir parametredir (40,41). Kreatinin ve kreatinin kinaz (CK)' da olan artış virüsün yol açtığı renal hasarın sonuçları arasındadır (42).

Koagülopati ile birlikte seyreden Covid vakalarında artmış serum d-dimer seviyesi yanı sıra artmış fibrinojen seviyeleri sıkça görülür. Akut solunumsal distres sendromu (ARDS) gelişen hastalarda fibrinojen seviyelerinin daha yüksek saptandığı gösterilmiştir.

IL-6, sepsis, ARDS ve hiperinflamatuvar durumlarda artış gösteren bir mediatördür. IL-6'nın Covid-19 enfeksiyonunda artışı gösterilmiş olup ilk ölçümlerde 80 pg/ml'nin üzerinde olması solunum yetmezliği ve ölüm ile yüksek ilişkili olarak bulunmuştur (43).

2.4 Covid-19 Enfeksiyonu İlişkili Nörolojik Bulgular

Hastaneye yatırılan hastaların %80' inden fazlasında nörolojik semptom görülebileceği bildirilmiştir (44). Bu oran farklı coğrafi bölgelerde değişmekle birlikte baş ağrısı, miyalji, baş dönmesinin hemen hemen hastaların en az üçte birinde görüldüğü gösterilmiştir (45). Bunun dışında serebrovasküler olay, hareket bozuklukları, akut paraenfeksiyöz myelit, akut nekrotizan ensefalit, aksonal ya da demyelinizan poliradikülönöropati, nöbet ve ataksi gibi diğer nörolojik komplikasyonların Covid-19 enfeksiyonu ile ilişkili gelişebileceği ortaya konulmuştur (45–48). İngiltere' de bir grup araştırmacı, bilinç bozukluğu, akut serebrovasküler olay, kas hastalığı gibi nörolojik komplikasyonların, ciddi şiddette Covid-19 enfeksiyonu kliniği olan hastalarda %50' ye varan oranda görülebileceğini göstermiştir (49). Dünya Nöroloji Federasyonu' nu temsilen bir grup araştırmacının gerçekleştirdiği kapsamlı bir derlemede Covid-19 enfeksiyonunun hem santral sinir sistemi hem periferel sinir sistemi hem de kasları yaygın olarak etkilediği ortaya konmuştur (50).

2.4.1 Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı

Covid enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı, enfeksiyon sırasında en sık izlenen nörolojik semptomlardandır (34). Hastalık Koruma ve Kontrol Merkezleri (CDC) baş ağrısını Covid-19 enfeksiyonu ana semptomları arasında açıklamıştır (52). Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalar arasında görülme insidansı %4-70 gibi geniş bir aralıkta saptanmıştır (39-41). 1420 hafif ve orta hastalık derecesine sahip hastanın alındığı bir gözlemsel çalışmada %70,3 gibi yüksek bir oranla baş ağrısının en sık semptom olarak izlendiği saptanmıştır (53)

Covid-19 ilişkili hemorajik serebrovasküler olay, serebral ven trombozu gibi nörolojik komplikasyonlara bağlı sekonder baş ağrısı görülebilmektedir (55,56). Enfeksiyon sırasında farklı nedenlerle baş ağrısı gelişebilir. Covid-19 ilişkili baş ağrısının ateşten bağımsız olarak geliştiği gösterilmiştir (57). Genelde sistemik viral enfeksiyona bağlı baş ağrısı şeklinde prezente olurken, primer öksürük baş ağrısı, gerilim tipi baş ağrısı erken dönemde (influenza benzeri faz), hipoksiye bağlı baş ağrısı, daha geç dönemde ise diğer nörolojik komplikasyonlara sekonder baş ağrısı (sitokin fırtınası dönemi) görülebilir (58).

2.4.2 Covid -19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısının klinik özellikleri

Çok sayıda çalışma Covid-19 ilişkili baş ağrısının hastalarda farklı sıklık, karakter, süre ve şiddette görülebildiğini ortaya koymaktadır (59). Sıklıkla akut başlangıçlı olup önceki baş ağrılarında farklı karakterde olduğu gösterilmiştir (60). Önceki baş ağrılarında farklı olma durumu bir çalışmada %79.5 gibi yüksek bir oranda raporlanmıştır (4). Bilateral, 72 saatten uzun süren, analjezik yanıtı olmayan, baskı şeklinde hissedilen baş ağrısı, Covid-19 enfeksiyonunda görülen baş ağrısı ile ilişkilendirilmiştir (4).

Sıklıkla tüm başta görülür fakat bilateral frontotemporal ya da bilateral oksipital bölgede de görülebilmektedir (51,61). Ataklar şeklinde olmayıp genelde sürekli ağrı şeklinde görülmektedir (6). Baş ağrısının tipi pulsatil, bıçak saptanır gibi ya da baskı şeklinde olabilir (4).

Covid-19 ilişkili baş ağrısı sıklıkla ciddi şiddette ve migren fenotipinde olabilmektedir. Baş ağrısı şiddetini Vizüel Analog Skala (VAS) ile değerlendiren bir çalışmada ortalama şiddet 7/10 şeklinde bulunmuştur (61). Hafif ya da orta şiddette olabileceği de akılda tutulmalıdır. Söz gelimi, başka bir çalışmada Covid-19 ilişkili baş ağrısı hastalarının %59.1' inde (n=165) hafif ya da orta şiddette ağrı raporlanmıştır (51).

Covid-19 ilişkili baş ağrısında migrenöz baş ağrısı özelliklerini sorgulayan bir çalışmada, olguların %51' inde migrenöz özellik varlığı saptanmıştır. Aynı çalışmada öksürükle tetiklenen baş ağrısı da %16.4 oranında bulunmuştur (5). İtalya' da 130 hastanın

alındığı bir çalışmada, Covid-19 enfeksiyonuna eşlik eden %24.7 oranında migren benzeri özelliklere sahip şiddetli ağrı görüldüğü gösterilmiştir (6).

Baş ağrısı olan hastalarda anosmi/aguzi varlığı baş ağrısı olmayan hastalara kıyasla daha sık bulunmuştur (%54.6' a karşın %18.2; $p<0.0001$). Aynı çalışmada baş ağrısı grubunda IL-6, baş ağrısı olmayan hastalara oranla daha düşük saptanmıştır (6).

Covid-19 ilişkili baş ağrısı kronik primer baş ağrısı olan hastalarda görülebilmekle birlikte bir çalışmada daha önce baş ağrısı olan hastaların %22.5' unda enfeksiyon sırasında Covid-19 ilişkili baş ağrısı gelişmediği gösterilmiştir (4). Buna karşın Covid-19 enfeksiyonu sırasında baş ağrısı olan hastalarda, baş ağrısı olmayanlara oranla daha öncesinde primer baş ağrısı varlığı daha sık saptanmıştır (%32' ye karşın %12) (6). Migren tanılı hastalarda Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı gelişmesi halinde migrenöz özellikler daha sık görülebilir (5).

2.4.3 Covid-19 ilişkili baş ağrısı patofizyolojisi

Diğer sistemik viral enfeksiyonlara bağlı baş ağrısının patofizyolojisi gibi Covid-19 ilişkili baş ağrısının da patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığa spesifik olmayan hipoksi, dehidrasyon, sistemik inflamatuvar yanıt ve metabolik değişiklikler sorumlu tutulmaktadır (62). Klasik olarak santral sinir sistemi hipoksisi ile anaerobik metabolizmaya bağlı gelişen serebral vazodilatasyonun baş ağrısı gelişimine zemin hazırladığı kabul edilir. Fakat hipoksemi gelişimi belirgin pulmoner tutulumu olmayan hastalarda beklenmez.

Sistemik inflamatuvar yanıt ile artan d-dimer, CGRP nin baş ağrısına yol açabileceği düşünülmektedir, fakat CGRP ölçümü ile baş ağrısının ilişkisini araştıran bir çalışma henüz bulunmamaktadır. CGRP artışı, periferik trigeminal sinir uçları, Covid-19 direkt invazyonu ya da vaskülopati ya da artmış proinflamatuvar sitokinler yoluyla olabilir (63).

Covid-19 ilişkili baş ağrısının gastrointestinal sistem semptomları ve anosmi ile birlikteliği sık olarak saptanmıştır. Gastrointestinal sistem ile ilişkisinin sık olarak izlenmesi,

beyin-barsak aksı ile İnterlökin-1 β (IL-1 β), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-8 (IL-8) ve Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) gibi inflamatuvar mediatörlerin ve hem gastrointestinal sistem innervasyonu hem de trigeminovasküler sistem aktivasyonu sırasında artan CGRP' nin rolünü akla getirmektedir. Bunun dışında Anjiotensin II aktivasyonu ile de CGRP artışı görülebilir (4). Yalnızca baş ağrısı değil, kas-iskelet sistemini ilgilendiren ağrılarda da CGRP düzeyi yüksekliği saptanmıştır (64). Bu durum baş ağrısı olmayan ağrılarda da ağrı modülasyonunda görev alan CGRP' nin rolünün olabileceğini ve Covid-19 ilişkili miyaljideki olası rolünü akla getirmektedir.

Yüksek CRP düzeyi düşük ağrı eşiği ile ilişkilidir ve farklı baş ağrısı tiplerindeki inflamatuvar süreçlerde rol aldığı gösterilmiştir (65). Lenfositler proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar süreçlerde yer alarak sistemik viral enfeksiyon yanıtındaki en önemli immün sistem bileşenleridir.

Nitrik oksit artışı gibi yollarla demir metabolizmasının ağrı eşiğini düşürerek baş ağrısı sıklığını arttırdığı bilinmektedir (66). D-dimer ve fibrinojen gibi pıhtılaşma ürünleri de nörojenik inflamasyonda rol oynadığı düşünülen belirteçlerdir. Bu belirteçlerin Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısına neden olabilecek mekanizmalarla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

2.5 Baş Ağrısı Sınıflandırması

Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3. Baskısı'na (ICHD-3) göre Baş Ağrısı Bozukluklarının Tanısı ve Sınıflandırması (12):

Primer Baş Ağrıları

1. Migren
2. Gerilim tipi baş ağrısı
3. Trigeminal otonom sefalaljiler

4. Diğer primer baş ağrısı bozuklukları

Sekonder Baş Ağrıları

5. Travma ya da baş/boyun hasarıyla ilişkili baş ağrısı

6. Kranial veya servikal vasküler hastalığa bağlı baş ağrısı

7. Non-vasküler intrakraniyal hastalığa bağlı baş ağrısı

8. Madde kullanımı ya da yoksunluğu ilişkili baş ağrısı

9. Enfeksiyona bağlı baş ağrısı

10. Homeostaz bozukluğu ilişkili baş ağrısı

11. Kranium, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, dişler, ağız veya diğer fasiyel ya da servikal yapının hastalığı ilişkili baş ağrısı

12. Psikiyatrik bozukluk ilişkili baş ağrısı

Nöropatiler & Yüz ağrıları ve diğer baş ağrıları

13. Kranial sinirlerin ağrılı lezyonları ve diğer yüz ağrıları

14. Diğer baş ağrıları

2.5.1 Migren ve Gerilim Tipi Baş Ağrısı Klinik Özellikleri ve Patofizyolojisi

Migren nörologların günlük klinik pratiğinde çok sık rastladığı şiddetli baş ağrısı ve genellikle eşlik eden mide bulantısı, ışık veya ses hassasiyeti ile karakterize epizodik bir hastalıktır. Klinik olarak genellikle tek taraflı, zonklayıcı, episodik görülmesi halinde 4-72 saat süren, fiziksel aktivite ile artan şiddetli baş ağrısı olarak prezente olur. (67) Gerilim tipi baş ağrısı, toplumda sık görülen iki taraflı frontal veya oksipital, başı sarar tarzda, hafif veya

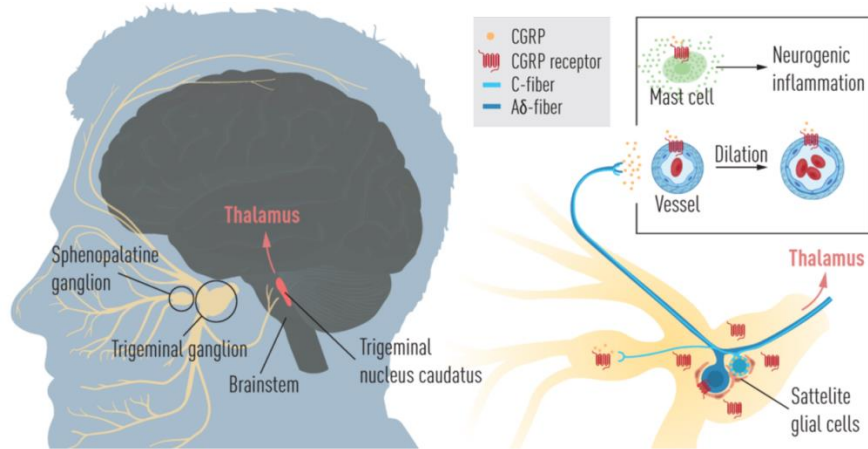
orta şiddette, bulantı ve kusmanın eşlik etmediği, hayat kalitesini düşüren fakat fiziksel ve günlük aktiviteleri belirgin engellemeyen baş ağrısı şeklindedir (8).

Migren patofizyolojisinde intrakraniyal ve ekstrakraniyal gelişen, ağrı ve aura gibi diğer klinik bulgulara yol açan bazı olaylar suçlanmaktadır. Şimdiye kadar en çok ilişkilendirilmiş faktörler:

- Kortikal yayılan depresyon
- Trigeminovasküler sistem aktivasyonu ve rol alan nöropeptidler
- Santral ve periferel sensitizasyon olarak özetlenebilir.

Kortikal yayılan depresyon, serebral korteks boyunca ilerleyen kendi kendine tetiklenen nöronal ve glial depolarizasyon dalgası şeklinde tanımlanır. Bu dalganın trigeminal sinir afferentlerini aktive ettiği düşünülmektedir (68).

Trigeminal afferentlerin aktivasyonu santral ve periferel refleks mekanizmalarıyla ağrı duyarlı meninkslerde inflamatuvar değişikliklere yol açar (69). Proinflamatuvar mediyatörlerin salınımıyla astrositlerde nükleer faktör kappa-B aktivasyonu ve trigeminal sinirin pial damarların etrafındaki dallarında inflamatuvar yanıtın transdüksiyonu oluşur (70). Trigeminal gangliyonun aktivasyonu ile substans P, CGRP ve nörokinin A gibi vazoaaktif peptidlerin salınımı ile sonuçlanır (71). Bu durum nörojenik inflamasyon olarak kabul edilir (Şekil 2).



Şekil 2: CGRP' nin trigeminal gangliyondan başlayıp duyuşsal C ve A δ lifleri baş ağrısı ilişkili yapılarla uzanması(72) (67 nolu kaynaktan alınmıştır)

Trigeminovasküler sistemde, trigeminal ganglion ve üst servikal dorsal köklerden kaynaklanan psödoünipolar duyu nöronlarının aktivasyonu suçlanır. Bu duyuşsal nöronlar geniş serebral damarları, pial damarları, dura materi ve venöz sinüsleri inerve etmek üzere dallar verir. Trigeminal sinir oftalmik divizyonu ve üst servikal kökleri en çok katkıyı sağlar. Üst servikal sinir kökleri ve trigeminal sinir, trigeminal nükleus kaudaliste birleşir (73). Bu lokalizasyon migren ağrının hissedilebildiği geniş bölgeyi açıklamaktadır.

Trigeminal aksonlar ile trigeminal nükleus kaudalis tarafından iletildikten sonra santral sinyaller, rostral trigeminal nükleuslar, periakuduktal gri madde, raphe nükleus projeksiyonları ve inen kortikal inhibitör sistemler tarafından düzenlenir (74,75). Trigeminal nükleus kaudalisten lifler talamusa ve oradan duyuşsal kortekse uzanır. Diğer ikinci sıra nöronlar ise trigeminal kompleksin rostraline ya da farklı subkortikal bölgeler ve beyin sapı bölgelerine yayılır (76). Rostral beyin sapı nükleuslarından nosiseptif bilgiler limbik bölgeye taşınır ve ağrıya karşı gelişen emosyonel ve istem dışı yanıtları oluşturur (77).

Sensitizasyon nöronların nosiseptif ve nonnosiseptif uyarılara karşı artan cevabıdır. Bu durumda spontan nöronal aktivite izlenir (78). Migren patogeneğinde periferal sensitizasyonun primer afferent nöronlarda, santral sensitizasyonun trigeminal nükleus kaudalindeki ikinci sıra nöronlarda ve daha yüksek merkezlerdeki nöronlarda gerçekleştiği savunulmaktadır.

CGRP kalsitonin geni tarafından alternatif uçbirleştirme ile vücutta üretilen, nöropeptidler arasında önemli yere sahip 37 aminoasit uzunluğunda bir peptidtir. Peptid 1982' de tanımlanmıştır (79). Trigeminovasküler sistemle ilişkisinden ilk olarak 1985' te yayımlanan bir yazıda bahsedilmiştir (80).

CGRP, perivasküler meninksler, ekstrakranial damarlar dahil olmak üzere duyuşsal sinir terminallerinden salınır (81). Glutamaterjik sinyali artırarak mikrogliaı proinflatuar duruma aktiflediği bilinmektedir (32) Migrendeki aktivasyonu ile periferalde; meninkslerde ve trigeminal ganglionda nörojenik inflamasyon, vazodilatasyon ve ağrı sensitizasyonu ile;

santralde, ağrı transmisyonu, duyuşal işlemlerde rol alır. CGRP reseptörleri beyinde korteks, talamus, limbik sistem, beyin sapı, dura mater, dorsal kök gangliyonu, spinal lamina olmak üzere yaygın olarak bulunur. Bununla birlikte hem trigeminal periferel ganglion hem de spinal trigeminal ganglionda CGRP reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir. Trigeminoasküler komplekste en yaygın olarak bulunan nöropeptittir (83–85).

CGRP' nin baş ağrısında etkili olabilecek özelliklerini şu şekilde özetlemek mümkündür:

1. nöroasküler, trigeminal ganglionda ve dorsal kök gangliyonunda yaygın olarak bulunur

2. Küçük C ve myelinize A δ nosiseptif liflerinde eksprese olur

3. Mikrovazodilatasyona yol açar,

4. Nörojenik inflamasyon ile mast hücre degranülasyonu yapar, makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indükler

5. Nosiseptif inputu modüle ederek ağrı sinyalinin oluşumunda görev alır (10).

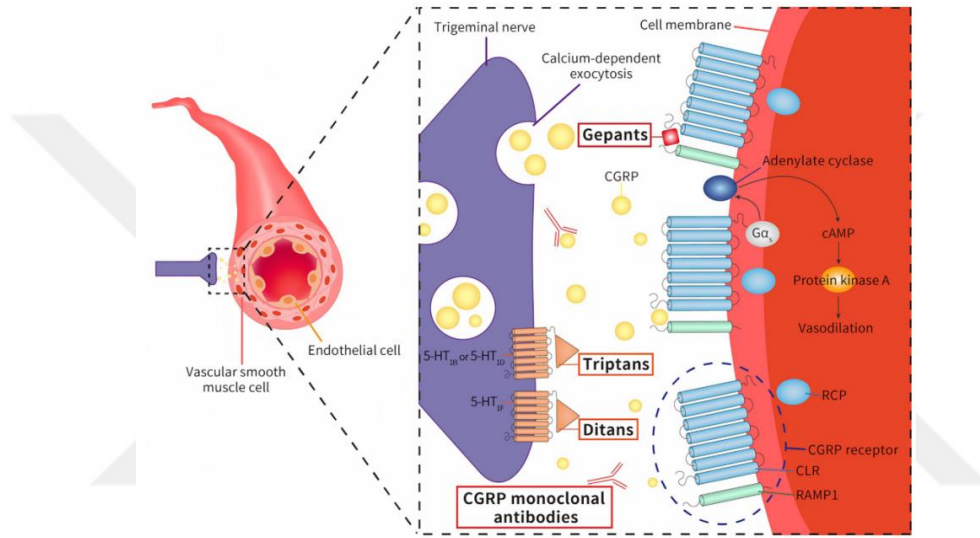
CGRP mast hücre degranülasyonu, nörojenik inflamasyon ve vazodilatasyonda görev alır (86). Makrofajlarda IL-6 gen ekspresyonunu indükler. Bu sayede dolaşımında ilgili miRNA ve IL-6 artışı olur (87). Bununla birlikte, proinflamatuvar IL-6 artışının, ısı ile CGRP salınımını indüklediği ispatlanmış olduğundan bu etkileşimin iki yönlü kabul edilebilir (88).

CGRP aynı zamanda myokardium ve koroner arterlerin çevresindeki perivasküler nöronlarda yoğun olarak bulunur ve potent bir vazoaaktif peptid olarak kardiyoprotektif işlev görür (89).

1990' da juguler venden migren atağı sırasında alınan serum örneklerinde artmış CGRP düzeyinin saptanması ile başlayan çalışmalarda kronik ve epizodik migrende artmış periferel CGRP düzeyi, potansiyel bir biyomarker olarak değerlendirilmektedir (90–92). Bununla birlikte Lee ve ark. kronik migren hastalarında interiktal CGRP düzeylerinde herhangi bir yükseklik saptamamıştır (93). Aynı şekilde Dan Baş Ağrısı Grubu (94) CGRP serum düzeylerinde kronik migren ilaç aşırı kullanımını hastalarında sağlıklı kontrollere göre herhangi bir fark saptamamıştır.

Migren patofizyolojisinde önemli bir yere sahip CGRP' ye yönelik monoklonal antikorlar, migren profilaktik tedavisinde kullanılan ilk spesifik ilaç grubudur. Birleşik

Devletler Gıda ve İlaç Dairesi tarafından erenumab, fremaneumab, galcanezumab kullanımı onaylanmış, Avrupa güncel rehberlerinde de bu ilaç grubu migren tedavisindeki yerini almıştır (95). Bir başka CGRP yolağı üzerine etki ederek migren tedavisinde kullanılan ilaç grubu CGRP reseptör blokerleridir. Bu gruptan ubrogepant, atogepant, rimegepant faz 3 klinik çalışmaları geçmiş olan ilaçlardır. Bunun dışında migren hastalarında serotonin 1b/1d reseptör agonisti sonrası normalize olan CGRP düzeyleri dokümente edilmiştir. Bu da triptanların CGRP yolağını baskılayarak etki gösterebileceğini kanıtlamaktadır (96) (Şekil3).



Şekil 3: CGRP sinyal yolağı ve migren spesifik tedavilerin hedef yapıları (97) (93 nolu kaynaktan alınmıştır)

Nöron spesifik enolaz (NSE) nöronal aksonlar ve da yer alan glikolizde görev alan bir enzimdir (98). Daha önce travma ve iskemik serebrovasküler olaylarda gösterildiği gibi nöronal ve glial hasarın bir belirteci olduğu kabul edilir (99). Enerji metabolizmasının azaldığı progresif nöronal kayıp süreci gibi durumlarda azalması beklenir. Bununla birlikte serebrovasküler olay gibi aktif olarak nöronal hasarın olduğu ya da nöroblastom gibi sellüler turn-overın arttığı durumlarda serumda NSE düzeyinin artması beklenir (100).

Yapılan popülasyon bazlı çalışmalarda migren hastalarının beyinlerinde artmış ak madde lezyonları ve nöronal hücre hasarı ile demir birikimi gösterilmiştir (101,102). Bu

durumla birlikte migren patofizyolojisi göz önünde bulundurulduğunda nöronal hasar biyobelirteçlerinden NSE düzeyinin artması beklenir.

Yapılan çalışmalarda migren hastalarının serumunda NSE yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur (103,104). Artmış nöron spesifik enolaz düzeyi, glial aktivasyon ile nöronal hasara sekonder olarak değerlendirilebilir. Fakat nöron spesifik enolazın nöron dışı kaynakları bulunduğu ve küçük hücreli akciğer kanseri, melanom ve hemoliz gibi durumlarda da artabileceği unutulmamalıdır (100).

2.5.2 Sistemik viral enfeksiyona bağlı baş ağrısı ve fizyopatolojisi

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği Klasifikasyon Komitesi sınıflandırması 2018' de (ICHD-3) viral enfeksiyona bağlı baş ağrısı tanı kriterleri şu şekilde tanımlanmıştır:

A. C kriterini dolduran sürede baş ağrısı

B. Aşağıdaki ikisi:

1. Sistemik viral enfeksiyon varlığı

2. Menenjit ve ensefalit bulgusu olmaması

C. Aşağıdakilerden ikisinin varlığı (Neden olarak açıklanabilmesi açısından)

1. Sistemik viral enfeksiyon başlangıcı ile zamansal ilişkisinin olması

2. Sistemik viral enfeksiyonun kötüleşmesi ile paralel baş ağrısının kötüleşmesi

3. Sistemik viral enfeksiyonun gerilemesi/ortadan kalkması ile baş ağrısında

dramatik düzelme

4. Baş ağrısının aşağıdakilerden bi ya da ikisini göstermesi

a) Diffüz ağrı

b) Orta-ciddi şiddette

D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamama

Sistemik viral enfeksiyon sırasında baş ağrısı semptomu ile sıklıkla karşılaşılır. Solunum yolu viral etkenlerinden influenza, adenovirüs, rinovirüs vakalarında çok sayıda baş ağrısı prevalans çalışması mevcuttur. Söz gelimi influenza enfeksiyonunda baş ağrısının % 68–100 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir. (105,106). Rhinovirüs enfeksiyonuna bağlı soğuk algınlığında tedavi arayışının esas nedeni olarak baş ağrısı saptanmıştır (107).

Henüz sistemik viral enfeksiyona bağlı baş ağrısı gelişme mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Olası nedenler arasında ateş, ekzojen ve endojen pirojenler, virüsün direkt etkisi, sitokinler, glutamat, siklooksijenaz-2/prostaglandin-E2 sistemi, nitrik oksit döngüsü, reaktif oksijen radikalleri bulunmaktadır (12).

Mikroorganizmaların nitrik oksit, prostaglandinler, bazı inflamatuvar sitokinler gibi nosiseptif mediatörleri aktive ederek baş ağrısına yol açtığı speküle edilmektedir (108). Bu inflamatuvar sitokinlerden IL-6, diğer koagülasyon ve inflamasyon biyomarkerları ile korele olarak yükselir. IL-6' nın santral ve periferel nöroinflamasyon ve migren patogenezinde yeri gösterilmiştir (109–111).

CGRP' nin geçici reseptör potansiyelleri (TRP) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. TRP, periferel duyuşal terminallerde transdüksiyon kanalları olarak çalışarak santral afferent terminallerde sinaptik süreçlere katılır (112). Covid-19 enfeksiyonu sırasında gerçekleşen geçici reseptör potansiyellerinin aktivasyonu öksürük, anosmi, gastrointestinal semptomlarla da ilişkilendirilmiştir (62). Bazı otörler CGRP gibi nöropeptidlerin aşırı derecede salınımını anormal vasküler aktivite ile akut akciğer hasarı ile ilişkili olabileceğini savunmaktadır, bu da CGRP' nin sistemik viral enfeksiyona bağlı başka bir komplikasyonun patofizyolojisindeki yerini sorgulamaktadır (113). Akut migren tedavisinde kullanılmakta olan yeni ajanlardan vazepantın (intranazal CGRP reseptör antagonisti) COVID ilişkili akciğer tutulumu tedavisinde kullanımı için faz 2 çalışması devam etmektedir (114).

5. METOT

5.1 Çalışma Deseni

Çalışma, kesitsel ve karşılaştırmalı bir çalışma olarak planlanmıştır.

5.2 Hasta Grubunun Belirlenmesi

Çalışmamıza Ağustos-Eylül 2021 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Covid-19 polikliniğine başvuran ve Marmara Üniversitesi Prof. Dr. Asaf Ataseven Hastanesi Covid Servislerinde yatmakta olan, nazofarengeal sürüntü örneğinde Covid-19 PCR testi pozitifliği saptanmış olan hastalar alınmıştır. Covid-19 enfeksiyonu sırasında baş ağrısı olan hastalar ve kontrol grubu olarak Covid-19 enfeksiyonu sırasında baş ağrısı olmayan hastalar alınmıştır.

5.2.1 Çalışmaya dahil edilme ölçütleri

COVID-19 olası vaka tanımına uyan hastalardan solunum yolu numuneleri ile transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) ile covid-19 enfeksiyonu varlığı doğrulanmış olan 25-50 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Covid-19 enfeksiyonu geçirdiği sırada baş ağrısı semptomu olan 44 kişi ve baş ağrısı semptomu olmayan 44 kişi çalışmaya alınmıştır.

5.2.2 Çalışmadan dışlama ölçütleri

1. Covid-19 enfeksiyonu sırasında gösterilmiş serebral ven trombozu, serebrovasküler hastalık, nöbet gibi baş ağrısına yol açabilecek komplikasyon gelişmiş olan hastalar (Enfeksiyon sırasında gelişen nörolojik komplikasyonlara bağlı sekonder baş ağrısı hastaları)
2. Covid-19 enfeksiyonu sırasında klinik durum ya da ilaç tedavisi nedeniyle herhangi bir dönemde (konfüzyondan komaya kadar) bilinç bulanıklığı yaşamış olan hastalar
3. Demans ve kognisyonu etkileyen psikiyatrik hastalık komorbiditesi olan hastalar
4. Baş ağrısına yol açabilecek eşlik eden hastalıkların sıklığı artması bakımından 50 yaş üzeri hastalar,
5. Kanseri, romatolojik hastalık, ciddi metabolik sendrom, kontrol altında olmayan hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik kalp, karaciğer ya da böbrek yetmezliği gibi serumda çalışılan belirteçleri etkileyebilecek hastalıkları olan hastalar dışlanmıştır.

5.3 Veri Toplama

Tüm olgularda yaş, cinsiyet, Covid-19 enfeksiyonu ilk semptom başlangıç zamanı, ilk semptomun ne olduğu, enfeksiyon süresince yaşamış olduğu semptomlar, Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle kullanılan ilaçlar, oksijen ihtiyacı ve hastanede yatış

durumu, var ise hastanede yatış süresi, daha önce primer baş ağrısı bulunup bulunmadığı, mevcutsa önceki baş ağrısının özellikleri ve mevcut kronik hastalıkları sorgulanarak kayıt altına alınmıştır.

5.3.1 Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı sorgulama

Covid-19 Enfeksiyonu İlişkili Baş Ağrısı Sorgulama Formu' nda bulunan sorular hastalara sorularak cevapları kaydedilmiştir (Ek 2). Bu form yoluyla hastaların baş ağrısı lateralizasyon ve lokalizasyonu, sıklığı, şiddeti, tetikleyici faktörler, eşlik eden klinik durumlar, mide bulantısı eşliği, ışık ve sese hassasiyet, fiziksel eforla artış olup olmadığı ve analjezik yanıtları kaydedildi.

Hastaların varsa mevcut primer baş ağrıları ICHD-3 2018 tanı ölçütlerine göre sınıflandırıldı.

Covid-19 ilişkili baş ağrısının fenotipi sınıflandırılırken şu özellikler esas alındı:

- Migren fenotipi: Aurasız migren tanı kriterleri içinde geçen B-D kriterlerini karşılamış olmak. (B kriterini 72 saat üzerinde baş ağrısı olma ile karşılamayan hastalar da bu gruba alındı)
 - B. Baş ağrısı ataklarının 4-72 saat sürmesi (tedavisiz ya da başarısız tedavi girişimi)
 - C. Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerden en azından 2 ve fazlasını içermesi
 1. Tek taraflı yerleşim
 2. Zonklayıcı karakter
 3. Orta veya şiddetli ağrı
 4. Rutin fizik aktivitelerle ağrının şiddetlenmesi ve aktivitelerden kaçınma
 - D. Ağrıya aşağıdaki semptomlardan 1 ya da fazlasının eşlik etmesi
 1. Bulantı ve/veya kusma

2. Fotofobi ve fonofobi

- Gerilim tipi baş ağrısı fenotipi: Gerilim tipi baş ağrısı tanı kriterlerinde B-D tanı kriterlerini karşılamış olmak (B kriterini 72 saat üzerinde baş ağrısı olma ile karşılamayan hastalar da bu gruba alındı)

B. Otuz dakikadan 7 güne kadar süren başağrısı

C. Başağrısının aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahip olması:

1. Bilateral yerleşim
2. Sıkıştırıcı/basıcı (zonklayıcı olmayan nitelik)
3. Hafif veya orta şiddet
4. Yürüme ya da merdiven çıkma gibi günlük fiziksel aktivitelerle şiddetlenmemesi

D. Aşağıdakilerden her ikisinin bulunması:

1. Bulantı ya da kusmanın olmaması (iştahsızlık olabilir)
2. Fotofobi ya da fonofobiden sadece birinin olması

5.4 Serumda Düzeyleri Çalışılan Belirteçler

Araştırmaya alınan hastalardan baş ağrısı sorgulamasının yapıldığı gün içinde bir kereye mahsus olmak üzere antekübital venden kan örnekleri alınmış, bu örneklerden lenfosit sayısı (hücre sayısı/ μL Referans Aralığı (RA): 1200-3100), C-reaktif protein (CRP) (mg/L, RV: 0-5), d-dimer (mg/L, RV: 0-0,5), fibrinojen (mg/dL, RV: 200-400), ferritin ($\mu\text{g/L}$, RV: 7-282), LDH (U/L, RV: 0-248), kreatinin kinaz (U/L, RV: 0-190) düzeyleri Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı' nda çalışılmıştır.

Nöron spesifik enolaz ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) düzey bakıları için her hastadan alınan 4 ml venöz kan örneği 1000 g hızında 15 dakika santrifüj edilmiş, elde edilen serumlar -80 derece buzdolabında saklandıktan sonra topluca

ELİSA yöntemi ile Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ELİSA Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

5.4.1 ELİSA yöntemi

ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi bir antijen ya da antikor miktarını, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesinin yol açtığı renk değişikliği yoluyla ölçmeyi hedefleyen kantitatif bir ölçüm yöntemidir. Antijen-antikor etkileşimine dayanır. Reaksiyon katı yüzeyli taşıyıcılar üzerinde gerçekleşir (115).

Farklı biyolojik moleküller için farklı ELİSA yöntemleri molekül özelliklerine göre tercih edilir. Direkt ELİSA yöntemi daha yüksek konsantrasyonlardaki biyolojik molekülleri aramak için uygunken hem indirekt ELİSA hem de sandviç ELİSA yöntemleri çok düşük konsantrasyonlardaki antijen ya da antikor miktarını belirlemek için uygundur. Çalışmamızda CGRP ve NSE düzey ölçümleri sırasında sandviç ELİSA yöntemi kullanılmıştır. Sandviç ELİSA yöntemi örneğin saflaştırılmasını gerektirmez, aranan molekül için oldukça spesifik bir yöntemdir. Bu yöntemin çalışma prensibi ve uygulanma yöntemi şu şekildedir (116):

1. Yakalama antikorları mikrotitre kabı kuyucuklarında adsorbedir.
2. Aranan antijeni içeren örnek, mikrokuyulara konulur ve antijen-antikor kompleksi oluşumu beklenir.
3. Bağlanmamış proteinler yıkama basamakları ile ortamdan uzaklaştırılır.
4. Bu sefer işaretlenmiş olan (biyotin ile konjuge) antikor ortama eklenir ve inkübe edilir. Bu antikor, yakalama antikoruna bağlanmış antijene farklı bir epitopundan bağlanır.
5. İnkübasyon sonrası ortamdaki fazla yakalama antikoru ve işaretli antikor yıkama ile temizlenir.

6. İşaretli antikora bağlanmak üzere ortama Streptavidin-Horseradish Peroxidase (HRP) eklenir.
7. Ortamdaki serbest Streptavidin-HRP yıkama ile uzaklaştırılır.
8. Streptavidin-HRP enzim substratı ortama eklenir ve enzim ile etkileşme oranında ortaya renkli bir ürün çıkar.
9. Enzim-substrat etkileşimi bir süre sonra ortama asit ürünün eklenmesiyle durdurulur.
10. Renk değişimi spektrofotometre cihazı ile ölçülür.
11. İlk kuyucuklara eklenmiş olan ve içindeki antijen düzeyi bilinen örneklerle göre bir standart grafik çizilir, diğer kuyucuklardaki örneklerde bulunan antijen düzeyi buna göre ölçülür.

5.4.2 Kullanılan ELİSA kitleri

Kullanılan kitlerin hangi değerleri ölçtüğü, üretici firması, katalog numarası ve saptanabilen minimum (min) ve maksimum (max) konsantrasyon değerleri, duyarlılığı, kitler arası (interassay) ve kitlerin kendi içinde (intraassay) tekrar edilebilirlik oranlarını içeren bilgiler aşağıdaki verilmiştir (Tablo 2-4).

Tablo 2. CGRP ve NSE kitlerine ait üretici firma, katalog numarası ve saptanabilen uç konsantrasyon değerleri, duyarlılık bilgisi

	Üretici Firma	Katalog Numarası	Min.	Maks.	Duyarlılık
CGRP	Elabscience	E-EL- H0619	1.9 pg/mL	1000 pg/mL	9,38 pg/mL

NSE	Elabscience	E-EL-H1047	1,34 ng/mL	150 ng/mL	1,4 ng/mL
-----	-------------	------------	---------------	--------------	--------------

Tablo 3. CGRP ELİSA kiti için tekrar edilebilirlik

Örnek	İntra-assay Kesinlik			İnter-assay kesinlik		
	1	2	3	1	2	3
Ortalama (pg/mL)	48,15	145,75	349,43	51,54	133,87	361,48
CV%	6,44	5,7	3,91	6,6	5,11	3,76

Tablo 4. NSE ELİSA kiti için tekrar edilebilirlik

Örnek	İntra-assay Kesinlik			İnter-assay kesinlik		
	1	2	3	1	2	3
Ortalama (ng/mL)	7,4	23,3	55,2	7,6	23,7	59,3
CV%	5,41	4,72	3,99	6,58	5,06	4,55

Kitlerin uygulanması sırasında üretici firmalar tarafından sağlanan kullanım kılavuzlarına uyulmuştur. Serum örneklerinde herhangi bir dilüsyon yapılmaksızın çalışmaya alınmıştır.

5.5 Etik Kurul Onayı Ve Bilimsel Araştırma Projeleri Desteği

Çalışmamız planlandıktan sonra 19.02.2021 tarih 09.2021.141 protokol numarası ile Marmara Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya katılan tüm araştırmacılar Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu ve Sağlık Bakanlığı' nın İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu/İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu' na uygun şekilde çalışmayı yürütmüştür.

Çalışma sırasında kullanılan ELİSA kitlerinin temini TTU-2021-10278 numarası ile Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından sağlanan proje desteği ile gerçekteştir.

5.6 İstatiksel Analiz

Araştırmada değerlendirilen Covid-19 tanılı vakaların demografik ve klinik özellikleri sayı, yüzde, ortalama, standart sapma ve medyan gibi betimleyici istatistiksel analizlerle değerlendirildi. Covid-19 enfeksiyonu döneminde baş ağrısı olan ve olmayan grup arasında normal dağılım gösteren ve denek sayısı 30'un üzerinde olan durumlarda yaş ve kan değerleri gibi ortalama veriler Bağımsız Gruplar t testi ile; normal dağılım göstermeyen veya denek sayısı 30'un altında olan gruplar arasında ise ortalama veriler Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Covid-19 enfeksiyonu döneminde baş ağrısı yaşayan ve yaşamayan gruplar arasında cinsiyet, ek hastalık varlığı, baş ağrısı tipleri gibi oransal veriler Ki-Kare Analizleri ve Fisher's Exact Testi ile karşılaştırıldı. Covid-19 dönemindeki ağrı durumuna göre kan düzeylerinin ortalamaları Kruskal Wallis H testi ile yapıldı.

Baş ağrılı gün sayısı ve VAS skorları ile NSE, CGRP ve İnterlökin-6 düzeyleri arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Araştırmada Covid-19 enfeksiyonu döneminde baş ağrısı semptomu gelişme bağlantılı riski artıran değişkenlerin etkileri Çok Değişkenli Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. Buna ek olarak VAS skorlarının ne kadarının CGRP skorları tarafından yordanıp yordanmadığını değerlendirmek için Basit Doğrusal Regresyon Analizi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık ($\pm 1,5$) değerleriyle kontrol edildi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS 22.0 programı kullanıldı.



4. BULGULAR

4.1 Demografik Veriler

Araştırmada değerlendirilen akut Covid-19 enfeksiyonu tanılı vakaların yaş ortalamalarının $33,73 \pm 9,04$ (Min.=18,00-Maks.=50,00) olduğu saptandı. Tüm vakaların 47'si (%53,4) erkek cinsiyetteydi. Hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalık dağılımları Tablo 5' te gösterilmektedir.

Vakaların sorgulama yapılarak araştırmaya alındığı gün, Covid-19 enfeksiyonu ilişkili ilk şikayetinin başlamasından ortalama $8,48 \pm 4,54$ (Min.=3,00-Maks.=21,00) gün sonra idi.

Tablo 5. Demografik veriler ve başlıca klinik özellikler

		n	%
Cinsiyet	Kadın	41	46,6
	Erkek	47	53,4
Ek hastalık	Yok	70	79,5
	Esansiyel hipertansiyon	6	7,8
	Diabetes mellitus	1	1,1
	Koroner arter hastalığı	1	1,1
	Astım	3	3,3
	Hipotiroidi	1	1,1
	Diğer	10	11,4

Primer baş ağrısı tanısı	Migren	16	18,1
	Gerilim tipi baş ağrısı	8	9

Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı olan ve olmayan grup arasında yaş, cinsiyet ve komorbid hastalık karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Covid-19 enfeksiyonu sırasında baş ağrısı olan ve olmayan grup arasında yaş, cinsiyet ve ek hastalık varlığı özelliklerinin karşılaştırılması (BA=Baş ağrısı, Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma)

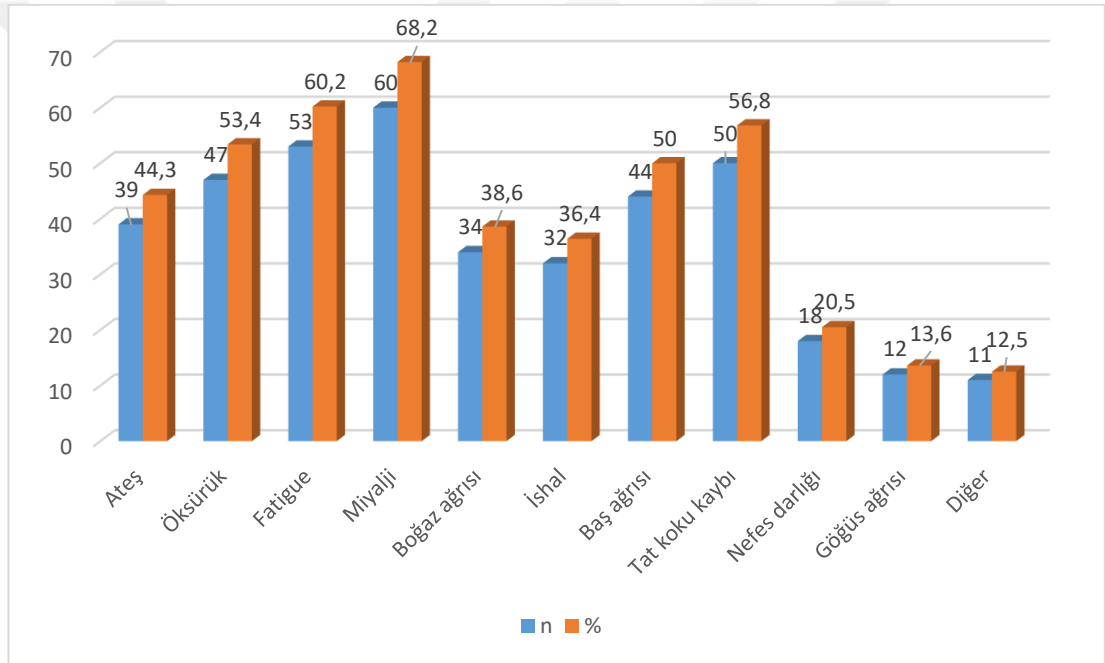
		BA var	BA yok	p
Yaş (Ort.±SS.)		33,23±9,49	34,23±8,65	0,607
Cinsiyet (n/%)	K	20 (47,7)	21 (45,5)	0,831
	E	24 (52,3)	23 (51,1)	
Ek hastalık (n/%)	Yok	36 (81,8)	34 (77,3)	0,597
	Var	8 (18,2)	10 (22,7)	

4.2 Covid-19 Enfeksiyonuna Ait Klinik Özellikler

Araştırmada değerlendirilen tüm vakaların 14'ü (%15,9) Covid-19 enfeksiyonu tedavisi için hastane yatışı bulunmaktaydı. Tüm vakalarda Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle kullanılan tedaviler değerlendirildiğinde, 47 hastanın (%53,2) favipravir, 14 hastanın (%15,9) enoksaparin, 13'ünün (%14,8) deksametazon, 2'sinin (%2,3)

kolşisin, 8'inin (%9,1) asetilsalisilik asit ve 4'ünün (%4,5) antibiyotik tedavi aldığı saptandı.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde, Covid-19 enfeksiyonu ilişkili ilk semptomlarının %34 (n=30) miyalji, %25 (n=22) baş ağrısı, %13,6 (n=12) boğaz ağrısı olduğu saptandı. Hastalık boyunca en sık görülen semptomlar %68,2 hastada (n=60) miyalji, %60,2 hastada (n=53) halsizlik, %56,8 hastada (n=50) anosmi, %55,7 hastada (n=49) ateş, %53,4 hastada (n=47) öksürük ve %38,6 hastada (n=34) boğaz ağrısı olarak belirlendi (Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların Covid-19 enfeksiyonu sırasında görülen semptomlarının dağılımı

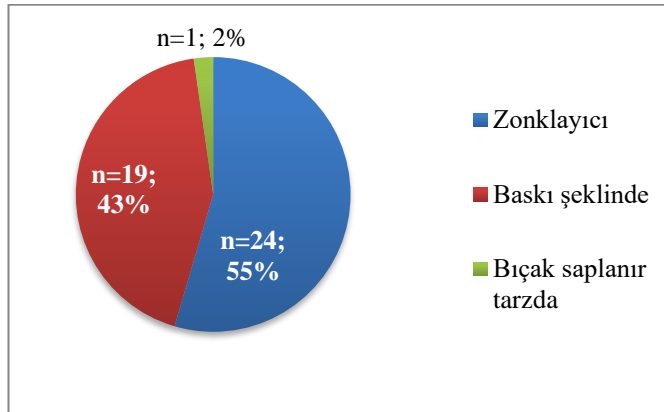
Tüm vakalar arasında Covid-19 öncesi baş ağrısı öyküleri sorgulandığında 16 hastada (%18.1) migren baş ağrısı, 8 hastada (%9) gerilim tipi baş ağrısı tanısı olduğu bulundu.

4.3 Covid-19 Enfeksiyonu İlişkili Baş Ağrısı Klinik Özellikleri

Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı olan hastalarda, ağrının başlama zamanı sorgulandığında %77,2' sinde (n=34) Covid-19 enfeksiyonu ilişkili ilk semptomla aynı günde başlamış olduğu, %88,6'sında (n=39) ilk 2 gün içinde başlamış olduğu saptandı. Baş ağrılı gün ortalaması $3,73 \pm 2,42$ (Min.=1,00-Maks.=13,00) gün idi.

Araştırmada değerlendirilen Covid-19 tanılı baş ağrısı olan ve olmayan vakalar arasında eşlik eden diğer semptomların varlığının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu (tüm analizler için $p > 0,05$).

Baş ağrısı zamansal özelliklerine bakıldığında Covid-19 tanılı vakaların 36'sı (%81,8) baş ağrısını sürekli (ataklarla seyretmeyen) olarak tanımladı. Baş ağrısı niteliğinin dağılımı grafikte gösterilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Baş ağrısı niteliği dağılımı

Vakaların VAS skor ortalamaları $6,55 \pm 1,45$ (Min.=3,00-Maks.=10,00) idi. Hastaların 1'i (%2,3) baş ağrısını başının sağ tarafında, 6'sı (%13,6) sol tarafında ve 37'si (%84,1) başının her iki yarımında tarifledi. Baş ağrısı lokalizasyonu ise bazı hastalarda birden fazla alanda görülmüş olup Tablo 7' de özetlenmiştir.

Tablo 7. Baş ağrısı lokalizasyonu (Hastalar birden fazla lokalizasyon tarifleyebildiğinden %' lerin toplamı 100' ü aşmıştır)

	n	%
Frontal	18	41,0
Verteks	13	31,9
Temporal	7	16,0
Oksipital	9	18,3
Tüm başta	10	22,7

Baş ağrısı tetikleyicileri aşağıdaki gibiydi:

- Fiziksel aktivite ile artış: %9,1 (n=4)
- Fotofobi: %9,1 (n=4)
- Fonofobi: %38,6 (n=17)
- Öksürük: %11,4 (n=5)

Hastaların %11,4' ünde (n=5) eşlik eden mide bulantısı vardı. Hastaların 32' sinde (%72,7) baş ağrısı nedeniyle analjezik kullanımı mevcuttu. Analjezik kullanımına ağrı yanıtı:

- 10 hastada (%31,3) herhangi bir etki yok
- 10 hastada (%31,3) çok az azaltma
- 7 hastada (%21,9) önemli ölçüde azaltma
- 5 hastada (%15,6) tamamen gerileme şeklinde saptandı.

Baş ağrısının fenotipi hastaların 17'sinde (%38,6) migrenöz ve 14' ünde (%31,8) gerilim tipi fenotipinde saptandı.

4.4 Serumda İncelenen Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Her iki grup arasında ferritin, beyaz küre sayısı, lenfosit sayısı, CRP, LDH, CK, fibrinojen, D-Dimer, NSE, interlökin-6 ve CGRP düzeylerinin ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Baş ağrısı olan ve olmayan vakalar arasında kanda bakılan tüm biyokimyasal parametrelerin düzey karşılaştırması

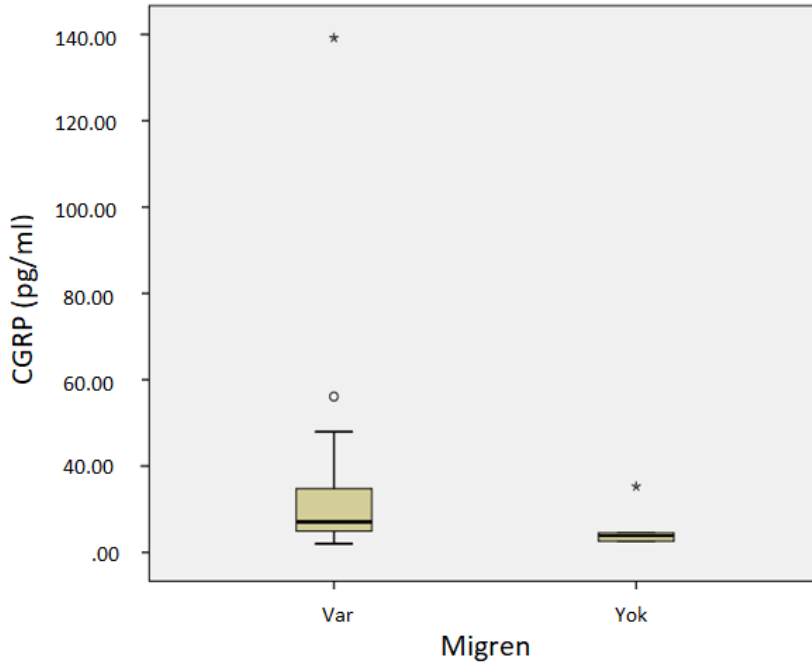
	Baş ağrısı				<i>p</i>
	Yok		Var		
	Ort.	Med.	Ort.	Med.	
WBC	7447,73	7300,00	7565,91	7250,00	0,858
Lenfosit	2000,00	1900,00	2236,36	2100,00	0,610
CRP	9,89	4,05	16,16	4,65	0,993
LDH	238,27	223,50	258,82	242,50	0,254
Ferritin	149,04	94,62	201,74	114,45	0,166
Kreatin kinaz	94,55	69,00	97,95	76,00	0,493
Fibrinojen	366,07	355,00	377,25	379,50	0,618
D-dimer	0,54	0,36	0,48	0,34	0,553
NSE	16,55	13,34	16,80	12,80	0,559
İnterlökin-6	17,08	11,50	20,23	10,90	0,848
CGRP	9,10	7,08	13,37	6,68	0,860

Covid-19 ilişkili baş ağrısının migrenöz fenotipte olması CGRP ve NSE düzeyleri ile ilişkili bulunmadı. (Tablo 9).

Tablo 9. Covid-19 ilişkili baş ağrısı migrenöz fenotip ve diğer fenotiplerde olan hastalarda CGRP ve NSE düzeyleri karşılaştırması

	Migrenöz Fenotip (n=17)	Diğer Fenotip (n=27)	<i>p</i>
CGRP (Ort.±Med.)	14,18±4,99	8,25±4,00	0,713
NSE	16,72±3,06	16,48±3,82	0,725

CGRP düzeyleri ortalaması migren tanısı olmayan kişilerde $5,45 \pm 3,85$, migren tanısı olan kişilerde ise $12,01 \pm 7,08$ idi. Migren tanısı olan vakaların CGRP ortalamalarının migren tanısı olmayan vakaların ortalamalarından daha yüksek olduğu ($p=0,019$) bulundu (şekil) Buna ek olarak daha önceden migren baş ağrısı olan ve olmayan vakalar arasında NSE ortalamalarının farklı olmadığı ($p=0,725$) bulundu (Tablo 10)



Şekil 6. Migren tanılı olan ve migren tanısı olmayan hastaların serum CGRP düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 10. Daha önce migren tanısı olan ve olmayanlar arasında CRP ve NSE ortalamalarının karşılaştırılması

	Migren Baş Ağrısı		<i>p</i>
	Yok (n=72)	Var (n=16)	
CGRP (Ort.±Med.)	5,45±3,85	12,01±7,08	0,019
NSE (Ort.±Med.)	16,48±3,82	16,72±3,06	0,725

Gerilim tipi baş ağrısı tanısı olanlarda ise CGRP ($p=0,568$) ve NSE ($p=0,335$) ortalamalarının farklı olmadığı bulundu.

Baş ağrılı gün sayısı ve VAS puanları ile NSE, CGRP ve IL-6 düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Baş ağrısı gün sayısı ve VAS skorları ile NSE, CGRP ve İnterlökin-6 korelasyon analizi

		Baş ağrısı gün	VAS
NSE	r	0,203	-0,198
	p	0,185	0,199
	n	44	44
CGRP	r	0,246	0,335
	p	0,167	0,057
	n	33	33
İnterlökin-6	r	0,084	0,197

	p	0,622	0,243
	n	37	37

Covid-19 enfeksiyonu döneminde baş ağrısı semptomuyla bağlantılı riski artıran değişkenlerin etkileri bir arada incelendi. Uygulanan Çok Değişkenli Binary Lojistik Regresyon Analizinde yaş, cinsiyet, ek hastalık, geçmişte migren ağrısı, geçmişte gerilim tipi baş ağrısı gibi karıştırıcı değişkenlerin etkileri kontrol edildiğinde İnterlökin-6 (p=0,438), CGRP (p=0,134) ve NSE (p=0,090) değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede Covid-19 döneminde baş ağrısı riskini artırmadığı bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı riskini artırmakla bağlantılı çok değişkenli binary lojistik regresyon analizi (GTBA=Gerilim tipi baş ağrısı)

	<i>p</i>	Odds Ratio	95% GA (Alt ve üst limit)
Yaş	0,193	1,059	0,972-1,154
Cinsiyet (Kadın)	0,372	1,881	0,469-7,540
Ek hastalık	0,187	3,295	0,561-19,357
Migren tanısı	0,111	0,130	0,011-1,596
GTBA tanısı	0,105	0,131	0,011-1,533
İnterlökin-6	0,438	0,993	0,974-1,011
CGRP	0,134	1,092	0,973-1,224
NSE	0,090	1,085	0,987-1,193

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamıza aktif Covid-19 enfeksiyonu olan hastalar enfeksiyon ilişkili ilk semptomlarının 8,48±4,54 gününde alınmıştır. Hastaların %88,6 gibi yüksek bir oranda Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı ilk 2 gün içinde geliştiği göz önünde bulundurulduğunda baş ağrısı özellikleri sorgulama ve aktif enfeksiyon sürecindeki hastalardan kan örneği alma için zamanlama uygundur. Fakat baş ağrısı olan grupta ağrı takibi yapılmadığından Covid-19 enfeksiyonunda görülebilen olası multifazik ağrı tespit edilememiştir.

Çalışmamızda Covid-19 enfeksiyonu ilişkili semptomların dağılımı diğer çalışmalara benzer oranda bulunmuştur. Covid-19 PCR sonucu pozitif olup hastane başvurusu yapmamış olan asemptomatik hastalar alınmadığından hasta grubumuzu daha çok semptomatik hastalar oluşturmaktadır. Bu nedenle Covid-19 ilişkili miyalji, halsizlik, anosmi, ateş, boğaz ağrısı gibi tipik semptomların hastalık boyunca bir dönem hastalarımızda yaygın olarak izlendiği görülmüştür (sırasıyla %68,2, %56,8, %55,7, %38,6). SARS-CoV-2 pozitifliği olan kişilerde erkeklerin daha yüksek oranda semptomatik olduğu göz önünde bulundurulduğunda çalışmamıza alınan katılımcılardaki %53,4 ile hafif erkek hakimiyeti açıklanmaktadır.

Migren prevalansı Türkiye’ de geniş kohort çalışmalarında 2008’ de %16,4, 2013’ te %16,7 olarak bulunmuştur (117). Yine ülkemizde yapılan bir ulusal prevalans çalışmasında olası ve kesin gerilim tipi baş ağrısı prevalansı sırasıyla %5,1 ve %9,5 bulunmuştur (118). Çalışmamıza alınan tüm hastalara bakıldığında %18,1 oranında daha önce migren baş ağrısı, %9 oranında gerilim tipi baş ağrısı olduğu görülmektedir. Bu oranlar Türkiye’ de yapılmış prevalans araştıran geniş kohort çalışmalarının sonuçlarıyla uyumludur.

Çalışmamıza alınan katılımcı sayısı, daha önce yapılmış baş ağrısı hastalarında CGRP ya da NSE düzeylerini karşılaştıran çalışmalardaki katılımcı sayısı göz önünde bulundurularak belirlenmiştir (94,103,119,120). Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı olan ve olmayan gruplardaki hastaların yaş ortanca

değerleri, cinsiyet ve ek hastalık mevcudiyeti dağılımları birbiriyle uyumlu olarak alınmıştır. Böylelikle, yaş, cinsiyet ve ek hastalık varlığı incelenen parametreler üzerinde yaratabileceği olası farkların önüne geçildiği düşünülmektedir. %84,1 gibi yüksek bir oranda ayaktan başvuran hasta alınmıştır. Covid-19 enfeksiyonu hastalarının topluma daha uygun bir temsili açısından bir grup yatan hasta araştırmaya dahil edilmiştir.

Covid-19 ilişkili baş ağrısı sıklıkla ilk semptomlar arasında yer alır. Çalışmamızda %25 hastada ilk semptomun baş ağrısı olduğu ve baş ağrısının %77,2 gibi yüksek bir oranda Covid-19 enfeksiyonu ilişkili semptomların geliştiği ilk günde görüldüğü bulunmuştur. Bu bulgu literatürdeki bilgilerle benzerdir. Acil servise başvuran Covid-19 hastalarının alındığı bir çalışmada 104 baş ağrısı olan hastanın %26' sında ilk semptomun baş ağrısı olduğu ve acil servise başvurusu sırasında %87,5' inin baş ağrısı olduğu saptanmıştır (3).

SARS-Cov-2 virüsünün nörotrofik ve nörovirulan karakterde olup periferik sinirler ile transsinaptik yolla santral sinir sistemi tutulumuna yol açtığı gösterilmiştir (121). Anosminin bu yolla geliştiği düşünülmektedir. Anosmi semptomu ile baş ağrısı semptomunun sıklıkla birlikte olduğu gösterilmişse de bizim çalışmamızda böyle bir ilişki bulunmamıştır (6,122). Bu da viral sistemik enfeksiyonda görülen ağrı oluşumunda, anosmiden rol oynayan periferik sinirlerin direkt invazyonu ile değil, virüse karşı inflamatuvar yanıt ve sekonder sensitizasyonun rol oynadığını düşündürmektedir.

Covid-19 ilişkili baş ağrısının diyare ile birlikteliği bazı çalışmalarda yüksek saptanmıştır (51,123,124). Bir çalışmada bu durumun Covid-19 enfeksiyonu sırasında bozulan barsak mikrobiyotası ve artan sistemik CGRP düzeyi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (4). Bizim çalışmamızda diyare ve baş ağrısı semptomlarının birlikteliği anlamlı olarak bulunmamıştır.

Ateş enfeksiyon durumu sırasında antijen-antikor kompleksi, kompleman sistemi, IL-1, IFN-alfa, TNF gibi eksojen pirojenler tarafından tetiklenir. Çalışmamızda ateş semptomu %55 gibi yüksek bir oranda görülmekle birlikte ateş varlığı objektif olarak kanıtlanmamış ve hastalar ateşi hastalığın ilk günlerinde kısa

sürekli yaşamış olduklarını ifade etmişlerdir. Covid-19 enfeksiyonu sırasında görülen baş ağrısının ateşten bağımsız olarak görüldüğü ispatlanmıştır (6,57). Bu durum ateşle ilişkili olmayan immün mekanizmaların araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı semiyolojisini araştıran çalışmalara bakıldığında baş ağrısının karakter, şiddet, lokalizasyon ve süresinin çeşitlilik gösterdiği görülür. Bir çalışmada ağrının çoğunlukla frontotemporal (51.1%) olduğu saptanmıştır. İlk Covid-19 semptomu ile ağrı başlangıcının arasındaki median süre 1 gün olarak saptanmış ve ortalama ağırlı gün sayısı 4 bulunmuştur (51). Bir başka çalışmada hastaların baş ağrısının %70,1 oranında baskı şeklinde, %38,2 holokranial, %49,4 günlük sürekli ağrı olarak izlendiği saptanmıştır (6). 172 Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı hastası alınan Türkiye’ de yapılan bir çalışmada ise baş ağrısının en sık lokalizasyonu %54 ile frontal, ikinci sırada %15.6 ile oksipital olarak belirlenmiştir (125).

Bizim çalışmamızda baş ağrısı çoğunlukla frontal, sonrasında sırasıyla verteks ve tüm başta şeklinde bulunmuştur. VAS ortalaması 6,55 bulunmuştur. Bununla viral enfeksiyona bağlı baş ağrısı tanı kriterlerinde ağrının orta veya şiddetli olması bulunduğu hatırlanmalıdır. Çalışmamızda baş ağrısına analjezik yanıtı %62,6 gibi yüksek bir oranla minimal azalma ya da hiç etki etmeme şeklinde olmuştur. Bu özellik de literatürdeki bilgiler ile benzerdir (63).

Bir çalışmada Covid-19 enfeksiyonu sırasında baş ağrısı olan hastaların üçte bir hastada migren olduğu saptanmış olup bu oranın yüksek olması, viral enfeksiyon sırasında baş ağrısı gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendirilmesine yol açmıştır (126). Üstelik sistemik viral enfeksiyonda görülen baş ağrısında migrenöz özelliklerin izlenmesi Sars-Cov-2 virüsüne özel değildir. Daha önce farklı viral enfeksiyonlarda migrenöz karakterde baş ağrısı görülebileceği bildirilmiştir (127,128). Bununla birlikte bizim çalışmamız da dahil olmak üzere Covid-19 enfeksiyonu sırasında baş ağrısı gelişmesi ile daha önce migren dahil primer baş ağrısı olma durumu arasında anlamlı ilişki bulunma durumu tekrarlanamamıştır (4).

Çalışmamızda Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısında %38,6 ile sese hassasiyet diğer tetikleyiciler arasında dikkati çekmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da fonofobi yüksek oranda saptanmıştır. Fonofobinin hiperakuziye bağlı negatif emosyonel durum olarak gelişebileceği, enfeksiyöz nöropatilerde görüldüğü gibi burada da beklenilebileceği savunulmuştur (122). Çalışmamızda bir hasta primer öksürük baş ağrısına benzer ağrı tariflemiş olup tüm hastalar içinde öksürükle tetiklenme %11,4 oranında bulunmuştur. Bir çalışmada bu oranın %43,4 gibi daha yüksek bir değer olarak saptanmıştır (129).

Sistemik viral enfeksiyona bağlı baş ağrısının patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır ve potansiyel nedenler arasında direkt viral invazyona bağlı meningoensefalit, metabolik bozukluklara bağlı ensefalopati gelişimi ve inflamatuvar disfonksiyon sayılmaktadır (130). Covid-19 enfeksiyonu sırasında baş ağrısı gelişen çoğunluk hasta gibi çalışmamıza alınan hastalarda meningoensefalit bulgusu ya da ensefalopati tablosu bulunmamakta, bu da sorumlu mekanizma olarak geriye immün yanıt disregülasyonunu bırakmaktadır.

Migren patofizyolojisinde genetik ve biyokimyasal belirteçlerin araştırıldığı çalışmalarda proinflamatuvar sitokinlerin yeri gösterilmiştir (131). IL-1b, IL-6 ve TNF-a gibi farklı ağrı tiplerinin patolojisinde suçlanan proinflamatuvar sitokinler Covid-19 enfeksiyonunda da artış göstermektedir (132).

Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı olan ve olmayan 97 hastanın klinik verileri ve inflamatuvar belirteçlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada baş ağrısı olan hastaların %24,7' sinde migrenöz özellik olduğu, anosmi/agözünün daha sık izlendiği, IL-6 seviyesinin baş ağrısı olmayan hastalara kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır (6). Aynı çalışmada bizimle benzer şekilde her iki grupta lenfosit sayısı, CRP, ferritin ve düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Üstelik çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları (50,6) ve oksijen ihtiyacı olan hasta oranı %23,8 bizim hasta grubumuzunkinden yüksek olmasına rağmen bahsedilen biyokimyasal parametrelerde fark saptanmamıştır. Bu çalışmadaki primer baş ağrısı olan hasta oranı %26,9 olarak bizimle benzer şekilde (%27,1) bulunmuştur. %19,6' sı migren öyküsüne sahiptir.

Bir başka çalışmada CRP, beyaz küre sayısı, lenfosit sayısı, d-dimer ve ferritin düzeyinin baş ağrısı sıklık ve şiddetini etkilemediği gösterilmiştir (125). Bu çalışmada Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısının şiddetini öngören klinik bulgular arasında ateş ve dehidratasyonun ilk sıralarda olduğu gösterilmiş, steroid kullanımının bizim çalışmamızda da olduğu gibi baş ağrısı durumunu belirgin olarak etkilemediği gösterilmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda steroid tedavisi alan hasta sayısı bu ilişkiyi gösterebilecek kadar yüksek değildir.

Yakın zamanda inflamatuvar ve/ya nosiseptif moleküllerin trigeminal sistemi aktiflediğini göstermeyi amaçlayan, 88 hastada yapılan bir çalışmada Covid-19 ilişkili baş ağrısı olan hastalarda IL-6 ve d-dimer düzeyleri baş ağrısı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Fakat bu çalışmaya yaş ortalaması bizim çalışmamıza oranla yüksek (33,73' e 47,71), hastane yatışı olan Covid-19 hastaları alınmış, VAS skorları 7 ve altında olan tüm hastalar elenmiştir (133). Dolayısıyla bahsi geçen çalışmada alınan hasta grubu, genel popülasyondaki Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı hastalarını yansıtmamaktadır. Hastane yatışı olan bu hasta grubunun akciğer ve multisistemik tutulumları olabileceğinden inflamasyon belirteçlerinin yüksekliğinin sadece baş ağrısı ile ilişkilendirimi mümkün değildir. Bizim çalışmamızda yaşlı hastalar, komorbiditesi fazla olan hastalar ve kritik Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalar dışlanmış fakat düşük oranda olmakla birlikte hastane yatışı olan hastalar, baş ağrısı fenotipik özelliklerini ayırt etmeksizin alınarak genel popülasyon yansıtılmaya çalışılmıştır. VAS skorumuzda kesme değerimiz olmayıp baş ağrısının varlığı kriter alınmıştır.

Örtük sınıf analizi yöntemi ile Covid-19 enfeksiyonu olan, ciddi VAS skoru, uzun süreli, sürekli ve parasetamol yanıtı baş ağrısı ve pulmoner tutulumu olan hasta grubunda yapılan bir çalışmada IL-6 düzeyi yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda alınan hastaların belirgin komorbiditeleri mevcuttur (125). Bu çalışma, belli baş ağrısı özelliği olan hastaları vurgulasa da akciğer tutulumu yüksek olan hasta grubunda yapıldığından proinflamatuvar sitokin yüksekliğini sistemik viral enfeksiyona bağlı baş ağrısı ile ilişkilendirme açısından zayıftır. Kanda belirlenen IL-6 düzeyi, hastalık ciddiyetini gösterir (134,135). Bu nedenle baş ağrısı semptomu ile ilişkisini

belirlemede özellikle hastane yatışı gerektiren Covid-19 enfeksiyonu hastalarının ağırlıkta alındığı çalışmalar daha az güvenilir olarak kabul edilmelidir.

D-dimer yüksekliği Covid-19 enfeksiyonu hastalarında mortalite belirteçlerinden biri olarak ispatlanmış olup diffüz intravasküler koagülasyon ve venöz tromboembolizm ile sonuçlanan patofizyolojik yolakların başka bir sonucu olarak değerlendirilmektedir (136). Covid-19 enfeksiyonu ilişkili koagülopati sonucu gelişen serebral ven trombozu olan hastaların baş ağrısında d-dimer artışı gösterilmiştir (137). İnflamasyon ve takip eden koagülopati hastalığın pek çok semptomundan sorumlu tutulabilir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda olduğu gibi d-dimer artışının tek başına sistemik viral enfeksiyona bağlı baş ağrısıyla ilişkisi gösterilememiştir (6).

Migren patofizyolojisi ile açıklanabilir tarafını ölçme amacıyla baş ağrısı grubundaki hastalar ICHD-3 tanı kriterlerinde yer alan fenotip özelliklerine göre migrenöz, gerilim tipi baş ağrısı ve diğer fenotipte şeklinde sınıflandırılmıştır. Buna göre hastaların baş ağrılarını daha çok zonklayıcı VAS seviyelerine göre orta-şiddetli ağrı olarak tariflemiş olmaları ve fonofobi mevcudiyeti %38,6 gibi önemli bir oranda migrenöz fenotipte baş ağrısı saptanmasına katkıda bulunmuştur. Bununla bilateral yerleşim özelliği, bulantı kusmanın eşlik etmemesi, azımsanmayacak ölçüde baskı şeklinde hissedilmiş olması da baş ağrısı grubumuzda %31,8 gibi bir oranda da gerilim tipi baş ağrısı fenotipi olduğunu göstermiştir.

Trigo Lopez ve ark. 130 Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı hastasında %54 hastada migrenöz fenotip, %25 hastanın gerilim baş ağrısı fenotipi saptamıştır (138). Brezilya' da yapılan Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı vaka serisi çalışmasında, %51 gibi benzer yüksek bir oranda migrenöz fenotip saptanmıştır (122). Bu çalışmada hastaların %25,5 gibi yüksek bir oranında öncesinde migren baş ağrısı tanısı olması dikkati çekmektedir. Diğer bir grup çalışmada ise Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı yüksek oranda gerilim tipi baş ağrısı fenotipinde saptanmış olduğu görülmektedir (6,129,138). Bu durum bahsi geçen çalışmalardaki hastaların bizim çalışmamızda saptanmış olana (%43,2) kıyasla daha yüksek oranda (%63,5-75,5) baskı şeklinde ağrı tanımlamış olmalarıyla ilişkili olabilir.

Covid-19 enfeksiyonu sırasında gelişen baş ağrısında ilk olarak diğer nörolojik komplikasyonlara bağlı gelişebilecek baş ağrıları dışlanmalıdır. Fakat bu dışlamadan sonra viral enfeksiyona bağlı baş ağrısı tanısı koymadan önce bir başka yol ayrımı, daha önce primer baş ağrısı olan hastalarda önceki baş ağrılarının alevlenmesi ya da yeni atak gelişimi ile ayırıcı tanıda yaşanır. Burada yardımcı olan nokta hastaların çoğunlukla Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrılarını önceki baş ağrılarından farklı olarak tanımlamasıdır (61). Buna rağmen mevcut baş ağrısının fenotipik özellikleri ile ayırım yapmak oldukça güçtür. 106 hastada yapılan bir ICHD-3 validasyon çalışmasında, Covid-19 enfeksiyonu ilişkili akut baş ağrısının fenotipik karakterleri göz önüne alınarak %25 hastanın migren tipi baş ağrısı, %50 hastanın gerilim tipi baş ağrısı kriterlerini doldurduğu gösterilmiştir (138).

Sars-CoV-2 olfaktör sinir direkt invazyonu gösterilmiştir. Nazal kavitede trigeminal sinir sonlanımları olup bu sonlanmalarda da ACE-2 reseptörleri bulunmaktadır. AT-2, trigeminal gangliyon ve dorsal kök gangliyonunda substans-P ve CGRP ile aynı bölgede bulunur ve ağrı sinyalinde rol oynar. Endotelial vasküler hücrelerde artmış olan AT-2 ile CGRP artışı izlenir. Bu bölgede AT-2 nosisepsiyon regülasyonunda rol oynuyor olabilir (139). AT-2 seviyesi bir çalışmada ciddi şiddette Covid-19 enfeksiyonu semptomu olan hastalarda yüksek saptanmıştır (140). Fakat bu artış diğer çalışmalarda tekrarlanamamıştır (141). AT-2 gibi CGRP yüksekliğinin periferik kanda yüksek saptanamaması baş ağrısı oluşumundan sorumlu bu potansiyel patolojik yolda rol oynamadığını göstermez.

Hastalarımızda primer baş ağrısı olanlar içinde migreni olanların CGRP düzeyi periferik kanlarında yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte bu kıyaslanmanın yapıldığı migrenli hasta sayısının 16 olduğu da akılda tutulmalıdır. Profilaktik tedavi ihtiyacı olan, daha sık ve şiddetli migren atağı geçiren kişilerde CGRP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (142). Bu bilgiden yola çıkarak daha uzun süreli ve şiddetli Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı semptomu olan daha fazla sayıda hasta alınarak araştırma tekrarlanabilir. Trigeminoasküler sistemde aktif rol oynayarak baş ağrısı oluşumunda önemli bir aktör olan bu nöropeptidin muhtemelen lokal olarak etki gösterdiği ve bu durumun perifere yansımalarının her zaman mümkün olmadığı da varsayılabilir. Nitekim migren hastalarının kübital venden alınan kan

örneklerinde CGRP artışı her zaman tespit edilememiş olsa da santral venden alınan kan örneklerinde belirgin olarak artış saptanmıştır (71). Burada teknik ve metodolojik faktörlerin sonuçların heterojenitesine yol açtığı da savunulabilir. Çalışmamızda tüm hastaların serum örneklerine aynı işlemler yapılmış olmasına rağmen 88 hastanın 62' sinin CGRP ölçülebilir aralıkta sonuçlanmış, diğer hastaların serumundaki CGRP düzeyleri ölçülebilir aralığın altında sonuçlanmıştır.

Covid-19 enfekte hastalarda, özellikle akciğer tutulumunda vazodilatasyon, anjiogenez, immün modulasyon gibi fonksiyonları ile sorumlu belirteçler arasında olabileceği düşünülerek Ochoa-Callejero ve ark. tarafından serum CGRP düzeyleri araştırılmış ve enfekte hastalarda sağlıklı kontrollere göre düşük saptanmıştır (143).

Migren atağının Covid-19 enfeksiyonu sırasında tetiklenmesi ya da görülen baş ağrısının migrenöz özellikler göstermesi enfeksiyon sırasında indüklenen inflamatuvar süreçler ile trigeminovasküler sistemin aktivasyonunu akla getirmektedir. Sistemik viral enfeksiyon sırasında CGRP antagonistleri ya da monoklonal antikoları kullanımının etkinlik ve güvenilirliğine dair henüz bir araştırma çalışması bulunmamaktadır. Bununla birlikte kullanımlarının önerilebileceği belirtilmektedir. Bir vaka sunumunda migren spesifik tedavi kullanan bir hasta Covid-19 enfeksiyonu sırasında migren atağı tetiklenmiş olup kullanmakta olduğu erenumab tedavisinin bir yan etkisi gelişmediği belirtilmiştir (144). Anti-CGRP monoklonal antikoları kullanımının Covid-19 enfeksiyonu ilişkili riskleri arttırmadığı kabul edilmektedir (145). Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısının migrenöz fenotipte olma durumu çalışmamızda %38,6 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır, migrenöz fenotipte baş ağrısı olanların CGRP düzeyi ortalaması diğer fenotipte görülenlere kıyasla yüksek saptanmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlılık elde edilememiştir. Bununla birlikte çalışmamızda subgruplardaki hasta sayısı az olduğundan daha fazla sayıda hasta ile bu araştırma tekrarlanabilir.

Sistemik viral enfeksiyon ile zamansal olarak ilişkili olan, diğer sekonder baş ağrısı nedenlerinin dışlanması ile tanı konulan bu baş ağrısı için daha spesifik tanımlayıcı kriterlerin belirlenmesine ve patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili olabilecek biyokimyasal belirteçlerin bulunmasına ihtiyaç vardır.

Covid-19 enfeksiyonu sırasında görülen baş ağrısının diğer sekonder nedenler elendikten sonra büyük çoğunluğunun ICHD-3 tanı kriterleri esas alındığında sistemik viral enfeksiyonla ilişkili baş ağrısı tanısı aldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte hastalar migren ve gerilim tipi baş ağrısı tanı kriterlerini de karşılayabilir (138). Diffüz, orta ve ciddi şiddette baş ağrısı tanı kriterlerinde bulunmakla birlikte olması zorunlu değildir ve kriterlere bakıldığında nonspesifik olduğu görülmektedir (ek 3). Bu durum özellikle primer baş ağrısı olan hastalarda kafa karışıklığına yol açar. Bu nedenle de sistemik viral enfeksiyonla görülen baş ağrısına ait daha spesifik tanımlamalar ve belirteçlerin geliştirilmesi gerekliliğini göstermektedir.

Çalışmamızda araştırmak istediğimiz bir başka konu ise Covid-19 enfeksiyonun nörotropik özellikleri de göz önüne alınarak olası bir nöronal yıkım ile baş ağrısı arasında bir bulunup bulunmadığı idi. S100B, glial fibriler asidik protein, nörofilament hafif zincir, ubiquitin C-terminal hidrolaz-L1 gibi nöronal hasar belirteçleri olan bazı biyobelirteçlerin farklı patolojilerde yüksekliği saptanmıştır. Covid-19 enfeksiyonu sırasında serebral hasar göstergelerinden olan nörofilament hafif zincirin serumda arttığı gösterilmiştir (146). Bununla birlikte virüsün yol açtığı kısa ve uzun dönemde gelişen nörolojik komplikasyonlarda direkt nöronal hasar belirteçlerinin değişiminin gösterilmesi merak konusu olmuştur. Bu belirteçlerden yakın zamanda migrende artmış olduğu ispat edilen NSE seçilmiştir (104). Çalışmamızda Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı hastaların periferik kanında NSE artışı saptanmamıştır. Bu durum hastaların bir kısmının baş ağrısının geçmiş olmasıyla veya hafif baş ağrısı hastalarının da çalışmamıza dahil edilmiş olmasıyla ilişkili olabilir. Covid-19 enfeksiyonunun baş ağrısı dahil diğer nörolojik komplikasyonlarında olası nöronal hasar varlığı ve buna bağlı artan biyobelirteçlerin ileri araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında kesitsel bir çalışma olması, kolaylı (tesadüfi) örnekleme yapılması, hastaların hafıza ve subjektif değerlendirmesine dayanan sorgulama ile verilerin toplanması ve sınırlı sayıda primer baş ağrısı hastası alınmış olması bulunmaktadır. Hastalara gözdibi muayenesi, nörogörüntüleme ve beyin omurilik sıvısı testleri yapılmadığından, özellikli olmayan öykü ve normal

nörolojik muayene bulguları ile prezente olabilecek diğer sekonder baş ağrıları atlanmış olabilir.

Çalışmamızın güçlü tarafları arasında ise tüm hastaların PCR pozitifliğinin olması, hafif ve orta şiddette enfeksiyonu olan hastaların alınmış olması, her iki grubun yaş, cinsiyet, klinik ciddiyet özelliklerinin benzer olması, çalışmaya alınma ya da dışlanma kriterlerinin VAS ya da süre gibi baş ağrısı özelliklerine göre belirlenmemiş olması bulunmaktadır. Hipoksi ve/ya hiperkapniyle ilişkili baş ağrısı gibi diğer sekonder baş ağrılarının dışlanma gücü, sürekli hava yolu desteği veya sedasyon gibi nedenlerle sorgulama yapılamaması ve enfeksiyona ait diğer komplikasyonlara bağlı kanda araştırılan belirteçlerin etkilenmesi dışlanamayacağından çalışmamıza kritik Covid-19 enfeksiyonu hastaları alınmamıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Hasani H, Mardi S, Shakerian S, Taherzadeh-Ghahfarokhi N, Mardi P. The Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical and Paraclinical Characteristics. *Biomed Res Int.* 2020; 743-62
2. Nur A, Acarli Ö, Samanci B, Ekizoğlu E, Çakar A, Görkem Şirin N, et al. From the Point of View of Neurologists: Observation of Neurological Findings and Symptoms During the Combat Against a Pandemic. *Arch Neuropsychiatry.* 2020 ;57:154–9.
3. García-Azorín D, Trigo J, Talavera B, Martínez-Pías E, Sierra Á, Porta-Etessam J, et al. Frequency and Type of Red Flags in Patients With Covid-19 and Headache: A Series of 104 Hospitalized Patients. *Headache.* 2020;60(8):1664–72.
4. Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E, Bolay H, Özge A, Kocasoy Orhan E, et al. Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. *J Headache Pain.* 2020;21(1):1–10.
5. Rocha-Filho PAS, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: Frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. *Cephalalgia.* 2020;40(13):1443–51.
6. Caronna E, Ballvé A, Llauradó A, Gallardo VJ, María Ariton D, Lallana S, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia.* 2020;40(13):1410–21.
7. Koralnik I, Tyler K. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol.* 2020 Jul 1;88(1):1–11.
8. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013 Jul 1;33(9):629–808.
9. WHO. World Health Report. www.who.int/whr/index.htm, 2001

10. Taylor FR. CGRP, Amylin, Immunology, and Headache Medicine. *Headache*. 2019;59(1):131–50.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan 1;38(1):1–211.
12. (IHS) HCC of the IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version): <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>. 2013.
13. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol [Internet]*. 2016 Sep 29;3(1):237–61.
14. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol [Internet]*. 2020;94(7).
15. Peiris J, Guan Y, Yuen Y. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med*. 2004;10(12 Suppl):S88–97.
16. Zaki A, van Boheemen S, Bestebroer T, Osterhaus A, Fouchier R. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1814–20.
17. Wang C, Horby P, Hayden F, Gao G. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet (London, England)*. 2020:470–3.
18. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al., Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *Stat pearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, Jan 2020.
19. Tang N, Chan P, Wong C, To K, Wu A, Sung Y, et al. Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem*. 2005 Dec;51(12):2333–40.

20. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr 1;8(4):420–2.
21. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021 May 1;97(1147):312–20.
22. Society of Cardiology E. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. 2020;
23. Kandemirli S, Dogan L, Sarikaya Z, Kara S, Akinci C, Kaya D, et al. Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection. *Radiology*. 2020 Oct 1;297(1):E232–5.
24. Strawn WB, Ferrario CM, Tallant EA. Angiotensin-(1-7) reduces smooth muscle growth after vascular injury. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 1999;33(1 Pt 2):207–11.
25. Romero-Sánchez C, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020 Aug 25;95(8):e1060–70.
26. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, Keller K, Ali AS, et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(10):989–92.
27. Thakur K, Miller E, Glendinning M, Al-Dalahmah O, Banu M, Boehme A, et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain*. 2021; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33856027/>
28. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2620–9.

29. Guilmot A, Maldonado S, Sellimi A, Bronchain M, Hanseeuw B, Belkhir L, et al. Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *J Neurol*. 2021;268(3):751–7.
30. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. 2020 Feb 28;382(18):1708–20.
31. Stokes EK. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 19 [cited 2021 Sep 7];69(24):759–65.
32. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari N, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):e192–7.
33. Tong J, Wong A, Zhu D, Fastenberg J, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):3–11.
34. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2089–91.
35. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
36. Cheung K, Hung I, Chan P, Lung K, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):81–95.
37. Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet (London, England)*. 2020 ;395(10228):e52.

38. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. 2020 Nov 1;510:475.
39. Hu Y, Yu J, Ma T, Yanlei L, Yanbing H, Jinyan Y, et al. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. 2020;100(6):794–800.
40. Jurisic V, Radenkovic S, Konjevic G. The Actual Role of LDH as Tumor Marker, Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:115–224.
41. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364–74.
42. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):738–42.
43. Chen LYC, Hoiland RL, Stukas S, Wellington CL, Sekhon MS. Assessing the importance of interleukin-6 in COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb 1;9(2):e13.
44. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *NEJM*. 2020;382(23):2268–70.
45. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Nov 1;7(11):2221–30.
46. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol* 2020 161. 2020;16(11):636–44.
47. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv*. 2020;2020.03.16.20035105. h

48. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;19(5):383–4.
49. Roberts CM, Levi M, McKee M, Schilling R, Lim WS, Grocott MPW. COVID-19: a complex multisystem disorder. *BJA Br J Anaesth.* 2020 Sep 1;125(3):238.
50. Román G, Spencer P, Reis J, Buguet A, Faris M, Katrak S, et al. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci.* 2020;414.
51. Kacem I, Gharbi A, Harizi C, Souissi E, Safer M, Nasri A, et al. Characteristics, onset, and evolution of neurological symptoms in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2021;42(1):39–46.
52. Symptoms of COVID-19 | CDC [Internet]. [cited 2021 Sep 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
53. Lechien J, Chiesa-Estomba C, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med.* 2020;288(3):335–44.
54. Borges do Nascimento I, Cacic N, Abdulazeem H, von Groote T, Jayarajah U, I W, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 Mar 30;9(4):941.
55. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020;92(6):568–76.
56. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational

- study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(3):279–84.
57. Porta-Etessam J, Matías-Guiu JA, González-García N, Gómez Iglesias P, Santos-Bueso E, Arriola-Villalobos P, et al. Spectrum of Headaches Associated With SARS-CoV-2 Infection: Study of Healthcare Professionals. *Headache*. 2020;60(8):1697–704.
 58. Belvis R. Headaches During COVID-19: My Clinical Case and Review of the Literature. *Headache*. 2020;60(7):1422–6.
 59. Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol* [Internet]. 2020;26(2):143–8.
 60. Toptan T, Aktan Ç, Başarı A, Bolay H. Case Series of Headache Characteristics in COVID-19: Headache Can Be an Isolated Symptom. *Headache*. 2020;60(8):1788–92.
 61. Magdy R, Hussein M, Ragaie C, Abdel-Hamid HM, Khallaf A, Rizk HI, et al. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: A cross sectional study. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1422–31.
 62. Bobker SM, Robbins MS. COVID-19 and Headache: A Primer for Trainees. *Headache*. 2020;60(8):1806–11.
 63. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache*. 2020;60(7):1415–21.
 64. Schou WS, Ashina S, Amin FM, Goadsby PJ, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review. *J Headache Pain*. 2017;18(1).
 65. Hagen K, Stovner L, Nilsen K, Kristoffersen E, Winsvold B. The impact of C-reactive protein levels on headache frequency in the HUNT study 2006-2008. *BMC Neurol*. 2019 Sep 26;19(1).
 66. Aamodt AH, Borch-Johnsen B, Hagen K, Stovner LJ, Åsberg A, Zwart JA. Headache prevalence related to haemoglobin and ferritin. The HUNT Study.

- Cephalalgia. 2004 Sep;24(9):758–62.
67. Silberstein SD. Migraine. *Lancet* (London, England). 2004;363(9406):381–91.
 68. Moskowitz M, Nozaki K, Kraig R. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci*. 1993;13(3):1167–77.
 69. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8(2):136–42.
 70. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*. 2013 Mar 1;339(6123).
 71. Goadsby P, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988;23(2):193–6.
 72. Belin AC, Ran C, Edvinsson L. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Cluster Headache. *Brain Sci* 2020, Vol 10, Page 30. 2020 Jan 6 ;10(1):30.
 73. Arbab MAR, Wiklund L, Svendgaard NA. Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience*. 1986 Nov 1;19(3):695–708.
 74. Hu JW, Dostrovsky JO, Sessle BJ. Functional properties of neurons in cat trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn). I. Responses to oral-facial noxious and nonnoxious stimuli and projections to thalamus and subnucleus oralis. 1981;45(2):173–92.
 75. Wise S, Jones E. Cells of origin and terminal distribution of descending projections of the rat somatic sensory cortex. *J Comp Neurol*. 1977 ;175(2):129–57.

76. Jacquin M, Chiaia N, Haring J, Rhoades R. Intersubnuclear connections within the rat trigeminal brainstem complex. *Somatosens Mot Res.* 1990;7(4):399–420.
77. Bernard JF, Peschanski M, Besson JM, JF B, M P, JM B. A possible spino (trigemino)-ponto-amygdaloid pathway for pain. *Neurosci Lett.* 1989;100(1–3):83–8.
78. Kaube H, Katsarava Z, Przywara S, Drepper J, Ellrich J, Diener H. Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology.* 2002 Apr 23;58(8):1234–8.
79. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nat* 1982 298587. 1982;298(5871):240–4.
80. Edvinsson L. Functional role of perivascular peptides in the control of cerebral circulation. *Trends Neurosci.* 1985;8(C):126–31.
81. Messlinger K. The big CGRP flood - sources, sinks and signalling sites in the trigeminovascular system. *J Headache Pain.* 2018;19(1).
82. Yu Y, Lundeberg T, Yu L. Role of calcitonin gene-related peptide and its antagonist on the evoked discharge frequency of wide dynamic range neurons in the dorsal horn of the spinal cord in rats. *Regul Pept.* 2002 Jan 15;103(1):23–7.
83. Cady R, Glenn J, Smith K, Durham P. Calcitonin gene-related peptide promotes cellular changes in trigeminal neurons and glia implicated in peripheral and central sensitization. *Mol Pain.* 2011 Dec 6;7.
84. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *J Neurosci [Internet].* 2015 Apr 29;35(17):6619.
85. Benarroch E. CGRP: sensory neuropeptide with multiple neurologic implications. *Neurology.* 2011 Jul 19;77(3):281–7.

86. Lambru G, Andreou AP, Guglielmetti M, Martelletti P. Emerging drugs for migraine treatment: an update. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018 Oct 2;23(4):301–18.
87. Deng T, Yang L, Zheng Z, Li Y, Ren W, Wu C, et al. Calcitonin gene-related peptide induces IL-6 expression in RAW264.7 macrophages mediated by mmu-circRNA-007893. *Mol Med Rep*. 2017;16(6):9367–74.
88. Oprée A, Kress M. Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, IL-1 beta, and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin. *J Neurosci*. 2000 Aug 15;20(16):6289–93.
89. Guo Z, Liu N, Chen L, Zhao X, Li M. Independent roles of CGRP in cardioprotection and hemodynamic regulation in ischemic postconditioning. *Eur J Pharmacol*. 2018;828:18–25.
90. Ramon C, Cernuda-Morollón E, Pascual J. Calcitonin gene-related peptide in peripheral blood as a biomarker for migraine. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):281–6.
91. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R, PJ G, L E, R E. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28(2):183–7.
92. Rodríguez-Osorio X, Sobrino T, Brea D, Martínez F, Castillo J, Leira R. Endothelial progenitor cells: A new key for endothelial dysfunction in migraine. *Neurology*. 2012;79(5):474–9.
93. Lee M, Lee S, Cho S, Kang E, Chung C. Feasibility of serum CGRP measurement as a biomarker of chronic migraine: a critical reappraisal. *J Headache Pain [Internet]*. 2018;19(1).
94. Munksgaard SB, Ertsey C, Frandsen E, Bendtsen L, Tekes K, Jensen RH. Circulating nociceptin and CGRP in medication-overuse headache. *Acta Neurol Scand*. 2019 Mar 1;139(3):269–75.

95. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20(1):1–33.
96. Lassen L, Haderslev P, Jacobsen V, Iversen H, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22(1):54–61.
97. Chen ST, Wu JW. A new era for migraine: The role of calcitonin gene-related peptide in the trigeminovascular system. 1st ed. Vol. 255, *Progress in Brain Research*. Elsevier B.V.; 2020. 123–142 p.
98. Marangos P, Schmechel D. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci*. 1987 Mar;10(1):269–95.
99. Persson L, Hårdemark H, Gustafsson J, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke*. 1987;18(5):911–8.
100. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: Biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:125–43.
101. Kruit M, Buchem M van, Launer L, Terwindt G, Ferrari M. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA study. 2009;30(2):129–36.
102. Welch K. Iron in the migraine brain; a resilient hypothesis. *Cephalalgia*. 2009;29(3):283–5.
103. Yılmaz N, Karaali K, Ozdem S, Turkay M, Unal A, Dora B. Elevated S100B and neuron specific enolase levels in patients with migraine-without aura: Evidence for neurodegeneration? *Cell Mol Neurobiol*. 2011;31(4):579–85.
104. Gönen M, Özdoğan S, Balgetir F, Demir CF, Aytaç E, Müngen B. S100B and

- neuron-specific enolase levels in episodic and chronic migraine. *Acta Neurol Scand.* 2021;143(3):298–302.
105. Killingray D. An outbreak of influenza in Jamaica *Soc Hist Med.* 1994 Apr;7(1):59-87.
 106. Turner M, Istre G, Beauchamp H, Baum M, Arnold S. Community outbreak of adenovirus type 7a infections associated with a swimming pool. *South Med J.* 1987;80(6):712–5.
 107. Arruda E, Pitkäranta A, Witek TJ, Doyle CA, Hayden FG, E A, et al. Frequency and natural history of rhinovirus infections in adults during autumn. *J Clin Microbiol.* 1997;35(11):2864–8.
 108. Marchioni E, Tavazzi E, Bono G, Minoli L, Bastianello S, Sinforiani E, et al. Headache attributed to infection: observations on the IHS classification (ICHD-II). *Cephalalgia.* 2006;26(12):1427–33.
 109. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol [Internet].* 2014;6(10).
 110. Zhou Y-Q, Liu Z, Liu Z-H, Chen S-P, Li M, Shahveranov A, et al. Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain. *J Neuroinflammation* 2016 131. 2016 Jun 7;13(1):1–9.
 111. Sarchielli P, Alberti A, Baldi A, Coppola F, Rossi C, Pierguidi L, et al. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. *Headache.* 2006 Feb;46(2):200–7.
 112. Raisinghani M, Zhong L, Jeffry J, Bishnoi M, Pabbidi R, Pimentel F, et al. Activation characteristics of transient receptor potential ankyrin 1 and its role in nociception. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011 Sep;301(3).
 113. Lange M, Enkhbaatar P, Traber DL, Cox RA, Jacob S, Mathew BP, et al. Role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in ovine burn and smoke inhalation injury. *J Appl Physiol.* 2009 Jul;107(1):176–84.

114. Safety and Efficacy Trial of Zavegepant* Intranasal for Hospitalized Patients With COVID-19 Requiring Supplemental Oxygen. *ClinicalTrials.gov*.
115. Gan SD, Patel KR. Enzyme Immunoassay and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *J Invest Dermatol*. 2013;133:12.
116. Kummitha CM, Mayle KM, Christman MA, Deosarkar SP, Schwartz AL, McCall KD, et al. A sandwich ELISA for the detection of Wnt5a. *J Immunol Methods*. 2010 Jan 31;352(1–2):38–44.
117. Baykan B, Ertas M, Karlı N, Uluduz D, Uygunoglu U, Ekizoglu E, et al. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *J Headache Pain* 2015 161. 2015 Dec 3;16(1):1–10.
118. Ertas M, Baykan B, 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. *J Headache Pain*. 2012 Mar;13(2):147–57.
119. Tvedskov JF, Lipka K, Ashina M, Iversen HK, Schiffrer S, Olesen J. No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine. *Ann Neurol*. 2005 Oct;58(4):561–8.
120. Teepker M, Munk K, Mylius V, Haag A, Möller JC, Oertel WH, et al. Serum concentrations of s100b and NSE in migraine. *Headache*. 2009;49(2):245–52.
121. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1028–9.
122. Rocha-Filho PAS, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: Frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia: 2020 Nov 4;40(13):1443–51.
123. Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, Martínez-Pías E, Talavera B, Hernández-Pérez I, et al. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: A retrospective

- cohort study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):1–10.
124. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002–9.
 125. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR, Taşdelen B, Özge A, Bolay H. Latent class cluster analysis identified hidden headache phenotypes in COVID-19: impact of pulmonary infiltration and IL-6. *Neurol Sci*. 2021;42(5):1665–73.
 126. Al-Hashel JY, Ismail II. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on patients with migraine: a web-based survey study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):115.
 127. Sampaio Rocha-Filho PA, Torres RCS, Ramos Montarroyos U. HIV and Headache: A Cross-Sectional Study. *Headache*. 2017 Nov 1 [;57(10):1545–50.
 128. Sriwastava S, Kanna A, Basha O, Xu J, Yarraguntla K, George E. Varicella zoster encephalitis in an immunocompromised patient presented with migraine type headache: A case report. *eNeurologicalSci*. 2019 Sep 1;16.
 129. Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, Díaz de Terán J. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross-Sectional Study. *Headache*. 2020;60(10):2176–91.
 130. Tolebeyan AS, Zhang N, Cooper V, Kuruvilla DE. Headache in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Narrative Review. *Headache*. 2020;60(10):2131–8.
 131. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nat Rev Neurol*. 2019 Aug 1;15(8):483–90.
 132. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 2020 Jun 16;0:1446.

133. Bolay H, Karadas Ö, Oztürk B, Sonkaya R, Tasdelen B, Bulut TDS, et al. HMGB1, NLRP3, IL-6 and ACE2 levels are elevated in COVID-19 with headache: a window to the infection-related headache mechanism. *J Headache Pain*. 2021;22(1).
134. Zhang Ca, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May 1;55(5).
135. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(1):14–22.
136. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324–9.
137. Nwajei F, Anand P, Abdalkader M, Andreu Arasa VC, Aparicio HJ, Behbahani S, et al. Cerebral Venous Sinus Thromboses in Patients with SARS-CoV-2 Infection: Three Cases and a Review of the Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(12):105412.
138. López JT, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, García-Iglesias C, Dueñas-Gutiérrez C, Guerrero ÁL. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1432–42.
139. Patil J, Schwab A, Nussberger J, Schaffner T, Saavedra JM, Imboden H. Intraneuronal angiotensinergic system in rat and human dorsal root ganglia. *Regul Pept*. 2010 Jun ;162(1–3):90.
140. Wu Z, Hu R, Zhang C, Ren W, Yu A, Zhou X. Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients. *Crit Care* 2020;24(1):1–3.
141. Rieder M, Wirth L, Pollmeier L, Jeserich M, Goller I, Baldus N, et al. Serum

ACE2, Angiotensin II, and Aldosterone Levels Are Unchanged in Patients With COVID-19. *Am J Hypertens*. 2021;34(3):278–81.

142. Fan PC, Kuo PH, Lee MT, Chang SH, Chiou LC. Plasma calcitonin gene-related peptide: A potential biomarker for diagnosis and therapeutic responses in pediatric migraine. *Front Neurol*. 2019;10(JAN).
143. Ochoa-Callejero L, García-Sanmartín J, Villoslada-Blanco P, Íñiguez M, Pérez-Matute P, Pujadas E, et al. Circulating Levels of Calcitonin Gene-Related Peptide Are Lower in COVID-19 Patients. *J Endocr Soc*. 2021 Mar 1;5(3):1–8.
144. Grassini A, Marcinn A, Roveta F, Gallo E, Cermelli A, Boschi S, et al. Impact of COVID-19 on chronic migraine treated with erenumab: a case report. *Neurol Sci*. 2021 Aug 1;42(8):1.
145. Caronna E, José Gallardo V, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Sánchez-Mateo NM, Viguera-Romero J, et al. Safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients with migraine during the COVID-19 pandemic: Present and future implications. *Neurologia*. 2021;36(8):611–7.
146. Ameres M, Brandstetter S, Toncheva A, Kabesch M, Leppert D, Kuhle J, et al. Association of Neuronal Injury Blood Marker Neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. *J Neurol*. 2020 Jun 12;312-26

7. EKLER

Ek 1. Katılımcı Bilgilendirme ve Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ÇALIŞMANIN ADI: Covid-19 Enfeksiyonu İlişkili Baş Ağrısında Mekanizmalarla İlişkili Mediatörlerin Araştırılması

*Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirseniz, **Gönüllü Onay Formu** nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir./ Araştırmada kullanılacak tüm malzemeler ve yapılabilecek tüm harcamalar araştırmacı tarafından karşılanacaktır (iki cümleden biri olabilir)*

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Bu çalışma ile covid enfeksiyonu geçiren hastalarda baş ağrısının görülme sıklığı, baş ağrısının özelliklerinin belirlenmesi ve bunların takibinin yapılması planlanmıştır. Covid enfeksiyonu geçiren ve baş ağrısı gelişmiş olan hastalardan ağrısı devam eden ve ağrısı gerileyen hastaların kan örneklerinden enflamatuar (yangısal) belirteçlerin karşılaştırılması planlanmıştır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Çalışmaya katılan gönüllüden öncesinde poliklinikte baş ağrısı ile ilgili bilgiler alınacak, aynı gün içinde damardan 5 ml (bir tatlı kaşığı) kan alımı sağlanacaktır.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMALI MIYIM?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, hastalığınızla ilgili tedavinizde bir aksama olmayacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir. Çalışma sırasında alınan kan örneği yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacaktır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Hasta Beyanı

Sayın Dr. Esra Erdil tarafından Marmara Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı 'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte Marmara Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniği Dr Esra Erdil (0216) 625 45 45 (1903 dahili) nolu telenfondan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi

bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

ADI : Dr. Esra Erdil
GÖREVİ : Asistan Hekim
TELEFON : (0216) 625 45 45 -1903 (dahili)

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası / tarih

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası /tarih

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

Ek 2. Covid-19 Enfeksiyonu İlişkili Baş Ağrısı Sorgulama Formu

Covid-19 Enfeksiyonu İlişkili Baş Ağrısı Sorgulama

Hasta Bilgileri

Tarih:

Telefon:

Ad - Soyad:

Cinsiyet: Yaş:

1. Covid-19 enfeksiyonu başlangıç tarihi:
2. Hastalık sırasında görülen belirti/ler (ilk belirtinin tanına 1 işareti konulacak):
 - ateş
 - öksürük
 - halsizlik
 - yeni gelişen ağrı ve sızı
 - boğaz ağrısı
 - ishal
 - baş ağrısı
 - tat alma veya koku duyusunun kaybı
 - solunum güçlüğü veya nefes darlığı
 - göğüs ağrısı veya göğüste baskı
 - diğer:.....
3. Covid nedeniyle kullanılan ilaçlar:
.....
.....
4. Kronik hastalıklar:
 - HT DM KAH KOAH KKY astım
 - Diğer:.....
5. Kronik hastalıklar için kullanmakta olan ilaçlar:
.....
6. Covid-19 enfeksiyonu sırasında hastanede yatma durumu:
E/H
Hastane yatışı varsa süresi:
7. Covid-19 enfeksiyonu sırasında oksijen ihtiyacı gelişme durumu:
E/H
8. Baş ağrısı Covid-19 enfeksiyonu hastalığının ilk semptomunun kaçınıcı gününde görülmüştür:
9. Baş ağrısı devamlı mıydı?
E/H
H ise ne sıklıkla hissedildi?/günde -/haftada -/ayda

10. Covid hastalığı ile birlikte gelen baş ağrısının 10 üzerinden şiddeti kaçtı?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ağrı
Yok

Ağrı
En Şiddetli

11. Covid-19 enfeksiyonu ilişkili baş ağrısı kaç gün sürdü?gün/hafta

12. Ağrının karakteri:

Bıçak saplanır tarzda Baskı şeklinde Zonklayıcı

13. Baş ağrısının lateralizasyonu:

Tek sağ taraflı Bilateral

Tek sol taraflı

14. Baş ağrısının lokalizasyonu:

Frontal Verteks Temporal Oksipital Tüm başta

15. Fiziksel aktivite ile baş ağrısında artış olur muydu?

E/H

16. Baş ağrısı sırasında mide bulantısı oldu mu?

E/H

17. Işıktan kaçınma oldu mu?

E/H

18. Sesten kaçınma oldu mu?

E/H

19. Baş ağrısının belli bi tetikleyicisi var mıydı?

E/H

Evet ise yuvarlak içine alınacak: Açlık - Stres - Başın hareketi - Belli yiyecekler - Menstrüasyon – Öksürme-

Hapşırma - Alkol – Egzersiz

20. Baş ağrısı nedeniyle ağrı kesici kullanma durumu?

E/H

E ise kullanılan ağrı kesici(lerin) ismi:

21. Ağrının analjeziğe yanıtı?

Etki etmedi

Çok az etki etti

Belirgin Azalttı

Tamamen geçirdi

22. Covid hastalığından önce baş ağrınız olur muydu?

E/H

E ise primer baş ağrılarından hangi tanı kriterleri ile uyumlu:

Ek 3. IV. Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3. Baskısı'na (ICHD-3) göre Primer Baş Ağrısı Bozuklukları

1. Migren
 - 1.1. Aurasız migren
 - 1.2. Auralı migren
 - 1.3. Kronik migren
 - 1.4. Migren komplikasyonları
 - 1.5. Olası migren
 - 1.6. Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
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
 - 2.4. Olası gerilim tipi baş ağrısı
3. Trigeminal otonomik sefalaljiler (TOS)
 - 3.1. Küme baş ağrısı
 - 3.2. Paroksizmal hemikranya
 - 3.3. Kısa süreli tek yanlı nevralfiform baş ağrısı atakları
 - 3.4. Hemikranya kontinua
 - 3.5. Olası trigeminal otonomik baş ağrıları
4. Diğer primer baş ağrıları
 - 4.1. Primer öksürük baş ağrısı
 - 4.2. Primer egzersiz baş ağrısı
 - 4.3. Cinsel etkinliğe eşlik eden primer baş ağrısı
 - 4.4. Primer gökgürültüsü baş ağrısı
 - 4.5. Soğukla uyarılan baş ağrısı
 - 4.6. Dış basınçla ilişkili baş ağrısı
 - 4.7. Primer saplanıcı baş ağrısı

- 4.8. Numüler başağrısı
- 4.9. Hipnik başağrısı
- 4.10. Yeni günlük ısrarcı başağrısı

Uluslararası Başağrısı Derneği (IHS) 2018 Sınıflama Sistemine Göre Aurasız Migren Başağrısı Tanı Kriterleri

Tanım: 4-72 saat süren ataklarla kendini gösteren tekrarlayan başağrısı. Başağrısının tipik özellikleri: Tek taraflı zonklayıcı tarzda, orta şiddetli veya şiddetli olması, rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ve mide bulantısı ve/veya fotofobi ve fonofobinin eşlik etmesidir.

- A. B-D kriterlerine uyan en az 5 atak
- B. 4-72 saat arası süren başağrısı atakları (tedavi edilmeden ya da tedavisi başarısız olan)
- C. Başağrısı aşağıdakilerden en az iki özelliği taşımalıdır:
 - 1. Tek taraflı yerleşim
 - 2. Zonklayıcı karakter
 - 3. Orta şiddetli ya da şiddetli ağrı
 - 4. Rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ya da rutin fiziksel aktiviteden kaçınmaya neden olma (örneğin: yürüme ya da merdiven çıkma)
- D. Başağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri görülür:
 - 1. Mide bulantısı ve/veya kusma
 - 2. Fotofobi ve fonofobi
- E. Sınıflamada yer alan başka bir başağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır.

Uluslararası Başağrısı Derneği (IHS) 2018 Sınıflama Sistemine Göre Gerilim Tipi Başağrısı

Seyrek epizodik gerilim tipi başağrısı tanısı için:

A-C kriterlerine uyan, 30 dakikadan uzun ve 7 günden kısa süreyle, ayda ortalama 1 günden (yılda 12 günden) az olan, en az 10 başağrısı atağı gereklidir.

Sık epizodik gerilim tipi başağrısı tanısı için:

A-C kriterlerine uyan, 30 dakikadan uzun ve 7 günden kısa süreyle, 3 aydan uzun süredir ayda ortalama 1-14 gün olan, en az 10 başağrısı atağı gereklidir.

Kronik gerilim tipi başağrısı tanısı için:

A-C kriterlerine uyan, saatler ya da günler süren ya da hiç geçmeyen başağrısının, 3 aydan uzun süredir ayda 15 gün veya daha fazla olması gereklidir.

A. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi:

1. Bilateral lokalizasyonda
2. Baskılı veya sıkıştırıcı karakterde
3. Hafif veya orta şiddette
4. Rutin fiziksel aktivite ile kötüleşme yok

B. Aşadaki özelliklerden ikisi:

1. Bulantı veya kusma yok
2. Fotofobi veya fonofobi bulgularından en fazla biri var

C. Sınıflamada yer alan başka bir başağrısı tanısına uymamaktadır

