

T.C.
TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GIDALARIN GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISININ KLİNİK
KARAKTERİSTİKLERİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma Nazlı MERCAN

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hüseyin Özden ŞENER

ANKARA
2013

T.C.
TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GIDALARIN GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISININ KLİNİK
KARAKTERİSTİKLERİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma Nazlı MERCAN

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hüseyin Özden ŞENER

Bu tez TÜBİTAK tarafından S-112594 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
2013

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Fatma Nazlı Mercan	Tarih: 21 / 11 / 2013
Anabilim/Bilim Dalı : Nöroloji	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.H.Özden Şener	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Gıdaların Gerilim Tipi Baş Ağrısının Klinik Karakteristikleri ile ilişkisinin Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

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

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

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Nursel Aydın

N. Aydın

Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof.Dr.H.Özden Şener

H. Özden Şener

Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof.Dr.Canan Togay Işıkay

C. Togay Işıkay

Nöroloji Anabilim Dalı

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimi süresince engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, pek çok yönden örnek aldığım Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Nursel Aydın başta olmak üzere tüm Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tez projesi ve oluşumu süresince önderliği ve tüm desteği için öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Prof.Dr. H.Özden Şener'e,

Tez çalışması ve boyunca emeklerini esirgemeyen arkadaşlarım Dr.Oğuzhan Herdi, Dr.Ece Bayram ve diyetisyen Şehri Zorlu'ya,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte keyifle çalıştığım asistan arkadaşlarıma, klinik ve poliklinik hemşire ve personellerine

Beni her zaman destekleyen aileme ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma Nazlı Mercan

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
Kabul ve onay.....	i
Teşekkür.....	ii
İçindekiler.....	iii
Kısaltmalar Dizini.....	iv
Şekiller Dizini.....	v
Resimler Dizini.....	vi
Grafikler Dizini.....	vii
Tablolar Dizini.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Gerilim Tipi Baş Ağrısı.....	3
2.1.1.Baş Ağrılarına Genel Bakış ve Sınıflama.....	3
2.1.2.Gerilim Tipi Baş Ağrısı ve Sınıflaması.....	5
2.1.3. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Klinik Özellikleri ve Tanı Kriterleri...6	
2.1.4.Gerilim Tipi Baş Ağrısı Epidemiyolojisi.....	10
2.1.5.Gerilim Tipi Baş Ağrısı Patofizyolojisi.....	13
2.1.6.Gerilim Tipi Baş Ağrısı Tedavisi.....	16
2.2.Gıdalar ve Yan Etkileri.....	17
2.2.1. Gıdalar ve Yan Etkilerinin Tanımı.....	17
2.2.2.Gıda İntoleransı.....	18
2.2.3.Gıda Allerjisi.....	19
2.2.3.1.Gıda Allerjisi İmmüopatolojisi.....	19
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	
3.1.Hasta Seçimi ve Çalışma Deseni.....	23
3.1.1. Hasta Karakteristiği Değerlendirilmesi.....	23
3.1.2.Antikor Duyarlılık Testi.....	24
3.1.3.Diyet Uygulama Özellikleri.....	25
3.1.4. Hastanın Etki Altında Kalmasının Önlenmesi.....	25
3.2 İstatistiksel Analiz.....	27
4.BULGULAR.....	28
5.TARTIŞMA.....	45
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	54
7.ÖZET.....	55
8.SUMMARY.....	57
9.KAYNAKLAR.....	59
10.EKLER.....	68

KISALTMALAR DİZİNİ

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAACI	: Avrupa Allerji ve Klinik İmmunoloji Akadaemisi
EGTBA	: Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı
GABA	: Gama amino bütirik asit
GTBA	: Gerilim tipi baş ağrısı
ICHD-II	: Uluslararası Baş Ağrısı Derneğinin baş ağrısı tanı ve sınıflama rehberi
IgG	: Immünglobulin G
IgE	: Immünglobulin E
IHS	: Uluslararası Baş ağrısı Derneği (International Headache Society)
KGTBA	: Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı
SEGTBA	: Sık Epizodik Gerilim Tipi .baş Ağrısı
VAS	: Vizüel Analog Skala

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

ŞEKİLLER

Şekil 1. Gıda yan etkileri EAACI sınıflaması.....18

Şekil 2. Çalışma deseni.....26

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

RESİMLER

**Resim 1. Gıdaların bağırsak endotelinden geçtikten sonra
antijen olarak sunulması ve gelişen antikor yanıtları.....22**

..

**Resim 2. Baş ağrısı tetiklenmesinde trigeminovasküler sistem ve
Ig G tipi gıda allerjisinin mekanizmadaki olası rolü.....48**

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

GRAFİKLER

Grafik 1a. Tüm hastaların kooperasyon, eliminasyon ve provokasyon dönem ortalama ağırlı gün sayısı.....38

Grafik 1b Grafik 1b. Tüm hastaların kooperasyon, eliminasyon ve provokasyon dönemi her bir baş ağrısı atağının ortalama süresi.....38

Grafik 1c. Her bir hastanın kooperasyon,eliminasyonve provokasyon dönemindeki ağrı yükündeki değişiklikler39

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

TABLÖLAR

Tablo 1. Uluslararası Baş ağrısı derneği'nin baş ağrısı tanı ve sınıflandırma rehberine göre baş ağrısı sınıflaması (ICHD-II).....	4
Tablo 2. Uluslararası Baş ağrısı derneği'nin baş ağrısı tanı ve sınıflandırma rehberine göre baş ağrısı sınıflaması (ICHD-II)	6
Tablo 3. Gerilim tipi baş ağrısı tanı kriterleri	6
Tablo 4. Hastaların demografik verileri, kooperasyon dönemi ortalama atak süreleri, ağırlı gün sayısı, ağrı şiddeti ve kullandığı ilaç sayısı.....	7
Tablo 5. Hastaların baş ağrısı ile ilgili kendi tarifleri, duyarlı oldukları gıdalar, bu gıdaların günlük hayattaki kullanım sıklıkları ve gıdalar ile ilgili çalışma sonrası yorumları.....	29
Tablo 6. Hastaların duyarlı oldukları gıdalar ve her bir gıdaya karşı duyarlılık gösteren hasta sayısı.....	31
Tablo 7. Tüm hastaların provokasyon, kooperasyon, eliminasyon dönemlerinin ağrı parametreleri yönünden karşılaştırılması.....	36
Tablo 8. Tüm hastaların kooperasyon-provokasyon, provokasyon-eliminasyon ve kooperasyon-eliminasyon dönemlerinin ikili karşılaştırılması.....	40
Tablo 9. Sık epizodik GTBA hastalarının provokasyon, kooperasyon, eliminasyon dönemlerinin ağrı parametreleri yönünden karşılaştırılması.....	41
Tablo 10. . Sık epizodik GTBA Tüm hastaların kooperasyon-provokasyon, provokasyon-eliminasyon ve kooperasyon-eliminasyon dönemlerinin ikili karşılaştırılması.....	42
Tablo 11. Kronik GTBA hastalarının provokasyon, kooperasyon, eliminasyon dönemlerinin ağrı parametreleri yönünden karşılaştırılması.....	42
Tablo 12. Kronik GTBA Tüm hastaların kooperasyon-provokasyon, provokasyon-eliminasyon ve kooperasyon-eliminasyon dönemlerinin ikili karşılaştırılması.....	43
Tablo 13. Kooperasyon dönemi ağrı özellikleri ile antikor titresi dercesi (reaksiyon şiddeti) korelasyon özellikler.....	44

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ağrısı genel tıpta ve özellikle nöroloji kliniklerinde hastalardan duyulan en sık yakınmalardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre kadın ve erkeklerde özürlülüğe neden olan ilk 10 hastalık içerisinde yer almaktadır. Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) dünyada en sık görülen primer baş ağrısıdır ve ülkemizdeki yıllık prevalans hızı yaklaşık % 20'dir (1). Pek çok GTBA hastasının tanı almadığı ya da yanlış tanı aldığı ve toplumdaki prevalansının saptanandan daha yüksek olduğu düşünülmektedir (1,2). GTBA, hastanın yaşam kalitesinde azalmaya ve iş gücünde ciddi kayba yol açması ve toplumda çok sık görülmesine rağmen tetikleyen faktörler ve etyopatogenezi açısından yapılan araştırmalar oldukça sınırlıdır (1). GTBA'nın patofizyolojisini anlamak ve özellikle tetikleyici faktörlerinin tespit edilmesi tedavi stratejisinin belirlenmesinde temel basamaktır.

GTBA ve migrenin aynı hastalığın iki ayrı ucu olduğuna dair hipotez 1970'lerden beri tartışılan bir konudur. Bu hipotezde auralı migrenin hastalığın en ağır, GTBA'nın ise en hafif formu olduğu düşünülmektedir (1). Bu doğrultuda, GTBA ve migrenin pek çok ortak tetikleyicileri saptanmıştır. Bu tetikleyiciler arasında gıdalar, çok önceden beri araştırılan önemli bir konudur. Ancak yapılan araştırmaların çok büyük bir kısmı migren ile ilişkili olup GTBA'nın tetiklenmesinde gıdaların rolüne ait bilgiler yetersizdir (3,4).

Gıda allerjisi ise günümüzde temel olarak Immünglobulin E (IgE) aracılı (Tip 1) ve non-IgE yani Immünglobulin G (IgG) aracılı (Tip 3) olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Tip 3 allerjik yanıt ve pek çok hastalıkla ilişkisi araştırılmakta olan oldukça güncel bir konudur. Migren baş ağrısı ataklarının Tip 3 gıda allerjisi ile ilişkisi yakın dönemde ortaya konmuştur (5). Ayrıca immünolojik çalışmaların varlığına rağmen GTBA'da gıdaya karşı antikor oluşumunun ve gıda intoleransının baş ağrısı patogenezinde ve etiklenmesindeki rolü henüz araştırılmamıştır.

Hastada baş ağrısına yol açan gıdaların saptanması ve diyetten uzaklaştırılması hastanın ağrısız bir yaşama kavuşmasını sağlayabilir. Bu da; hastalar

için daha konforlu bir yaşamı sağlamanın yanı sıra, iş gücü kaybının ve ilaç tktiminin azalmasını temin ederek ekonomiye de katkıda bulunabilir.

Bu tez çalışmasının amacı:

Bu çalışmanın amacı sık epizodik ve kronik GTBA hastalarının baş ağrısı ataklarının özellikleri üzerinde Tip 3 gıda allerjisinin ve beslenme rejiminin etkisini araştırmaktır. Migrende yakın dönemde beslenmenin baş ağrısına etkisi araştırılmış ve anlamlı derecede fark saptanmıştır. Bu faktörün GTBA'da araştırılarak, migren ve GTBA'nın aynı patogenetik mekanizmayla ortaya çıktığı hipotezine de yönelik yeni bir deneydir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI

2.1.1. Baş Ağrılarına Genel Bakış ve Sınıflandırma

Baş ağrısı, toplumda en sık görülen yakınmadır. Baş ağrısının yaşam boyu prevalansı erkeklerde %93, kadınlarda ise %99' dur. Toplumun çok geniş bir kısmını etkilemesi ve bazen de hayati tehlikeye neden olabilecek hastalıkların belirtisi olabilmesi nedeniyle üzerinde önemle durulması gereken bir belirtidir. Türkiye'de nöroloji polikliniğine başvuran hastaların üçte birinin birincil yakınması baş ağrısıdır, diğer üçte biri ise başvuru yakınması olmasa da muayene sırasında baş ağrısı bildirmektedir (2,6).

Baş ağrıları karmaşık anatomofizyolojisi nedeni ile klinik olarak çok geniş bir yelpazede karşımıza çıkar. Bundan dolayı klinik yaklaşımda baş ağrısının başlangıcı, yerleşimi, tipi, süresi, sıklığı ve ortaya çıkaran faktörler gibi ayrıntılı anamnez anahtar rol oynamaktadır. Baş ağrısı ayırıcı tanısı oldukça güçtür. Bazı baş ağrıları birbirlerini taklit edebilir ve ayrıntılı anamneze rağmen ayrımı tam yapılamayabilir. Ayrıca bir hastada birden fazla tipte baş ağrısı da bulunabileceği unutulmamalıdır (7).

Tanıdaki bu karışıklıkların önlenmesi için baş ağrılarının sınıflama gerekliliği gündeme gelmiştir. Baş ağrıları ilk olarak 1962 yılında Ad-Hoc Committee tarafından sınıflandırılmış olup (8), daha sonra bu sınıflamanın da yetersiz kalması üzerine 1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tarafından tüm baş ağrılarını içeren tanı standart olacak ve klinik araştırmalarda kullanılabilecek sınıflama ve tanı ölçütleri yayınlanmıştır(9). Bu sınıflamanın da zaman içinde güncel bilgileri ve yeni tanımlanan baş ağrıları kapsamakta yetersiz kalması üzerine 2004 yılında IHS tarafından yeni bir sınıflama yayınlanmış ve 2005 yılında revize edilmiştir (10). Bu sınıflamada baş ağrıları; primer baş ağrıları, sekonder baş ağrıları ve kraniyal nevraljiler, santral ve primer yüz ağrısı ve diğer baş ağrıları olmak üzere 3 ana kategoriye ayrılmıştır. Ayrıca bu ana katagoriler 14 başlık ve bu başlıklara ait çok sayıda alt başlıkta toplanmıştır. IHS tarafından 2005'te yayınlanan baş ağrıları tanı ve sınıflandırma rehberinin (ICHD-II) ana başlıkları Tablo 1'deki gibidir (10).

Tablo 1. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin baş ağrısı tanı ve sınıflandırma rehberine göre baş ağrısı sınıflaması (ICHD-II)

Baş ağrıları

A.Primer Baş Ağrıları

- 1.Migren
- 2.Gerilim tipi baş ağrısı
- 3.Küme baş ağrısı ve diğer trigeminal otonomik baş ağrıları
- 4.Diğer primer baş ağrıları

B.Sekonder Baş Ağrıları

- 5.Baş ve/veya boyun travmasına bağlanan baş ağrıları
6. Kraniyal ya da servikal damarsal bozukluklara bağlanan baş ağrısı
- 7.Damarsal olmayan kafaiçi bozukluklarına bağlanan baş ağrısı
- 8.Madde (kullanımı) ya da kesilmesine bağlanan baş ağrısı
- 9.Enfeksiyona bağlanan baş ağrısı (sinir sistemi veya sistemik)
- 10.Homeostazis bozukluğuna bağlanan baş ağrısı
11. Kraniyum, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, dişler, ağız ya da diğer yüz veya kraniyal yapılara bağlanan baş ağrısı ya da yüz ağrısı
12. Psikiyatrik bozukluklara bağlanan baş ağrısı

C.Kraniyal Nevraljiler, Santral ve Primer Yüz Ağrısı ve Diğer Baş Ağrıları

13. Kraniyal nevralljiler ve santral yüz ağrısının nedenleri
- 14.Diğer baş ağrısı, kraniyal nevrallji, merkezi veya primer yüz ağrısı

Doğrudan doğruya baş ağrısı tablosu ile ortaya çıkan, başka bir hastalıkla ilişkisi gösterilemeyen baş ağrılarına 'primer baş ağrıları' denilmektedir. Baş ağrılarının büyük çoğunluğu bu grupta yer alır. Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) en sık görülen primer baş ağrısıdır. Primer baş ağrıları hayatı tehdit etmez ancak kişinin yaşam kalitesini düşürecek kadar rahatsız edici olabilir. Sekonder baş ağrıları ise %10 oranında görülmekte olup nedeni belli bir hastalığa bağlıdır. Sekonder baş ağrıları beyin tümörleri ya da beyin apsesi gibi kafa içi yer kaplayan lezyonlar, beyin damar hastalıkları, göz hastalıkları, santral sinir sistemi enfeksiyöz hastalıkları gibi pek çok hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilir ve ciddi sekel bırakan veya hayatı tehdit eden durumların göstergesi olabilir. Bundan dolayı primer ve sekonder baş

ağrılarının ayırıcı tanısı ve tedavisi çok önemlidir. Fizik muayene bulguları ve laboratuvar testleri sekonder baş ağrılarının tanısını koymakta çok önemli yere sahipken, primer baş ağrılarında hemen her zaman normaldir. Kraniyal nevraljiler, santral ve primer yüz ağrılarında da klinik yaklaşım sekonder baş ağrılarına benzer şekildedir(7).

2.1.2. Gerilim Tipi Baş ağrısının Tanımı ve Sınıflandırılması

Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) toplumda en sık görülen baş ağrısıdır. Önceleri ‘kas kontraksiyon baş ağrısı’, ‘esansiyel baş ağrısı’, ‘psikomiyojenik baş ağrısı’, ‘stres baş ağrısı’ veya ‘gerilim baş ağrısı’ gibi terimler ile anılırken, ‘gerilim tipi baş ağrısı’ (GTBA) terimi ilk kez 1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tarafından yayınlanan baş ağrısı tanı ve sınıflama rehberinde kullanılmıştır. (9). Daha sonra yayınlanan tüm kılavuzlarda bu terimin kullanımına devam edilmiştir.

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği’nin 2005’de revize etmiş olduğu baş ağrısı tanı ve sınıflama rehberi (ICHD-II)’ye bakıldığında ise temel olarak GTBA’nın 4 ana başlık altında toplandığı görülmektedir. ICHD-II’de GTBA’nın, dolaylı olarak migrenöz özelliklere sahip olmayan ya da migrenöz özelliklerin bir kaçına sahip olan tekrarlayıcı veya kronik baş ağrıları olarak tanımlandığı görülür. Baş ağrıları görülme sıklığına göre ‘sık olmayan epizodik’, ‘sık epizodik’ ve ‘kronik’ başlıkları altında sınıflandırılmış ve her bir başlık perikraniyal kasların hassasiyetine göre de alt gruplara ayrılmıştır. Sınıflamada tanı kriterlerini tam karşılamayan hastalar her 3 grup için de olası GTBA başlığında toplanmıştır(10). Tablo 2’de ICHD-II’ye göre GTBA sınıflandırması özetlenmiştir

Tablo 2. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin baş ağrısı tanı ve sınıflandırma rehberine göre gerilim tipi baş ağrısı sınıflandırması (ICHD-II)

A. Birincil Baş Ağrıları
2.1. Sık Olmayan Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrıları (EGTBA)
2.1.1 Perikraniyal Kasların Hassasiyeti ile İlişkili Sık Olmayan EGTBA
2.1.2 Perikraniyal Kasların Hassasiyeti Olmaksızın Sık Olmayan EGTBA
2.2. Sık Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrıları
2.2.1 Perikraniyal Kasların Hassasiyeti ile İlişkili Sık EGTBA
2.2.2 Perikraniyal Kasların Hassasiyeti Olmaksızın Sık EGTBA
2.3. Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (KGTBA)
2.3.1 Perikraniyal Kasların Hassasiyeti ile İlişkili KGTBA
2.3.2 Perikraniyal Kasların Hassasiyeti Olmaksızın KGTBA
2.4. Olası Gerilim Tipi Baş Ağrısı
2.4.1 Olası Sık Olmayan Epizodik GTBA
2.4.2 Olası Sık Olan Epizodik GTBA
2.4.3 Olası Süreğen GTBA

2.1.3. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Klinik Özellikleri ve Tanı Kriterleri

Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) daha önce de belirtildiği gibi toplumda çok yaygındır ancak hastaların büyük bir kısmı doktora başvurmaz. GTBA'da tanı koydurucu herhangi bir laboratuvar ya da görüntüleme tetkiki bulunmamaktadır, yapılan tetkikler baş ağrısının olası diğer nedenlerini ekarte etmekte faydalıdır. Hastalığın tanısı sadece hastanın anamnezine bağlıdır ve çoğu zaman hastanın baş ağrısı yakınmaları diğer primer baş ağrıları kadar net ve ayırt edici değildir (11,12,13). GTBA'nın özellikle sekonder baş ağrıları ile karışabilmesi tanıda zorluklara neden olur ve hemen her zaman hekimler ayırıcı tanı için laboratuvar tetkiklerine veya görüntüleme yöntemlerine başvurmaktadır (14,15). Tablo 3'de ICHD-II 'ye göre GTBA tanı kriterleri özetlenmiştir.

Tablo.3 Gerilim tipi baş ağrısı tanıkriterleri (ICHD-II 2005)

2. Gerilim Tipi Baş ağrıları (GTBA)

2.1 Sık Olmayan Epizodik GTBA

Tanı Ölçütleri:

- A. B-D tanı ölçütlerini karşılayan en az 10 atak (ortalama ayda 1 günden az,ve yılda 12 günden az)
- B. Baş ağrısı atak süresi 30 dk-7 gün
- C. Aşağıdaki baş ağrısı özelliklerinden en az 2'sinin olması:
 - 1. Bilateral
 - 2. Bastırıcı/sıkıştırıcı (zonklayıcı olmayan) karakterde
 - 3. Hafif veya orta şiddette
 - 4. Yürümek veya merdiven çıkmak gibi günlük fiziksel aktivitelerle ağrıda artış olmaması
- D. Aşağıdakilerin hepsinin olması
 - 1. Bulantı ya da kusmanın olmaması (iştahsızlık olabilir)
 - 2. Fotofobi ya da fonofobiden birisinden fazlasının olmaması
- E. Baş ağrısının diğer hastalıklara bağlı olmaması

2.1.1 Perikraniyal Kasların Hassasiyeti ile ilişkili Sık olmayan EGTBA

Tanı Ölçütleri:

- A. Sık olmayan epizodik GTBA tanı ölçütlerini karşılayan (A-E) baş ağrısı atakları
- B. Palpasyon muayenesinde artmış perikranial hassasiyet olması

2.1.2. Perikraniyal Kasların Bozukluğu Olmaksızın Sık olmayan EGTBA

- A. Sık olmayan epizodik GTBA tanı ölçütlerini karşılayan (A-E) baş ağrısı atakları
- B. Palpasyon muayenesinde artmış perikranial hassasiyet olması

2.2 Sık Epizodik GTBA

Tanı Ölçütleri:

- A. Son 3 ay boyunca B-D tanı ölçütlerini karşılayan en az 10 atak (ortalama ayda 1günden fazla ve 15 günden az ve yılda 12 günden fazla ve 180 günden az)
- B. Baş ağrısı atak süresi 30 dk-7 gün
- C. Aşağıdaki baş ağrısı özelliklerinden en az 2'sinin olması:
 - 1. Bilateral
 - 2. Bastırıcı/sıkıştırıcı (zonklayıcı olmayan) karakterde
 - 3. Hafif veya orta şiddette
 - 4. Yürümek veya merdiven çıkmak gibi günlük fiziksel aktivitelerle ağrıda artış olmaması
- D. Aşağıdakilerin hepsinin olması
 - 1. Bulantı ya da kusmanın olmaması (iştahsızlık olabilir)
 - 2. Fotofobi ya da fonofobiden birisinden fazlasının olmaması
- E. Baş ağrısının diğer hastalıklara bağlı olmaması

Tablo.3 Gerilim tipi baş ağrısı tanı kriterleri (ICHD-II 2005)

2.2.1 Perikraniyal Kasların Hassasiyeti ile ilişkili Sık EGTBA

Tanı Ölçütleri:

- A.Sık epizodik GTBA tanı ölçütlerini karşılayan (A-E) baş ağrısı atakları
- B.Palpasyon muayenesinde artmış perikranial hassasiyet olması

2.2.2.Perikraniyal Kasların Bozukluğu Olmaksızın Sık EGTBA

Tanı Ölçütleri:

- A.Sık olmayan epizodik GTBA tanı ölçütlerini karşılayan (A-E) baş ağrısı atakları
- B.Palpasyon muayenesinde artmış perikranial hassasiyet olması

2.3. Kronik GTBA

Tanı Ölçütleri:

- A. B-D tanı ölçütlerini karşılayan 3 ayın üzerinde (ayda 15 günden, yılda 180 günden fazla) baş ağrısı atakları olması
- B. Baş ağrısı saatlerce sürebilir veya devamlı olabilir.
- C. Aşağıdaki baş ağrısı özelliklerinden en az 2'sinin olması:
 - 1. Bilateral
 - 2. Bastırıcı/sıkıştırıcı (zonklayıcı olmayan) karakterde
 - 3. Hafif veya orta şiddette
 - 4. Yürümek veya merdiven çıkmak gibi günlük fiziksel aktivitelerle ağrıda artış olmaması
- D. Aşağıdakilerin hepsinin olması
 - 1. Bulantı ya da kusmanın olmaması (iştahsızlık olabilir)
 - 2. Fotofobi ya da fonofobiden birisinden fazlasının olmaması
- E. Baş ağrısının diğer hastalıklara bağlı olmaması

2.3.1. Perikraniyal Kasların Hassasiyeti ile ilişkili Kronik EGTBA

Tanı Ölçütleri:

- A.Kronik GTBA tanı ölçütlerini karşılayan (A-E) baş ağrısı atakları
- B.Palpasyon muayenesinde artmış perikranial hassasiyet olması

2.3.2.Perikraniyal Kasların Bozukluğu Olmaksızın Kronik EGTBA

Tanı Ölçütleri:

- A.Kronik epizodik GTBA tanı ölçütlerini karşılayan (A-E) baş ağrısı atakları
- B.Palpasyon muayenesinde artmış perikranial hassasiyet olması

Tablo.3 Gerilim tipi baş ağrısı tanı kriterleri (ICHD-II 2005)

2.4. Olası GTBA
2.4.1 Olası Sık Olmayan Epizodik GTBA
Tanı Ölçütleri:
A. Sık olmayan EGTBA için A-D tanı kriterlerini 1'i hariç karşılayan baş ağrısı
B. Aurasız migren tanı kriterlerini karşılamayan baş ağrısı
C. Baş ağrısının diğer hastalıklara bağlı olmaması
2.4.2 Olası Sık Epizodik GTBA
Tanı Ölçütleri:
A. Sık EGTBA için A-D tanı kriterlerinin 1'i hariç karşılayan baş ağrısı
B. Aurasız migren tanı kriterlerini karşılamayan baş ağrısı
C. Baş ağrısının diğer hastalıklara bağlı olmaması
2.4.3 Olası Kronik GTBA
Tanı Ölçütleri:
A. B-D tanı ölçütlerini karşılayan 3 ayın üzerinde (ayda 15 günden, yılda 180 günden fazla)
B. B. Baş ağrısı saatlerce sürebilir veya devamlı olabilir.
C. Aşağıdaki baş ağrısı özelliklerinden en az 2'sinin olması:
1. Bilateral
2. Bastırıcı/sıkıştırıcı (zonklayıcı olmayan) karakterde
3. Hafif veya orta şiddette
4. Yürümek veya merdiven çıkmak gibi günlük fiziksel aktivitelerle ağrı artışı olmaması
D. Aşağıdakilerin hepsinin olması
1. Bulantı ya da kusmanın olmaması (iştahsızlık olabilir)
2. Fotofobi ya da fonofobiden birisinden fazlasının olmaması
E. Baş ağrısının diğer hastalıklara bağlı olmaması ancak son 2 ay içerisinde ilaç aşırı kullanım baş ağrısı için B kriterlerini karşılayan aşırı ilaç kullanımı

Baş ağrısı genellikle çift taraflı, künt, bastırıcı ya da sıkıştırıcı niteliktedir, başta gerginlik hissi olur. Sıklıkla ağrı bant şeklinde tüm başı sarar, başın farklı bölgelerinde hissedilebilir veya tüm başa ve boyuna yayılabilir Hastaların %10-20'sinde tek taraflı veya zonklayıcı olabilir. Ağrı hafif ya da orta şiddettedir ancak hem sıklık hem de şiddet açısından hastadan hastaya, hatta aynı hastada ataktan atağa çok değişkenlik gösterebilir (14,15). Klinik pratikte baş ağrısı süresi GTBA'yı migrenden ayırt etmekte faydalı olmayabilir. Baş ağrısı atakları hayat boyu sürebilir. Öncül bir belirtisi ya da aurası yoktur. Fotofobi veya fonofobi, bulantı gibi ağrı ile ilişkili belirtiler nadiren olur ve fiziksel aktivite ile baş ağrısında artış gözlenmez. Ağrı genelde günlük aktiviteleri engelleyecek derecede istirahat gerektirmez. Görülme sıklığına göre kronik veya sık ve sık olmayan epizodik olarak karşımıza çıkabilir. GTBA hastalarında migren hastalarında olduğu baş ağrısına saçlı

deride ve perikraniyal kaslarda gerginlik eşlik edebilir. Bu durum frontal, temporal, masseter ve trapez kaslarına palpasyon ve hafif rotasyon hareketleri ile anlaşılabilir (9,14,15,16) Tetikleyici faktörler arasında fiziksel ve mental stres, açlık, yorgunluk, uykusuzluk, menstruasyon, oral kontraseptif kullanımı, bazı gıdalar, diş sıkma, depresyon ve somatoform bozukluklar bilinmektedir. Uyku bozuklukları ve depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların GTBA'lı hastalarda yordayıcı olduğunu bildiren yayınlar vardır (17,18,19,20,21,22).

2.1.4. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Epidemiyolojisi

Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) tüm dünyada bütün yaş grupları içerisinde en sık görülen baş ağrısı tipidir (12,13). Pek çok GTBA hastasının tanı almadığı ya da yanlış tanı aldığı ve toplumdaki primer baş ağrısı prevalansının saptanandan daha yüksek olduğu düşünülmektedir (1,2,23). Yapılan toplum çalışmalarında yaşam boyu prevalans hızı %12-78 gibi geniş bir aralıkta değişmekte olup ortalama prevalans hızı % 46'dır. Yıllık prevalans hızı ise yine % 30-78 gibi oldukça geniş bir aralıkta saptanmıştır (6,7,24,25). Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmalarda GTBA yıllık prevalans hızı %5,1-31,7 arasında bulunmuştur. Ülkemizde ve dünyada yapılan epidemiyolojik çalışmalardaki prevalans hızlarındaki bu değişkenlik hasta seçimi ve çalışma metodlarındaki farklılıklara bağlanmaktadır (12,25,26,27). GTBA insidansı ile ilgili veriler oldukça azdır, yapılan bir çalışmada sık epizodik GTBA için yıllık insidans hızı 14,2/1000 kişi/yıl bulunmuştur (28).

Epizodik GTBA ve kronik GTBA epidemiyolojik olarak ayrı ayrı incelendiğinde toplum çalışmalarında epizodik GTBA'nın yıllık prevalans hızı % 38 iken kronik GTBA'nın %2,2-3,3 saptanmıştır. ortalama yıllık baş ağrısı sayısına bakıldığında epizodik GTBA için 30/yıl, kronik GTBA da ise 285/yıl olduğu görülür (25,26,29).

2004 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği tarafından epizodik GTBA'nın 'sık epizodik GTBA' ve 'sık olmayan epizodik GTBA' olarak ayrılmasından sonra prevalans çalışmaları bu başlıklarla devam etmiştir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda sık olmayan epizodik GTBA prevalans hızı % 48-54, sık epizodik GTBA prevalans hızı %24-43, kronik GTBA prevalans hızı ise %1-5.6 saptanmıştır

(15,25). Türkiye’de 1998 yılında yapılan baş ağrısı epidemiyolojik çalışmasında 1 yıllık prevelans hızı epizodik GTBA için % 25,5 iken kronik GTBA için % 6,2 olarak bulunmuştur (27). Baykan ve ark.’nın 2007 yılında nöroloji polikliniklerine başvuran hastaları değerlendirdikleri çok merkezli bir çalışmada ise GTBA prevalans hızı %19.6 saptanmış ve migrenden sonra en sık görülen primer baş ağrısı olmuştur (migren prevalans hızı %24.9). Bu çalışmada alt gruplara bakıldığında ise sık olmayan epizodik GTBA prevalans hızı %6.8, sık epizodik GTBA prevalans hızı %6.2, kronik GTBA prevalans hızı ise %6.5 saptanmıştır (2). Ertaş ve ark.’nın 2012 yılında ev ev dolaşarak yaptıkları toplum temelli çalışmada ise GTBA’nın 1 yıllık prevelans hızı %5,1 bulmuşken, GTBA alt gruplarınaa bakıldığında sık olmayan epizodik GTBA prevalans hızı %3,3, sık epizodik GTBA için %1,6, kronik GTBA içinse %0,2 olarak bulunmuştur. Bu oranlar genel kabule göre çok düşük olup metodolojik ve tanısal problemlerden kaynaklandığı düşünülmüştür (12). Türkiye’de sadece kadın hastalar ile yapılmış olan diğer bir çalışmada yıllık toplam GTBA prevelans hızı %18,8, epizodik GTBA için %12.5, kronik GTBA için %6.3 olarak saptanmıştır. En yüksek prevelans 44-65 yaş arasında gözlenmiş ve yaşlılarda kronik GTBA nın daha sık görüldüğü saptanmıştır (30). GTBA’nın çok sık görülmesi ve heterojen bir kliniğe sahip olması nedeniyle genetik araştırma yapılması oldukça güçtür (31). GTBA’da ailesel kümelenmenin rolüne dair veriler sunan çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda sık epizodik GTBA için genetik bir eğilim varken sık olmayan GTBA için böyle bir etki olmadığı belirtilmektedir (15). Yapılan bir çalışmada kronik GTBA’ da ailesel artmış risk saptanırken bu risk epizodik GTBA’da bulunamamıştır (32). Danimarka’da sadece ikiz hastalar ile yapılan bir çalışmada GTBA sıklığı açısından monozigotik ve dizigotik ikizler arasında fark saptanmamıştır (33).

GTBA tüm yaş gruplarında görülebilir fakat pik görülme yaşı 30-39 yaş arasındır. Bununla birlikte yaş arttıkça her iki cinsiyette görülme sıklığı azalır. (23,28). Çocuklarda 10 yaşına kadar % 10 oranında gözlenebilir (19). Kadınlarda erkeklere oranla biraz daha sık görülür (K/E:5/4) ancak bu fark migren kadar belirgin değildir (14,34). Epizodik GTBA ‘nın görülme sıklığı sosyoekonomik düzey arttıkça artarken, kronik GTBA düşük sosyoekonomik düzeyli kişilerde daha sıktır (23,26).

GTBA sıklığı sosyoekonomik düzey arasında ilişki olmadığını belirten yayınlar da vardır (12,34).

GTBA genellikle günlük aktiviteyi engellemez ancak yapılan çalışmada baş ağrısı nedeni ile hastaların %12'si normal aktiviteyi bırakmak zorunda kalırken, %43'ü aktivitelerinde kısıtlanma yaşamışlardır. Ağrının sıklığı ve şiddeti artarsa ciddi bir iş yükü kaybına neden olabilmektedir (34,35). Bu kısıtlanmaya karşın, migren hastalarının % 40'ının, GTBA hastalarının ise % 80'den fazlasının baş ağrısı nedeniyle doktora başvurmadığı saptanmıştır (10,28). Sık olmayan epizodik GTBA'larda daha belirgin olmak üzere hastaların çoğu tıbbi yardım almadan reçetesiz satılan ilaçlarla kendi kendilerini tedavi etme eğilimindedirler (6). Ertaş ve ark.'nın çalışmasında evde tanı alan GTBA hastalarının sadece üçte birinin hastaneye başvurduğu ve diğer üçte birinin servikojenik nedenler, sinüzit gibi yanlış tanıları aldığı tespit edilmiştir (12). Yılda ortalama iş günü kaybına bakıldığında migren hastalarında ağrı nedeni ile kaybedilen gün sayısı daha çokken, GTBA hastalarında iş günü kaybı migrenli hastalara göre daha azken iş verimi kaybı daha belirgindir ve toplam ekonomik kayba bakıldığında ise GTBA'nın ekonomiye daha büyük bir hasar verdiği düşünülmektedir (36).

GTBA prognozu ile ilgili, sınırlı sayıda çalışma vardır. Sık epizodik GTBA hastaları kronik GTBA açısından da risk altında olduğu bilinmektedir. Sık epizodik GTBA'nın kronik GTBA'ya dönüşmesine yol açan faktörler henüz net değildir ancak ergotamin ve/veya diğer analjeziklerin aşırı kullanımı kronik GTBA'ya dönüşüme (transformasyon) yol açan en sık etkidir Danimarka'da yapılan bir çalışmada GTBA'lı hastaların %45'inin düzeldiği, %39'unun sık epizodik GTBA olarak kaldığı ve %16'sının kronik GTBA'ya ilerlediği görülmüştür Başka bir çalışmada ise epizodik GTBA'lı hastaların 10 yılda % 75'inin düzeldiği %25'inin ise kronikleştiği gösterilmiştir. Kronik GTBA'lı hastaların %31'inin tanısı değişmemişken, % 21'i analjezik aşırı kullanım baş ağrısına, kalanı ise epizodik GTBA'ya gerilemiştir (37,38,39).

2.1.5. Gerilim Tipi Baş Ağrısı Patofizyolojisi

GTBA etyopatogenezi ile ilgili yapılan araştırmalar migrene göre oldukça sınırlıdır. GTBA'nın önceleri emosyonel stres etkisiyle baş ve boyun kaslarında meydana gelen kasılmaya bağlı geliştiği düşünülmekteyken yakın dönemde yapılan klinik ve deneysel alışmalar GTBA'nın patofizyolojisinin sadece kas kasılması açıklanamayacağını; ağrının ortaya çıkışında hem periferel (myofasial) hem de santral mekanizmaların rol aldığını düşündürmüştür(10,14,15).

Epizodik GTBA ile kronik GTBA'nın farklı patofizyolojik mekanizmalar sonucu geliştiği dşnlmektedir. Epizodik GTBA'da periferel, kronik GTBA'da ise daha çok santral mekanizmaların rol oynadığı düşünülse de kesin bir ayırım yoktur.Kronik GTBA'nın, epizodik GTBA'nın patofizyolojik sürecine ek olarak yeni santral mekanizmaların eklenmesi ile oluştuğu dşnlmektedir (40).

Kaslardan gelen myofasial ağrı duyusunu A delta ve myelinsiz C lifleri iletmektedir. Normalde bu nosiseptif duyular vücudun anormal pozisyonu veya evre hakkında bilgi verir ve kişinin o andaki postürüne uygun düzeltme davranışı yapması sağlanır. Kimyasal mediatörler ve mekanik stimulus bu nosiseptörleri uyarabilir veya duyarlılığını arttırabilir. Bu durumun srekliiliği dorsal kök-trigeminal nukleusta sensitizasyona neden olur ve bu nöronlar daha kolaylıkla uyarılır (40,41). Özellikle Epizodik GTBA hastalarında bu mediatörler ve mekanik stimulus sonucu ağrı eşiğinde düşme en güncel patofizyolojik mekanizmadır.

Bu patofizyolojik mekanizmanın araştırılması için pek çok çalışma yapılmıştır. Epizodik GTBA'da baş ağrısı sıklığı ve şiddeti ile korele perikranial kaslarda ağrı eşiğinde azalma gözlenmiştir (42,43). Ancak Epizodik GTBA'da ağrı eşiğinde değişiklik gözlenmeyen çalışmalar da vardır (44). Yine epizodik GTBA'lı hastalarda fibromiyalji ya da miyofasial ağrı sendromlarındaki gibi tetik noktalarında artış olduğu da gösterilmiştir (45). Migren, GTBA hastaları ile sağlıklı gönüllülerin ağrı eşiğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ağrı eşiği baş ağrısı olmayan kişilerde en yüksekken, migrende daha düşük bulunmuş, ağrı eşiği sık epizodik GTBA'da migrene göre daha düşük, kronik GTBA'da da epizodik GTBA'ya göre daha düşük saptanmıştır (46). Ağrı eşiğindeki düşüşte etkilenen kaslardaki gerginlik artışı ve iskemi seep olarak düşünülmüştür ancak çalışmaların sonuçları farklılıklar gstrmektedir.

Kronik GTBA'lı hastalarda ise ağrı eşiğinde düşme tüm vücudu ilgilendiren bir durum gibi gözükmektedir. Yapılan çalışmalarda kronik GTBA'lı hastalarda perikranial EMG aktivitesinde artış saptanmış ve perikranial kaslarla birlikte uzak vücut bölgelerinde de (aşıl tendonu gibi) ağrı eşiğinde azalma gösterilmiştir (15,47). Kronik GTBA'lı hastalarda kas katılığında artış olduğu da gösterilmiştir (48). Kronik GTBA hastalarında ağrılı ve ağrısız günlerde perikranial kas gerginliğinde artış olduğu ve bu durumun kas hassasiyeti ile korele olabileceği bildirilmiştir (15,43). Kronik gerginlik ve hassasiyetin nedeninin aksiyon potansiyeli oluşturmeyen kas içi lokal kontrakte alanlar ya da kas içinde uzun süreli ve sürekli motor ünite aktivasyonun yol açan bölgelerin neden olabileceği EMG çalışmalarında ileri sürülmüştür ancak net bir mekanizma henüz oluşturulamamıştır (49).

Serotonin ve bradikinin gibi moleküller de miyofasiyal afferent duyarlılığını arttırabilmektedir. Ancak kas iskemisi ve kas inflamasyonu konularındaki bulgular çelişkilidir. Mork ve arkadaşları trapez kasına endojen moleküllerin (histamin, bradikinin, Prostaglandin E2) birlikte enjeksiyonu sonrası sık epizodik GTBA'lı hastaların sağlıklılara göre daha fazla ağrı ve hassasiyet geliştirdiğini göstermiştir. Ancak Ashina ve arkadaşları statik egzersiz ve istirahat sırasında trapez kasında sağlıklı bireyler ve GTBA'lı hastaların kasın hassas olduğu noktadaki laktat seviyesine bakmış ve fark saptamamıştır. Nedeni bilinmese de hassas kas dokusundan gelen yoğun rahatsız edici periferel inputun duyuşal 2. sıra nöronlar düzeyinde santral modülasyonun bozabileceği düşünölmektedir (50).

GTBA'ya neden olan santral faktörler ise spinal dorsal kök-trigeminal nukleus düzeyinde 2. sıra duyuşal nöronların veya talamus ve somatosensorial korteks gibi supraspinal nöronların duyarlılığındaki artış ve yine supraspinal yapılarda azalmış antinosiseptif aktivite olarak düşünölmektedir (50). Uzun süre güçlü rahatsız edici periferel nosiseptif girdi daha önce aktif olmayan sinapsları ortaya çıkartarak, 2. sıra duyuşal nöronların daha düşük eşikli mekanoreseptörlere ait nöronlarla sinaps yapmasına ve bu durumun trigeminal siniri motor nöronlara bağlayan internöronlarda veya supraspinal nöronlarda anormal modülasyona ve nöronal hipereksitebiliye neden olabileceği düşünölmektedir. Kişi bu yol nedeniyle normalde hissedilmemesi gereken bir ağrı veya hassasiyet hissediyor olabilir. Bu

duruma santral sensitizasyon denilmektedir ve GTBA kronisitesinde suçlanmaktadır (15,47).

Kronik GTBA'lı bireylerde supraspinal yapılardaki antinoseptif aktivite azalması kronikleşmenin diğer bir sebebi olabilir. Sandrini ve ark. yaptıkları çalışmada migrenli ve kronik GTBA'lı hastalarda sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında nouseptif fleksor refleks (R3)'ün azalmış olduğunu göstermişlerdir (51). Hayvan çalışmaları santral sensitizasyonun trigeminal nükleus ve spinal dorsal kök düzeyinde olduğunu düşündürmektedir Bu azalma santral sentizasyon ile ilişkilendirilmiştir. Mental stres, fizyolojik olmayan motor stres veya myofasial bölgeden lokal salınan iritanlar da suçlanmıştır (18).

Trigeminal kaudal nükleus baş ve yüzden, perikranial kaslardan ve kan damarlarından eksitator ve inhibitör girdiler alır. Ayrıca limbik sistemden (periaqueductal gri cevher, amigdala ve hipotalamus, orbitofrontal korteks) raphe nükleusa giden serotonerjik inen kontrolün disfonksiyonuna bağlı inhibitör internöronlarda uygunsuz aktivasyon geliştiği düşünülmektedir. Serotonerjik nöronlar inhibitör internöronlardaki aktivasyonu inhibe ederek ağrı eşiğini yükseltirken nikotinerjik yollaklar tam tersi işleve sahiptir (15). Nitrik oksit üretimi ve enzimi olan nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesinin ağrı yollarındaki duyarlılıkta rolü olduğu düşünülmektedir. Hayvan modellerinde persistan ağrının NOS inhibitörleri ile azaltıldığı gösterilmiştir(50).

GTBA patofizyolojisini anlamak ve tanıyı kolaylaştırmak için günümüze kadar birçok biyokimyasal belirteç aranmıştır. Serotonin GTBA patofizyolojisindeki yeri tartışmalıdır. Epizodik GTBA'lı hastalarda plazma ve trombosit serotonin düzeyleri artmışken, kronik GTBA'lılarda ise periferik serotonin düzeyi normal bulunmuştur. Başka bir çalışmada baş ağrısı atağı sırasında epizodik ve kronik GTBA'lı hastalarda plazma serotonin konsantrasyonu yüksekken, bu yükseklik baş ağrısı sıklığı ile negatif korele saptanmıştır. Sumatriptanın (5-HT_{1B/D} agonisti) akut migren atağında etkili olduğu gibi GTBA'lı hastalarda da etkin olabileceği göstermişti. Ayrıca epizodik GTBA'lı hastalarda trombositlerde yüksek substans-P ve kan mononükleer hücrelerinde düşük beta endorfin düzeyleri saptanmış ve substans P düzeyi ile ağrı eşiğini ters orantılı saptamışlardır (15). Nakano ve arkadaşları migrenli ve GTBA'lı hastaların sağlık bireylere göre trombosit Substans

P değerleri daha yüksek, 5-hidroksitriptamin düzeyini ise daha düşük saptamışlardır (52). Marukawa ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada GTBA'lı hastalarda baş ağrısı sırasında tükrük substans P 5-hidoksitriptamin düzeyi yüksek saptamışlardır. Bu bulgular ağrı duyu sisteminde substans P salınımının arttığını göstermektedir (53). Migren ve Kronik GTBA'da Trombosit Gama amino bütirik asit (GABA) düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu durum ise santral yapıların nöronal hipereksitabilitayı inhibe etmeye çalışmasından kaynaklanıyor olabilir. Migren atakları sırasında da BOS da GABA'da artış saptanmıştır. Bu bilgiler GTBA ve migrenin santral düzeyde benzer bir patofizyolojik temele sahip olabileceğini düşündürmektedir. GTBA ve migren tedavisinde valproik asit fayda göstermesi bu hipoteze destekler niteliktedir (54). Diğer taraftan Ferrari ve ark. yaptıkları çalışmada GTBA'lı hastalarda serum metenkefalin seviyesini yüksek, trombosit metenkefalin düzeyini düşük bulmuştur. Migrende ise bu durum tam tersidir (55). Yapılan başka bir çalışmada ise kronik GTBA'lı hastalarda sağlıklı gönüllülere göre BOS metenkefalin düzeylerinde migrendekine benzer şekilde artış saptanmıştır (56). Yapılan çalışmaların sonuçları farklılık gösterse de GTBA'da endojen moleküllerin santral ağrı modülasyonuna etki ettiği düşünülebilir.

Bazı yazarlar GTBA'nın migrenle aynı hastalık spektrumunda olduğunu düşünmektedir ve her ikisinin henüz keşfedilemeyen ortak bir patofizyolojik temeli olduğunu ifade etmektedirler. Bu hipoteze göre GTBA ve migren tek bir hastalıktır ve spekturumunun en ağır ucunda auralı migren bulunurken, en hafif ucunda ise GTBA bulunmaktadır. Klinikte kimi hastalarda aurasız migren ile GTBA'yı ayırmak oldukça zordur (57,58). Ortak tetikleyicilerin saptanması, benzer yaş aralıklarında görülmesi, aynı hastada iki tip baş ağrısının da görülebilmesi yukarıda bahsedilen santral mekanizmaların her iki hastalıkta benzer sonuçlar gösterebilmesi gibi bulgular bu hipotezi destekleyici olarak gösterilmiştir.

2.1.6. Gerilim Tip Baş Ağrısı Tedavisi

GTBA hastaların çoğu özellikle sık olmayan epizodik GTBA'lı hastalar tıbbi destek almaksızın reçetesiz olarak satılan asetminofen, NSAİİ, asetil salisilik asit ve kafein kombinasyonu gibi basit analjeziklerle ataklarını kendi başlarına tedavi etmeye çalışırlar. Bu konudaki en önemli sorun analjezik aşırı kullanımı sonrası baş

ağrılarının kronikleşmesi gibi gözükmeaktadır. Opioidlerin kronik baş ağrısı riskini arttırmaları nedeni ile tedavide kullanılmamaları önerilir. Epizoidk GTBA'nın aksine genellikle kronik GTBA'lı hastalar tıbbi yardıma başvururlar (10,14).

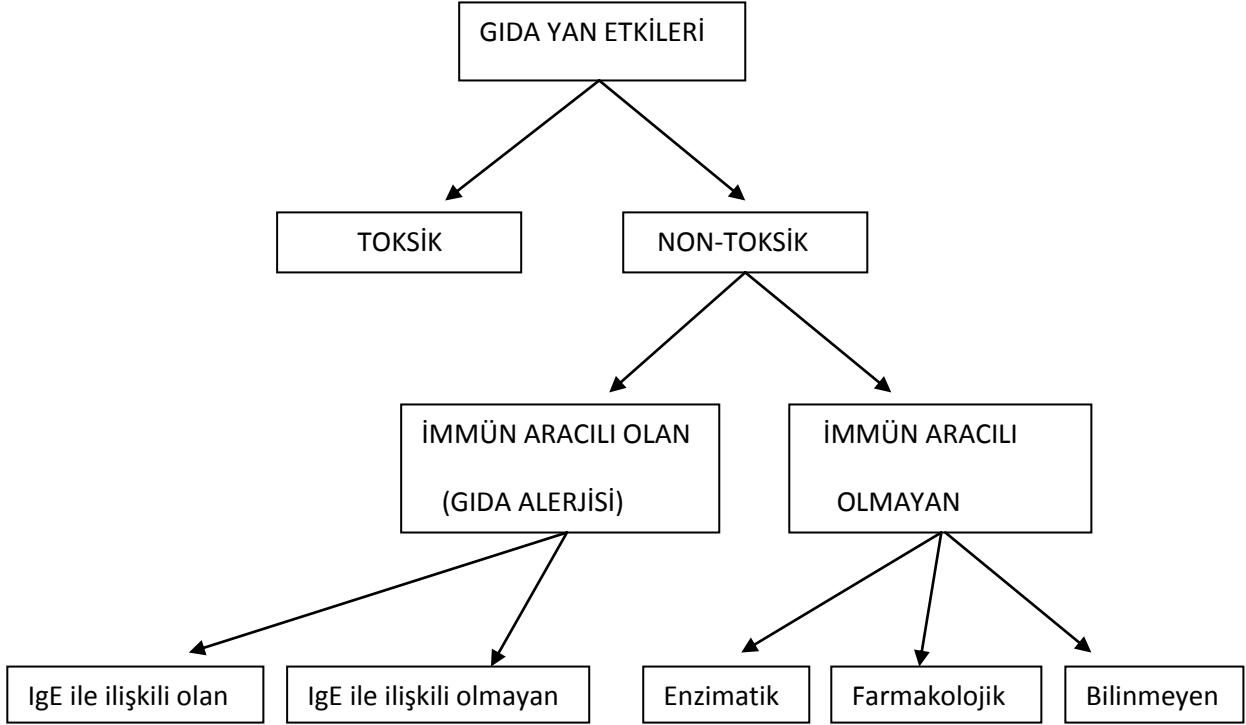
Atakların sıklığı az ise gerçekten de basit analjeziklerle faydalıdır, ancak hastanın baş ağrısının haftada 2-3'den fazla olması, akut tedavinin yetersiz kalması ya da analjezik aşırı kullanımı gibi durumlarda 'koruyucu tedavi' önerilmektedir. Hastaların çoğu gece yatmadan önce 10-25 mg başlanıp 75-150 mg kadar çıkılan amitriptilinden fayda görmektedirler. Kronik GTBA'da tizanidin 6-18 mg/günün faydalı olduğu gösterilmiştir. SSRI ve botox kullanımı konusu tartışmalıdır. Valproik asit, topiramet gibi antiepileptiklerin de faydalı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (50).

2.2 Gıda Yan Etkileri

2.2.1.Gıdalar ve Yan Etkilerinin Tanımı

Gıda alımına bağlı Gıda alımına bağlı gelişen sağlık problemlerinin tanımlaması tartışmalıdır. Kimi kaynaklar birden çok patofizyolojik temele sahip gıda ile ilişkili yakınmaları tanımlamak için 'gıda intoleransı' ya da 'gıda alerjisi' terimini kullanmışlardır (59,60,61,62). Fakat 1995 yılında EAACI (Avrupa Alerji ve Klinik immünoloji Akademi) gıda alımı ile gelişen tüm rahatsızlıkları 'gıda yan etkileri' adı altında sınıflandırmıştır. Bu sınıflamaya göre gıda yan etkileri en temelde toksik ve toksik olmayan şeklinde ikiye ayrılır. Toksik reaksiyonlar gıda aynaklıdır ve gıdayı alan her bireyde gelişir. Gıdanın kendisinden veya üretim, saklanma koşullarından kaynaklanabilir. Paralizi yapan saksitoksin ya da botulinum toksini buna örnektir(63). Toksik olmayan yan etkiler gıdadan bağımsızdır, normal bireye zarar vermeyen gıdanın, o gıdaya karşı hassas bireylerde maruziyet sonrası geliştirdiği reaksiyonlar olarak tanımlanır. Şekil 1'de özetlenmiştir.

Şekil 1. Gıda yan etkileri EAACI sınıflaması



Toksik Toksik olmayan yan etkiler immün aracılı (immünolojik) ve immün aracılı olmayan (non- immünolojik) olarak ikiye ayrılır. İmmün aracılı yan etkilere ‘gıda alerjisi’, immün aracılı olmayan yan etkilere ise ‘gıda intoleransı’ denilmektedir (63). Endüstriyel ülkelerde gıda intoleransı veya alerjisi insanların % 12-20 inde görülmektedir. En sık inek sütü, yumurta, buğday, soya, truçgiller, kuruyemiş ve çukolata suçlanmıştır. Hayatın erken döneminde başlayıp ileriki yaşlarda kaybolabilir ya da sağlam bir çocukluğu takiben erişkinlik döneminde başlayabilir (63,64).

2.2.2. Gıda İntoleransı (İmmün Aracılı Olmayan Gıda Yan Etkisi)

Gıda intoleransı immünolojik gıda yan etkilerinden daha sık görülmektedir. Tüm gıda yan etkilerinin %15-20’sini oluşturmaktadır (64). Enzimatik ya da farmakolojik nedenli olabilir, bilinen en sık nedeni laktoz intoleransıdır (65).

Salisilat, biyolojik aminler (histamin, tiramin, feniletanilamin), sülfidler, sodyum glutamat, tadlandırıcılar ve renklendiriciler suçlanmaktadır. Aminlerden zengin gıdalar peynir, çikolata, şarap gıda intoleransına örnek gösterilebilir. (63). Gıda alımından sonra şişkinlik hissi, baş ağrısı, ciltte kızarıklık ve kaşıntı gibi belirtiler oluşur. Ayrıcı tanısında kronik enfeksiyonlar, nöroendokrin tümörler ve psikosomatik reaksiyonlar akılda tutulmalıdır (59).

2.2.3. Gıda Allerjisi (İmmün Aracılı Olan Gıda Yan Etkisi)

İmmünolojik nedenlere bağlı gıda yan etkilerine ‘gıda alerjisi’ denilmektedir. Normalde zararsız olan yiyeceklere duyarlı kişinin immün sisteminin verdiği tepkiden dolayı oluşur (60). Yapılan çalışmalarda gıda alerjilerinin yıllık prevalans hızı % 2-5 bulunmuştur fakat toplumda saptanandan daha sık görüldüğü düşünülmektedir (59). Gıda allerjenleri genelde 10-70 kd büyüklüğünde, ısıya, aside ve proteazlara dirençli dipeptid veya tripeptidlerdir. Sütteki kazein ve fıstıktaki visilin örnek verilebilir (64). Gıda alerjileri Immünglobulin E (IgE) ile ilişkili olan ve IgE ile ilişkili olmayan (Non-IgE) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. IgE ilişkili reaksiyonlar alerjilerin büyük bir kısmını kapsamaktadır. IgE ilişkili olan gıda alerjisi tip 1 hipersensivite reaksiyonu geliştirirken, non-IgE alerjiler ise daha çok tip III hipersensivite reaksiyonu (ImmünglobulinG) ile ilişkilidir. Gıdaların Tip II (kompleman ilişkili) ve tip IV (hücrel) hipersensivite reaksiyonları ile olan ilişkisi gösterilememiştir.

IgE ile ilişkili gıda alerjisi tanısı anamnez, gıda günlüğü ve cilt testleri yapılarak konulur. Semptomları oluşturan allerjenlerin cilt testi 24 veya 48 saatten sonra pozitif bulunur. Tanıda altın standart intestinal ve ekstraintestinal semptomların (kaşıntı, dispepsi, solunum sıkıntısı gibi) gıda alımından hemen sonra gözlenmesi (oral provakasyon testi) ile konur (59). Oral alımdan hemen sonra alerji semptomları hemen gözlenmez, geç dönemde ortaya çıkarsa non-IgE alerjik reaksiyon akılda tutulmalıdır (60).

2.2.3.1.Gıda Allerjisi İmmünopatolojisi

Allerjenler normal sağlıklı insanlarda immun tolerans nedeni ile herhangi bir patolojiye sebep olmaz. ‘İmmün tolerans’ daha önce karşılaşılan antijene karşı bir sonraki karşılaşmada oluşacak immün yanıtın aktif inhibisyonuna denmektedir. Bu mekanizmanın herhangi bir aşamasındaki bozukluk gıda hipersensitivitesine yani

gıda alerjisine yol açmaktadır. Allerjenler büyük oranda protein yapılı moleküllerdir. Bilindiği üzere proteinler sindirilerek ile aminoasit, dipeptit ve tripeptik olarak intestinal epitelyal hücreler tarafından emilir veya küçük molekül ağırlıklı iseler bağırsak epitelyal hücreleri arasındaki boşluklardan geçebilir. Bu proteinler lümende tam sindirilemez veya sindirilmeden bozulmuş hücreler arası boşluklardan geçerse allerjen olarak karşımıza çıkabilir(69).

İntestinal epitelyal hücreler Bunu MHC klas II molekülü ekprese edebilmesi nedeniyle CD4+ T lenfositleri uyarma yeteneğine sahiptir (65). İntestinal epitelyum altında yerleşen dentritik hücreler de antijen sunan hücre olarak görev yapar ve CD4+ T lenfositleri uyabilir. Bu iki yapının immün tolerans gelişiminde kilit rol aldıkları düşünülmektedir, her iki tip hücre de emildikten protein yapılı molekülleri T hücrelerine sunar. Sonrasında sağlıklı bireyde CD4+ T lenfositlerin tekrar uyarımı sonucu anti inflamatuvar sitokinler salgınır ve gıda antijenine karşı immün yanıt inhibe olur, kişi aldığı gıdaya karşı herhangi bir duyarlılık göstermez.

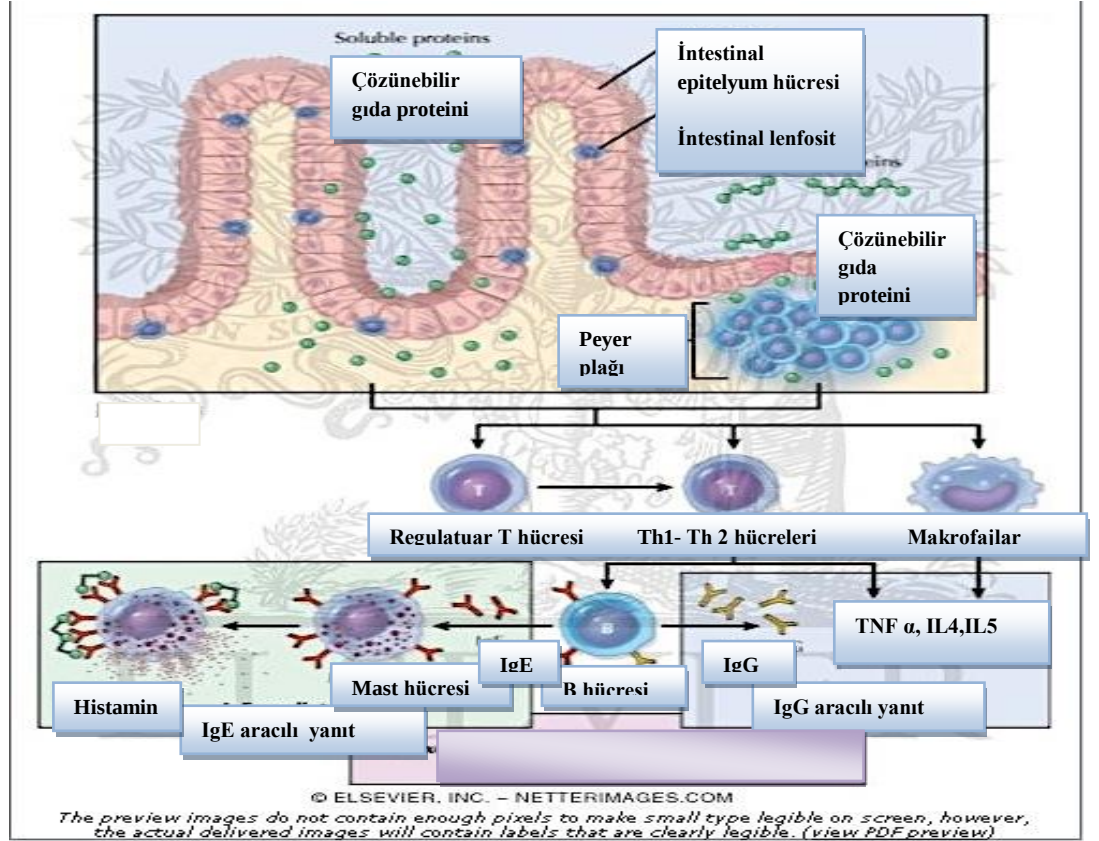
Antijen miktarı ve karşılaşma sıklığı tolerans gelişiminde önemlidir. Temelde iki tipi tolerans gelişimi bulunmaktadır. Bunlardan ilki yüksek dozlarda alınan allerjen sonrasında gelişir ve antijen sunan hücre ve efektör T lenfosit arasında yetersiz bağlantı veya inhibitör bir bağlantı gelişmesi sonucu proteine karşı T lenfosit anejisi gelişir. Eğer antijen tekrarlayan seferlerde düşük doz alınır bu kez immün tolerans gelişiminde CD4+Th3, CD4+TR1, CD4+CD25+ T regülatuar hücreler rol alır ve bu hücreler tarafından salınan TGF-b ve IL-10 gibi sitokinler rol oynar ve immün baskılanma gelişir. Aynı zamanda CD8+ ve NK hücreleride bu süpresyonda rol alabildiğide düşünülmektedir (65,66).

Gıda alerjilerisi gelişen bireylerde bir nedenden dolayı bu immün toleransın kaybolduğu görülmektedir. Toleransı kaybolmasını takiben CD4+ T hücreleri Th2 tipi lenfositte dönüşür ve bu hücrelerden humoral immüniteyi aktive edecek sitokinler salgınır. IL-4 ve IL-13 B lenfositlerin plazma hücresine dönüşerek IgE tipinde antikor salmasına sebep olur. IL-4 aynı zamanda mast hücrelerini de aktive eder. Salınan IgE ler mast ve bazofil hücrelerinde bulunan kendi reseptörlerine bağlanır. İkincil bir antijen maruziyetinde IgE etkisiyle hızla mast hücrelerinden özellikle histamin içeren pek çok proinflamatuvar mediatör salgınır. Bu mediatörle mikroçevrede yeni mediatörlerin (prostoglandin, sitokin, lökotrien) salgınmasına yol açar. Klinik olarak

da alerjen gıdanın alınmasından dakikalar sonra bu mediatörlerin etkisi ile vazodilatasyon, hipotansiyon, düz kas kontraksiyonu, anjioödem ve mukoza sekresyonu gibi ölümcül olabilecek tehlikeli reaksiyonlar gelişir. Bu reaksiyona bağlı abdominal ağrı, bulantı, ağızda uyuşma, daire, ürtiker ve anjioödem gibi klinik bulgular ortaya çıkar. Bu duruma tip 1 hipersensitivite reaksiyonu denilmektedir. Genellikle yumurta, süt, fındık ve fıstık gibi yiyeceklere karşı gelişir (60,61,66).

Alerjen ile karşılaşan CD4+ T hücreleri B lenfositlerden IgG tipinde antikor salgılamasına da sebep olabilir. IgG, kompleman sistemini her gıda antijeniyle karşılaşmada aktive eder ve hedef antijenine bağlanarak immün kompleksler oluşturur. Bu immün kompleksler dolaşıma geçer ve dokularda veya kan damarlarında çökerek antijeni opsonize eder (işaretler) ve kompleman sistemini aktive eder, diğer tarafta kemotaksis ile nötrofil gibi lökositleri immün kompleks bölgesine çeker. Gelişen inflamasyon başta hasara yol açmazken tekrarlayan antijen karşılaşmaları adezyon molekülleri ve endotelial faktörler ile olayın kronik enflamasyona dönüşmesine neden olur. IgG1 ve IgG3 alt sınıfındaki IgG antikorları makrofaj ve nötrofillerin Fc reseptörüne bağlanarak enflamasyon oluşturur. Lökositler tarafından salınan oksijen ara ürünleri ve lizozomal enzimler komşu dokulara hasar verir. Bu enflamasyon reaksiyonun iyi bilinen sonuçları vazodilatasyon, damar duvarında su tutulması nedeni ile vasküler ödem ve intraselüler oksijen radikallerinin oluşumunda görevli NFkappaB'nin aktifleşmesidir. IgG ilişkili hipersensitivitede immün kompleksler herhangi bir damara birikebileceğinden sistemik hastalıklar gelişir, serebral damar yapıları da hedef olabilir (örn.vaskülit, artrit) (Resim 1.)(67).

Resim 1. Gıdaların bağırsak endotelinden geçtikten sonra antijen olarak sunulması ve gelişen antikor yanıtları (68*)



*Gıda sindirimi sonrası dipeptid ve tirpeptid yapıdaki gıda proteinleri bağırsak endotelini geçerek intestinal epitelyum hücreleri ve Peyer plağındaki antijen sunucu hücreler tarafından T lenfositlere sunulurlar, T lenfositlerden salınan IL+, IL5 ve TNF α gibi sitokinlere yanıt olarak B hücreleri aktive olur ve IgE (Tip 1) veya IgG (Tip3) tipi hipersensitivite gelişir. Hangi yanıtın gelişeceğine karar veren mekanizma bilinmemektedir. (**Netter images related immunocomplex diseases çiziminden değiştirilerek hazırlanmıştır-Elsevier Inc-Netterimages.com).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi ve Çalışma Deseni

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı genel polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar üzerinde; 01.03.2013–15.08.2013 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve 112S557 proje numarası ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

Çalışmaya, 18–50 yaş arası, Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin revize edilmiş 2004 tanı kriterlerine göre (ICHD-II) 'sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı' veya 'kronik gerilim tipi baş ağrısı' tanısı almış, ilaç kullanmayı gerektirecek başka bir hastalığı olmayan, daha önce gerilim tipi baş ağrısı tanısı almış ise en az 3 aydır profilaktik tedavi almayan ve analjezik aşırı kullanımı öyküsü bulunmayan en az ilkokul mezunu 22 hasta genel polikliniğine baş vurdukları sıra ile dahil edilmiştir. 'Çalışmaya uygunluk değerlendirme formu' EK-1'de gösterilmiştir.

3.1.1. Ağrı Karakteristiği Değerlendirilmesi

Dahil edilme kriterlerini dolduran hastalar, baş ağrısı karakteristiklerini belirlemek ve diyetle uyumlarını kontrol etmek üzere kooperasyon dönemine alınmışlardır. Bu dönemde diyetisyen tarafından hastaların günlük yeme alışkanlıkları öğrenildikten sonra hastalara bu alışkanlıkları ile uyumlu 1 aylık diyet ve baş ağrısı ataklarını not alabilecekleri bir baş ağrısı günlüğü verilmiştir. Kooperasyon döneminin başlangıcında hastaların baş ağrısı günlüklerini nasıl dolduracakları ve ağrı şiddetini belirlemek için gereken vizüel analog skala (VAS)'ı nasıl kullanacakları anlatılmıştır. Hastaların 1 ay boyunca baş ağrısı yaşadıkları günleri işaretlemeleri, ağrının başlangıç ve bitiş saatlerini veya o günkü ağrının kaç saat sürdüğünü günlüğe eklemeleri, o günkü baş ağrısının özelliklerinin (baş ağrısı yeri, zonklayıcı, sıkıştırıcı olması, ses ya da ışığın rahatsız etmesi, hareketle artışı gibi) günlükteki uygun kutucuklara işaretlemeleri, ağrı şiddetini VAS ile 0-10 arasında puanlamaları ve hastaların baş ağrısı atağı olduğunda eğer analjezik aldılar ise verilen ağrı kesici günlüğüne not etmeleri istenmiştir. Bu şekilde kooperasyon döneminde hem hastanın diyetle ve baş ağrısı günlüğüne uyumu değerlendirilmiş,

hem de GTBA kriterlerine uyum sağlayıp sağlamadığı tekrar kontrol edilmiştir. Hasta takip formları EK-2 ve EK-3’de, baş ağrısı günlüğü EK-4’de, vizüel analog skala EK-5’de, Ağrı kesici günlüğü ise EK-6’da gösterilmiştir.

3.1.2 Antikor Duyarlılık Testi

Kooperasyon döneminde diyetle uyum sağlayabilen, baş ağrısı günlüklerini doğru doldurabilen ve tanı kriterlerini karşıladıkları kesinleşen hastalardan ilk 1 ayın (kooperasyon dönemi) sonunda duyarlı oldukları yiyecekleri saptamak üzere 5cc venöz kan örneği alınmış ve ELISA tekniği ile ikiyüzyetmişbir farklı gıdaya karşı serum IgG düzeyleri belirlenmiştir.

Hastaların duyarlı oldukları gıdaların tespiti için RIDASCREEN spesifik Immünglobulin G (IgG) besin tarama testi kullanılmıştır. Bu test, insan serumundaki besin alerjenlerine karşı gelişen spesifik IgG antikorlarının kantitatif tespiti için kullanılan bir “enzim linked immunoassay” (ELISA) yöntemidir. Test için hastalardan 5 cc venöz kan alınmış ve santrifüjlenerek serumu ayrılmıştır. Hasta serumu ve standart serum test kuyucuklarına konup, oda ısısında inkübe edilmiş; böylelikle hasta serumunda bulunması muhtemel spesifik IgG antikorlarının besin antijenlerine bağlanması sağlanmıştır. Kuyucuklara yapışmayan malzeme yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra alkalın fosfataz ile konjuge edilmiş bir anti-insan IgG antikoruna ortama eklenmiş, yapışmayan konjugatlar yine yıkama ile uzaklaştırılmıştır. Daha sonra substrat eklenmiş, konjuge enzim yardımı ile substratın defosforile olup sarı renkli bir ürüne dönüşmesi sağlanmıştır. Sarı rengin derecesi, serumdaki antijene spesifik antikorların miktarı ile orantılıdır. Sarı rengin derecesini tespit için 620 nm’lik dalga boyu referans kullanılarak 405 nm’de fotometrik ölçüm yapılmıştır. Okunan optik dansite, hazırlanan standart eğri kullanılarak spesifik IgG antikorlarının konsantrasyonlarını belirlemekte kullanılmıştır. RIDASCREEN spesifik IgG besin tarama testi için standart eğri, uluslararası referans preparasyonu “insan IgG 1st WHO IRP 67/86”ya karşı kalibre edilmiştir. Hesaplanan immünglobulin G konsantrasyonunun 7.5µg/ml üzerindeki değerleri, o alerjen için pozitif sonuç olarak kabul edilmiştir.

-Antikor titresi derecelendirme yöntemi (reaksiyon sayısı):

Her bir gıdanın ‘µmg/dl biriminde elde edilen antikor konsantrasyonu, o alerjenin özgün antikor konsantrasyon aralığına göre ELISA testini uygulayan uzman

tarafından 1’den 4’e kadar derecelendirilmiş ve ‘reaksiyon derecesi’ olarak kaydedilmiştir. 1 hafif düzeyde reaksiyon (hafif şiddette duyarlılık) iken 2 orta şiddette duyarlılık, 3 şiddetli, 4 ise çok şiddetli reaksiyon seviyesini göstermektedir.

-Kullanım sıklığının derecelendirilme yöntemi:

Çalışmanın sonunda hastalara telefonla ulaşarak duyarlı oldukları her bir gıdayı günlük hayatta ne kadar sıklıkla tükettikleri sorulmuş ve tüketim sıklığı 0’dan 4’e kadar derecelendirilmiştir (0=ayda 1’den az,1=ayda 1 kez, 2= ayda 2-4 kez, 3=ayda 5-15 kez, 4=ayda 16 ve daha sık

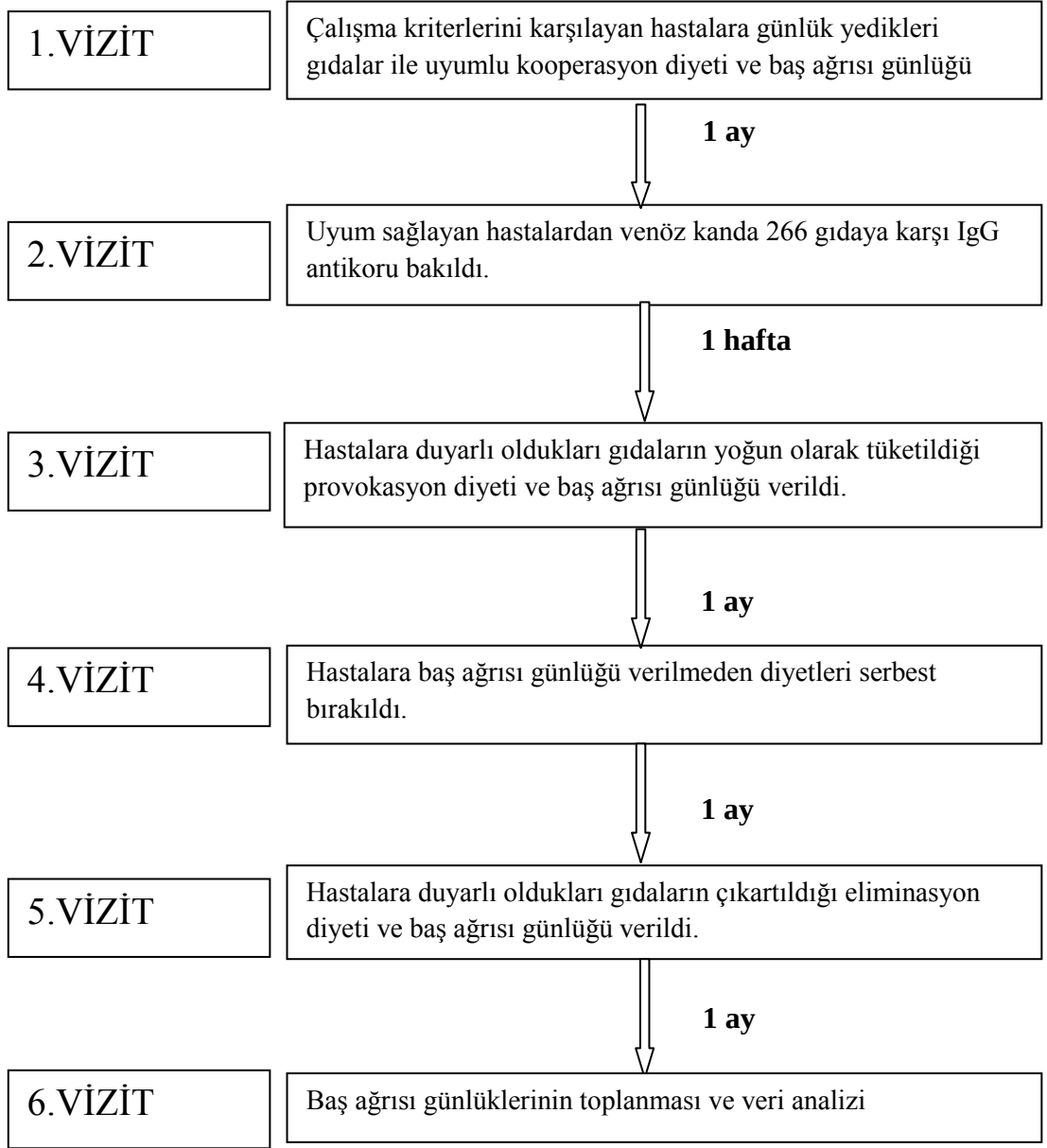
3.1.3 Diyet Uygulama Özellikleri

Antikor sonuçlarını takiben hastalar aynı diyetisyen tarafından 1 ay boyunca duyarlı oldukları yiyecekleri yoğun bir şekilde içeren diyetle alınmışlardır (provokasyon dönemi). Bu provokatif diyet altında hastalar 1 ay boyunca hastalardan yine yukarıda belirtilen şekilde baş ağrısı günlüklerini doldurmaları istenmiştir. Provokasyon döneminin ardından hastaların diyeti 1 ay boyunca serbest bırakılmıştır (serbest dönem). 1 aylık serbest dönemin sonunda, hastalar bu kez 1 ay boyunca duyarlı oldukları yiyeceklerin yasaklandığı ikinci bir diyetle alınmışlar ve aynı baş ağrısı günlüğü ile izlenmişlerdir (eliminasyon dönemi). Serbest dönemde hastalara günlük verilmemiştir.

3.1.4 Hastanın Etki Altında Kalmasının Önlenmesi

Hem provokasyon hem eliminasyon döneminde hastalar hangi dönemde olduklarını öğrenmemişlerdir. Eliminasyon döneminde duyarlı oldukları gıdaların yasaklanması ve provokasyon döneminde yasaklı yiyeceklerin olmaması hastanın hangi dönemde olduğunu fark etmesine neden olacağından, bu farkındalık ve yol açacağı plasebo etkisini minimuma indirmek amacı ile her bir hastaya provokasyon dönemlerindeki diyetlerinde, eliminasyon döneminde yasaklanan sayıda ancak antikor geliştirmedikleri bir grup gıda yasaklanmıştır. Bu şekilde hastaların mümkün olduğunca hangi diyet döneminde olduklarını fark etmemeleri sağlanmaya çalışılmıştır. Çalışmanın sonunda test sonuçları ve bilgilendirme kitapçığı hastalara verilmiştir. Çalışma deseni Şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 2. Tez Çalışma Deseni



3.2.İstatistiksel analiz

Çalışmaya dahil edilip tamamlayan 22 hastanın yaş, cinsiyet, gerilim tipi baş ağrısı tipi, hastalık süresi, ek hastalıkları, alerji öyküleri, sigara ve alkol alışkanlıklarının bulunup bulunmadığı sunulmuş ve bu parametrelere dair tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Hastaların kooperasyon, provakasyon ve eliminasyon dönemlerinde 1'er aylık süreçlerde yaşadıkları gerilim tipi baş ağrısı ataklarının karakteristikleri (ağrılı gün sayısı, ağrı şiddeti, ağrı süresi ve ağrı yükü) sunulmuş ve bu parametrelere ait ortalama veya ortancalar, minimum, maksimum değerler ile standart sapmalar hesaplanmıştır. Her bir hasta için ağrı yükü hesaplanmış; bu değer ağrılı gün sayısı, ağrı şiddeti, ağrı süresinin çarpılması ile elde edilmiştir.

Diyete bağlı olmak üzere gerilim tipi baş ağrısı ataklarının karakteristiklerindeki olabilecek değişimler; hastaların kooperasyon, provokasyon ve eliminasyon dönemlerindeki değerlerinin nonparametrik testler ile karşılaştırılması şeklinde ortaya konulmuştur (Friedman testi) 3 döneme ait parametreler birbirleri ile ikili olarak da nonparametrik testler ile de değerlendirilmiştir (Wilcoxon testi). Bonferonni düzeltmesi ile bu parametreler sık epizodik GTBA ve kronik GTBA hasta alt gruplarında da tekrar değerlendirilmiştir. Hastaların duyarlı oldukları yiyeceklerin hayatlarındaki yerini değerlendirmek amacı ile hataların toplam duyarlılık konsantrasyonlarının (reaksiyon şiddetinin) kooperasyon dönemi ağrı karakteristikleri ile korelasyonu olup olmadığı Spearman's Rho yöntemi ile değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 22 hasta (8 erkek, 14 kadın) katıldı. Hastaların yaş ortalaması $36,7 \pm 8,7$ (23-53) yıl, ortalama hastalık süresi $8,1 \pm 7,8$ (1-30) yıl idi. Hastaların 14'ü sık epizodik (%36,4), 8'i kronik (%63,6) GTBA tanılı idi. Özgeçmişinde alerji öyküsü olan hasta yoktu. Yirmiiki hastadan 4'ü sigara kullanıyordu (%18,2). Alkol kullanım öyküsü 3 hastada mevcuttu (%13,6) ve 3 hasta da sosyal içiciydi. Hastalardan 3'ünde ek hastalık (2 hastada gastrit ve 1 hastada preHT) vardı ancak hiçbirinin düzenli ilaç kullanım ihtiyacı yoktu. Hastalar en az 1 en fazla 20 senedir GTBA tanısı ile izlenmekte idi.

1 ay süren kooperasyon dönemi sırasında hastaların ortalama baş ağrılı gün sayısı 11.72 ± 5.63 (5.0-23.0), ortalama atak şiddeti 5.08 ± 0.77 (3.44-6.62) puan, ortalama atak süresi 8.01 ± 3.27 (2.66-14.80) saat idi. Ortalama ağrı yükü 489.58 ± 310.59 (82.3-1160.0) idi. Ortalama analjezik kullanım sayısı ise 0.72 ± 1.54 (0.0-5.0) idi. Hastaların demografik verileri, kooperasyon dönemi ortalama atak süreleri, ağrılı gün sayıları, ağrı şiddeti ve kullandıkları ilaç sayıları Tablo 4'de özetlenmiştir.

Hastaların kendilerine özgü baş ağrısı tarifleri, duyarlı oldukları gıdaların listesi ve reaksiyon dereceleri, günlük hayatta kullanım sıklıkları belirlendi. Çalışmanın sonunda hastaların kendilerinin baş ağrısına yol açtığını düşündükleri gıdalar da soruldu. Hastaların en çok fark ettikleri gıdalar ekmek, süt ve süt ürünleri idi. Tablo 5'de hastaların kendi baş ağrısı tarifleri, duyarlı oldukları gıdalar, duyarlılık dereceleri, kullanım sıklıkları ve çalışma sonrası diyet ile ilgili kendi yorumları özetlendi.

Hastaların ikiyüzyetmişyedi gıda için yapılan allerji testinde en çok pozitif sonuç saptanan gıda "mayalı inek peyniri" idi. "Tavuk yumurtası, inek sütü, inek sütünden yapılmış kesilmiş süt ürünleri, kefir, pişmiş süt, Ricotta peyniri, yulaf, hellim peyniri, keçi ve koyun sütü ve peyniri, arpa, buğday çavdar ve gluten" diğer sık rastanılan gıdalardı (Tablo6). Hastaların en az 6 en çok 40 gıdaya karşı duyarlılığı saptandı. Toplam 271 gıdadan 103'üne karşı en az 1. dereceden reaksiyon vardı. Bir hastanın aynı anda birden fazla gıda antijenine karşı duyarlı olabildiği dikkati çekti.

Tablo 4. Hastaların demografik verileri, kooperasyon dönemi ortalama atak süresi, ağırlı gün sayısı, ağrı şiddeti ve kullandığı ilaç sayısı													
Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Hastalık süresi/yıl	GTBA tipi	Ağrılı gün sayısı*	Ağrı şiddeti (1-10)**	Ağrı süresi (saat)†	Ağrı yükü††	Analjezik sayısı‡ (1 ay)	Alerji öyküsü	Sigara	Alkol	Ek hastalık
1	37	Erkek	4	Sık epizodik	8	5.60	12.25	548.80	2	yok	yok	Yok	Yok
2	43	Kadın	9	Sık epizodik	5	5.80	14.80	429.20	0	yok	yok	yok	Yok
3	30	Kadın	14	Sık epizodik	9	3.44	2.66	82.30	0	yok	yok	var	Yok
4	23	Kadın	2	Sık epizodik	8	4.75	8.31	315.78	0	yok	yok	yok	Yok
5	34	Kadın	16	Kronik	16	5.00	14.5	1160	0	yok	Yok	yok	Yok
6	41	Erkek	12	Sık epizodik	9	4.44	3.66	146.25	0	yok	var	yok	Yok
7	48	Erkek	25	Sık epizodik	7	5.14	3.50	125.93	0	yok	var	yok	Gastrit
8	30	Kadın	2	Sık epizodik	8	5.37	4.75	204.06	4	yok	yok	yok	Yok
9	50	Kadın	20	Sık epizodik	6	5.66	7.33	248.92	0	yok	yok	yok	Yok
10	36	Kadın	14	Sık epizodik	6	4.33	6.83	177.44	0	yok	yok	yok	Yok
11	26	Kadın	8	Sık epizodik	7	6.28	6.0	263.76	0	yok	yok	yok	Gastrit
*Hastaların 1 aylık kooperasyon dönemi boyunca yaşadıkları ağrılı gün sayısının toplamı **Hastaların 1 aylık kooperasyon dönemi boyunca VAS skalasına göre belirttikleri ağrı şiddetlerinin ortalama değeri † Hastaların 1 aylık kooperasyon dönemi boyunca belirttikleri ağrı sürelerinin ortalama değeri †† Hastaların 1 aylık kooperasyon dönemindeki hesaplanan ağrı yükü ‡Hastaların 1 aylık kooperasyon dönemi boyunca kullandıkları analjezik sayısının ortalama değeri										Ağrı yükü: ağrı süresi x ağrılı gün sayısı/ağrı şiddeti			

Tablo 4. Hastaların demografik verileri, kooperasyon dönemi ortalama atak süresi, ağırlı gün sayısı, ağrı şiddeti ve kullandığı ilaç sayısı

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Hastalık süresi/yıl	GTBA tipi	Ağrılı gün sayısı*	Ağrı şiddeti (1-10)**	Ağrı süresi (saat)†	Ağrı yükü††	Analjezik sayısı‡ (1 ay)	Alerji öyküsü	Sigara	Alkol	Ek hastalık
12	30	Kadın	10	Sık epizodik	8	6.62	6.25	331.00	0	yok	yok	var	Yok
13	45	Erkek	1	Kronik	21	4.71	7.71	762.59	5	yok	var	yok	Yok
14	36	Erkek	3	Sık epizodik	7	13.00	4.46	372.23	0	yok	yok	yok	yok
15	33	Erkek	2	Kronik	23	5.65	6.86	891.45	4	yok	Yok	yok	Yok
16	28	Kadın	5	Kronik	18	5.16	8.91	827.56	0	yok	Yok	yok	Yok
17	37	Erkek	3	Kronik	18	4.33	10.33	805.12	0	yok	Yok	yok	Yok
18	40	Erkek	2	Kronik	17	4.05	10.76	740.82	0	yok	Yok	yok	Yok
19	53	Kadın	3	Kronik	19	5.58	8.82	935.09	0	yok	Yok	yok	Yok
20	25	Erkek	1	Sık epizodik	7	4.85	6.92	235.00	0	yok	Yok	yok	Yok
21	32	Kadın	11	Sık epizodik	9	6.00	11.44	617.76	0	yok	Yok	yok	Yok
22	50	Kadın	3	Kronik	16	4.74	7.25	549.84	1	yok	Var	var	preHT
*Hastaların 1 aylık kooperasyon dönemi boyunca yaşadıkları ağrılı gün sayısının toplamı											Ağrı yükü: ağrı süresi x ağrılı gün sayısıx ağrı şiddeti		
**Hastaların 1 aylık kooperasyon dönemi boyunca VAS skolasına göre belirttikleri ağrı şiddetlerinin ortalama değeri													
† Hastaların 1 aylık kooperasyon dönemi boyunca belirttikleri ağrı sürelerinin ortalama değeri													
†† Hastaların 1 aylık kooperasyon dönemindeki hesaplanan ağrı yükü													
‡Hastaların 1 aylık kooperasyon dönemi boyunca kullandıkları analjezik sayısının ortalama değeri.													

Tablo 5. Hastaların baş ağrısı ile ilgili kendi tarifleri, duyarlı oldukları gıdalar, bu gıdaları günlük hayattaki kullanım sıklıkları ve gıdalar ile ilgili çalışma sonrası kendi yorumları

Hasta no	GTBA tipi	Hastanın Ağrı tarifi	Duyarlı olduğu gıda sayısı	Duyarlı olduğu gıdalar ve antikor titreleri (1-4)* / gıdanın günlük hayatta kullanım sıklıkları (0-5)**	Hastaların diyet sonrası yorumları***
1	Sık epizodik	Haftada 2-3 kez, sıkıştırıcı,tüm başta, rahatsızlık hissi	40	Arpa (4/4), buğday (4/4)çavdar (4/4), gluten (4/4),yulaf (4/4) İnek sütü(3/4), inek sütünden yapılmış süt ürünleri(3/4), maya (1/4), mayalı inek peyniri(3/4), pişmiş süt (2/4), koyun sütü ve peyniri (3/4), kırmızı biber (1/3), Antep fıstığı (4/2), fındık (4/2), keçi sütü ve peyniri (3/1), badem (4/1), kefir (2/0), Hellim (1/0), Ricotta peyniri (2/0), Akaju fıstığı (4/0), haşhaş (4/0),karpuz (1/0), kivi (2/0), zencefil (1/0), ayçiçeği çekirdeği (4/0), kabak çekirdeği (2/0), susam(3/0), yerfıstığı (4/0), kamut(4/0), kılçıksız buğday (4/0), bıldırcın yumurtası (4/0)kaz yumurtası (1/0), tavuk yumurtası (4/4), bezelye (1/1), mercimek (1/1) nohut (1/1), soya fasülyesi (1/0),quiona;(1/0)	‘Mısır ekmeği yediğim zaman baş ağrılarım çok azaldı. Kuruyemiş başımı ağrıttığı için önceden beri fazla yemem. Yer fıstığı başımı ağrıttı. Beyaz ekmeğe dönünce tekrar başım ağrıdı.’
2	Sık epizodik	Sıkıştırıcı, bazen bulantı olan haftada 1 bazen 2 kez	29	Hellim(1/0), İnek sütü(3/4), inek sütünden yapılmış süt ürünleri(2/4), mayalı inek peyniri(2/4), pişmiş süt (2/4), koyun sütü ve peyniri (3/4), Ricotta peyniri (2/0)Kefir (2/0), keçi sütü ve peyniri (1/0), koyun sütü ve peyniri (2/0), Ananas (2/0), kivi (1/1), muz (1/1),vanilya (3/3), haşhaş (1/3), Arpa (4/3), buğday (4/4)çavdar (4/4), gluten (4/4),yulaf (4/2) , kamut(4/0), kılçıksız buğday (4/0), darı (0/0), keçiyoynuzu (1/0), mısır (1/3), tavuk yumurtası (3/4) bıldırcın yumurtası (1/0)	Mısır ekmeği yediğim ay iyiydi. Peynir, normal ekme başımı ağrıttı bi de hazımsızlık oldu.
3	Sık epizodik	Sıkıştırıcı, haftada 2-3 kez, şakaklarda	10	Domates (1/4), nohut (1/29, mayalı inek peyniri (1/4), portakal(1/4), fındık (1/3), haşhaş (1/1), susam (1/1), tavuk yumurtası (1/4).	‘Domates ve yumurtayı tekrar yediğimde rahatsızlık oldu, başım ağrıdı ama çok şiddetli değil , çok da anlamadım’

*Antikor titrelerim göre duyarlılık düzeyi (µmg/dl cinsinden) konsantrasyon aralığına göre 1’den 4’e kadar derecelendirmiştir

1=hafif şiddette , 2=orta şiddette, 3=ağır şiddette, 4=çok ağır şiddette duyarlılık seviyesini göstermektedir.

**Hastaların duyarlı oldukları her bir gıdayı günlük hayatta tüketim sıklıkları 0’dan 4’e kadar derecelendirildi. 0=ayda 1’den az,1=ayda 1 kez, 2= ayda 2-4 kez, 3=ayda 5-15 kez ve 4=ayda 16 ve daha sık).

***Çalışmanın sonunda hastaların kendilerinin baş ağrısına yol açtığını düşündükleri gıdalar da soruldu, yorumları alındı

Tablo 5. Hastaların baş ağrısı ile ilgili kendi tarifleri, duyarlı oldukları gıdalar, bu gıdaları günlük hayattaki kullanım sıklıkları ve gıdalar ile ilgili çalışma sonrası kendi yorumları

Hasta no	GTBA tipi	Hastanın Ağrı tarifi	Duyarlı olduğu gıda sayısı	Duyarlı olduğu gıdalar ve antikor titreleri (1-4)* / gıdanın günlük hayatta kullanım sıklıkları (0-5)**	Hastaların diyet sonrası yorumları***
4	Sık epizodik	Alın ve ensede ağırlık hissi, haftada 1-2 kez bazen hafif zonkuyor	8	Domates (3/4), inek sütü (1/0), mayalı inek peyniri (1/0), kırmızı biber (1/4), karabiber (1/4), ayçiçeği çekirdeği (3/3), fındık (1/1), haşhaş (2/1)	Domates yediğimde başım ağrısı oluyor, süt peynir hiç sevmem çok rahatsızlık veriyor..
5	Kronik	Son 1 aydır nerdeyse her gün, yatana kadar ağrı başının tepesinde	16	Kırmızı biber (1/3), sarımsak(2/4), vanilya (1/0), ayçiçeği çekirdeği (1/4), Arpa (2/4), buğday (2/4) çavdar (2/4), gluten (2/4), yulaf (2/4), kamut(2/0), kılıksız buğday (2/0), tavuk yumurtası (1/4), bıldırcın yumurtası (1/0)	Ekmek yasaktı, bittikten sonra baş ağrılarım çok fena oldu.
6	Sık epizodik	Sabahları yoğun, ılık ses rahatsız etmiyor, ensede, haftada 3-4 kez	11	Pancar (1/0), matalı inek peyniri (1/3), keçi sütü ve peyniri(1/2), kivi (2/2), karabiber (1/4), tavuk (1/3), ayçiçek çekirdeği (2/4), haşhaş (1/0), tavuk yumurtası (1/4), bal (2/3).	Dikkatimi çeken bir yiyecek olmadı.
7	Sık epizodik	2-3 güne bir, sıkıştırıcı, şakak ve tepede	17	İnek sütü(2/4), inek sütünden yapılmış süt ürünleri(2/4), mayalı inek peyniri(1/4), pişmiş süt (2/4), koyun sütü ve peyniri (3/1), Ricotta peyniri (1/0), kefir (1/3), keçi sütü ve peyniri (3/1), ayçiçeği çekirdeği (3/2), haşhaş (1/0), susam (2/0), buğday (1/4), çavdar (1/0), kahve (1/3), tavuk yumurtası (1/4).	Peynir bana çok dokunuyor
8	Sık epizodik	Haftada 3-4 kez künt, sıkıştırıcı, tüm başta	7	İnek sütü (1/4), inek sütünden kesilmiş yapılan süt ürünleri (1/4), mayalı inek peyniri (3/4), kivi (4/4), ceviz (1/1), tavuk yumurtası (1/3)	Ne zaman kivi ve yoğurt yesem başım ağrıyor, kaşıntı oluyor
9	Sık epizodik	Başının tepesi ve sol tarafı bazen haftada 1 bazen haftada 4	6	Mayalı inek peyniri (1/4), aspergillus niger (küf) 1/0, maya (4/4), alabalık (1/1), Akaju cevizi (1/0), şampiyon mantarı (1/0),	Ekmek, poğaçaya yemeyince başım rahatladı, zayıfladım

*Antikor titrelerim göre duyarlılık düzeyi (µmg/dl cinsinden) konsantrasyon aralığına göre 1'den 4'e kadar derecelendirmiştir

1=hafif şiddette, 2=orta şiddette, 3=ağır şiddette, 4=çok ağır şiddette duyarlılık seviyesini göstermektedir.

**Hastaların duyarlı oldukları her bir gıdayı günlük hayatta tüketim sıklıkları 0'dan 4'e kadar derecelendirildi. 0=ayda 1'den az, 1=ayda 1 kez, 2= ayda 2-4 kez, 3=ayda 5-15 kez ve 4=ayda 16 ve daha sık).

***Çalışmanın sonunda hastaların kendilerinin baş ağrısına yol açtığını düşündükleri gıdalar da soruldu, yorumları alındı

Tablo 5. Hastaların baş ağrısı ile ilgili kendi tarifleri, duyarlı oldukları gıdalar, bu gıdaları günlük hayattaki kullanım sıklıkları ve gıdalar ile ilgili çalışma sonrası kendi yorumları					
Hasta no	GTBA tipi	Hastanın Ağrı tarifi	Duyarlı olduğu gıda sayısı	Duyarlı olduğu gıdalar ve antikor titreleri (1-4)* / gıdanın günlük hayatta kullanım sıklıkları (0-5)**	Hastaların diyet sonrası yorumları***
10	Sık epizodik	Haftada 2-3 gün, bazen iki bazen tek taraflı,enseden başlayan	10	Ayçiçek çekirdeği (1/2), Akaju cevizi (1/1), Haşhaş (1/0), Arpa (1/4), buğday (1/4)çavdar (1/4), gluten (1/4),yulaf (1/4) , kamut(1/0), kılıksız buğday (1/0),	Pek bişey farketmedim
11	Sık epizodik	Ayda yaklaşık 10 gün sıkıştırıcı bazen enseden bazen alından başlıyo	14	İnek sütü(2/4), inek sütünden yapılmış süt ürünleri(2/4), mayalı inek peyniri(1/4), pişmiş süt (2/4), koyun sütü ve peyniri (3/1), Ricotta peyniri (1/0), kefir (1/3), keçi sütü ve peyniri (3/1),bıldırcın yumurtası (2/0), kaz yumurtası (1/0), tavuk yumurtası (2/3)	Süt ve süt ürünlerini sevmem, diyetle çok zorlandım, başım ağrıdı
12	Sık epizodik	Ensede öğleden sonra sıkıştırıcı hafta içi haftada 1-2	17	İnek sütü(4/4), inek sütünden yapılmış süt ürünleri(4/4), mayalı inek peyniri(3/4), pişmiş süt (4/4), koyun sütü ve peyniri (2/0), Ricotta peyniri (4/0), kefir (4/0), keçi sütü ve peyniri (4/0), hellim (1/0), tavuk yumurtası (2/4), bıldırcın yumurtası(2/0), nohut (2/1), portakal (1/2),kırmızı biber (1/4)	Yumurta her sabah yedim, yemeyince iyi geldi.
13	kronik	Hemen her gün, enseden başlayıp göze yayılan, orta şiddette	13	Ananas (1/0), armut (1/0), erik (1/4), şeftali (1/4), hardal (1/4), karabiber (1/4), kırmızıbiber (1/4), vanilya (3/2),Antep fıstığı (1/4), kakao tohumu (1/2), susam (1/1), şampiyon mantarı (3/0),	Farkettiğim yiyecek yok
14	Sık epizodik	Sıkıştırıcı, haftada 1-2, ağırlık hissi ve bulantı , ses rahatsız ediyor	10	İnek sütü(3/4), inek sütünden yapılmış süt ürünleri(2/4), mayalı inek peyniri(1/4), pişmiş süt (3/4), Ricotta peyniri (3/0), kefir (3/0), koyun sütü ve peyniri (1/0),hellim (3/4), tavuk yumurtası(1/4).	Süt tekrar içince başta ağırlı hissi ve bulantı oldu
15	kronik	Haftada 4-5 gün, genelde sol göz ve üst ense	11	Soya fasülyesi (2/0),Antep fıstığı (1/4), akaju cevizi (2/4), ceviz (1/4), kabak çekirdeği (1/1), susam (3/4), yer fıstığı (1/0), yulaf (1/4)	Karışık kuruyemiş baş ağrımı artırıyor
*Antikor titrelerim göre duyarlılık düzeyi (µmg/dl cinsinden) konsantrasyon aralığına göre 1'den 4'e kadar derecelendirmiştir 1=hafif şiddette , 2=orta şiddette, 3=ağır şiddette, 4=çok ağır şiddette duyarlılık seviyesini göstermektedir. **Hastaların duyarlı oldukları her bir gıdayı günlük hayatta tüketim sıklıkları 0'dan 4'e kadar derecelendirildi. 0=ayda 1'den az,1=ayda 1 kez, 2= ayda 2-4 kez, 3=ayda 5-15 kez ve 4=ayda 16 ve daha sık). ***Çalışmanın sonunda hastaların kendilerinin baş ağrısına yol açtığını düşündükleri gıdalar da soruldu, yorumları alındı					

Tablo 5. Hastaların baş ağrısı ile ilgili kendi tarifleri, duyarlı oldukları gıdalar, bu gıdaları günlük hayattaki kullanım sıklıkları ve gıdalar ile ilgili çalışma sonrası kendi yorumları

Hasta no	GTBA tipi	Hastanın Ağrı tarifi	Duyarlı olduğu gıda sayısı	Duyarlı olduğu gıdalar ve antikor titreleri (1-4)* / gıdanın günlük hayatta kullanım sıklıkları (0-5)**	Hastaların diyet sonrası yorumları***
16	Kronik	Başımın tepesinde ve ensede sıkıştırıcı, hemen her gün	29	İnek sütü(4/4), inek sütünden yapılmış süt ürünleri(4/4), mayalı inek peyniri(1/4), pişmiş süt (4/4), , Ricotta peyniri (4/0), kefir (4/0), koyun sütü ve peyniri (1/0),hellim (1/0), keçi sütü ve peyniri (1/0), elma (1/4), karpuz (1/0), kiraz (3/3), kivi(2/3), kabak çekirdeği (2/3), susam (2/1),), Arpa (2/4), buğday (3/4), çavdar (2/4), gluten (2/4), yulaf (2/4) , kamut(2/0), kılıksız buğday (2/0), tavuk tumurtası (3/4)	Çok çok sevdiğim şeyler kısıtlandı, özel bir yiyecek fark etmedim,
17	Kronik	Boyundan başlayan, şiddetlenince göze vuran, geçen ay sürekli ağrı	40	Chili habanero (1/0), chili jalapeno (1/0), dolmalık biber (2/2), domates (1/4), kayen biberi (1/0), İnek sütü(4/4), inek sütünden yapılmış süt ürünleri(3/4), mayalı inek peyniri(3/4), pişmiş süt (3/4), koyun sütü ve peyniri (3/1), Ricotta peyniri (4/0), kefir (3/0),hellim (1/0), keçi sütü ve peyniri (2/1),ananas (1/0), elma (1/4), kiraz (2/4), limon(1/4), muz(1/2), nektarin(1/0),portakal(1/0),kekik(1/2),kırmızı biber (1/3), tarçın(1/3), somon balığı(1/0), tonbalığı (1/1), susam (2/1), Arpa (4/4), buğday (4/4), çavdar (4/4), gluten (4/4), yulaf (4/4) , kamut(4/0), kılıksız buğday (4/0), tavuk yumurtası (2/4), şeker kamışı (1/0), kıvrıkcık salata (1/4), nane(1/3),	Mısır ekmeği ve olmlet yemediğim ay iyiydi.
18	Kronik	Basınç ve sıkıştırma hissi , haftada 5-6 gün	25	Beyaz lahana(1/2), domates (1/4), kırmızı lahana(2/0), kırmızı-beyaz turp (1/0), patlıcan(1/0), mercimek (1/3), armut (1/4), elma (1/4), kiraz (1/4), şeftali (1/2), üzüm(1/0), anason (1/0), karabiber (1/4), maydanoz (1/4), tarçın(2/0), dana eti (1/1), ceviz(2/3), kakao tohumu (1/0), keten tohumu (1/0), kahve (2/4), nane (1/0),sihay çay(1/4),bıldırcın yumurtası (1/0),tavuk yumurtası (2/4)	Kahve, domates ve elma baş ağrımı artırıyor

*Antikor titrelerim göre duyarlılık düzeyi (µmg/dl cinsinden) konsantrasyon aralığına göre 1'den 4'e kadar derecelendirmiştir

1=hafif şiddette , 2=orta şiddette, 3=ağır şiddette, 4=çok ağır şiddette duyarlılık seviyesini göstermektedir.

**Hastaların duyarlı oldukları her bir gıdayı günlük hayatta tüketim sıklıkları 0'dan 4'e kadar derecelendirildi. 0=ayda 1'den az,1=ayda 1 kez, 2= ayda 2-4 kez, 3=ayda 5-15 kez ve 4=ayda 16 ve daha sık).

***Çalışmanın sonunda hastaların kendilerinin baş ağrısına yol açtığını düşündükleri gıdalar da soruldu, yorumları alındı

Tablo 5. Hastaların baş ağrısı ile ilgili kendi tarifleri, duyarlı oldukları gıdalar, bu gıdaları günlük hayattaki kullanım sıklıkları ve gıdalar ile ilgili çalışma sonrası kendi yorumları					
Hasta no	GTBA tipi	Hastanın Ağrı tarifi	Duyarlı olduğu gıda sayısı	Duyarlı olduğu gıdalar ve antikor titreleri (1-4)* / gıdanın günlük hayatta kullanım sıklıkları (0-5)**	Hastaların diyet sonrası yorumları***
19	kronik	Hemen her gün, alın ve ensede sestem rahatsız oluyorum, sıkıştırıcı	29	Kırmızı lahana(1/4), patates(3/3), zeytin (2/3), fasulye (4/3), hellim(1/0), İnek sütü(3/4), inek sütünden yapılmış süt ürünleri(1/4), mayalı inek peyniri(1/4), pişmiş süt (1/4), , Ricotta peyniri (2/0), kefir (1/0), koyun sütü ve peyniri (1/0), çilek (3/3), erik (3/4), tonbalığı (2/2), haşhaş (1/0), kakao tohumu (1/0), keten tohumu (3/0), Arpa (2/4), buğday (4/4), çavdar (2/4), gluten (2/4), yulaf (2/4) , kamut(4/0), kılçıksız buğday (4/0), tavuk yumurtası (4/4),	2. diyetle çok rahatladım.
20	Sık epizodik	Tüm başta sıkıştırıcı, ağırlık hissi, haftada 1, bazen 2 kez	16	Brüksel lahanası (1/0), dolmalık biber (1/3), maya (1/4), Arpa (4/4), buğday (4/4)çavdar (4/4), gluten (4/4),yulaf (4/4) , kamut(4/0), kılçıksız buğday (4/0), tavuk yumurtası (4/4), kaz yumurtası (2/0), bıldırcın yumurtası (3/0)	Ekmeksiz daha iyiydim, ancak mısır ekmeği bulantı yaptı.
21	Sık epizodik	Haftada 1-2 kez, iki taraflı ağırlık hissi, ılık rahatsız ediyor.	20	İnek sütü(4/1), inek sütünden yapılmış süt ürünleri(4/1), mayalı inek peyniri(1/0), pişmiş süt (4/1), koyun sütü ve peyniri (3/1), Ricotta peyniri (4/0), kefir (4/0), koyun sütü ve peyniri (3/0),hellim (1/0), keçi sütü ve peyniri (4/0), hindi eti (2/0),tavuk eti (3/1), Antep fıstığı (1/2), ayçiçeği çekirdeği (2/3), Akaju fıstığı (1/2), keten tohumu (1/0), yarfıstığı (1/2), yulaf (1/3), tavuk yumurtası (2/4)	Peynir , yer fıstığı, kaju baş ağrısı ve bulantı yaptı.
22	Kronik	Alından arkaya vuran, ensede hafif , sıkıştıran ağrı	12	Dolmalık biber (1/1), ananas (1/0), muz (2/2),arpa (2/4) buğday (3/4), çavdar (2/4), gluten (2/4),yulaf (2/4) , kamut(2/0), kılçıksız buğday (2/0), tavuk yumurtası (2/3)	Dolma biber ve ekmek rahatsız ediyor.
Antikor titrelerim göre duyarlılık düzeyi (µmg/dl cinsinden) konsantrasyon aralığına göre 1'den 4'e kadar derecelendirmiştir 1=hafif şiddette , 2=orta şiddette, 3=ağır şiddette, 4=çok ağır şiddette duyarlılık seviyesini göstermektedir. **Hastaların duyarlı oldukları her bir gıdayı günlük hayatta tüketim sıklıkları 0'dan 4'e kadar derecelendirildi. 0=ayda 1'den az,1=ayda 1 kez, 2= ayda 2-4 kez, 3=ayda 5-15 kez ve 4=ayda 16 ve daha sık). ***Çalışmanın sonunda hastaların kendilerinin baş ağrısına yol açtığını düşündükleri gıdalar da soruldu, yorumları alındı					

Tablo6. Hastaların duyarlı oldukları gıdalar ve her bir gıdaya karşı duyarlılık gösteren hasta sayısı

GIDA TÜRÜ	POZİTİF TEST
Mayalı inek peyniri	17
Tavuk yumurtası	15
İnek sütü	13
İnek sütünden yapılmış kesilmiş süt ürünleri	12
Kefir, pişmiş süt, Ricotta peyniri, yulaf	11
Hellim, keçi sütü ve peyniri, koyun sütü ve peyniri, buğday, çavdar	10
Arpa, gluten, kamut ¹ , kılçıksız buğday (spelt)	9
Haşhaş	8
Susam, ayçiçek çekirdeği, bıldırcın yumurtası	7
Akaju fıstığı, kırmızı (pul) biber	6
Antep fıstığı, domates, dolmalık biber, kivi	5
Karabiber, guar unu (F412) ² , nohut, elma, muz, kiraz, ananas, agar-agar (F406), fındık	4
Portakal, erik, vanilya, maya, kabak çekirdeği, kakao tohumu, keten tohumu, yer fıstığı	3
Kaz yumurtası, limon, soya fasülyesi, mercimek, karpuz, pancar, armut, şeftali,ceviz, pektin, tarçın, tavuk eti, dana eti, ton balığı, nane, kırmızı lahana	2
Kayen biberi ³ , nektarin, incir, üzüm, bezelye, zeytin, çilek, fasülye, patates, Aspergillus niger (küf) ⁴ , hardal, levrek, alabalık, badem, şampiyon mantarı ⁵ zencefil, kekik, bal, kestane, quinoa ⁶ , hindi eti, Brüksel lahanası, darı, maydanoz, mısı, kara buğday, anason, somon balığı, beyaz-kırmızı turp, kıvırcık salata, patlıcan, şeker kamışı, kahve, beyaz lahana, siyah çay, Chili habanero ⁷ , Chili jalapeno ⁸	1

1: Bir tür buğday

2:İnsan tarafından sindirilemeyen bir tür polisakkarit. Kıvam artırıcı, gıda koruyucu

3: Bir tür kırmızı biber. Endonezya mutfagında kullanılır

4:Kuru meyve ve çaylarda bulunabilen bir tür küf mantarı

5:En yaygın kültür mantarı

6:İspanakgiller ailesinen bir tür yenilebilen bitki. Türkiye’de bulunmamaktadır.

7:Capiscum chinense. Güney Amerika kökenli bir tür kırmızı biber

8:Meksika biberi

Hastaların duyarlı oldukları gıdaları yoğun bir şekilde tükettikleri provokatif diyet altındayken (provokasyon döneminde) ortalama baş ağrılı gün sayısı 14.45 ± 6.32 (6.0–24.0) , ortalama atak şiddeti 5.43 ± 1.07 (3.78–8.57) puan, ortalama atak süresi 9.39 ± 3.25 (3.14–15.80) saat idi. Hastaların ortalama ağrı yükü ise 775.06 ± 417.06 (166.16-1589.70) bulundu. Ortalama analjezik kullanımı ise 1.77 ± 2.22 (0.0-7.0) idi.

Diyetten hastaların duyarlı oldukları besinler çıkartıldığında ise (eliminasyon dönemi) hastaların ortalama baş ağrılı gün sayıları 7.13 ± 5.10 (1.0–17.0), ortalama atak şiddeti 4.75 ± 1.06 (2.0–6.42)puan, ortalama atak süresi 6.18 ± 2.61 (2.33–11.80) saat olarak değişti. Ortalama ağrı yükü ise 249.44 ± 235.34 (12.0-708.0) idi. Ortalama analjezik kullanımı ise 0.81 ± 1.91 (0.0-8.0) saptandı.

Tüm hastaların kooperasyon dönemi, provokasyon dönemi ve eliminasyon dönemlerindeki ortalama ağrılı gün sayıları, VAS’a göre ortalama ağrı şiddetleri, ortalama atak süreleri, ağrı yükleri ve ortalama analjezik kullanımları kıyaslandı. Ortalama ağrılı gün sayısı, ortalama atak süresi, ortalama ağrı yükü ve ortalama analjezik kullanımında provokasyon döneminde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptanırken, eliminasyon döneminde bu parametrelerde anlamlı derecede

Tablo 7. Tüm hastaların provokasyon-kooperasyon- eliminasyon dönemlerinin ağrı parametreleri yönünden karşılaştırılması

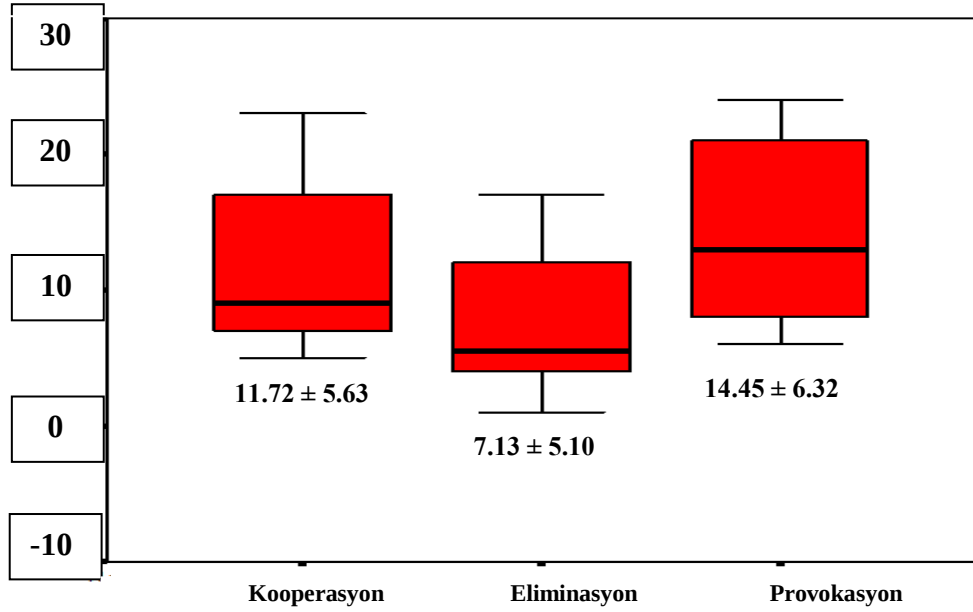
n:22	Kooperasyon dönemi	Provokasyon dönemi	Eliminasyon dönemi	p değeri
	Ort $\pm$ SD (min-max)	Ort $\pm$ SD (min-max)	Ort $\pm$ SD (min-max)	
Ortalama Ağrılı Gün Sayısı	11.72 ± 5.63 (5.0-23.0)	14.45 ± 6.32 (6.0-24.0)	7.13 ± 5.10 (1.0-7.0)	<0.001
Ortalama Atak Şiddeti	5.08 ± 0.77 (3.44-6.42)	5.43 ± 1.07 (3.78-8.57)	4.75 ± 1.06 (2.0-6.42)	0.180
Ortalama Atak Süresi (saat) **	8.01 ± 3.27 (2.66-14.80)	9.39 ± 3.25 (3.14-15.80)	6.18 ± 2.61 (2.33-11.80)	<0.001
Ortalama Ağrı Yükü	489.58 ± 310.59 (82.30-1160.00)	739.49 ± 417.06 (166.16-1589.70)	249.44 ± 235.34 (12.0-708.0)	<0.001
Ortalama Analjezik Kullanımı	0.72 ± 1.54 (0.0-5.0)	1.77 ± 2.22 (0.0-7.0)	0.81 ± 1.91 (0.0-8.0)	0.001

** Her bir baş ağrısı atağının süresi

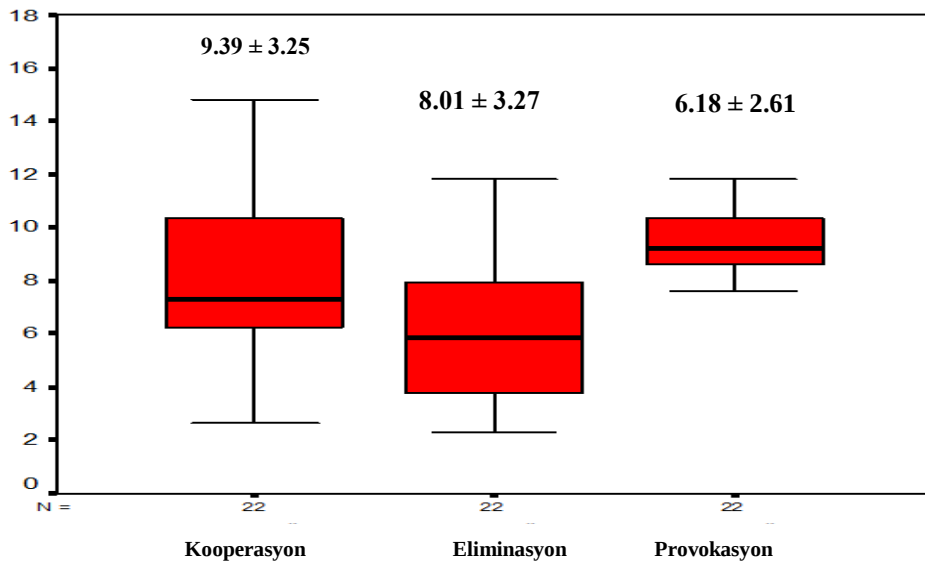
azalma saptandı. Ortalama ağrı şiddetinde ise 3 dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

3 dönemdeki ağırlı baş ağrısı atak süresindeki değişim Grafik 1a ‘da ağırlı gün sayılarındaki değişim Grafik 1b’de, her bir hastanın 3 dönemdeki ağrı yüklerindeki değişim Grafik 1c’de gösterilmiştir.

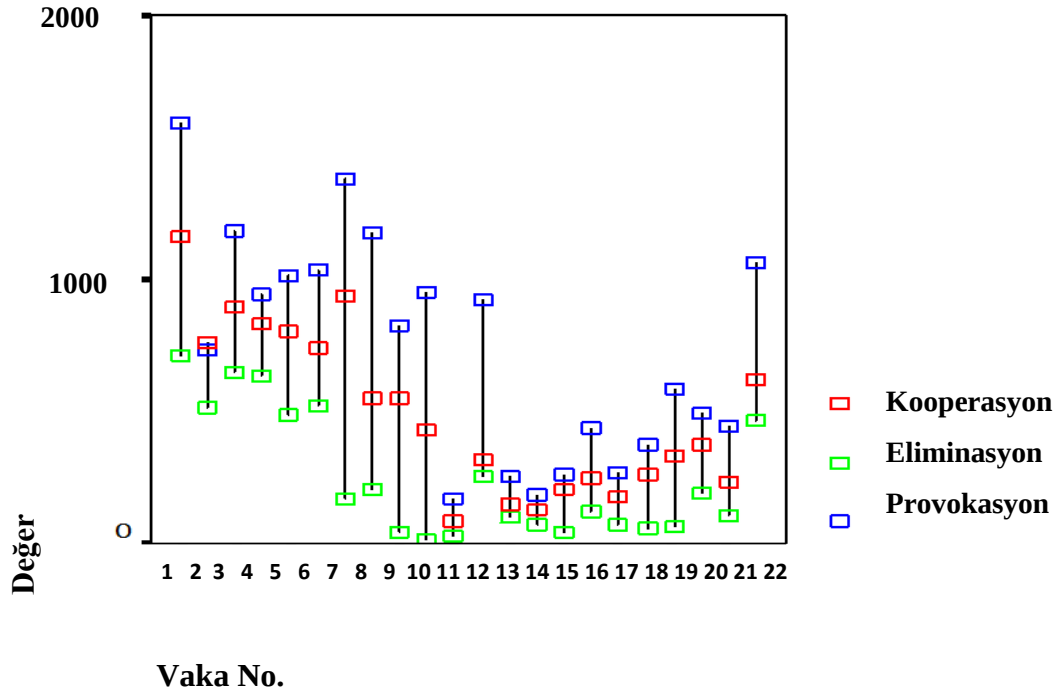
Grafik 1a. Tüm hastaların kooperasyon, eliminasyon ve provokasyon dönem ortalama ağırlı gün sayısı



Grafik 1b. Tüm hastaların kooperasyon, eliminasyon ve provokasyon dönemi her bir baş ağrısı atağının ortalama süresi



Grafik 1c. Her bir hastanın kooperasyon,eliminasyon ve provokasyon dönemindeki ağrı yükündeki değişiklikler



Tüm hastaların 3 diyet dönemi kendi aralarında ikili gruplar halinde kıyaslandığında da anlamlı fark devam etti. Hastaların provokatif dönemde hem kooperasyon hem de eliminasyon dönemine göre ortalama ağrılı gün sayılarında, ortalama ağrı atak sürelerinde, ortalama ağrı yüklerinde anlamlı derecede artma saptandı. Ortalama atak şiddetinde ise 3 dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Eliminasyon döneminde ise hem kooperasyon hem de provokasyon dönemine göre hastaların ortalama ağrılı gün sayıları, ortalama ağrı atak süreleri ve ortalama ağrı yüklerinde anlamlı derecede azalma oldu. Ortalama analjezik kullanımına bakıldığında ise sadece provokasyon döneminde kooperasyon dönemine göre anlamlı derecede artış izlendi (Tablo8).

Tablo8. Tüm GTBA hastalarının kooperasyon-provokasyon, provokasyon-eliminasyon ve kooperasyon-eliminasyon dönemlerinin ikili karşılaştırmaları			
n:22	Kooperasyon- Provokasyon dönemi karşılaştırması p değeri	Provokasyon- Eliminasyon dönemi karşılaştırması p değeri	Kooperasyon- Eliminasyon dönemi karşılaştırılması p değeri
Ağrılı gün sayısı	0.001	< 0.001	< 0.001
Ortalama atak şiddeti	0.890	0.33	0.259
Ortalama atak süresi (saat)	< 0.001	< 0.001	0.002
Ortalama ağrı yükü	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Ortalama analjezik kullanımı	0.018	0.09	0.892
*p =0.025			

Sık epizodik GTBA'lı hastalar alt grup olarak incelendiğinde kooperasyon dönemi, provokasyon dönemi ve eliminasyon dönemlerindeki ortalama ağrılı gün sayıları, ortalama atak süreleri, ağrı yükleri ve ortalama analjezik kullanımları karşılaştırıldığında arasında anlamlı derecede fark bulundu. Hastaların provokasyon döneminde ortalama ağrılı gün sayıları, ortalama ağrı süreleri ve ortalama ağrı yükleri artarken, eliminasyon döneminde bu parametreler anlamlı derecede azaldı. Ortalama ağrı şiddetlerine bakıldığında dönemler arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo9).

Tablo 9. Sık epizodik GTBA hastalarının kooperasyon, provokasyon ve eliminasyon dönemi ağrı özelliklerinin karşılaştırılması				
n:14				
Parametre	Kooperasyon döneminde	Provokasyon döneminde	Eliminasyon döneminde	p
	Ort± SD (min-max)	Ort± SD (min-max)	Ort± SD (min-max)	
Ağrılı gün sayısı	7.85 ± 1.91 (5.0-13.0)	10.64 ± 4.44 (6.0-23.0)	4.07 ± 1.85 (1.0-7.0)	<0.001
Ortalama atak şiddeti	5.19±0.87 (3.44-6.62)	5.57±1.27 (3.78-8.57)	4.78±1.08 (2.0-6.42)	0.319
Ortalama atak süresi (saat)	7.22±3.49 (2.66-14.80)	8.83±3.69 (3.14-15.80)	4.94±2.16 (2.33-10.28)	<0.001
Ortalama ağrı yükü	292.74±156.63 (82.30-617.76)	515.06±305.72 (166.16-1061.28)	114.58±119.36 (12.0-461.98)	<0.001
Ortalama analjezik kullanımı	0.42±1.15 (0.0-4.0)	1.71±1.81 (0.0-6.0)	0.71±0.26 (0.0-1.0)	<0.001
*p =0.05				

Sık epizodik GTBA hastalarının 3 diyet dönemi kendi aralarında ikili olarak kıyaslandığında da anlamlı fark devam etti. Hastaların provokatif dönemde kooperasyon dönemine göre ve eliminasyon dönemine göre ortalama ağrılı gün sayılarında, ortalama ağrı atak sürelerinde, ağrı yüklerinde ve analjezik kullanımında anlamlı derecede artma izlendi. Atak şiddetinde 3 dönem arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Eliminasyon döneminde ise hem kooperasyon hem de provokasyon dönemine göre hastaların ağrılı gün sayıları ve ağrı atak süreleri ve ağrı yüklerinde anlamlı derecede azalma oldu. Analjezik kullanımı açısından eliminasyon döneminde, kooperasyon dönemine göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı ancak ortalama analjezik kullanımı provokasyon dönemine göre anlamlı derecede azalmaktaydı (Tablo 9).

Tablo10. Sık epizodik GTBA hastalarının kooperasyon-provokasyon, provokasyon-eliminasyon ve kooperasyon-eliminasyon dönemlerinin ikili karşılaştırmaları			
n:14	Kooperasyon-Provokasyon dönemi karşılaştırması p değeri	Provokasyon-Eliminasyon dönemi karşılaştırması p değeri	Kooperasyon-Eliminasyon dönemi karşılaştırılması p değeri
Ağrılı gün sayısı	0.002	0.001	0.001
Ortalama atak şiddeti	0.177	0.414	0.414
Ortalama atak süresi (saat)	0.001	0.001	0.002
Ortalama ağrı yükü	0.001	0.001	0.001
Ortalama analjezik kullanımı	0.007	0.007	0.285
*p =0.025			

Kronik GTBA hastaları alt grup olarak incelendiğinde bulgularda değişiklik mevcuttu. 3 dönem arasında ağrılı gün sayısı ve ortalama ağrı yükü arasında anlamlı derecede fark varken, ortalama ağrı şiddetine, ortalama ağrı süresine ve ortalama analjezik kullanımına bakıldığında dönemler arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo11).

Tablo 11. Kronik GTBA hastalarının kooperasyon, provokasyon ve eliminasyon dönemi ağrı özelliklerinin karşılaştırılması				
n:8	Kooperasyon dönemi Ort± SD (min-max)	Provokasyon dönemi Ort± SD (min-max)	Eliminasyon dönemi Ort± SD (min-max)	p değeri*
Ağrılı gün sayısı	18.50 ± 2.44 (16.0-23.0)	21.12 ± 1.80 (18.0-24.0)	12.5 ± 4.47 (5.0-17.0)	0.02
Ortalama atak şiddeti	4.90±0.56 (4.05-5.65)	5.17±0.54 (4.07-5.71)	4.70±1.09 (3.43-6.30)	0.565
Ortalama atak süresi (saat)	9.39±2.48 (6.86-14.50)	10.37±2.19 (8.58-15.14)	8.36±1.80 (5.70-11.80)	0.0.72
Ortalama ağrı yükü	834.05±175.33 (549.84-1160.0)	1132.24±266.84 (728.95-1589.70)	485.46±199.14 (171.0-708.00)	0.01
Ortalama analjezik kullanımı	1.25±2.05 (0.0-5.0)	1.87±2.94 (0.0-8.0)	1.25±2.05 (0.0-5.0)	0.424
*p =0.025				

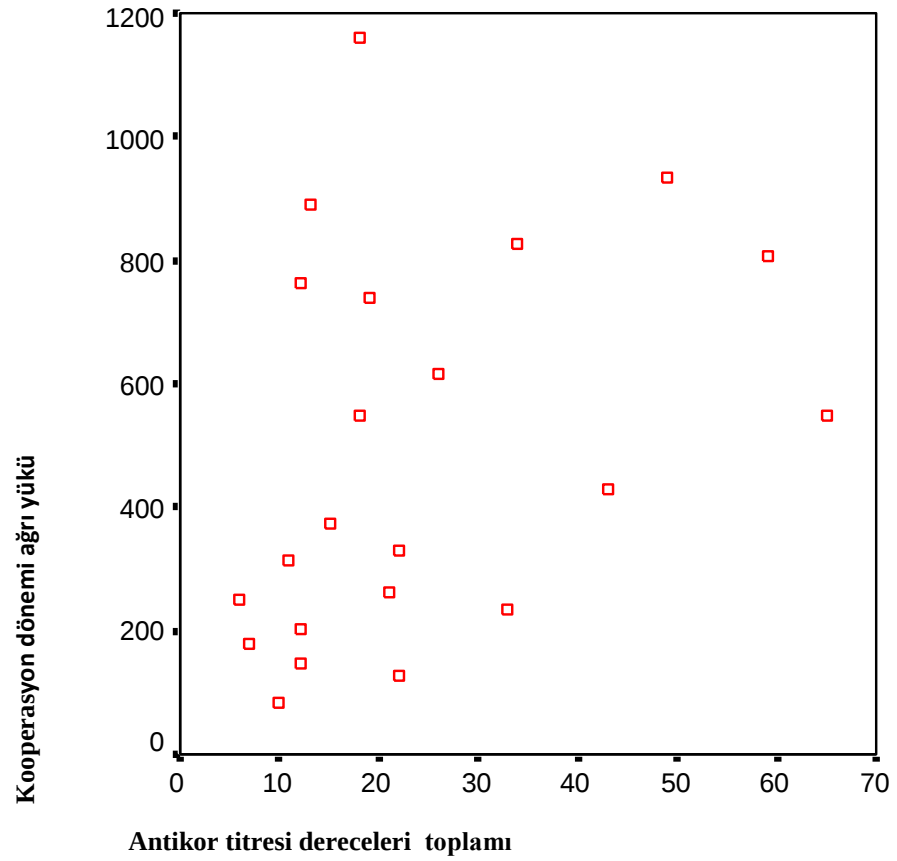
Kronik GTBA hastalarında üç diyet dönemi kendi aralarında ikili olarak kıyaslandığında ise hastaların provokatif dönemde kooperasyon dönemine göre ortalama atak süresi ve ortalama ağrı yükü anlamlı derecede artmaktayken, ağrılı gün sayısı, ortalama ağrı şiddeti ve ortalama analjezik kullanımında anlamlı fark saptanmadı. Eliminasyon dönemine göre provokasyon ve kooperasyon dönemine göre ağrılı gün sayısı ve ağrı yükü istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktaydı. Ortalama analjezik kullanımına ve ağrı şiddetine bakıldığında provokasyon dönemi ile eliminasyon dönemi arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo12).

Tablo12. Kronik GTBA hastalarının kooperasyon-provokasyon, provokasyon-eliminasyon ve kooperasyon-eliminasyon dönemlerinin ikili karşılaştırmaları			
n:14	Kooperasyon- Provokasyon dönemi karşılaştırması	Provokasyon- Eliminasyon dönemi karşılaştırması	Kooperasyon- Eliminasyon dönemi karşılaştırılması
Parametre	p değeri	p değeri	p değeri
Ağrılı gün sayısı	0,091	0.012	0.018
Ortalama atak şiddeti	0.204	0.204	0.398
Ortalama atak süresi (saat)	0.025	0.123	0.208
Ortalama ağrı yükü	0.017	0.012	0.012
Ortalama analjezik kullanımı	0.581	0.458	0.180
*p =0.025			

Hastaların antijenlere karşı geliştirdikleri pozitif reaksiyon derecelerinin toplamı (alerji yükü) ile kooperasyon dönemindeki ağrılı gün sayısı, ortalama ağrı süresi ve ortalama ağrı şiddeti korelasyon analizi ile incelendi. Ağrı süresi ile pozitif reaksiyon sayısı arasında 0.138 değerinde ($p=0.270$), ağrı şiddeti ile toplam pozitif reaksiyon sayısı arasında 0.348 değerinde ($p=0.60$) pozitif bir korelasyon saptandı, ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ağrılı gün sayısı ile toplam reaksiyon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı 0.576 ($p=0.002$) değerinde pozitif bir korelasyon saptanırken benzer şekilde ağrı yükü ile de toplam pozitif reaksiyon sayısı arasında 0.497 değerinde ($p=0.01$) istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir korelasyon mevcuttu (Tablo 13).

Tablo 13. Kooperasyon dönemi ağrı özellikleri ile antikor titresi derecesi (reaksiyon şiddeti) korelasyon özellikleri				
n:22	Kooperasyon- dönemi ağrılı gün sayısı	Kooperasyon- dönemi ağrı şiddeti	Kooperasyon- dönemi ağrı süresi	Kooperasyon- dönemi ağrı yükü
Parametre				
Reaksiyon şiddeti korelasyon katsayısı	0,138	0,342	0,576	0,1497
p değeri	0.270	0.600	0.002	0.0019
*p =0.05				

Grafik 1d. Tüm hastaların Kooperasyon dönemi ağrı yükü –antikor titresi dereceleri toplamı korelasyonu



5.TARTIŞMA

Gıdaların ve beslenme alışkanlıklarının gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) atakları üzerindeki etkisini araştırmak üzere planlanan bu çalışmada, 22 GTBA hastasının diyetinde yapılan düzenlemeler ile baş ağrısı özelliklerinin nasıl değiştiği incelenmiştir. Hastaların baş ağrısı atakları üzerine diyet tipinin etkisi immünolojik temelli ele alınmış; gıda antijenlerine karşı hasta serumunda anlamlı derecede IgG reaksiyonu saptanması, söz konusu hasta için adı geçen gıdaya karşı Tip 3 duyarlılığı olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

14'ü sık epizodik 8'i kronik GTBA tanılı toplam 22 hasta (8 erkek, 14 kadın) öncelikle 1 ay boyunca günlük yeme alışkanlıkları ile uyumlu olan bir diyetle alınmış, baş ağrısı karakteristikleri baş ağrısı günlüğü ile izlenmiştir. Diyetle ve baş ağrısı günlüğüne uyum gösterebilen hastaların duyarlı olduğu gıda antijenlerinin, serumlarındaki spesifik IgG konsantrasyonları ELISA yöntemi ile ölçülerek tespit edilmiştir. Duyarlılık gösterilen gıdaları yoğun biçimde içeren diyet altında baş ağrısı atak özelliklerinin nasıl değiştiği 1 ay boyunca izlenmiş; diyetin serbest bırakıldığı 1 aylık bir dönemi takiben hastanın duyarlı olduğu gıdalar diyetinden çıkartılarak yapılan 1 aylık izlemlerde baş ağrısı özelliklerinin ne yönde değiştiği tespit edilmiştir.

Hastaların günlük yeme alışkanlıkları ile uyumlu diyetin verildiği başlangıçtaki 1 aylık dönem 'kooperasyon dönemi', duyarlı oldukları gıdaları yoğun bir şekilde tükettikleri 1 aylık dönem 'provokasyon dönemi', diyetlerinden çıkartıldığı 1 aylık dönem ise 'eliminasyon dönemi' olarak adlandırılmıştır. Hastaların kooperasyon, provokasyon ve eliminasyon dönemi altında iken yaşadığı baş ağrısı ataklarının karakteristikleri dokümente edilerek bu üç dönem birbiri ile karşılaştırılmıştır.

Karşılaştırılma sonucunda; hastaların duyarlı oldukları gıdaların diyetlerinden çıkartılması ile yaşadıkları atak sayısı ve geçirdikleri ağrılı gün sayısında hem kooperasyon hem de provokasyon dönemine göre anlamlı derecede azalma saptanmıştır. Ayrıca duyarlı oldukları gıdaları yoğun bir şekilde tükettikleri provokasyon döneminde yaşadıkları ağrılı gün sayısı ve ağrı süresi anlamlı derecede artmıştır. Baş ağrısı nedeni ile analjezik kullanımına bakıldığında provokasyon

döneminde anlamlı derecede artma varken, eliminasyon döneminde bu parametrede anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Hastaların VAS skalasına göre ortalama ağrı şiddeti değerlerine bakıldığında 3 dönemde de anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. IgG ilişkili alerjik reaksiyon ile kronik inflamasyona yol açan ve atağı tetiklediği düşünülen provokatif gıdalar diyetle eklendiğinde ağırlı gün sayısını ve ağrı süresini arttırmış ancak ağrı geldiğinde ağrının şiddet özelliğini değiştirmemiştir. Bu gıdalar diyetten çıkartıldığında ise ağırlı gün sayısı ve ağrı başladığında geçen süre azalmış ancak şiddette bir değişiklik olmamıştır.

Hastalar sık epizodik ve kronik GTBA alt grupları olarak da bu 3 dönem açısından incelenmiştir. Sık epizodik GTBA hastalarının sonuçları tüm hastaların değerlendirilen parametreleri sonuçları ile benzer bulunmuştur. Kronik GTBA hastalarına alt grup olarak bakıldığında ağırlı gün sayısı eliminasyon döneminde anlamlı derecede azalmış ve provokasyon döneminde anlamlı derecede artmıştır ancak farklı olarak ağrı süresinde 3 dönem arasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu durumun nedeni hasta gruplarının eşit dağılmamış olması ve kronik GTBA'lı hasta sayısının az olması veya kronik GTBA'nın sık epizodik GTBA'ya göre farklı bir patofizyolojiye sahip olması olabilir.

Ağrı şiddetinde 3 dönemde de değişiklik olmaması ilk bakışta çelişkili gözükmeyle beraber, atak tetikleyicisi olarak öne sürülen bu diyetetik antijenlerin uzaklaştırılması tetiği çekecek faktörleri azalttığı için atak sayısını azaltmış, ancak bir kez tetik çekildikten sonra da (gıda dışı tetikleyiciler ile de olabilir), oluşacak ağrının şiddeti üzerinde etkisiz kaldığını düşündürmüştür.

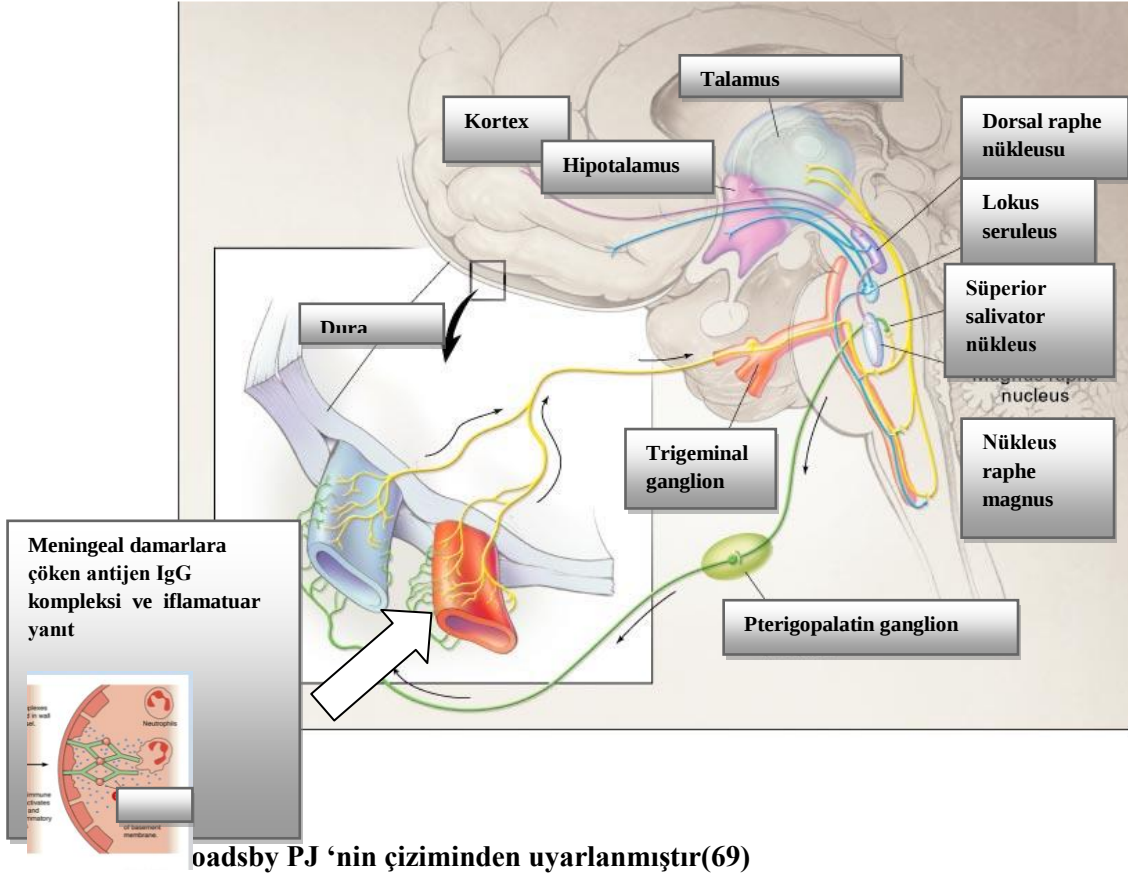
Bu çalışma, gerilim tipi baş ağrısında Ig G ilişkili gıda alerjisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Tetikleyici gıda bileşeninden arındırılmış diyet sırasında, atak sayısında ve ağırlı gün sayısında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Atak azaltıcı etki gösterdiği düşünülen koruyucu diyet profilinin hastaların intolerans gösterdikleri gıda antijenlerinin ELISA testi ile belirlenmesi, gıdalar ile tetiklenen GTBA atakları için immün aracılı mekanizmalar lehine bir bulgudur.

Çalışmamızda gıda alerjisi ile GTBA arasındaki ilişkiyi destekler güçlü veriler bulunmuştur. Gıda antijenlerine karşı hasta serumunda anlamlı derecede İmmünglobülin G (IgG) reaksiyonu saptanması, söz konusu hasta için adı geçen gıdaya karşı geç tip (tip 3) gıda alerjisi olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmaya

alının GTBA hastalarının tümünde gıda alerjisi saptanmıştır. Gıda antikorları sırasıyla en sık inek peynirine, tavuk yumurtasına, inek sütüne, yulafa, buğdaya, çavdara ve keçi-koyun süt ve peynirine karşı bulunmuştur. Hastaların en az 6, en çok da 40 yiyeceğe karşı duyarlılığı saptanmıştır. 271 gıdadan duyarlılık gösterilen gıda sayısı ortalaması ise 17,7'dir. Kooperasyon, eliminasyon ve provokasyon dönemlerinde hastaların baş ağrısı karakteristikleri karşılaştırıldığında ortalama atak süresi, ağrılı gün sayısı ve ortalama analjezik kullanımında anlamlı derecede değişiklik olduğu dikkati çekmiştir. Eliminasyon döneminde baş ağrısı karakteristiklerinden atak süresi, ağrılı gün sayısı ve ağrı yükü açısından anlamlı derecede azalma olduğu, provokasyon döneminde ise atak süresi, ağrılı gün sayısı, ağrı yükü ve analjezik kullanımının anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları besin alerjisi ve GTBA atak tetiklenmesi arasında güçlü bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamıza katılan bireylerin bu besinleri öğünlerinden çıkarmaları halinde baş ağrısı tedavisinde ciddi fayda sağlaması GTBA tedavisinde yeni bir yaklaşım geliştirilebileceği ve GTBA patofizyolojisini anlamamızda yeni bir bakış açısı kazandıracağı düşündürmüştür.

Gerilim tipi baş ağrısı en sık görülen primer baş ağrısı olmasına karşın yapılan çalışmalar migrene göre oldukça sınırlıdır ve patofizyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Birçok yazar GTBA ve migrenin aynı hastalık spektrumuna ait olduğunu düşünmektedir. Bilindiği üzere trigeminovasküler sistem trigeminal nükleusa giden meningeal kan damarlarından projekte olan trigeminal gangliona ait duyuşal lifleri ve trigeminal nükleustan talamusa projekte olan sinir liflerini içerir. Yapılan çalışmalarda GTBA ve migren etyopatogenezinde trigeminovasküler sistem sorumlu tutulmakta, vazoaktif peptiderin, nitrik oksit, mast hücrelerinin ve diğer inflamatuvar hücrelerin bu sistemdeki rolü araştırılmaktadır. Gıdaya karşı oluşan antijen antikor kompleksinin meningeal damarlara çökerek trigeminovasküler sistemde inflamasyon başlatıyor ve baş ağrısının tetikleyici olabilir (Resim 2).

Resim2. Baş ağrısı tetiklenmesinde trigeminovasküler sistem ve Ig G tipi gıda allerjisinin mekanizmadaki olası rolü*



İmmünolojik mekanizmaların yapılan invivo ve invitro çalışmalar ile daha net anlaşılması sonrası gıdalara karşı hipersensitivite (duyarlılık) güncel bir konu haline gelmiştir. Gıda alerjilerinin IgE ile ilişkisi (tip 1 hipersensitivite) iyi bilinmektedir fakat IgG ile ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Yakın döneme kadar alerjene karşı IgG üretiminin sağlıklı bireylerde de saptanabileceği ve klinik öneminin olmadığı düşünülmekteyken bu görüş değişmiş, günümüzde gıdaya karşı gelişen IgG'nin tanımlanması gıdaya bağlı düşük dereceli kronik inflamasyonun en önemli göstergesi haline gelmiştir. Calderon ve ark. astım, cilt ve GİS hastalığı olan bireyler ile normal bireylerin gıdalara karşı oluşan IgG, IgA ve IgE düzeyleri karşılaştırmış, 3 immunglobulin düzeyinde de alerjik bireylerde normallere göre yükseklikler saptamıştır. Antikor geliştiren yiyecekler diyetten çıkartıldığında özellikle IgG ve IgA düzeyleri yüksek olan bireylerde anlamlı derecede klinik düzelme gözlenmiştir. Astımlı hastalara tekrar bu yiyecekler verildiğinde diyeti tolere edememişlerdir(70).

Yapılan invitro çalışmalarda IgG nin pasif sistemik anafilaksiye yol açabileceği fakat daha yüksek dozlarda antijen ve antikora ihtiyaç duyulduğu klinik bulguların ise daha geç ve daha hafif ortaya çıktığını belirtmişlerdir (71).

Literatüre bakıldığında IgG tipi gıda alerjisinin günümüzde en çok araştırıldığı hastalıklar migren, irritabl bağırsak sendromu (İBS) ve obezitedir. Arroyave Hernandez ve ark. yaptıkları çalışmada migren baş ağrısı olan bireylerle sağlıklı kontrol grubunda gıdalara karşı IgG antikoru araştırmış, migrenli bireylerin hepsinde yiyeceklere karşı IgG tipinde antikor saptarken kontrol grubunda % 26 oranında pozitiflik saptamıştır. Bu çalışma antikor konsantrasyonları yüksek görülen en sık yiyecekler yumurta, peynir, inek sütü, yulaf, buğday, domates, kazein, domuz ve fasulye olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda ise bu en sık duyarlılık gösterilen gıdalar inek sütü, peynir ve yumurtadır. Bu gıdaların diyetten eliminasyonu sonrası migrenli hastaların % 76'sında tam remisyona sağlanmıştır (72). Gabrielli ve ark. yaptıkları çalışmada çölyak hastalığı ve migreni olan hastaların gluten diyeti ile migren ataklarının frekans, süre ve yoğunluğunda azalma olduğunu göstermiştir (73). Ilgaz ve ark. migren ve İBS tanılı bireylerde yaptıkları çalışmada gıdalara karşı oluşan IgG antikorlarına bakmışlar ve eliminasyon ile migren atak sayısında, süresinde, atak şiddetinde ve ilaca ihtiyaç duyduğu atak sayısında azalma gözlemişlerdir. Ayrıca İBS semptomlarında da anlamlı derecede azalma saptanmıştır (74). Egger ve ark. yaptıkları çalışmada oligoantijenik diyet ile baş ağrısı, astım, egzema, abdominal ağrıda düzelme gözlemişlerdir. %93 hastada baş ağrısı azalmıştır (75). Rees ve ark. ise yaptıkları çalışmada migrenli bireylerde gıda antikor seviyelerine bakmış ve hastalara IgG'leri yüksek çıkan yiyecekleri diyetten çıkarmalarını önererek hastaları izlemiştir. İlk ayda hastaların %30'unda, 2. ayda ise hastaların % 40'ında baş ağrısında düzelme gözlenmiştir. Diyetten fayda gören hastaların % 60'ı gıdaları tekrar aldıklarında baş ağrıların tekrarladığını belirtmişlerdir (76). Mitchell ve ark. yaptıkları halk sağlığı çalışmasında migren benzeri baş ağrısı olan bireylerde ELİSA ile yiyeceklere karşı oluşan IgG bakılmış hastalarda eliminasyon diyeti ile baş ağrısında bir düzelme saptanmamıştır. Fakat bakıldığında bu çalışmanın birçok sınırlılığı vardır (77).

İBS ile ilgili yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde IgG tipi gıda alerjisinin hastalıkta yeri olduğunu düşündüren çalışmalara rastlanmaktadır. Zuo ve

ark. İBS'si ve fonksiyonel dispepsisi olan haslarda normal kontrollere göre bazı yiyeceklere karşı yüksek IgG antikor titreleri bulmuşken, IgE antikorlarında ise anlamlı değişiklik saptamamışlardır (78). Atkinson ve ark. İBS'li bireylede gıdalara karşı IgG antikorunu taramış ve hastaları iki gruba ayırarak bir gruba duyarlı olduğu gıdaları çıkarttığı eliminasyon diyeti ve diğer gruba ise yalancı diyet vermiştir. Eliminasyon diyeti olan hastalarda yalancı diyet alan gruba göre anlamlı derecede klinik düzelme saptanmıştır (79). Öhman ve ark. sağlıklı bireyler ve İBS li hastaların kanlarından B lenfosit izole etmişler ve İBS hastalarında hücre yüzeyinde IgG ekspresyonunda artış saptamışlardır. Ayrıca CD80 ve CD 86 da da artış gözlenmiştir. (80). Wilders-Truschnig ve ark. genç obez ve normal bireyleri karşılaştırdıkları çalışmalarında gıdalara karşı oluşan IgG 1-4 (İmupro300), ana karotis arter intima media kalınlığına ve plazma C reaktif protein (CRP) düzeylerine bakmışlardır. Obez ergenlerde anlamlı derecede fazla düzeyde IgG antikor, artmış intima media kalınlığı ve CRP değerleri saptanmış. Bunun nedeni IgG ilişkili gıda alerjine bağlı oluşan düşük gradeli sistemik inflamatuvar yanıtın olabileceği belirtilmiştir (81).

GTBA'nın gıda alerjisi ile olan ilişkisi ise literatürde hiç araştırılmamıştır. Bizim düşüncemiz GTBA'lı bireylerde migrene benzer şekilde bazı gıdalarla baş ağrısının tetiklenmesinin olası sebebi, gıdalara karşı immun tolerans gelişmemesi sonucunda trigeminovasküler sistemde düşük düzeyde bir kronik inflamasyon olmasıdır. Bu durum baş ağrılarını tetikleyebilir veya trigeminovasküler sistem aktivasyonu ile baş ağrısına neden olabilir. Ayrıca besin alerjisi bulunan bireylerin bu besinleri diyetlerinden çıkarması sonucunda baş ağrısı tedavisinde önemli başarılar sağlanabilir. Daha önce belirtildiği gibi GTBA görülme sıklığına göre sık epizodik ve kronik olarak ayrılmasından sonra yapılmış olan patofizyoloji çalışmalarında bu iki formun farklı mekanizmalara sahip olduğu üzerinde durulmuş fakat kesin bir ayrıma varılamamıştır. Günümüzde en çok kabul edilen görüş, sık epizodik GTBA'da periferik mekanizmaların (miyofasiyal yapılar, perikranial kaslar), kronik GTBA'da ise santral mekanizmaların ağrı oluşumunda daha baskın rol aldığı şeklindedir. Çalışmamızda epizodik ve kronik GTBA'ların diyet ile ilişkisi açısından aralarında herhangi bir fark var olup olmadığına da bakıldığında sık epizodik GTBA lı bireylerde eliminasyon döneminde kooperasyon dönemine göre baş ağrısı karakteristiklerinden atak süresi, ağrılı gün sayısı ve ağrı yükü açısından

anlamalı derecede azalma olduğu, kooperasyon dönemi ile provakasyon dönemi karşılaştırıldığında ise atak süresi, ağrılı gün sayısı, ağrı yükü ve analjezik kullanımında anlamalı derecede artış olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte kronik GTBA lı bireylerde ise eliminasyon döneminde kooperasyon dönemine göre baş ağrısı karakteristiklerinden ağrılı gün sayısı ve ağrı yükü açısından anlamalı derecede azalma olmuş, ağrı süresinde anlamalı bir değışiklik gözlenmemiştir. Ayrıca kooperasyon dönemi ile provokasyon dönemi karşılaştırıldığında ise atak süresi ve ağrı yükü anlamalı derecede arttığı gözlenmiştir. Bu bulgular, sık epizodik GTBA'lı bireylerin kroniklere göre besin alerjisi diyetinden daha belirgin fayda gördüğünü düşündürmüştür. Bu durum kronik GTBA farmakolojik tedavisinin çok daha zor olmasıyla benzerdir. Muhtemelen besin alerjisinin yol açtığı uzun süreli bir kronik inflamasyon, santral ve periferel sensitizasyona yol açmakta ve erken ve yeterli tedavi olmaması halinde kısır döngü kırılmamaktadır.

Migren ve GTBA'nın immün sistem ve inflamasyon ile bağlantısı hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Bø ve ark.'nın yaptıkları çalışmada migrenli ve sık olanmayan epizodik GTBA'lı hastalarda atak sırasında normallerle karşılaştırıldığında BOS'da anti-inflamatuar IL-1ra, TGF-b1 ve proinflamatuar MCP-1 düzeyleri yüksek çıkmıştır. GTBA'lı hastalarda MCP-1 artımıyla pozitif korele olarak anti-inflamatuar IL-10, IL1ra, TGF-b1 düzeyleri de artmıştır. Bu durum migrenli ve GTBA'lı bireylerde inflammatuar bir süreci desteklemektedir. (82). Munno ve ark. yaptıkları çalışmada aurasız migrenli hastalarda ağrısız dönemde normal bireylere göre IL-10 ve IFN-gama normalken IL-4 ve IL-5 yüksek saptanmıştır (83). İrkeç ve ark. yaptıkları çalışmada ise migren, epizodik GTBA ve kronik GTBA'lı bireylerde konrollere göre ağrı sırasında TNF-alfa, IL-6, MIP-1alfa, RANTES, eotaksin, ET-1, NO2+NO3 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ağrı olmadığı dönemde ise gruplar arasında fark bulunmamıştır(84). Bokowski ve ark. yaptıkları çalışmada migrenli ve epizodik GTBA lı bireylerde serum anti inflammatuar sitokinlere bakılmış, ağrısız dönemde IL-4 migrende %17,1, GTBAda %28,6 da saptanmış. IL-13 ise migrende %17, GTBA da ise % 15 hastada saptanmıştır. Migren ve GTBA arasında bir fark gözlenmemiştir (82). Bu çalışmalara bakıldığında migren ve GTBA etyopatogenezinde trigeminovasküler sistemdeki inflamasyonun rol aldığı ve ayrıca benzer mekanizmaları içerdiği düşünülebilir.

Aljada ve ark. yaptıkları araştırmada normal bireylerde yaptıkları çalışmada 900 Kcal karışık yemek sonrasında lenfosit ve nötrofillerde proinflatuar NF-kB (intranüleer faktör kB) bağlanma aktivitesine, Ikbalfa (inhibitör kB alfa), IKKalfa (Ikb kinaz alfa), IKKbeta (Ikb kinaz beta) ekspresyonuna ve plazma CRP düzeyine bakmışlardır. NF-kB bağlanma aktivitesinde artış, onu nükleusa taşımakla görevli olan Ikbalfa'nın düzeyinde azalma bulunmuştur. Bu da inflamatuvar situmulusa verilen yanıtla aynıdır. IKKalfa ve IKKbeta nında düzeylerinde de artış görülmüştür. Bu enzimler Ikbalfa'nın fosforilasyon, ubikütinasyon ve protozamal degradasyonundan sorumludur ve proinflatuar gen ekspresyonunu indüklemektedir. Ayrıca çalışmada NADPH oksidaz aktivitesinin ve reaktif oksijen radikallerinin artışını gösteren bulgular saptanmıştır. Sonuç olarak karışık yemeğin lökosit ve endotel ilişkileri sonucunda oksidatif stres ile birlikte kronik inflamasyona yol açtığı düşünülmektedir. Artmış oksidatif stres ve azalmış nitrik oksit artışına sekonder bozulmuş endotel ilişkili vazodilatasyonun yiyeceklerle ilişkili olduğu da düşünülmektedir (86) Gupta ve ark. yaptıkları çalışmada oksidatif stresin migren ve GTBA'daki etyopatogenezdaki rolünü araştırmıştır. Migrenli bireylerin ataklar arasında serum superoksid dismutaz aktivitesi sağlıklı gönüllülere göre anlamlı derecede düşük çıkmış olup serum ferik indükleyici aktivite ve malondialdehit seviyeleri de yüksek olarak saptanmıştır. Bu durum hem epizodik hemde kronik GTBA'da saptanmamıştır ancak epizodik GTBA'lı bireylerde kronik GTBA lı biylere göre anlamlı derecede serum ferik indükleyici aktivite ve malondialdehit düzeyleri yüksek çıkmıştır (87).

Çalışmamız GTBA ile gıdaların ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızın bu değerli yönüne rağmen bazı sınırlılıkları mevcuttur. Hasta sayısının az olması (özellikle kronik GTBA grubunda 8 kişi) bunlardan biridir. Ancak hastaların çalışma boyunca aynı hekim ve aynı diyetisyen tarafından uzun dönem izlenmiş olması ve karşılaştırma temelli istatistiklerin aynı grubun farklı zamanlarda kaydedilen verileri üzerinden yapılmış olması, elde edilecek sonuçları değiştirmeyeceği kanaatini doğurmuştur. Buna karşın hastaların eliminasyon döneminde de alerjik olmadıkları bilinen bir grup gıdayı tüketmeleri istenerek hangi dönemde (eliminasyon ya da provokasyon) olduklarını bilmemeleri temin edilmiştir.

Çalışma sonunda hastaların duyarlı oldukları gıdaları günlük hayatta ne sıklıkla tükettikleri sorulmuş ve bazı hastalarımızın hiç tüketmedikleri gıdalara karşı antikor yanıtı geliştiği tespit edilmiştir. Bu durumun nedeni antikor titresi değerlendirme yöntemi olarak ELISA yöntemi kullanılması ve bazı benzer yapıya sahip antijenlere karşı çapraz reaksiyon gelişimi ile bu sonuca ulaşılmış olabileceğini düşündürmüştür. Örneğin tavuk yumurtasına alerjik olan hastamız hiç tüketmediği halde aynı zamanda bıldırcın yumurtasına da antikor geliştirmiştir. Bu her iki gıdada da bulunan ‘ovalbumin’ gibi ortak antijen yanıtına da bağlı olabilir. IgG ölçümünde daha yeni ve sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bir teknik ile (örneğin Immunoblot) daha hassas sonuçlar alınabilir. Çalışmamızdaki bu sınırlılıklarına rağmen diyetten duyarlı olunan gıdaların eliminasyonu ve yoğun tüketilmesi sonucu baş ağrısındaki ortaya çıkan değişimler kıymetlidir.

GTBA toplumda en sık görülen primer baş ağrısı olması ve uzun süreli tedavi gerektirmesi ve hastaların sıklıkla ataklarını hekime başvurmadan reçetesiz satılan analjezikler ile kendi başlarına tedavi etmeleri nedeni ile ülke ekonomisine oldukça yük getiren bir hastalıktır. Çalışmamızda provokasyon döneminde toplam 27, eliminasyon döneminde ise 18 analjezik kullanımı olmuştur. Hastaların duyarlı oldukları gıdaların diyetten çıkartılması analjezik kullanımını azaltarak hastalığın ekonomik maliyetine olumlu yönde katkıda bulunabilir ve hastaların yaşam kalitesinde artış sağlayabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda GTBA’da immun mekanizmaların aracı olduğu düşük dereceli bir inflamasyonun olduğunu düşündüren kuvvetli deliller mevcuttur. Fakat günümüzde patofizyolojik mekanizmalar halen çözülememiştir. GTBA’nın besin alerjisi ile olan bu ilişkisi, bize hem patofizyolojik mekanizmaları anlamamızda hem de tedavide yeni bir bakış açısı kazandırabilir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, sık epizodik ve kronik GTBA hastalarının duyarlılık gösterdikleri gıda antijenleri serum IgG düzeyleri ile belirlenmiş; bu gıdaların diyetten çıkartılması ile oluşturulan eliminasyon(koruyucu) diyet şablonu altında hastaların anlamlı derecede daha az sayıda GTBA atağı geçirdikleri ve ağrılı gün sayısında anlamlı derecede azalma olduğu, ağrı şiddetinde değişiklik olmadığı saptanmıştır. Duyarlı oldukları gıdaları yoğun tükettikleri dönemde ise ağrılı gün sayılarında ve ağrı sürelerinde anlamlı derecede artış saptanmıştır, yine eliminasyon dönemine benzer şekilde ağrı şiddetinde değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgular hem sık epizodik GTBA hem de kronik GTBA hastalarında benzerdir. Bu sonuç; gıdaların GTBA atağını tetikleyici özelliğini destekler niteliktedir. Diyetten çıkartıldığında baş ağrısı atak süresi ve ağrılı gün sayısını azaltan gıdaların serum IgG düzeyleri ile belirlenmiş olması; diyete bağlı tetiklenen GTBA atakları için immün aracılı mekanizmaların rolünü vurgulamaktadır. Koruyucu diyet altında atak sayısı ve ağrılı gün sayısı anlamlı derecede azaldığından, atak profilaksisi için diyet düzenlemesi önerilebilir. Benzer bulguların migren tipi baş ağrısında da gösterilmiş olması bu iki hastalığın benzer bir patofizyolojik mekanizmaya sahip olduğunu ya da aynı hastalık spektrumunun iki ucu olduğuna dair görüşü de destekler niteliktedir.

7.ÖZET

Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) dünyada ve ülkemizde en sık görülen primer baş ağrısıdır. GTBA hastanın yaşam kalitesinde azalmaya ve iş gücünde ciddi kayba yol açması ve toplumda çok sık görülmesine rağmen tetikleyen faktörler ve etyopatogenezi açısından yapılan araştırmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada ELISA yöntemi ile gıdalara karşı İmmünglobulin G (IgG) duyarlılığı saptanmış gıdaların sık epizodik ve kronik GTBAlı hastalarda diyetle eklenmesi ve diyetten çıkartılması ile hastaların baş ağrısı özelliklerinde oluşabilecek değişikliklerin gözlenmesi amaçlanmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinde takipli 8'i kronik 14'ü sık epizodik GTBA tanılı 22 hasta (8'i erkek, 14'ü kadın) onamları alınarak polikliniğe geliş sırasına göre çalışmaya alınmıştır. İlk olarak hastalara günlük yeme alışkanlıkları ile uyumlu diyet verilerek 1 ay boyunca baş ağrısı günlüğü tutmaları istenmiş, baş ağrısı atak sıklığı, şiddeti ve süresini, ve aldılar ise ağrı kesicileri kaydedilmiştir (kooperasyon dönemi). Ardından hastaların serumunda ELISA yöntemi ile ikiyüzyetmişbir farklı gıdaya karşı IgG antikor düzeylerine bakılmıştır. Test sonuçlarına göre hastalar öncelikle duyarlı oldukları gıdaları yoğun biçimde tükettikleri provokatif diyetle (provokasyon dönemi) bir ay süre ile alınmışlar bu dönemdeki baş ağrısı özellikleri kaydedilmiştir. Ardından bir aylık dönemde serbest bırakılan hastalar bu kez duyarlı oldukları gıdalar diyetlerinde çıkartılarak bir ay boyunca izlenmiş ve baş ağrısı özellikleri kaydedilmiştir(eliminasyon dönemi). Hastaların kooperasyon, eliminasyon ve provokasyon dönemleri baş ağrısı özellikleri karşılaştırılmıştır.

Hastaların eliminasyon döneminde hem kooperasyon hem de provokasyon döneminde göre baş ağrısı atak sayısı, ağrılı gün sayıları ve ağrı sürelerinde anlamlı derecede azalma saptanmıştır. Provokasyon döneminde ise ağrı süre ve sıklığında, ağrılı gün sayısında ve baş ağrılı gün sayısında eliminasyon ve kooperasyon dönemine göre anlamlı derecede artma gözlenmiştir. Ağrı şiddetinde üç dönem arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

GTBA toplumda en sık görülen başağrısı olması, tanı sonrası uzun süreli tedavi gerekliliği ve hastaların sıklıkla hekime başvurmadan reçetesiz temin edilebilen ağrı kesiciler ile kendilerini tedavi etmeye çalışmaları nedeni ile ülke ekonomisine maliyetinin tespit edilenden çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda GTBA hastalarının iş günü kaybının migrenli hastalara göre daha az olmasına rağmen iş verimi kaybının daha belirgin olduğu ve toplam ekonomik kayba bakıldığında GTBA'nın ekonomiye daha büyük bir hasar verdiği gösterilmiştir. Bu nedenle hastaların duyarlı oldukları gıdaların tespit edilerek diyetlerinden çıkartılması baş ağrısından hastaları koruyabilir ve tedavi maliyetini azaltarak ekonomiye olumlu yönde katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda gıda alerjisi ile GTBA arasındaki ilişkiyi destekler güçlü veriler bulunmuştur. GTBAlı hastalarda duyarlı gıdaların saptanıp diyetten çıkartılması ile baş ağrısı sıklık ve süresi azaltılarak ve bu önlem ile hastaların hayat kalitesi arttırılabileceğine işaret etmektedir. Bu sonuçlar hem GTBA'nın patofizyolojik mekanizmaları anlamamıza hem de tedavide yeni bir bakış açıları kazanmamıza yardımcı olabilir

8.SUMMARY

Tension-type headache (TTH) is the most common headache type in the world and in our country. Despite TTH leading to a decrease in life quality, increase in lost days of work and its commonness; the studies on tension type headache's triggering factors and etiopathogenesis are very limited. In this study the aim was to observe the change in headache features in patients with frequent episodic and chronic tension type headache, when the food which the patient has Immunoglobulin G (IgG) food sensitivity to, determined by ELISA method, is eliminated from and added to the diet.

22 patients (8 male, 14 female); 8 patients with chronic TTB and 14 with frequent episodic TTB diagnose visiting neurology service in Ankara University Faculty of Medicine were included in the study after obtaining consents. To begin with patients were given a 1-month diet compatible to their daily eating habits, and they were asked to keep track of their headache frequency, severity and duration, painkiller usage if taken, with a headache journal for a month (cooperation period). After this IgG food antibodies for two hundred seventy-one different were tested with ELISA method in each patient's serum. The patients were given a provocative diet in which they frequently consumed the food they were sensitive to regarding their test results for a month (provocation period) and were asked to record their headache features. After giving patients a month to consume whichever diet they prefer, they were given a diet eliminating the foods they were sensitive to for a month and asked to record their headache features once again (elimination period). The headache features of these three periods were compared.

A significant decline was found in headache frequency, the count of days with headache and headache duration when elimination period was compared with both cooperation and provocation period. During the provocation period a significant increase in headache duration and frequency, the count of days with headache was seen compared with elimination and cooperation period. No significant change in the severity of the headache was found between three periods.

In our study we came across strong data supporting the relationship between food allergy and TTB. Headache frequency and duration can be decreased by eliminating the foods patient is sensitive to, and this can indicate an increase in patient's life quality when applied in treatment. These results may help us understand the pathophysiological mechanisms underlying TTB and gain a new perspective in treatment.

9.KAYNAKLAR

- 1.Peres MF, Gonçalves AL, Krymchantowski A.Migraine, tension-type headache, and transformed migraine. Curr Pain Headache Rep. 2007 Dec;11(6):449-53.
- 2.Baykan B, Ertas M, Karli N, Akat-Aktas S, Uzunkaya O, Zarifoglu M, Siva A, Saip S; MIRA-Neurology Study Group.The burden of headache in neurology outpatient clinics in Turkey. Pain Pract. 2007 Dec;7(4):313-23. Epub 2007 Nov 6.
- 3.Wöber C, Holzhammer J, Zeitlhofer J, Wessely P, Wöber-Bingöl C.Trigger factors of migraine and tension-type headache: experience and knowledge of the patients. J Headache Pain. 2006 Sep;7(4):188-95. Epub 2006 Aug 11.
- 4.Ashina S, Lyngberg A, Jensen R.Headache characteristics and chronification of migraine and tension-type headache: A population-based study. Cephalalgia. 2010 Aug;30(8):943-52. Epub 2010 Mar 17.
- 5.Alpay K, Ertas M, Orhan EK, Ustay DK, Lieners C, Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. Cephalalgia. 2010 Jul;30(7):829-37.
6. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. J Clin Epidemiol. 1991;44(11):1147-57.
- 7.Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı alışma Grubu Baş Ağrısı Tanı ve Tedavi Rehberi 2011 Güncellenmiş şekli. <http://www.noroloji.org.tr/page.aspx?menu=483>
- 8.Ad Hoc Committee on Classification of headache of NINDB. JAMA 1962; 179:127-128.
9. Society 5. Headache Classification Committee of the International Headache,Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. Cephalalgia, 1988. 8: p. 13-39..
10. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society.

The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 (Suppl 1):16-151.

11.Smetana GW. The diagnostic value of historical features in primary headache syndromes: a comprehensive review.Arch Intern Med. 2000 Oct 9;160(18):2729-37. Review.

12. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, Onal AE, Siva A. 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.

13. Crystal SC, Robbins MS. Epidemiology of tension-type headache. Curr Pain Headache Rep. 2010 Dec;14(6):449-54.

14. Loder E, Rizzoli P. Tension-type headache.BMJ. 2008 Jan 12;336(7635):88-92.

15. Fumal A, Schoenen J.Tension-type headache: current research and clinical management.Lancet Neurology.2008 Jan;7(1):70-83

16.Ulrich V, Russell MB, Jensen R, Olesen J. A comparison of tension-type headache in migraineurs and in non-migraineurs: a population-based study. Pain. 1996 Oct;67(2-3):501-6.

17. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. Lancet Neurol. 2008 Apr;7(4):354-61. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70062-0.

18.Jensen R. Mechanisms of tension-type headache. Cephalalgia,2001,21,786-789.

19_Rasmussen BK.Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. Pain. 1993 Apr;53(1):65-72.

20.Wöber C, Çiçek Wöber-Bingöl.Triggers of migraine and tension type headache .Handbook of Clinical Neurology.Vol 97(3rd series).161-172 :2011.

21. Torelli P, Abrignani G, Castellini P, Lambru G, Manzoni GC. Human psyche and

headache: tension-type headache. *Neurol Sci*. 2008 May;29 Suppl 1:S93-5.

22. Heckman BD, Holroyd KA. Tension-type headache and psychiatric comorbidity. *Curr Pain Headache Rep*. 2006 Dec;10(6):439-47.

23. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*. 2001 Sep;21(7):774-7. Review.

24. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193-210.

25. Andr  e C, Stovner LJ, Steiner TJ, Barr   J, Katsarava Z, Lainez JM, Lanteri-Minet M, Mick G, Rastenyte D, Ruiz de la Torre E, Tassorelli C, Vriezen P, Lampl C. The Eurolight project: the impact of primary headache disorders in Europe. Description of methods. *J Headache Pain*. 2011 Oct;12(5):541-9.

26. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA*. 1998 Feb 4;279(5):381-3.

27. Zarifo  lu M, Siva A, Hayran O, Selekler K,   diman F, Sanca Y. An epidemiologic study of headache in Turkey: a nationwide survey. *Neurology* 1998;50(4):A225.

28. Russell MB, Levi N, Saltyte-Benth J, Fenger K. Tension-type headache in adolescents and adults: a population based study of 33,764 twins. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(2):153-60.

29. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache*. 1998 Jul-Aug;38(7):497-506.

30. K  seoglu E, Na  ar M, Talaslioglu A, Cetinkaya F. Epidemiological and clinical characteristics of migraine and tension type headache in 1146 females in Kayseri, Turkey. *Cephalalgia*. 2003 Jun;23(5):381-8.

31. Russell MB. Genetics in primary headaches. *J Headache Pain*. 2007 Jun;8(3):190-5. Epub 2007 Jun 11. Review.

32. Montagna P. The primary headaches: genetics, epigenetics and a behavioural genetic model. *Headache Pain*. 2008 Apr;9(2):57-69.
33. Russel MB, Levi N, Kaprio J. Genetics of tension-type headache: a population based twin study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007 Dec;144B(8):982-6
34. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol*. 2008 Apr 7(4):354-61.
35. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. *J Epidemiol Community Health* 1992 Aug;46(4):443-46
36. Schwartz BS, Stewart WF, Lipton RB. Lost workdays and decreased work effectiveness associated with headache in the workplace. *J Occup Environ Med*. 1997 Apr;39(4):320-7.
37. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. *Neurology*. 2005 Aug 23;65(4):580-5.
38. Dodick D, Freitag F. Evidence-based understanding of medication-overuse headache: clinical implications. *Headache* 2006 Nov;46 Suppl 4:S202-11.
39. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. *Neurology*. 2005 Aug 23;65(4):580-5.
40. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M. Pathophysiology of tension type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2005 Dec;9(6):415-22.
41. Bezov D, Ashina S, Jensen R, Bendtsen L. Pain perception studies in tension-type headache. *Headache*. 2011 Feb;51(2):262-71.
42. Mørk H, Ashina M, Bendtsen L, Olesen J, Jensen R. Induction of prolonged tenderness in patients with tension-type headache by means of a new experimental model of **myofascial** pain. *Eur J Neurol*. 2003 May; 10(3):249-56.

43. Schmidt-Hansen PT, Svensson P, Bendtsen L, Graven-Nielsen T, Bach FW. Increased muscle pain sensitivity in patients with tension-type headache. *Pain*. 2007 May;129(1-2):113-21.
44. Bovim G. Cervicogenic headache, migraine, and tension-type headache. Pressure-pain threshold measurements. *Pain*. 1992 Nov;51(2):169-73.
45. Fernández-de-las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Cuadrado ML, Gerwin RD, Pareja JA. Headache. 2006 Mar;46(3):454-60. Trigger points in the suboccipital muscles and forward head posture in tension-type headache.
46. Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Frequency of headache is related to sensitization: a population study. *Pain*. 2006 Jul;123(1-2):19-27. Epub 2006 Apr 13.
47. Bendtsen L. Central and peripheral sensitization in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Dec;7(6):460-5.
48. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Sakai F, Olesen J. Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache: relation to actual headache state. *Pain* 1999 Feb;79(2-3):201-5.
49. Pielsticker A, Haag G, Zaudig M, Lautenbacher S. Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain*. 2005 Nov;118(1-2):215-23. Epub 2005 Oct 3.
50. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen, Welch MA. Pathophysiology of Tension Type Headache. *İçinde: The Headaches 3rd Edition*. Editor: Olesen J. 2004p 326-73.
51. Sandrini G, Rossi P, Milanov I, Serrao M, Cecchini AP, Nappi G. Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalalgia*. 2006 Jul;26(7):782-9.
52. Nakano T, Shimomura T, Takahashi K, Ikawa S. Platelet substance P and 5-hydroxytryptamine in migraine and tension-type headache. *Headache*. 1993 Nov-Dec;33(10):528-32.

53. Marukawa H, Shimomura T, Takahashi K. Salivary substance P, 5-hydroxytryptamine, and gamma-aminobutyric acid levels in migraine and tension-type headache. *Headache*. 1996 Feb;36(2):100-04.
54. Kowa H, Shimomura T, Takahashi K. Platelet gamma-aminobutyric acid levels in migraine and tension-type headache. *Headache*. 1992 May;32(5):229-32.
55. Ferrari MD, Odink J, Frölich M, Portielje JE, Bruyn GW. Methionine-enkephalin in migraine and tension headache. Differences between classic migraine, common migraine and tension headache, and changes during attacks. *Headache*. 1990 Feb;30(3):160-4.
56. Langemark M, Bach FW, Ekman R, Olesen J. Increased cerebrospinal fluid Met-enkephalin immunoreactivity in patients with chronic tension-type headache. *Pain*. 1995 Oct;63(1):103-7.
57. Cady RK. The convergence hypothesis. *Headache*. 2007 Apr;47 Suppl 1:S44-51.
58. Karli N, Zarifoglu M, Calisir N, Akgoz S. Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: do they share similar clinical pathophysiology? *Cephalalgia*. 2005 Jun;25(6):444-51.
59. Zopf Y, Baenkler H-W, Silbermann A, Hahn EG, Raithel M. The Differential Diagnosis of Food Intolerance. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 May;106(21):359-69.
60. Gray J, Chan W. Food Intolerance. 2003. İçinde *Food Intolerance :Fact and Fiction*. Editor Gray J. Elsevier Science Ltd p:46-56.
61. Vatn MH. Symptoms and manifestations of food intolerance. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 1997;4,51-53.
62. Genuis J. Sensitivity-related illness: The escalating pandemic of allergy, food intolerance and chemical sensitivity. *Science of total environment* 408(2010) 6047-6061.
63. Ortolani C. Food allergies and food intolerance. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2006 Vol 20. No 3: pp467-48

64. Madsen C. Prevalence of food allergy/intolerance in Europe. . Environmental Toxicology and Pharmacology 1997 (4) 163-167.
65. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. J Allergy Clin Immunol. 2005 Jan;115(1):3-12; quiz 13
66. Vickery BP, Scurlock AM, Jones S, Burks AW, Durham NC, Rock L. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2011 Mar;127(3):576-84.
67. Abbas Ak, Lichtman AH. Tip3 (geç tip) hipersensitivite. İçinde: Temel Immunoloji. İstanbul 2006 p35-46
68. Images related to immun diseases. Netterimages.com.free-Editor. J.Perkins imageno:11443
69. Durham PL, Garrett FG. Neurological mechanisms of migraine: potential of the gap junction modulator tonabersat in prevention of migraine. Cephalalgia. 2009 Nov;29(suppl2):1-6.
70. Calderon TE, Ferrero M, Marino GM, Cordoba A, Beltramo D, Muino JC. Meat-specific IgG and IgA antibodies coexist with IgE antibodies in sera from allergic patients: clinical association and modulation by exclusion diet. J Biol Regul Homeost Agents. 2010 Jul-Sep;24(3):261-71
71. Wakayama H, Hasegawa Y, Kawabe T, Saito H, Kikutani H, Shimokata K. Clin Exp Immunol. IgG-mediated anaphylaxis via Fc gamma receptor in CD40-deficient mice. 1998 Nov;114(2):154-60.
72. Arroyave Hernandez CM, Echavarria Pinto M, Hernandez Montiel HL. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults. Rev Alerg Mex, 2007 sep-oct;54(5):162-8.
73. Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G, Addolorato G, Padalino C, Candelli M, De Leo ME, Santarelli L, Giacobuzzo M, Gasbarrini A, Pola P, Gasbarrini A. Association between migraine and Celiac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study. Am J Gastroenterol. 2003 Mar;98(3):625-9.

74. Aydınlar EI, Dikmen PY, Tiftikçi A, Saruc M, Aksu M, Günsoy HG, Tozun N. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome. *Headache*. 2013 Mar;53(3): 514-25.
75. Egger J, Carter CM, Wilson J, Turner MW, Soothill JF. Is migraine food allergy? A double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. *Lancet*. 1983 Oct 15;2(8355):865-9.
76. Rees T, Watson D, Lipscombe S, Speight H, Cousins P, Hardman G, Dowson AJ. A prospective audit of food intolerance among migraine patients in primary care clinical practice. *Headache Care*. 2005 June vol2, no2. pp105-110(6).
77. Mitchell N, Hewitt CE, Jayakody, Islam M, Adamson J, Watt I, Torgerson DJ. Randomised controlled trial of food elimination diet based on IgG antibodies for the prevention of migraine like headaches. *Nutrition Journal* 2011 Aug;10:85.
78. Zuo XL, Li YQ, Li WJ, Guo YT, Lu XF, Li JM, Desmond PV. Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and dyspepsia. *Clinical and Experimental Allergy* 2007;37:823-830.
79. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut*. 2004 Oct;53(10):1459-64.
80. Ohman L, Lindmark A-C, Isaaksson S, Posserud I, Strid H, Sjövall H, Simren M. B-cell activation in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Neurogastroenterol Motil*. 2009 ;21,644-e27.
81. Wilders-Truschnig M, Mangge H, Lieners C, Gruber HJ, Mayer C, Marz W. IgG antibodies against food antigens are correlated with inflammation and intima media thickness in obese juveniles. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008 Apr;116(4):241-5.
82. Bo SH, Davidsen EM, Gulbrandsen P, Dietrichs E, Bovim G, Stovner LJ, White LR. Cerebrospinal fluid cytokine levels in migraine, tension type headache and cervicogenic headache. *Cephalalgia*. 2009 Mar;29(3):365-72.
83. Munno I, Marinaro M, Bassi A, Cassiano MA, Causarano V, Centonze V.

Immunological aspects in migraine: increase of IL-10 plasma levels during attack. . Headache. 2001 Sep;41(8):764-7.

84. İrkeç C,Batur HZ,Aksoy Ö,Doğanay H, Gerilim tipi baş ağrısı ve migren patogenezinde nöroimmünolojik yaklaşım. Türk Nöroloji Dergisi2006:vol 12 iss:2129-133.

85.Boækowski L, Ćemigieliska-Kuzia J, Sobaniec W, Elazowska-Rutkowska B, Kuak W, Sendrowski A. Anti-inflammatory plasma cytokines in children and adolescents with migraine headaches. Pharmacol Rep 2010Mar-Apr62(2):287-91.

86. Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D, Chaudhuri A, Dandona P. Increase in intranuclear nuclear factor kappaB and decrease in inhibitor kappaB in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. Am J Clin Nutr. 2004 Apr;79(4):682-90.

87. Gupta R, Pathak R, Bhatia MS, Banerjee BD. Comparison of oxidative stress among migraineurs, tension-type headache subjects, and a control group. Ann Indian Acad Neurol. 2009 Jul;12(3):167-72.

10.EKLER

EK-1 Çalışmaya uygunluk değerlendirme formu		
Hasta No: Hasta Adı: Değerlendirme Tarihi ____/____/____ Adres: Telefon:		
Çalışmaya uygunluk kriterleri	Evet	Hayır
(A) Çalışmaya alındığı gün en az 18, en fazla 50 yaşında		
(B) GTBA tedavi protokolünde son 3 aydır ilaç kullanmıyor		
(C) Sık epizodik ve kronik GTBA		
(E) Uluslararası Baş ağrısı Derneği kriterlerine göre sık epizodik veya kronik GTBA tanısı alıyor mu? Sık epizodik GTBA için •1 ve 2. sorularını hepsine mutlaka Evet, •** 3. sorudan 6.soruya kadar en az 2 Evet, *** 7. ve 8. sorulara en fazla birine Evet yanıtı verilmiş olmalıdır. Kronik GTBA için **** 1 ve 2. Soruya mutlaka evet ***** 3. sorudan 6.soruya kadar en az 2 Evet, ***** 7 ve 8. Sorunun en fazla birine evet ***** 9. soruya mutlaka hayır yanıtı verilmiş olmalıdır		
Uluslararası Baş Ağrısı Derneği Soruları		
Sık Epizodik GTBA için		
*1. Son 3 aydır ayda 15 günden az ancak bir gün veya daha fazla, en az 10 baş ağrısı atağı olmuş mu? (yılda ≥ 12, <180gün/yıl)		
*2. Baş ağrısı atakları ilaç alınmazsa 30dk-7 gün arası sürer mi?		
**3. Baş ağrıların genellikle iki taraflı mı? 4. Baş ağrıları zonklamayan, sıkıştırıcı- gerici tarzda mı? 5. Baş ağrıları hafif-orta şiddette mi? 6. Baş ağrıları yürümek, merdiven çıkmak gibi rutin fiziksel aktivite ile şiddetleniyor mu?		
***7. Baş ağrınıza bulantı, kusma eşlik eder mi? 8. Baş ağrılarına bazen ışığa veya sese aşırı rahatsızlık eşlik eder mi?		
Kronik GTBA için		
****1. En az 3 aydır ayda 15 günden fazla(>180 gün/yıl) baş ağrısı atağınız oluyor mu?		
****2. Baş ağrısı atakları ilaç alınmazsa saatlerce sürer mi veya sürekli mi?		
*****3. Baş ağrıların genellikle iki taraflı mı? 4. Baş ağrıları zonklamayan, sıkıştırıcı- gerici tarzda mı? 5. Baş ağrıları hafif-orta şiddette mi? 6. Baş ağrıları yürümek, merdiven çıkmak gibi rutin fiziksel aktivite ile şiddetleniyor mu?		
*****7. Baş ağrınıza hafif bulantı eşlik eder mi? 8. Baş ağrılarına bazen ışığa veya sese aşırı rahatsızlık eşlik eder mi?		
*****9. Baş ağrınıza orta veya ağır derecede bulantı eşlik eder mi?		

EK-2 HASTA TAKİP FORMU – 1
HASTA NUMARASI:
VİZİT NUMARASI: 1 – 2 – 3 – 4
VİZİT TARİHİ:
GENEL SORGULAMA: (SADECE 1. VİZİTTE DOLDURULACAK)
SIK EPİZODİK GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI KRİTERLERİNİ DOLDURUYOR MU?
Evet HAYIR
ÇALIŞMA KRİTERLERİNİ DOLDURUYOR MU?
Evet HAYIR
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ONAYI ALINDI MI?
Evet HAYIR
BAS AĞRISI GÜNLÜĞÜ VERİLDİ Mİ?
Evet HAYIR
GENEL DEĞERLENDİRME:
Vital bulgular: BOY:-----cm, KİLO:kg, TA:.....mmHg, Nabız:
MEDİKAL ÖYKÜ:
GTBA TETİKLEYİCİLERİ: BİLİNER HASTALIKLAR:
GEÇİRİLMİŞ OPERASYONLAR:
DİĞER HASTALIKLARI İÇİN KULLANDIĞI İLAÇLAR:

EK-3 HASTA TAKİP FORMU – 2
HASTA NUMARASI:
VİZİT NUMARASI: 1 – 2 – 3 – 4
VİZİT TARİHİ:
ATAK SAYISI:
ATAK SÜRESİ:
ATAK ŞİDDETİ:
BAŞ AĞRISI ÖZELLİKLERİNDE DEĞİŞİKLİK VAR MI?
BAŞ AĞRISI GÜNLÜĞÜNÜ DOLDURMUŞ MU?
ATAKTA KULLANDIĞI İLAÇ:
İLAÇ ALDI İSE KAÇ TANE:
YAN ETKİ
GENEL DEĞERLENDİRME: Vital bulgular: BOY:-----cm, KİLO:kg, TA:.....mmHg, Nabız:

EK 4
BAŞ AĞRISI GÜNLÜĞÜ

Gün	Diyet A-B	Ağrı var/yok	Başlama saati	Bitiş saati	Şiddet (0-10)*	Ağrının yeri	Bulantı/ kusma	Zonk- layıcı	Sıkış- tırıcı	Isıktan rahatsız olma	Sesten rahatsız olma	Hareket ile artış	Tetikleyi- ci
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													

*şiddet derecelendirmesi VAS skolasına göre yapılacaktır (ağrı yok 0 puan, en şiddetli ağrı 10 puan)

EK 5
VAS skalası

Ağrı şiddeti



EK 6 AĞRI KESİCİ GÜNLÜĞÜ			
Baş ağrınız için ilaç aldınız mı?			
İlacın adı	Doz (mg)	Doz sayısı	Doz tarihi
			___/___/201__
			___/___/201__
			___/___/201__
			___/___/201__
			___/___/201__
			___/___/201__
			___/___/201__
			___/___/201__
			___/___/201__
			___/___/201__
			___/___/201__
			___/___/201__
			___/___/201__
			___/___/201__
			___/___/201__
			___/___/201__

EK 7
GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

GIDALARIN GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISININ KLİNİK KARAKTERİSTİKLERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ÇALIŞMASI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın Dr Fatma Nazlı Durmaz tarafından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D. 'da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken şahsî bilgilerimin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen gösterileceğini biliyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan ayrılabilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir ödeme yapmayacağım. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, hangi araştırmacıya, hangi telefon ve adresten ulaşabileceğimi biliyorum.

Bu çalışmaya katılmak zorunda değilim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmadım. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırmada “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Ben, bu çalışma bana açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorulara tatmin edici yanıtlar aldım. Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Hasta Adı Soyadı:

İmza

Tarih

Dr. Adı Soyadı:

İmza

Tarih

Tanıklık Eden Kurum Yetkilisi Adı Soyadı: Tarih
İmza