



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA
OSAS İLİŞKİLİ BAŞ AĞRISI VE DİĞER
PRİMER BAŞ AĞRILARI: KLİNİK
ÖZELLİKLER, RİSK FAKTÖRLERİ, SIKLIĞI
VE OKSİDATİF VE İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Hande USTALAR

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Sibel GAZİOĞLU

TRABZON-2025



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA
OSAS İLİŞKİLİ BAŞ AĞRISI VE DİĞER
PRİMER BAŞ AĞRILARI: KLİNİK
ÖZELLİKLER, RİSK FAKTÖRLERİ, SIKLIĞI
VE OKSİDATİF VE İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Hande USTALAR
ORCID: 0000-0002-2948-6791

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Sibel GAZİOĞLU
ORCID: 0000-0002-1834-638X

TRABZON-2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etyopatogenez	2
2.1.3. Semptom ve Bulgular	3
2.1.4. Tanı	4
2.1.5. Tedavi	5
2.2. Primer Baş Ağrıları	7
2.2.1. Migren	8
2.2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	8
2.2.1.2. Etyopatogenez	9
2.2.1.3. Semptom ve Bulgular, Sınıflandırma ve Tanı Kriterleri	10
2.2.1.4. Tedavi	12
2.2.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı	14
2.2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	14
2.2.2.2. Etyopatogenez	14
2.2.2.3. Tanı	15
2.2.2.4. Tedavi	16
2.2.3. Trigeminal Otonomik Baş Ağrıları	16
2.2.4. Diğer Primer Baş Ağrıları	17
2.3. Uyku ve Baş Ağrısı Arasındaki İlişki	19
2.4. Uyku Apnesi İlişkili Baş Ağrısı	22
2.4.1. Tanım ve Tanı Kriterleri	22
2.4.2. Epidemiyoloji	23

2.4.3. Semptom ve bulgular	23
2.4.4. Etyopatogenez	23
2.4.5. Tedavi	24
2.5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Baş Ağrısı ile Oksidatif ve İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişki	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Çalışmanın Yapısı	28
3.2. Örneklem	28
3.3. Çalışmaya Kabul Edilme Ve Dışlama Ölçütleri	28
3.4. Etik Kurul	29
3.5. Veri Toplama Yöntemleri	29
3.6. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR	31
4.1. Baş Ağrısı Olan ve Olmayan OSAS Hastalarının Karşılaştırılması	32
4.2. Sabah Baş Ağrısı Olan ve Olmayan OSAS Hastalarının Karşılaştırılması.....	35
4.3. Baş Ağrısı Olan OSAS Hastalarının Sabah Baş Ağrısı Olup Olmamasına Göre Karşılaştırılması	40
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	48
6. KAYNAKÇA	53

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. ICHD-3 sınıflamasına göre diğer primer baş ağrıları.....	17
Tablo 2. Sabah baş ağrısında etyolojik nedenler	21
Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen OSAS tanılı olguların baş ağrısı durumlarına göre frekans dağılımları	31
Tablo 4. OSAS hastalarında baş ağrısı olup olmamasına göre olguların demografik ve klinik özellikleri	32
Tablo 5. OSAS hastalarında baş ağrısı olup olmamasına göre olguların diğer klinik özellikleri	33
Tablo 6. OSAS hastalarında baş ağrısı olup olmamasına göre olguların biyokimyasal ölçümleri	34
Tablo 7. OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olup olmamasına göre olguların demografik ve klinik özellikleri	35
Tablo 8. OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olup olmamasına göre olguların diğer klinik özellikleri	37
Tablo 9. OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olup olmamasına göre olguların biyokimyasal ölçümleri	38
Tablo 10. OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olan ve sabah baş ağrısı olmayan olguları ayırt etmede NLR, MLR, NMR ve SII ölçümlere ait ROC analizi sonuçları.....	39
Tablo 11. Baş ağrılı OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olup olmamasına göre ağrı özellikleri	41
Tablo 12. Baş ağrılı OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olup olmamasına göre ağrı özellikleri ve diğer klinik bulgular	42
Tablo 13. Baş ağrılı OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olup olmamasına göre olguların demografik ve klinik özellikleri	43
Tablo 14. Baş ağrılı OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olup olmamasına göre olguların diğer klinik özellikleri	45
Tablo 15. Baş ağrılı OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olup olmamasına göre olguların biyokimyasal ölçümleri	46
Tablo 16. Baş ağrılı OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olan ve sabah baş ağrısı olmayan olguları ayırt etmede NLR, MLR, NMR ve SII ölçümlere ait ROC analizi sonuçları	47

KISALTMALAR DİZİNİ

AADSM : Amerikan Diş Hekimliği Uyku Tıbbı Akademisi
AASM : Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi
ACE-İ : Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADMA: Asimetrik dimetilarginin
AHI: Apne hipopne indeksi
AI: Apne indeksi
AOPP: İleri oksidasyon protein ürünlerinin
ARAS:Asendan retiküle edici sistem
ARB:Anjiyotensin reseptör blokörü
BDNF:Beyin derive nörotrafik faktör
BiPAP: Bilevel pozitif havayolu basıncı
BKI: Beden kitle indeksi
BT: Bilgisayarlı tomografi
cmH2O: santimetre su
CGRP:Kalsitonin gen ilişkili peptit
CPAP:Devamlı pozitif havayolu basıncı
CRP: C reaktif protein
DM: Diyabetes mellitus
DNA: Deoksiriboz nükleik asit
EEG: Elektroensefalografi
EKG: Elektrokardiyografi
EOG: Elektrokülografi
FRAP:Ferric reducing antioxidant power
GABA: Gama aminobütirik asit
GTBA: Gerilim tipi baş ağrısı
HBS:Huzursuz bacak sendromu
HNS:Hipoglossal sinir stimülasyonu
HT: Hipertansiyon
ICHD-2: Uluslararası baş ağrısı derneği sınıflaması 2
ICHD-3: Uluslararası baş ağrısı derneği sınıflaması 3
ICSD-3: Uluslararası uyku bozukluğu sınıflaması 3
IL-1b: İnterlökin 1b
IL-6: İnterlökin 6
IL-8: İnterlökin 8
IL-10:İnterlökin 10
MAD:Mandibular ilerletme cihazı
MAO:Monoamin oksidaz
MDA:Malondialdehit
MELAS:Mitokondrial ensefalomiyopati, laktik asidoz ve stroke benzeri epizod
MLR: Monosit lenfosit oranı
MI:Miyokard infarktüsü
NK-kB:Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
MR: Manyetik rezonans
NLR: Nötrofil lenfosit oranı
NREM: nonREM
NRS: Sayısal derecelendirme ölçeği
NO: Nitrik oksit

NSAİD: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
OCST: Out of center sleep
OSAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
OSI: Oksidatif stres indeksi
PACAP: Pitüiter adenilat siklaz aktive edici polipeptit
PAP: Pozitif havayolu basıncı
PLR: Platelet lenfosit oranı
PPI: Proton pompa inhibitörü
PSG: Polisomnografi
RDI: Solunum bozukluğu indeksi
REM: Hızlı göz hareketleri
RERA: Respiratory effort-related arousal
SII: Sistemik inflamatuvar indeks
SNRI: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü
SOD: Süperoksit dismutaz
SSRI: Seçici serotonin geri alım inhibitörü
SUNA: Kranial otonomik semptomlarının eşlik ettiği unilateral nevraljiform kısa süreli ağrı
SUNCT: Konjunktival kızarıklık ve göz yaşarmasının eşlik ettiği unilateral nevraljiform kısa süreli ağrı
SVO: Serebrovasküler olay
TAS: Total antioksidan status
TCA: Trisiklik antidepresan
TENS: Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu
TNF alfa: Tümör nekrozis faktör alfa
TOS: Total oksidan status
USG: Ultrasonografi
ÜSY: Üst solunum yolu
VAS: Vizüel analog ölçeği
5HT1B/1D: 5 hidroksitriptamin 1B/1D
8-OHdG: 8-hidroksi-2-deoksagüanosin

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu gündüz aşırı uykululuk, konsantrasyonda azalma gibi semptomların yanında baş ağrısına yol açabilecek bir hastalıktır. Uluslararası baş ağrısı derneği sınıflamasına göre sekonder baş ağrıları içinde sınıflandırılan uyku apnesi ilişkili baş ağrısı ve OSAS'a eşlik eden primer baş ağrıların altında yatan mekanizmanın uyku fragmentasyonu gibi nedenler sonucu uyku kalitesinde bozulma ve hipoksi, hiperkarbi olabileceği üzerinde durulsa da patofizyolojisi net olarak aydınlatılmamıştır. Bu çalışmanın amacı OSAS hastalarında primer baş ağrıları, uyku apnesi ilişkili baş ağrısı sıklığı ve klinik özellikleri ile PSG parametreleri ve oksidatif süreçlere sekonder inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Haziran 2024 - Haziran 2025 tarihleri arasında Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğinde değerlendirilen, polisomnografi (PSG) ile OSAS tanısı almış, 18 yaş üstü 154 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. OSAS dışı uyku bozukluğu ve uyku apnesi ilişkili baş ağrısı dışında diğer sekonder baş ağrısı olan hastalar dışlanmıştır. Hastaların baş ağrısı özellikleri, PSG bulguları, serum inflamatuvar ve oksidatif belirteçleri, Epworth skoru, Beck depresyon ve anksiyete ölçekleri ve laboratuvar verileri değerlendirilmiştir.

Hastaların %67,5'i (n=104) erkek, %32,5'i (n=50) kadın olup, yaş ortalaması 50,3 ($\pm 12,8$ SD)'tü. Tüm hastaların %43,5'inde (n=67) baş ağrısı, %34,4'ünde (n=53) sabah baş ağrısı, %24'ünde uyku apnesi ilişkili baş ağrısı mevcuttu. Baş ağrısı olan 67 hastanın 37'si (%55,2) uyku apnesi ilişkili baş ağrısı, 22'si (%32,8) gerilim tipi baş ağrısı, 10'u (%14,9) migren tanı kriterlerini karşılıyordu. Tüm baş ağrısı gruplarında kadın hasta oranı daha yüksekti ($p<0,05$). Baş ağrısı ve sabah baş ağrısı grubunda Epworth skoru ($p=0,002$), medyan Beck depresyon ve anksiyete skorları ($p<0,001$) ve LDL ($p=0,004$) anlamlı düzeyde daha yüksek idi. Baş ağrısı sabah olan OSAS hastalarında ise BKİ ($p=0,004$), Epworth skoru ($p=0,022$), oksijen satürasyonunun %90'ın altında kaldığı süre ($p=0,028$) anlamlı oranda daha yüksek, minimum oksijen satürasyonu ($p=0,044$) anlamlı oranda daha düşük bulundu. Baş ağrısı sabah olan OSAS hastalarında medyan Beck depresyon ve anksiyete skorları, LDL açısından fark saptanmadı. Hiçbir grupta AHI indeksi açısından fark saptanmadı.

Sonuç olarak; OSAS hastalarında sabah baş ağrısı sıklığı yaklaşık %34 olup, ağrılar literatüre benzer şekilde çoğunlukla hafif-orta şiddette, bilateral, nonpulsatil karakterde idi. Yüksek Epworth uykululuk skoru, düşük minimum oksijen satürasyonu ve uzun süreli oksijen desatürasyonunun sabah baş ağrısı bulunan hastalarda daha yüksek saptanmış

olması OSAS ilişkili sabah baş ağrısının öncelikli olarak hipokseminin derinliği ve süresinden etkilendiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: uyku apnesi, baş ağrısı, sabah baş ağrısı, hipoksi

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea syndrome is a condition that causes not only excessive daytime sleepiness, decreased concentration, but also headaches. Although the sleep disturbance because of sleep fragmentation, hypoxia, hypercapnia are considered to be the underlying mechanism of sleep apnea headache classified as a secondary headache according to the ICHD and primary headaches concomitant with OSAS, its pathophysiology has not been clearly elucidated. The aim of this study is to find out the frequency and clinical characteristics of primary headaches and sleep apnea headache and to investigate the relationship between PSG findings, and oxidative and inflammatory markers that develop secondarily oxidative processes.

Between June 2024 and June 2025, 154 patients over the age of 18 who were diagnosed with OSAS using polysomnography (PSG) and evaluated at the neurology outpatient clinic of Karadeniz Teknik University, Faculty of Medicine were included in the study. The patients who have sleep disorders other than OSAS, and secondary headaches not related to sleep apnea headaches have been excluded. The characteristics of headache, PSG findings, CBC, serum oxidative and inflammatory markers, Epworth sleepiness scale, Beck's depression inventory, and Beck's anxiety inventory have been evaluated.

Of the 154 patients, 67.5% (n=104) were male, 32.5% (n=50) were female, and the mean age was 50.3 years (± 12.8 SD). Headache was reported in 43.5% of all patients (n=67), morning headache in 34.4% (n=53), and sleep apnea headache in 24%. Of the 67 patients with headaches, 37 (55.2%) had sleep apnea-related headaches, 22 (32.8%) had tension-type headaches, and 10 (14.9%) met the diagnostic criteria for migraine. The rate of female patients was higher in all headache groups ($p < 0.05$). Epworth sleepiness scale ($p = 0.002$), median Beck's depression and anxiety scores ($p < 0.001$), and LDL ($p = 0.004$) were significantly higher in headache and morning headache groups. BMI ($p = 0.004$), Epworth sleepiness scale ($p = 0.022$), the period during oxygen saturation remains below 90% were significantly higher, and minimum oxygen saturation was significantly lower in patients whose headache were morning headache. In this group there is no difference was found in terms of median Beck's depression and anxiety scores, and LDL. There is no significant difference was found with regard to AHI in any groups.

To sum up; the morning headache frequency is 34% in patients with OSAS, and the headaches are bilateral, nonpulsatile, have mostly mild or moderate intensity in accordance with literature. The higher Epworth sleepiness score, lower minimum oxygen saturation,

and longer duration of oxygen desaturation detected in patients with morning headaches suggest that OSAS-related morning headaches are primarily affected by the depth and duration of hypoxemia.

Keyword: sleep apnea, headache, morning headache, hypoxia.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu orta-ileri yaşta sık rastlanan, uyku sırasında üst solunum yolunun tekrarlayıcı olarak tam ya da parsiyel tıkanması sonucu kanda oksijen düzeyinin azalması, apne nedenli hava açlığı ile uyanma ile karakterize bir hastalıktır. Hastalar konsantrasyon güçlüğü, gündüz aşırı uykululuk, algılamada azalma gibi bulgular yanında sabahları görülen baş ağrısı gelişme riski altındadır. Tüm bu semptomlar kişilerin yaşam kalitesini bozmaktadır. Sabah baş ağrısı ve OSAS ile ilişkisi açısından birçok araştırma yapılmış, patofizyolojisi net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Uyku fragmantasyonu, hipoksi, hiperkarbi gibi uyku kalitesinin bozulmasının baş ağrılarına neden olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. CPAP tedavisi sonrası şikayetlerin gerilediğini gösteren çalışmalar hipoksiye sekonder baş ağrısı gelişebileceği hipotezini desteklemektedir. Uyku ilişkili baş ağrısı, ICHD-3 sınıflamasında homeostasis bozukluğuna sekonder hipoksi ve/veya hiperkapniye bağlı baş ağrıları başlığı altındadır. Uykudan uyandıktan sonra meydana gelmesi, OSAS ile zamansal ilişki veya hastalık şiddeti ile korelasyon göstermesi şartı aranır.

Literatürde OSAS'ın neden olduğu hipoksinin sabah baş ağrısı ile ilişkisini hastalık şiddet ve oksijenlenme kalitesi göstergeleri (AHI, minimum SpO₂ ve %90 altı satürasyon süresi) üzerinden değerlendiren birçok çalışmaya karşın hipoksinin neden olduğu oksidatif hasarın sabah baş ağrısı ile ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada OSAS hastalarında primer baş ağrıları ve uyku apnesi ilişkili baş ağrısı sıklığı ve klinik özellikleri ile PSG bulguları ile bağlantısı araştırmanın yanında serumda oksidatif ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi açısından da değerlendirmeyi hedefledik. Çalışmamızda hastaların demografik özellikleri, baş ağrıları, PGS bulguları ve CRP, ESR, LDL, albumin, NLR, MLR, NMR, SII gibi serum belirteçleri prospektif olarak değerlendirilecektir. Çalışmanın hipotezi, OSAS'lı hastalardan hastalık şiddeti ile korele olarak uyku apnesi ilişkili sabah baş ağrıları ile primer baş ağrısı sıklığının daha fazla, baş ağrısı olan grupta AHI indeksi, arousal indeksi, oksijen desatürasyonunu gösteren PSG parametreleri ve oksidatif süreçlere sekonder serum inflamatuvar belirteçlerinin daha yüksek olduğu şeklindedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasının üçüncü basımına göre (ICSD-3) uykuda solunum bozuklukları; obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), santral uyku apne sendromu ve uyku ilişkili hipovekilasyon sendromları, uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu ve izole semptom ve varyantlar (horlama, katatreni) olmak üzere beş ana kategoriye ayrılmakta olup bunlar arasında en sık karşılaşılan hastalık OSAS'tır [1,2,81]. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), uyku sırasında üst solunum yolunun tekrarlayıcı olarak parsiyel veya tam olarak kollabe olması sonucu kanda oksijen düzeyinin azalması, apne nedenli hava açlığı ile uyanma, uyku kalitesinin bozulması, buna bağlı olarak gündüz uykululuk ile karakterize bir hastalıktır. OSAS'lı hastalarda horlama ve tanıklı apneler olabilir. Gündüz uykululuğa neden olup yaşam kalitesini, odaklanmayı, bilişsel işlevleri bozmanın yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar, inme, diyabet, hipertansiyon gibi hastalıklara da zemin hazırlamaktadır [7,9]. Dünya genelinde yaklaşık 1 milyar kişi OSAS'a sahiptir. Erkek dominansı mevcuttur. 50 yaş ve üzerinde daha sık görülmektedir [2,11].

2.1.2. Etyopatogenez

Bu hastalığa zemin oluşturan nedenler arasında; anatomik olan ve olmayan faktörler yer almaktadır. Mikrognati, retrognati, mandibular hipoplazi, adenoid ve tonsiller hipertrofi, hyoid kemiğin inferiora displaze olması, büyük dil, uzun yüz gibi kranbiofasial ve üst solunum yolu anomalileri anatomik nedenler olarak sayılabilir [8]. Obezite, santral yağlanma, boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda 40 cm üzerinde olması, Mallampati skorunun 3-4 olması, gebelik, ileri yaş, erkek cinsiyet, supin pozisyonda uyuma, alkol, sigara, sedatif veya hipnotik kullanımı anatomik olmayan faktörlerdendir. Genetik geçişli bir hastalık olmamakla birlikte OSAS'a zemin hazırlayan Down gibi bazı sendromlar, çene yapısı gibi durumlar genetik geçiş gösterebilir. Ayrıca gözlemsel çalışmalara göre OSAS ile Down Sendromu, Prader-Willi Sendromu, diyabet, metabolik sendrom, akromegali, hipotiroidi gibi endokrinolojik bozukluklar, inme, spinal kord yaralanmaları, myastenia gravis gibi nörolojik hastalıklar, pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyon gibi hastalıklarla ilişki mevcuttur [2,10,12].

OSAS oluşum mekanizması tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. İntarluminal basıncın üst solunum yolu (ÜSY) dilatatör kas güçlerini aşması durumunda ÜSY obstrüksiyonu olduğu düşünölmekteydi. Fiberoptik cihazlarla yapılan görüntöleme yöntemleri ile obstrüksiyonun insprium öncesinde meydana geldiği gösterilmiş, mekanizmada inspirium ve ekspiriumun ikisinde de olduğu düşünölmüş olup subatmosferik intraluminal basınç mekanizmasından daha geniş bir yaklaşıma ihtiyaç olmuştur. Ana patolojinin farenkste lümenin küçük olması ya da ekstraluminal basınca bağlı kapanması olduğu düşünölmektedir. Uyku sırasında ventilatuar motor çıktı azalması ÜSY dilatatör kas aktivitesinde azalmaya, dolayısıyla farenks tonüsünde azalmaya neden olmaktadır. İntarluminal negatif basınç ve ekstraluminal pozitif basınç sonucu oluşan transmural basınç farenkste daralmaya neden olmaktadır. Daralma sonucu farenks doku kompliyansı ve hava akımında artış olmaktadır. Daha da azalan intraluminal basınç sonucu farengeal daralma daha da artıp tam kapanma meydana gelmektedir. Arousal ile tam kapanma düzelir. Hiperventilasyon sonucu gelişen hipokapni ventilatuar motor çıktıyı azaltır ve obstrüksiyon tekrar başlar [13,14].

2.1.3. Semptom ve Bulgular

Semptom olarak hastalar daha çok gün boyu uykusuzluk ve yorgunluktan yakınsa da güröltölü horlama, apne, nefes ağılığı ile uyanma, sık idrara çıkma, ağız kuruluğu, gastroözefageal reflü, insomnia, özellikle sabahları olan ve kadınlarda sık görölen baş ağrısı, seksüel disfonkiyon, konsantrasyon ve öğrenme güçlüğü, uykululuğa bağlı kazalar görölebilir. Bazı OSAS hastaları ise asemptomatiktir [2,15].

Uykululuđu niceliksel olarak değerlendirmek için Epworth Uykululuk Ölçeđi, yorgunluğu değerlendirmek için Yorgunluk şiddet Ölçeđi kullanılabilir. Epworth Uykululuk Ölçeđi; kişinin son dönemlerde belli durumlarda uyuklama olasılığı üzerine 8 sorudan oluşan, her soruya 0,1,2,3 puan vermek üzere 0-24 arası puanlandırılan bir ölçektir. Dokuz ve üzeri puan gündüz aşırı uykululuğu gösterir. Yorgunluk şiddet Ölçeđi 1-7 puan üzerinden hafiften şiddetliye derecelendirilen 9 sorudan oluşmaktadır; skorun artması yorgunluđuň şiddetinin yüksek olduğunu göstermektedir [15-17].

2.1.4. Tanı

Tanı için tüm gece polisomnografi (PSG) altın standarttır [2]. Kişinin tipik uyku periyodları gece boyunca monitörize edilir. PSG’de özellikle uykunun evreleri ve arousalların değerlendirilmesi için EEG, göz hareketlerinin değerlendirilmesi için elektrookulogram(EOG), submental ve ekstremita hareketlerinin değerlendirilmesi için EMG, EKG, oksijen satürasyonunu ölçen sensörler, oronazal hava akımını ölçen sensörler, varsa apnenin tipinin belirlenmesinde yardımcı olan torakoabdominal kemer, horlama için trakeal mikrofon, termistör kullanılır. Kayıtlama boyunca uyku evreleri, respiratuar efor, oksijen ve karbondioksit satürasyonları, hava akımı, horlama, aritmi varlığı ile vücut pozisyonu, ekstremita hareketleri kaydedilir. Total kayıt süresi, total uyku süresi, uyku verimi, uyku evrelerinin yüzdesi, dakika cinsinden uyku latansı, saat cinsinden arousal miktarı, apne tipleri ve miktarı, hipopne, RERA (respiratory effort-related arousals), Cheyne-Stokes solunumunun varlığı, AI (apne indeksi), AHI (apne-hipopne indeksi), RDI (solunum bozukluğu indeksi) gibi indeksler, horlama, vücut pozisyonu, oksijen satürasyonu, ekstremita hareketleri, EEG anormallikleri hesaplanır ve değerlendirilir. OSAS tanısı asıl olarak apne varlığı zemininde konulur. AHI indeksi 5 ve üzerinde ise hastaya OSAS tanısı konulur. AHI 5-15 arasında ise hafif OSAS, 15-30 arasında ise orta şiddette OSAS, 30 ve üzerinde ise şiddetli OSAS tanısı konulur [18,19].

PSG çekimi sırasında oronazal termal ya da başka sensörler ile ölçülen bazal hava akımında %90 ve üzerinde düşmenin en az 10 saniye sürdüğü solunum olayı apne olarak tanımlanmakta olup akımın olmadığı dönemde inspiratuar eforun varlığına göre santral, obstrüktif, mikst tip olmak üzere üç grupta toplanmaktadır. Apne sırasında inspiratuar efor yoksa santral apne, varsa obstrüktif apne, apne başlangıcında eforun olmadığı ancak sonrasında solunum çabası varsa mikst tip apne olarak tanımlanmaktadır. Hipopne tanımı için en az 10 saniye süre ile ölçülen bazal hava akımında %30 ve üzeri düşüş olması, %4 ve daha fazla oksijen desaturasyonu olması ve *arousal* ile sonuçlanması ya da %50 ve üzeri düşüş ile %3 ve daha fazla oksijen desaturasyonu olması ve *arousal* ile sonuçlanması gerekmektedir [3,18].

Amerika Uyku Tıbbı Akademisi (AASM), iki saat ve üzeri kayıt sırasında orta veya ileri derece uyku apnesi ile uyumlu AHI indeksi ($AHI > 15$) elde edilirse ve PAP titrasyonu için üç saat ve üzerinde zaman varsa tek gecede tanı ve PAP titrasyonu için bölünmüş uyku testini alternatif olarak kullanılabileceğini belirtmiştir [3].

Tanı koyarken PSG kullanmak şart değildir. AASM son sınıflamasına göre EEG içermeyen OCST (out of center sleep) cihazları da tanı da kullanılabilir [4].

ICSD-3 sınıflamasına göre OSAS tanı kriterleri aşağıdaki gibidir [1,4,5]:

A+B kriteri veya C kriteri bulunmalıdır.

A. Aşağıdakilerden en az biri olmalıdır.

- a. Gündüz uykululuk, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomnia
- b. Uykudan nefes durması veya kesilmesi ile uyanma
- c. Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
- d. Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diyabet, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması

B. PSG veya OCST kayıtlaması ile saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne ya da RERA (respiratory effort-related arousals) saptanmalıdır.

C. Semptomlara bakılmaksızın PSG veya OCST kayıtlaması ile 15 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne ya da RERA (respiratory effort-related arousals) saptanması yeterlidir.

2.1.5. Tedavi

Tedavide yaşam tarzı değişiklikleri ile altta yatan tıbbi durumun düzeltilmesi, CPAP, BiPAP, oral cihazlar ve bazı cerrahi uygulamalar mevcuttur [2]. Yaşam tarzı değişikliği olarak kilo vermek, uyku hijyenine dikkat etmek, sırt üstü yatmaktan kaçınmak, alkol, benzodiazepin, bazı antidepresanlar ve sedatif maddelerin kötüye kullanımından kaçınılması önerilebilir. Astım, kalp yetmezliği gibi pulmoner ve kardiyak hastalıklarla, alerjik rinit vb nedenlerin etkin tedavisi önerilebilir [20,21].

Bir kohort çalışmasında uzun süreli CPAP kullanımının OSAS'a bağlı tüm mortalite nedenlerini azalttığı gösterilmiştir [6].

Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) AHI indeksi 15 üzerinde olan orta ve şiddetli OSAS'lı hastalarda endikedir. Hafif OSAS öyküsü olan hastalarda HT, DM vb komorbid durumlar olması halinde hastalar CPAP kullanabilir. Ancak hafif OSAS tedavisinde ön planda hayat tarzı değişiklikleri, oral cihazlar, pozisyon değişikliği önerilmektedir. CPAP'ta amaç basıncı sabit tutmaktır. Ekspiriumda artan basınca karşı akımı azaltır, inspiriumda azalan basınca karşı akımı artırır. Böylece üst solunum yolunun

kollabe olması engellenir. Teknik destek, cihazı kullanacak kişinin eğitim durumu, maskenin uygunluğu, klostrofobi vb psikolojik etmenler, genel rahatsız hissi, nazal irritasyon, pnömotoraks gibi komplikasyonlar nedeniyle cihaza uyum sağlamayı ve tedaviye devamlı etmeyi engelleyen nedenler bulunmaktadır. PAP titrasyonu 15 cm H₂O ve üzeri ise BiPAP kullanımı önerilmektedir [2,22,23].

CPAP kullanmaya uygun olmayan veya bu cihazı kullanmak istemeyen, özellikle hafif-orta şiddette hastalığı olan bireylerde oral cihazlar önerilebilir. Mandibular ilerletme cihazları (MAD) açısından AASM ve AADSM (American Academy of Dental Sleep Medicine) kılavuzuna göre; uyku apnesi olmayıp horlaması olan hastalarda ya da OSAS olup CPAP tedavisini tolere edemeyen veya kullanmak istemeyen hastalarda, uyku hastalıkları uzmanı oral aparey önermesi halinde bu işte kalifiye diş hekimi tarafından yapılan titre edilebilir bir aparey kullanması önerilmektedir ve oral aparey kullanılmaya başladıktan sonra hasta dental yan etkiler açısından düzenli olarak diş hekimine muayene olmalıdır. Ayrıca tedavi uygunluğu açısından kontrol uyku testleri önerilmektedir [24,25].

Uvulopalatofarengoplasti, tonsillektomi, adenoidektomi, maksillomandibular ilerletme operasyonları cerrahi tedavilerdendir. Uvulopalatofarengoplasti tedavisinde uzun zaman etkinliği düşük olup %50 hastada ilk yılda AHI indeksleri yükselebilmektedir. Retrognati varsa maksillomandibular ilerletme daha etkilidir [26,27].

Yeni tedavi yöntemi genellikle tek taraflı implant yerleştirilerek hipoglossal siniri stimüle etmeye yönelik hipoglossal sinir simülasyonudur. Bir üst solunum yolu dilatatörü olan genioglossus kasını stimüle ederek dilin protrüde olması hedeflenir. Böylece üst solunum yolu kapanmayacaktır. Orta-ağır şiddet OSAS olup CPAP tolere edemeyen, ilaçla indüklenen uyku endoskopisinde damakta komplet konsentrik kollapsı olmayan, 18 yaş üstü hastalarda hipoglossal sinir stimülasyonu alternatif tedavi olarak düşünülebilir. Hipoglossal sinir felci, nöromüsküler hastalık, obstrüktif veya restriktif tipte ciddi pulmoner hastalık, orta-ağır pulmoner hipertansiyon, ciddi kalp kapak hastalığı, New York kalp cemiyetine göre evre 3-4 kalp yetmezliği, son 6 ay içinde MI veya kardiyak aritmi öyküsü, medikal tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan persistan HT, aktif psikiyatrik hastalık ile solunumsal olmayan uyku bozukluğu olan, BKİ yüksek olan hastalarda önerilmemektedir [2].

Uyku apnesi olan kişilerde diğer uyku bozukluklarının ve komorbid diğer durumların varsa tespiti ve ayırıcı tanısı ile hastaya en uygun tedavi yönteminin uygulanması OSAS'ın uzun dönem komplikasyonları da düşünülünce hasta ve yıllık sağlık

giderleri açısından önem arz etmektedir. Özellikle CPAP ve benzeri cihazlara uyum ve cihaz kullanımının devamı tedavide başarısında önemlidir [23].

2.2. Primer Baş Ağrıları

Baş ağrısı hemen hemen her kişide yaşamının bir döneminde meydana gelmiş, sık görülen, nonspesifik bir şikayet olup oldukça öznelidir. Nadiren gelişen, çevresel stresörler ile tetiklenebilen, kendiliğinden gerileyen, hafif, kişinin günlük işlerini yapmasını etkilemeyen, klinik önemi görece düşük olan baş ağrılarının yanında hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek şiddette, bazen giderek artan, bazen persistans gösteren, bazen de altta yatan daha önemli bir patolojinin habercisi olan baş ağrılarının varlığı göz önüne alınca bu şikayetin daha dikkatli değerlendirilmesi önem arz etmektedir [29].

Baş ağrısı semantik açıdan baş ve yüzde yerleşmiş tüm ağrıları şeklinde tanımlanmaktadır. Pratikte intrakranial ağrılar için kullanılmaktadır [29]. Oldukça fazla çeşidi olup genel olarak primer ve sekonder olmak üzere iki başlık altında toplanmaktadır. Primer baş ağrıları; migren, gerilim tipi baş ağrısı, trigeminal otonomik baş ağrıları ve diğer primer baş ağrıları olmak üzere dört bölüme ayrılmıştır. Baş ağrısı bozukluklarının uluslararası sınıflamasına (ICHD-3) göre sekonder baş ağrıları 8 bölüme ayrılmıştır; baş ve/veya boyunun travma veya hasarına bağlı gelişen baş ağrısı, kranial veya servikal vasküler hastalıklara bağlı gelişen baş ağrısı, nonvasküler intrakranial hastalıklara bağlı gelişen baş ağrısı, madde kullanımı veya geri çekilmeye bağlı gelişen baş ağrısı, enfeksiyona bağlı gelişen baş ağrısı, homeostasis'e bağlı gelişen baş ağrısı, uranyum, boyun, göz, kulak, sinüs, diş, ağız ve diğer fasial veya servikal yapıların bozukluğuna bağlı gelişen baş ve yüz ağrısı, psikiyatrik hastalıklara bağlı gelişen baş ağrısı. Primer ve sekonder baş ağrıları dışında ICHD-3'e göre üçüncü part ise kranial sinirlerin ağrılı lezyonları ve diğer fasial ağrılar ile başka sınıfa konulamayan ya da belirtilmemiş baş ağrısı olmak üzere diğer baş ağrıları şeklinde ikiye ayrılmıştır [30].

Varolan semptomun lokalizasyonu, tipi, süresi, şiddetli, sıklığı, eşlik eden diğer şikayetler ile semptomu artırıp azaltan, tetikleyen faktörlerin belirlenmesi, özgeçmiş ve fizik muayenesi tanıya gitmede yardımcı olacaktır. Baş ağrısının öznelliği düşünüldüğünde bu durumu elimine etmek amaçlı şiddetinin değerlendirilmesi için daha objektif ölçekler geliştirilmiştir. Sayısal derecelendirme ölçeği (NRS- Numeric rating scale), görsel analog ölçeği (VAS - Visual analog scale), Wong-Baker yüz ağrı derecelendirme ölçeği, davranışsal ağrı ölçeği, McGill ağrı anketi ağrı değerlendirmesi için kullanılabilecek

araçlardır. Sayısal derecelendirme ölçeğinde ve görsel analog skalasında hastanın ağrısını “0-ağrı yok” ile “10-en şiddetli ağrı” arasında puanlaması istenir; kısa ve pratik bir ölçektir. Konuşamayan veya akut gelişen ve hasta ile iletişim kurulamayan durumlarda Wong-Baker yüz ağrı derecelendirme ölçeği kullanılabilir. Ayrıca nonverbal ağrı skalası da özellikle yoğun bakım ünitesinde sedasyon altında iletişim kurulamayan hastalar için kullanılabilir. Sedatif ve bilinci kapalı olan hastalarda yüz ifadesi, üst ekstremitelerdeki hareketi ve mekanik ventilasyon kompliyansının gözlemsel olarak değerlendirildiği davranışsal ağrı ölçeği de kullanılabilir [28,29,31].

Kliniğe baş ağrısı ile gelen hastada ilk olarak altta yatabilecek ciddi nedenleri ve sekonder baş ağrıları dışladıktan sonra hangi tip baş ağrısı olduğu değerlendirilir. Hayati risk taşıyabilecek altta yatan nedenleri dışlamak için kırmızı bayraklı bulgulara dikkat etmek gerekmektedir. Ateşle birlikte sistemik diğer bulguların varlığı, neoplazi öyküsü, ağrı ile birlikte nörolojik defisitinin olması, ani başlangıçlı baş ağrısı, 50 yaş üzeri yeni başlayan baş ağrısı, yeni gelişen ya da patern değiştiren baş ağrısı, pozisyonel olması, hapsiz, öksürme ya da egzersiz ile tetiklenmesi, papil ödem varlığı, progresif, atipik prezantasyon göstermesi, gebelik ya da puerperium, otonomi bulgularla birlikte ağrılı göz, travma sonrası başlaması, analjezik aşırı kullanımı, immünoloji patolojisinin varlığı ya da immünsupresif tedavi almak kırmızı bayraklardır. Ağrının tanısı konulduğunda uygun tedavi ile ağrı palyasyonu sağlanması hedeflenir. Anamnez ve fizik muayene bulgularına göre hastalara santral görüntüleme yapılabilir. Akut hemorajiler gibi hızlı tanı konulması gereken zamanın kısıtlılığı olduğu durumlarda beyin BT de tanıda kullanılan araçlardır. Gerekli durumlarda MR ya da BT kontrast madde verilerek değerlendirilebilir, vasküler patolojilerden şüpheleniliyorsa MR venografi, MR anjiyo ya da BT anjiyo çekilebilir [29,31].

2.2.1. Migren

2.2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Migren primer baş ağrıları içinde sık görülen, kişinin atak dönemlerinde günlük aktivitelerini engelleyen, ciddi iş gücü kaybına neden olan bir hastalıktır. Genel popülasyonda prevalansı %12-15 oranındadır. Erkeklerde (%6) oranla kadınlarda (%17) daha sık görülmektedir. Aurasız migren en sık görülen tipidir ve migren hastalarının yaklaşık %75-80’ini oluşturur. Stres, uyku deprivasyonu ve fazla uyumak, uyku

bozuklukları, açlık, menstürasyon, alkol, sigara, nitrat, kokular, görsel stimülasyon, iklim değişikliği vb nedenler atağı tetikleyebilir. Ayrıca tiraminden zengin yiyecekler, çikolata, monosodyum glutamat gibi maddelerin de kanıtlanmamakla birlikte tetikleyici olduğu düşünülmektedir [32,37].

2.2.1.2. Etyopatogenez

Migren patofizyolojisi net bir şekilde aydınlatılamamış olmakla birlikte süreç içerisinde farklı teoriler öne sürülmüştür. Etkin tedavilerin geliştirilmesinde yarar sağlamıştır. Vasküler teori, nörovasküler teori, kortikal yayılan depolarizasyon, trigeminoservikovasküler sistem aktivasyonu şeklinde hipotezler belirtilmiştir. MR Anjiyo ile yapılan meningeal damar incelemelerinde baş ağrısının pulsatilitesi ile kardiyak atımların senkronize olmadığı, vasokonstriksiyon yapan 5-HT_{1B/1D} reseptör agonisti, ergotaminlerin tedavide etkili olduğu gösterildiğinden bu yana patofizyolojide eskiden popüler olan vasküler hipotez yerini artık yeni teorilere bırakmıştır [33]. Kortikal yayılan depresyon, trigeminovasküler sistem, sensitizasyon mekanizmaları ile serotonin, dopamin, noradrenalin, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP), pitüiter adenilat siklaz aktive edici polipeptit (PACAP) gibi monoaminler ve peptidler üzerinde durulmaktadır. Son yıllarda fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile beyin sapı dahil santral beyin alanlarında aktivasyon nöral teoriyi desteklemektedir [34,36]. Dural enflamasyon ile başladığı düşünülen ve kortikal-subkortikal disfonksiyon şeklinde ilerleyen bir süreçten bahsedilmektedir. Baş ve boyundaki miyelinsiz C lifleri ile myelinli A-delta liflerini içeren periferel sensoriyel afferentlerin, ağrıya duyarlı, trigeminal innervasyonlu, intrakranial meningeal ve vasküler yapılardaki nosiseptif lifler ile bağlantısı mevcuttur. Bu afferentler de trigeminal ganglion aracılığıyla beyin sapındaki trigeminoservikal komplekse projekte olurlar. Trigeminoservikal kompleksten; içinde locus cereleus, nucleus raphe magnus, rostral ventromedial medullanın olduğu hipotalamus, mesensefalon, pons ve bulbusa giden ve talamustan geçen assenden projeksiyonlar bulunmaktadır. Ayrıca parasempatik kranial otonomik semptomları düzenleyen, trigeminoservikal kompleks ile - sfenopalatin ganglion aracılığıyla - ponstaki superior salivatuvar nukleus arasında bağlantılar bulunmaktadır. Bir neden ile ağrı yokken trigeminovasküler aktivasyona bağlı monoaminerjik nörotransmisyon sonucu kliniğin geliştiği düşünülmektedir. Hipotalamus ile locus cereleus arasındaki norepinefrinerjik bağlantılar prodromal dönemdeki yeme-içme değişiklikleri, uyarılma gibi homeostatik değişikliklerle ilişkilendirilmektedir. Somatosensorial,

prefrontal ve limbik kortekse projete olan talamokortikal bağlantıların ağrının duyusal, kognitif ve limbik modülasyonundan sorumlu olabileceği; ayrıca amigdala, hipokampus, insula gibi alanların prodromal dönemde ve migren atağı sırasında emosyonel ve kognitif değişikliklere neden olabileceği, migren ile uyku arasındaki ilişkiden hipotalamus ve ponsun sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Perivasküler trigeminal sensörial afferent liflerde, serebral vasküler damar duvarında, trigeminal gangliondan salgılanan CGRP, PACAP, substant P gibi maddelerin migren sırasındaki vazodilatasyona ve böylece ekstravasküler alana plazma proteinlerinin geçişi ile steril inflamasyona neden olduğu ileri sürülmektedir. Bu durumun periferik meningeal nosiseptif aktivasyona ve duyarlılaşmaya yol açtığı düşünülmektedir. Migrende aura patofizyolojisi hala belirsiz olmakla birlikte altta yatan mekanizmanın kortikal yayılan depolarizasyon olduğu ileri sürülmektedir [35,36].

2.2.1.3. Semptom ve Bulgular, Sınıflandırma ve Tanı Kriterleri

ICHD-3 klasifikasyonuna göre migren; aurasız migren, auralı migren, kronik migren, migren komplikasyonları, olası migren, migren ile ilişkili epizodik sendromlar olarak 6 başlık halinde incelenmektedir. Hastaların %75-80 kadarında aurasız migren görülmektedir [30, 32].

Tedavi edilmediğinde ya da başarısız tedavi sonucu 4-72 saat sürebilen, genellikle tek taraflı, zonklayıcı karakterde, orta-ağır şiddette, fiziksel aktivite ile artan, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi, osmofobi gibi bulguların eşlik ettiği en az 5 atağın olması halinde, hasta tüm kriterleri karşılıyorsa migren tanısı konulabilir. Tipik bir migren atağı dört aşamadan oluşmaktadır. Bu aşamalar; hastaların yaklaşık dörtte üçlük kısmını etkileyen, ağrıdan 24-48 saat önce başlayabilen, ışık ya da sese hassasiyet, yorgunluk, iritabilite, öfori, boyun ağrısı gibi şikayetlerin olduğu prodromal evre; hastaların yaklaşık dörtte birinde olabilen, 5-60 dakika süren, ağrıdan önce başlayan, görsel, duyusal, motor, verbal pozitif veya negatif olabilen geçici nörolojik semptomların olduğu aura fazı; yavaş yavaş başlayıp şiddetin arttığı ve tedavisiz 4-72 saat sürebilen ağrı fazı; zonklayıcı baş ağrısının çözüldüğü, bitkinlik ile bazı hastalarda öforinin olabildiği, ses ve ışığa hassasiyetin devam edebildiği, saatler ve günler sürebilen postdromal faz şeklinde sıralanabilir. Hastaların bir kısmında ağrı ile birlikte ve ağrısız dönemlerde allodini de görülebilmektedir. Üç aydan uzun süredir; ayda 15 gün ve daha fazla baş ağrısı (migren benzeri veya gerilim tipi baş ağrısı benzeri) olması ve bu ağrıların 8 gün ve daha fazlasının auralı veya aurasız migren atağı olması kronik migren olarak tanımlanır [30, 38]. ICHD-

3'e göremigren komplikasyonları; migren statusu, infarktın eşlik etmediği persistan aura, migranöz infarkt ve migren atağının tetiklediği nöbet olarak sıralanmaktadır [30].

Uluslararası Başağrısı Derneği (ICHD-3) sınıflamasına göre aurasız migren tanı kriterleri aşağıdaki gibidir:

- A. B ve C kriterlerini karşılayan en az 5 atak
- B. 4-72 saat süren baş ağrısı atağı (tedavi edilmeksizin ya da başarısız tedavi)
- C. Aşağıdaki karakteristik özelliklerden en az 2 tanesi karşılaması
 - a. Tek taraflı
 - b. Zonklayıcı karakterde
 - c. Orta - ağır şiddette
 - d. Rutin fiziksel aktivitelerle artma ya da bu aktivitelerden kaçınmaya neden olma (yürümek, merdiven çıkmak gibi)
- D. Ağrı sırasında en az birinin olması
 - a. Kusma ve/veya kusma
 - b. Fotofobi ve fonofobi
- E. ICHD-3'te yer alan başka bir tanı ile daha iyi açıklanamamalıdır.

Aura tipleri görsel, duyuşal, lisan, motor, beyin sapı bulguları ve retina bulgular olmak üzere 6 başlık altında toplanmaktadır. Tüm auralar 5-60 dakika arası sürebilir. İki veya daha fazla farklı aura arka arkaya gelebilir. En az bir aura semptomunun 5 dakika ve üzerinde sürmelidir. En az biri tek taraflı olmalıdır. En az biri pozitif semptom olmalıdır. Ağrı auraya eşlik edebilir ya da aura bittikten sonra da görülebilir ki bu durumda baş ağrısının 60 dakika içinde başlamış olması şartı aranır. Motor semptomlar şeklinde auraların eşlik ettiği hemiplejik migren ailesel ve sporadik olabilir. Kuvvet kaybı olmaksızın dizartri, ataksi, baş dönmesi, tinnitus, bilinç bozukluğu ile meydana gelen beyin sapı auralı migrende bilinç değişikliği yapabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir. Bir saatte kısa süren monoküler görme kaybı, sentilasyon veya skotomun gibi pozitif ve/veya negatif semptomların eşlik ettiği retinal migren çok nadirdir ve amorozis fugaks ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Bazı hastalarda görme kaybı kalıcı olabilir. Bu nedenle retinal migrenin migranöz infarktın bir tipi olduğunu düşünen araştırmacılar mevcuttur [40-44].

Migranöz infarkt migren komplikasyonlarından biri olup auralı migreni olan hastada bir veya daha fazla aura semptomunun 60 dakikadan uzun sürmesi ve semptomla ilgili alanda nörogörüntüleme ile infarkt saptanması gerekmektedir. Genellikle kadınlarda ve genç yaşta görülmektedir. Vasküler risk faktörlerini araştırmak gerekmektedir. Olayın tekrarlamaması için antiagregan tedavi ile migren profilaksisi önerilmektedir. Triptan ve ergotlar gibi vazoaktif tedavilerden kaçınmak gerekmektedir [40].

Bir aura 60 dakikadan uzun, 1 haftadan kısa sürüyorsa uzamış auradan bahsedilmektedir. Bu tanım ICHD-2 ve ICHD-3 kriterlerinden çıkarılmıştır. Nadir görülen bir durumdur. SVO riskini artırmamakla birlikte, uzamış auraya benzeyen prezantasyonlar infarkt ile ilişkili olabilir. Ayrıca MELAS gibi mitokondrial hastalıklar ve reversibl splenial lezyonlarla ilişkili olabilir. Daha nadir olarak persistan aura görülebilmektedir. ICHD-3 kriterlerine göre aura 1 haftadan uzun sürmelidir ve nörogörüntüleme ile infarkt dışlanmalıdır [38,39].

Baş ağrısı atağının 72 saatten uzun sürmesi ve fonksiyonel disabilite yaratmasına migren statusu denir. Aurasız veya auralı migren öyküsü olan hastada tipik ağrısının süre ve şiddetinde artış mevcuttur. Uygun tedavi ile 12 saatte gerilemesi gerekmektedir. Analjezik aşırı kullanımı ve opioid kötüye kullanımını ekarte etmek gerekir. Anksiyete bozukluğu, depresyon, posttravmatik stres bozukluğu ile uyku bozuklukları migren statusunu artırıcı faktörlerdendir. Tedavide subkutan sumatriptan, dopamin reseptör antagonistleri (örneğin; klorpromazin) ile NSAİD, asetaminofen, magnezyum sülfat önerilmektedir [39].

Auralı migren atağı sırasında veya ataktan 1 saat sonra epileptik nöbet kriterlerini karşılayan bir paroksizmal olay olması migren atağının tetiklediği nöbet (migralsepsi) olarak tanımlanmaktadır. İktal baş ağrısından, auralı migren atağının nöbeti tetiklemesi ile ayrılır. İktal baş ağrısı epileptik nöbete bağlı gelişen baş ağrısıdır. Ancak ikisinin ayırıcı tanısını yapmak çoğu zaman zor olabilmektedir. Ayrıca epileptik baş ağrılarında sayılan, ipsilateral baş ağrısı ve epileptik atağın olduğu hemicrania epilepticadan da ayırt etmek gerekmektedir [30,45,46].

2.2.1.4. Tedavi

Migren baş ağrısı yönetimi atak tedavisi ve profilaktik tedavi olarak iki başlık altında değerlendirilmektedir. Tüm hastalara hastalığı ve tedavi hakkında bilgi verilmelidir. Ağrıları ağırlaştıran ve yatıştıran etmenler hakkında bilinçlendirilerek internal ve eksternal

tetikleyicilerden kaçınması, düzenli uyku, beslenme, egzersiz ve relaksasyon teknikleri önerilmelidir [47].

Atak tedavisinde basit analjezik ilaçlarla başlanılmalıdır. Hafif - orta şiddette ağrılarda basit analjezikler ile tedaviye başlanabilir. Fayda görmemesi halinde NSAİD ve sonrasında kombine preparatlar denenmelidir. Bunun dışında migrene spesifik olarak triptan veya ergot grubu ilaçlar da diğer tedavi seçeneklerindendir. Triptanlar; selektif olarak 5HT-1B/1D reseptör agonistidir ve genellikle orta - ağır şiddette ağrılarda kullanılır. Oral, nazal, subkutan formları vardır. Baziller ve hemiplejik migren tanısı olanlarda triptanlar kontrendikedir. Kontrolsüz HT, Prinzmetal angina, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı, gebelik öyküsü, son 24 saat içinde ergot kullanımı, son iki hafta içinde MAO inhibitörü kullanımı olan hastalar triptan kullanmamalıdır. Ergotaminler; 5-HT reseptörlerinin nonselektif agonistidir. Ayrıca dopaminerjik ve alfa-adrenerjik etki de göstermektedir. Oral, parenteral (intravenöz, intramüsküler), nazal formları vardır. Triptanlara benzer şekilde kontrolsüz HT, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı, gebelik öyküsü olan hastalarda önerilmemektedir. Ayrıca mitral darlık, arteriovenöz şant, karaciğer ve böbrek yetmezliği durumlarında da kullanılmamalıdır. Hem bulantı ile kusmanın tedavisinde hem de gastrointestinal peristaltizmi artırarak ilaçların absorpsiyonunu hızlandırmak amacıyla atak sırasında hastaların analjezik tedavilerinin yanına metoklopromid veya domperidon eklenmesi önerilmektedir. Atak sırasında bunların yanı sıra haloperidol, klorpromazin gibi antipsikotik ilaçlar; tramadol, morfin, meperidin gibi opioidler de verilebilir [47,48].

Migren atakları hastanın günlük aktivitelerini ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiliyorsa, akut tedavi yeterli değilse, ataklar ayda 2 veya daha fazla gün disabiliteye neden oluyorsa, ataklar sık geliyor ve uzun sürüyorsa profilaktik tedavi gündeme getirilebilir. Profilaktik tedavide amaç atak sıklık, şiddet ve süresinde en az %50 oranında bir iyileşme sağlayarak hastanın işlevselliğini ve hayat kalitesini artırmaktır. Hastanın komorbid durumu göz önüne alınarak uygun ilaç seçilir ve profilaksiden fayda görüp görmediğini anlamak için en az 2 ay düzenli tedavi önerilir. Propranolol, metoprolol gibi selektif/nonselektif beta blokerler; flunarizin, diltiazem, verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri; kandesartan, lisinopril gibi ACEİ veya ARB'ler; valproat, topiramad, zonisamid, levetirasetam gibi antinöbet ilaçlar; TCA, SNRI, SSRI gibi antidepresanlar; metiserjid gibi serotonin agonistleri; NMDA reseptör antagonisti olan memantin; Onabotulinum toksin A enjeksiyonu ile CGRP antagonisti olan gepantlar (hem akut tedavi

hem de profilaksi tedavisinde) ve monoklonal antikorlar (erenumab, galcanezumab vb.) tedavi seçenekleridir. Oksipital sinir blokajı, transkranial manyetik stimülasyon, transkutanöz supraorbital sinir stimülasyonu, noninvaziv vagus sinir stimülasyonu diğer tedavi yöntemlerindendir [47-48].

2.2.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı

2.2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Primer baş ağrılarında en sık görülen grup gerilim tipi baş ağrısıdır. Yapılan prevalans çalışmalarında geniş bir dağılım (%26-86) görülmektedir. Bilateral, hafif-orta düzeyde, bazen daha şiddetli olabilen, zonklayıcı olmayan, genellikle sıkıştırıcı karakterdedir [49-51]. Migrende olduğu gibi fiziksel aktivite ile şiddetlenme, fotofobi ve fonofobinin birlikte olması ile bulantı kusmanın eşlik etmesi genellikle beklenmez [30]. Kadınlarda daha sık görülmektedir [52,53]. Günlük yaşam aktivitelerine engel, iş gücü kaybına neden olmaktadır [54].

2.2.2.2. Etyopatogenez

Stres, genetik, kas hassasiyeti vb durumlar patogeneizde öne sürülen mekanizmalardandır. Özellikle myofasial nosiseptörlerin periferik uyarılması ile ağrının tetiklendiği ve özellikle epizodik gerilim tipi baş ağrısında etkili olduğu düşünülmektedir. Nosiseptörlerin periferde kronik olarak uyarılmasının santral sensitizasyonu tetiklediği, artmış sensitizasyonun spinal trigeminal nükleus düzeyinde ağrı yolağında iletimi kolaylaştırdığı, inhibisyonu azalttığı, perikranial kas aktivitesini arttırdığı ve kronik gerilim tipi baş ağrısında rol oynayabileceği söylenmektedir [55-58]. IL1b, IL-8, IL-10 gibi bazı mediatörlerin sık epizodik ve kronik GTBA hastalarını içeren vaka serilerinde arttığı görülmüş üzerine periferde nörovasküler enflamasyonun GTBA etyolojisinde rol alabileceği öne sürülmektedir [59-62]. Kronik gerilim tipi baş ağrılarında multifaktöriyal olmakla birlikte genetiğin rolünün epizodik forma göre daha belirleyici bir risk faktörü olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur [63-65]. Perikranial kas hassasiyeti, stres gibi nedenler dışında uyku bozuklukları, alkol, dehidratasyon vb diğer tetikleyicilerdendir [66].

2.2.2.3. Tanı

Tanı anamnez ile konur. Hastanın nörolojik muayenesi ve nörogörüntülemesinin normal olması beklenir. ICHD-3 kriterlerini karşılaması gerekmektedir. Ataklar ayda bir, yılda 12'den az ise seyrek epizodik; ayda 1-14 gün arasında, yılda 12-180 gün arasında görülüyorsa sık epizodik; ayda 15 günden, yılda 180 günden sık görülüyorsa kronik GTBA olarak adlandırılır [30].

Uluslararası Baş ağrısı Derneği (ICHD-3) sınıflamasına göre epizodik gerilim tipi baş ağrısı tanı kriterleri aşağıdaki gibidir:

Ayda birden az (yılda 12 ataktan az sayıda) B ve C kriterlerini karşılayan en az 10 atak

- A. 30 dakika ile 7 gün sürmelidir.
- B. Dört kriterden en az 2 tanesini karşılamalıdır.
 - a. İki yanlı yerleşim
 - b. Baskı ya da sıkıştırıcı tarzda
 - c. Hafif - orta şiddette
 - d. Fiziksel aktivite ile şiddetlenmemek
- C. Aşağıdakilerden ikisi de olmalıdır.
 - a. Bulantı ya da kusma olmamalıdır.
 - b. Fotofobi ya da fonofobiden biri olmamalıdır.
- D. ICHD-3'te yer alan başka bir tanı ile daha iyi açıklanamamalıdır.

GTBA ayırıcı tanısında sekonder baş ağrısı yapabilecek nedenler dışlanmalıdır. Primer baş ağrılarında aurasız migren ile sık karışmaktadır. Analjezik aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı ve günlük süreğen baş ağrısı ile kronik GTBA'nı da ayırmak önemlidir. Daha önceden bilinen primer baş ağrılarında birine sahip kişilerin ağrıyı geçirmek için kullandığı medikal tedavinin dozunu ve frekansını artırmasından sonra meydana gelmişse ve uygun analjezik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda analjezik aşırı kullanımını akla getirmek gerekmektedir. Günlük süreğen baş ağrılarında ise ağrının başlangıç zamanı hatırlanır ve aralıksız devam eder [67,68].

2.2.2.4. Tedavi

Tedavide hastaların bilinçlendirilmesi, tetikleyicilerin anlatılması, analjezik aşırı kullanımından kaçınmanın önemlinin vurgulanması, kognitif davranışçı terapi ile relaksasyon teknikleri önerilir [69]. Epizodik GTBA’da öncelikle basit analjezikler ve onu takiben NSAİİ tedavisi ile kafein ile kombine preparatlar önerilir. Kronikleşen ağrılarda profilaktik amaçlı amitriptilin, venlafaksin, mirtazapin gibi antidepresan ilaçlar önerilebilir [70]. Ayrıca tetik noktaya lidokain ile enjeksiyon, botulinium enjeksiyonu, TENS, USG gibi araçlarla nöromodülasyon teknikleri de seçili hastalarda uygulanabilir [71,72].

2.2.3. Trigeminal Otonomik Baş Ağrıları

Trigeminal otonomik sefaljiler; küme tipi baş ağrısı, paroksizmal hemikrania, kısa süreli tek taraflı nevraljiiform baş ağrısı atakları (SUNCT/SUNA), hemikrania continua ve olası trigeminal otonomik sefaljileri kapsayan bir grup hastalık olup hepsinde tek taraflı, orbital, supraorbital veya temporal alanda, şiddetli, saplanıcı-zonklayıcı ağrı ve ipsilateral konjunktival hiperemi, lakrimasyon, miyozis, pitosis, göz kapağı ödemi, nazal konjesyon, rinore, alın ve yüzde terleme, kızarıklık gibi otonomik bulgular gözlenir. Huzursuzluk ve ajitasyon hissi olabilir [30,73]. Baş ağrılarının süre ve sıklığı bazen birbiri ile karışabilir. Paroksizmal hemikrania ile hemikrania continua indometazin tedavisine yanıt verirken diğer trigeminal sefaljiler yanıt vermez [73]. En sık görülen tipi küme tipi baş ağrısıdır [74].

2.2.4. Diğer Primer Baş Ağrıları

Tablo 1. ICHD-3 sınıflamasına göre diğer primer baş ağrıları

1. Primer öksürük baş ağrısı 1.1. Olası primer öksürük baş ağrısı
2. Primer egzersiz baş ağrısı 2.1. Olası primer egzersiz baş ağrısı
3. Seksüel aktivite ile ilişkili primer baş ağrısı 3.1. Olası seksüel aktivite ile ilişkili primer baş ağrısı
4. Primer gök gürültüsü baş ağrısı
5. Soğuk ile stimüle olan baş ağrısı 5.1. Eksternal soğuk uygulamaya bağlı gelişen baş ağrısı 5.2. Soğuk uyarının yutulması ya da inhalasyonuna bağlı gelişen baş ağrısı 5.3. Olası soğuk ile stimüle olan baş ağrısı 5.3.1. Eksternal soğuk uygulamaya bağlı gelişen olası baş ağrısı 5.3.2. Soğuk uyarının yutulması ya da inhalasyonuna bağlı gelişen olası baş ağrısı
6. Eksternal basınç baş ağrısı 6.1. Eksternal kompresyon baş ağrısı 6.2. Eksternal traksiyon baş ağrısı 6.3. Olası eksternal basınç baş ağrısı 6.3.1. Olası eksternal kompresyon baş ağrısı 6.3.2. Olası eksternal atraksiyon baş ağrısı
7. Primer saplanıcı baş ağrısı 7.1. Olası primer saplanıcı baş ağrısı
8. Numuler baş ağrısı 8.1. Olası numuler baş ağrısı
9. Hipnik baş ağrısı 9.1. Olası hipnik baş ağrısı
10. Yeni günlük süreğen baş ağrısı 10.1. Olası yeni günlük süreğen baş ağrısı

Hipnik Baş Ağrısı: Hipnik baş ağrısı, genellikle 50 yaşından sonra görülen, gece aynı saatte uykudan uyandıran, orta-ağır şiddette, künt veya zonklayıcı karakterde, genellikle iki yanlı bir primer baş ağrısı tipidir. Gece yarısı ve sabah saat 4:00 gibi uykudan uyandırdığı için “*alarm clock*” baş ağrısı ismiyle de anılır. ICHD-3 kriterlerine göre; şikayetleri daha iyi açıklayabilecek başka baş ağrısı tipine uymayan, uyku sırasında başlayıp uykudan uyandıran, en az 3 aydır, ayda 10 gün ve üzerinde meydana gelen, 15 dakika ile 4 saat arasında süren, kranial otonomik bir semptom (göz yaşarması, burun akıntısı, pitozis, miyozis) veya huzursuzluğun olmaması şeklinde tanımlanmaktadır [30,76].

Patofizyolojisi tam anlamıyla aydınlatılamamış olup uyku ile ilişkisi ve sirkadiyen özellik göstermesi nedeniyle hipotalamik disfonksiyona bağlı olabileceği düşünülmektedir. Gece uykudan uyandıran bir ağrı olduğu için ayırıcı tanıda intrakranial yapısal lezyonların ekartasyonu için kontrastlı beyin MRI yapılması önerilmektedir. Ayrıca 50 yaş üstü görülen, atipik ağrıları olan, geçici ya da kalıcı görme bulguları ile gidebilen, çenede kladikasyo, temporal arter alanında hassasiyet, açıklanamayan ateş, kilo kaybı gibi durumların varlığında fibromyalgia romatica ile birlikteliği yüksek olan orta ve büyük çapta arterleri tutan dev hücreli arterit açısından da dikkatli olmak gerekmektedir. Dev hücreli arteritte C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızında (ESR) artış olması beklenmektedir. Temporal arter biyopsisi yapılması önerilmektedir. Nokturnal hipertansiyon ve özellikle feokromasitoma açısından değerlendirilip bu tanıların tespiti halinde başlanan uygun antihipertansif tedavinin hem tansiyon yüksekliğini hem de baş ağrılarını iyileştirmesi beklenmektedir. Gece meydana gelen nöbetler ve sonrasında gelişen nöbete bağlı baş ağrısı da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Gece uykuların bölünmesi, gün içinde uykuluğun olması nedeniyle OSAS’ın dışlanması gerekebilir. OSAS; baş ağrılarının sabahları meydana gelmesi, gün içinde ağrıların olması ve uyku apnesi ile uyumlu diğer bulguların varlığı ile hipnik baş ağrısından ayrılır [75,77,78].

Migren, gerilim tipi baş ağrısı, kronik veya epizodik paroksizmal hemikrania, servikojenik baş ağrısı, analjezik aşırı kullanımı gibi baş ağrısı tipleri de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Özellikle migren ve gerilim tipi baş ağrısı ile birlikteliği olduğu için tanıda zorlanmalara neden olabilir. Gün içinde baş ağrısının olmaması, atakların uyku sırasında ve hep aynı saatler olması hipnik baş ağrılarında önemli bir bulgudur [75].

Akut tedavide kafein ve indometazin etkilidir. Genellikle profilaktik tedavi ihtiyacı olur. Yatmadan önce kafein (65- 200 mg/gün) ya da indometazin (150 mg/gün)

önerilmektedir. Kahve uykuyu bozabilir. Bu gibi durumlarda indometazin iyi bir alternatiftir. Gastrointestinal kanama riski nedeniyle PPI ile verilir. Bu tedavilere cevap vermeyen ya da kullanamayan hastalarda lityum önerilmektedir. Plazma konsantrasyonu 0,5-1 mmol/L olacak şekilde, 150-600 mg/gün, doz titrasyonu yapılarak verilir. Terapötik indeksi düşük bir madde olduğundan dikkati olunmalıdır. Tamamı böbreklerden atılır. Böbrek ve tiroid fonksiyon testleri ile elektrolitler takip edilmelidir. Kafein, indometazin ve lityum dışında etkinliği çok iyi olmasa da melatonin, amitriptilin, topiramate, flunarizin ve pregabalin, gabapentin denenebilir [75].

2.3. Uyku ve Baş Ağrısı Arasındaki İlişki

Geçici olarak algı eşiğinin yükselmesine bağlı olarak dış uyaranlara karşı yanıtsızlığa uyku denir. REM ve NREM olmak üzere iki faza ayrılabilir. Uyku NREM ile başlar. Ardından REM gelir ve dönüşümlü olarak birbiri ardına gelecek şekilde sikluslar oluştururlar. AASM'ye göre NREM uyku derinliğini yansıtan üç evreye ayrılır (NREM evre1, 2, 3)[19,79].

Uykunun düzenlenmesi, uyku ve baş ağrıların patofizyolojisinde beyin sapı, talamus, hipotalamus ve korteksin etkisi mevcuttur. Multinöronal sinaptik bir sisteme sahip olan ve talamusa ile bazal ön beyine lifler gönderen asendan retiküle edici sistem (ARAS) beyin sapına lokalizedir ve uyanıklıkta görev alır. Ventrolateral preoptik çekirdeği inhibe eden eksitator oreksinerjik projeksiyonlar uyanık kalmamızı sağlar. Uyanıklığın regülasyonunda ve sürdürülmesinde hipotalamus ve bazal ön beyine asendan input gönderen korteks ile talamus da etkilidir. nREM uyku GABA salınımı ile bazal ön beyinde, REM asetilkolin salınımı ile dorsolateral potin tegmentumda kontrol edilir. Uyku uyanıklık siklusu hipotalamusta düzenlenir. Ayrıca hipotalamusun melatoninin nöronal kaynağı olan pineal bez, limbik sistem, ve uykuda motor kontrolü sağlayan locus sereleus ile ağrı modülasyonunda görev alan periaduktal gri madde ile bağlantıları mevcuttur [79-82].

Baş ağrısı ve uyku bozuklukları yıllardır ilişkilendirilmektedir. İlk olarak 19. yüzyılın son yarısında yirmi yıl ara ile Romberg ve Living migren atağının uyku ile sonlandığı ifade etmiştir [79]. Uyku ve baş ağrısı arasında resiprokal bir ilişki mevcuttur. Baş ağrısı uyku bozuklukları için bir risk faktörü olabileceği gibi uyku bozukluğu da baş ağrısının nedeni olabilir [83]. Ayrıca uykunun baş ağrısını hafifletebildiği ya da tetikleyebildiği de bilinmektedir [80]. Hipnik baş ağrısı, bazı trigeminal otonomik sefaljiler

gibi primer baş ağrıları gece uykudan uyandırırken, migren, gerilim tipi baş ağrısı gibi ağrılar gece boyunca gelişmekle birlikte sabah uyanıldığında baş ağrısı ile kendini belli etmektedir [84]. Uyku apnesi ilişkili baş ağrısı da sabah baş ağrısı şeklinde prezente olmaktadır. Bu ağrıların bir diğer özelliği de kronik olmasıdır ki kronik baş ağrısı sadece OSAS ile ilişkili olmayıp uyku bozukluğunun da bir belirtisi olabilir [85]. Ayrıca birçok primer baş ağrısı da çeşitli nedenlerle kronik karakter kazanabilmektedir. Ancak ister primer olsun ister sekonder birçok kronik baş ağrısının tedavisinde davranışsal ve/veya farmakolojik tedavi ile uyku hijyeninin sağlanıp kalitesinin yükseltilmesi önerilmektedir [86].

Ters nedensellik göz önünde bulundurulduğunda migren ve gerilim tipi baş ağrısı ile uyku bozuklukları arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır [87]. Migren hastalarında insomnia, horlama, OSAS, sirkadiyen ritm bozukluğu, huzursuz bacak sendromu, hipersomnolans görülebilmektedir. Özellikle insomnianın migren ile yakından ilişkili olabileceği ve depresyon ve anksiyeteden bağımsız olarak bu ilişkinin çift yönlü olduğunu dair çalışmalar mevcuttur. Çalışmalar heterojen olmakla birlikte migren ile güçlü ilişkisi olan bir diğer uyku bozukluğu huzursuz bacak sendromudur. HBS daha yüksek atak sıklığı ile ilişkilendirilmiştir. OSAS ve migren arasında nedensel bir bağ kurulamasa da bazı kanıtlar OSAS'ın migreni tetikleyebileceği ve ilerlemesini kolaylaştırabileceğini göstermektedir. Hipersomnolans, parasomni, sirkadiyen ritm bozuklukları ile bağ olabileceği ileri sürülse de daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [79,81]. Gerilim tipi baş ağrısı uyku düzensizliği ile sık görülmektedir. HUNT-3 çalışmasında GTBA hastalarında uyku bozukluğu görülme oranının yüksek olduğu ve insomnianın GTBA için risk faktörü belirtilmiştir. GTBA, OSAS hastalarında görülebilmekle birlikte aralarında anlamlı ilişki bulunamamıştır [79,88]. Küme baş ağrısında; gün ışığı miktarı ile ilişkili düşük uyku kalitesi ve atak tedavide melatonin kullanılması küme baş ağrısı ile uyku arasında bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Bazı çalışmalar bu hasta grubunda OSAS prevalansının arttığını vurgulamaktadır. Ancak bulgular yeteli değildir [79].

Migrende hipotalamus ve korteks aktivitesinin etkili olabildiği, küme baş ağrısında yine hipotalamusun etkili olabileceği ve melatonin tedavisine yanıt verebildiği dikkat çekmektedir[80,81]. Genel olarak baş ağrısı ve uyku bozuklukları arasındaki anatomik bağlantı hipotalamus, talamus ve beyin sapına atfedilmektedir [79,82].

Sabah baş ağrısı; sabah baş ağrısı ile uyanmayı veya uyandıktan bir süre sonra başlayan baş ağrısını tanımlamakta olup birçok kaynakta uyku bozuklukları, horlama ve

OSAS ile ilişkilendirilmiştir. OSAS ve insomniadan muzdarip hastalarda yapılan karşılaştırılmalı bir çalışmada sabah baş ağrılarının her iki grupta da görüldüğü, klinik olarak anlamlı farklılıklarının bulunmadığı, fakat sabah baş ağrılarının OSAS grubunda daha yüksek oranda görüldüğü ifade edilmiştir [89].

Ancak sabah baş ağrılarının farklı nedenleri de vardır. Hatta normal popülasyonda sabah baş ağrısı olabileceği görülmüş ve prevalansı yaklaşık %5 ile %7,6 arasında olduğu hesaplanmıştır [85,90]. Yapılan çalışmalarda sabah baş ağrıları kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmektedir. İnsomnia, uyku apnesi, bruksizm, uykuda periyodik bacak hareketleri, majör depresyon ve anksiyete, nokturnal HT, kardiyak aritmi, gece gelişen hipoglisemik ataklar, iskelet-kas hastalığı olanlar, migren, gerilim tipi baş ağrısı ile küme baş ağrısı gibi baş ağrıları olan kişiler de sabah baş ağrısı ile uyanabilir [85]. Yoğun alkol kullanımı olanlarla antidepressan, anksiyolitik, hipnotik ve antipsikotik kullanan kişilerde sabah baş ağrısının daha sık görülmektedir. Ayrıca kahve içmeyen kişilerde gün içinde en az bir kupa kahve içenlere göre daha yüksek oranda sabah baş ağrısı görülmüştür. Tütün ürünü kullanımı ile sabah baş ağrısı arasında bir bağlantı bulunmamıştır [90].

Sabah baş ağrıları ile uykudan uyandıran şiddetli baş ağrıları birbirinden ayırt edilmeli, şikayetleri açıklayacak kafa içi basınç artışına neden olabilecek kitle vb durumlar ile hipnik baş ağrıları gibi nedenler dışlanmalıdır [75].

Tablo 2. Sabah baş ağrısında etyolojik nedenler

Uyku bozuklukları	Baş ağrı tipleri	Psikiyatrik nedenler	Organik diğer nedenler
Horlama	Migren	Majör depresyon	Hipertansiyon
Bruksizm	Gerilim tipi baş ağrısı	Anksiyete bozukluğu	Kardiyak aritmiler
OSAS	Küme baş ağrısı	Emosyonel stres	Gece hipoglisemi atakları
HBS, periodik bacak hareketleri	Servikojenik baş ağrısı	Ağır alkolizm (>6 kadeh/gün)	Kas – iskelet hastalıkları
İnsomnia			Tiroid bozuklukları

2.4. Uyku Apnesi İlişkili Baş Ağrısı

2.4.1. Tanım ve Tanı Kriterleri

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin sınıflamasında uyku apnesi ilişkili baş ağrısı, sekonder baş ağrıları başlığı altındaki hemostaz bozuklukları ile ilgili baş ağrıları içinde yer almaktadır. Uluslararası Baş Ağrısı sınıflamasında hipoksi ve/veya hiperkapniye bağlı baş ağrısı şeklinde tanımlanmaktadır. Uyku apnesi ilişkili baş ağrısı diyebilmek için sınıflamaya göre ağrılar ile OSAS başlangıcı ya da şiddetlenmesi ile zamansal ilişkinin gösterilmesi gerekmektedir. Bu ilişkinin gösterilmesi için tüm gece polisomnografi (PSG) tetkiki gibi tanı koyma araçları ve CPAP gibi tedavi sonrası şikayetlerin değerlendirilmesi tanıda kullanılabilir. Polisomnografi ile AHI indeksi beş ve üzerinde ise kişi OSAS tanısı alır [30].

Uluslararası baş ağrısı sınıflamasına göre; PSG'de AHI indeksi 5 ve üzeri olup uyku apnesi tanısı almak ve ağrıların OSAS bulgularının kötüleşmesine paralel olarak artması ve apne tedavisi ile azalması gerekmektedir. Ayrıca kriterlere göre baş ağrısı ayda 15 gün ve daha fazla görülmelidir; bulantı, fonofobi, fotofobinin eşlik etmediği, bilateral baskı tarzında, dört saatten kısa süren baş ağrısı olmalı ve ICH sınıflamasında yer alan başka bir baş ağrısı türü ile açıklanamamalıdır [30].

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (ICHD-3) sınıflamasına göre uyku apnesi ilişkili baş ağrısı tanı kriterleri aşağıdaki gibidir:

- A. Uyku sonrası uyanıklık döneminde görülen ve C maddesinde yer alan kriterler ile uyumlu olan baş ağrısıdır.
- B. Apne-Hipopne indeksi 5 veya üzeri olduğu uyku apnesi varlığı saptanmış olmalıdır.
- C. Aşağıdaki kriterlerden en az ikisi bulunmalıdır.
 - a. Tanımlanan baş ağrısı uyku apnesinin başlangıcı ile zamansal ilişki içinde olmalı
 - b. Aşağıdaki kriterlerin bir veya her ikisi bulunmalıdır.
 - i. Tanımlanan baş ağrısı uyku apnesinin kötüleşmesi ile uyumlu olarak kötüleşmelidir.
 - ii. Tanımlanan baş ağrısı uyku apnesinin tedavisi ile uyumlu olarak iyileşmelidir.

c. Tanımlanan baş ağrısında aşağıdaki yer alan 3 kriterden en az biri olmalıdır.

i. Tanımlanan baş ağrısı bir ayda 15 gün veya daha fazla tekrarlamalıdır.

ii. Tanımlanan baş ağrısı aşağıda yer alan özelliklerin tümünü karşılamalıdır.

1. Bilateral lokalizasyon

2. Basınç ya da sıkıştırıcı karakterde olması

3. Bulantı ve foto-fonofobinin eşlik etmemesi

iii. Dört saat içinde ağrı geçmelidir.

D. Tanımlanan başarısının sınıflamada yer alan başka bir tanı ile uyumlu olmamalıdır.

2.4.2. Epidemiyoloji

2024 yılında OSAS'ta baş ağrısı prevalansı ve ilişkisi açısından yapılan meta analizde OSAS hastalarında normal popülasyona göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte baş ağrısı daha yüksek olduğu ve OSAS grubunda baş ağrısı görülme oranı %33 olduğu gösterilmiştir (RR =1.43, 95% CI: 0.92–2.25). En sık %33 prevalans oranı ile sabah baş ağrısı görüldüğü, bunu takiben ikinci sıklıkla OSAS ilişkili baş ağrısı (%25) görüldüğü belirtilmiştir. GTBA prevalansı %19, migrende ise %16 olarak bulunmuştur [82].

2.4.3. Semptom ve Bulgular

Obstrüktif uyku apnesi öyküsü olan hastalarda baş ağrıları özellikle sabahları olan, kronik seyirli baş ağrıları şeklindedir [84,91,92]. Ayrıca genellikle bilateral frontal bölgede ya da yaygın, hafif-orta şiddette, gerilim tipi baş ağrısına benzeyen, nonpulsatil tarzda baş ağrılarıdır [92,93]. OSAS hastalarında sabah baş ağrıları kadınlarda daha sık görülmektedir [94].

2.4.4. Etyopatogenezi

Uyku apnesine bağlı gelişen baş ağrıalarının patofizyolojisi açıklayan net bir bilgi veya görüş birliği yoktur. Yapılan çalışmalarda gece uykunun sık bölünmesi nedenli uyku kalitesinin bozuk olması; apne nedenli gelişen hipoksi, hiperkapni, hiperkapnik

vasodilatasyon ve beyin kan akımı otoregölasyonunda bozulma ile kafa içi basınç artışı; apne nedenli oksidatif ve inflamatuvar süreçler; zorlu boyun hareketi; uykuda solunum güçlüğüne eşlik eden çene hareketleri ve diş sıkma gibi nedenler ileri sürülmüştür [85,89,91,93].

Norveçte yapılan popölasyon tabanlı çalışmalarda OSAS varlığı ve şiddeti ile gerilim tipi baş ağrısı veya migren arasında ilişki bulunmamıştır [84,95,96]. OSAS öyküsü olan ve olmayan grupları karşılaştıran bir çalışmada sabah baş ağrısının OSAS öyküsü olan grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca sabah baş ağrısı olan ve uyku apnesi ilişkili baş ağrısı olan hastaların baskın ağrı klinikleri baskı/sıkıştırıcı karakterde, bilateral yerleşimli, hafif-orta şiddette şeklinde bulunmuştur [92].

Polisomnografide hipoksiyi telkin eden ortalama oksijen desatürasyonu ya da en düşük oksijen satürasyonları açısından anlamlı bulguya rastlanmamıştır [92]. Başka bir araştırmada sabah baş ağrısının AHI indeksi, oksijen satürasyon parametreleri veya arousal indeksi ile ilişki saptanamamıştır [85]. Bu çalışmaların aksine 2009 yılında Göksan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sabah baş ağrısı olan OSAS hastalarının AHI indeksinin daha yüksek, REM ve NREM uykuda minimum oksijen satürasyonu ve total uykuda ortalama oksijen satürasyonunun düşük olduğuna dair bulgular saptamıştır. Lojistik regresyon analizi ile sabah baş ağrısı için belirleyici faktör ortaya koyamamış olsa da sabah baş ağrısının patofizyolojisinde hipokseminin rolünü destekleyen bir çalışmadır [91]. Gece REM süresinin kısalması ile uyku mimarisinin bozulması, böylece sabah baş ağrısına neden olabileceği önermesini destekleyen ve desteklemeyen araştırmalar da mevcuttur [91,93,97,98,99]. Daha derine inilecek olursa sabah baş ağrısı olan OSAS grubunda REM süresince AHI indeksinin daha yüksek ve oksijen satürasyonunun daha düşük olduğunu gösteren bir çalışma da mevcuttur [100].

2.4.5. Tedavi

Sabah baş ağrısı ile gelen uyku apnesi hastası, kriterleri karşılıyorsa, OSAS ilişkili baş ağrısı tanısı alır ve tedavide ana prensip baş ağrısına neden olan şeyin ortadan kaldırılmasıdır. Bu nedenle uyku apnesi ilişkili baş ağrısında tedavi apne tedavisidir. Bunun için yaşam tarzı değişiklikleri, kilo verme, gerekli olan hastalarda pozitif hava yolu basınç uygulamaları, cerrahi müdahaleler şeklinde tedavi seçenekleri mevcuttur. Başarılı bir apne tedavisi ile OSAS ilişkili baş ağrılarının ilk ay içinde %90'dan fazla iyileştiği

gösterilmiştir. Pozitif havayolu basıncı tedavisi sonrası baş ağrılarının gerilemesi OSAS'ın baş ağrısı için tetikleyici ve şiddetlendirici olduğunu göstermektedir [79].

2.5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Baş Ağrısı ile Oksidatif ve İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişki

Apne sırasında meydana gelen alveolar hipoventilasyona bağlı refleks vazodilatasyon ve parsiyel karbondioksit basıncında artma meydana gelir. İntermittant hipoksi arterial kemoreseptörleri uyarak vasküler dilatasyon, kontraksiyonu etkileyerek ve hipoksi-deoksijenizasyon siklusuna bağlı oksidatif dengeyi değiştirerek serbest radikal oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Serbest oksijen radikalleri de lipidler, proteinlerin serbest amin grupları, nükleik asitlerle reaksiyona girerek hücre hasarına neden olmaktadır [101,102]. İntermittant hipoksi sonucu artan serbest oksijen radikalleri ve azalan antioksidan kapasite; sistemik inflamasyon, endotelial disfonksiyon, artmış kardiyovasküler risk, pulmoner remodeling, osteoporoz, nöron hasarı ile nörokognitif etkilere yol açmaktadır [103].

2021 yılında Maniaci ve arkadaşları ile 2022 yılında Mai ve arkadaşlarının yaptığı meta analizlerde OSAS hastalarında TNF-alfa, IL 6, IL 8, IL 10, CRP gibi sistemik inflamatuvar markerların; NO, dimetilarginin gibi endotel ilişkili markerların; 8-OHdG (8-hidroksi-2-deoksiguanosin), dsDNA, cell free serum DNA gibi DNA derivelerinin; malonaldehit, tiobarbituric asit, serum ve idrarda isoprostan gibi peroksidasyon derivelerinin; advanced oxidation protein ürünlerinin (AOPP), tioredoksin gibi belirteçlerin (NO, tiol grubu dışında) kanda yükselebildiği gösterilmiştir [104]. Yine, superoksid dismutaz, FRAP (reduced iron) gibi belirteçler OSAS ve oksidatif stres ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [102]. Malondialdehit (MDA), asimetrik dimetilarginin (ADMA), total oksidan kapasite (TOC), ileri oksidan protein ürünleri (AOPP), tiobarbitürik asitin reaktif substratlarının kontrol grupları ile karşılaştırıldığında OSAS hastalarında daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Antioksidan olarak tiol gruplarının ve NO seviyelerinin OSAS hastalarında daha düşük bulunmuştur. CPAP tedavisi sonrası MDA, AOPP değerlerinin düştüğü ve NO, tiol ve SOD değerlerinin yükseldiği saptanmıştır [104].

Uyku apnesi olan bireylerde TNF-alfa, CPR, IL-6, IL-8, NK-kB düzeylerinde artış değerlendirilip NK-kB ve TNF-alfa yüksekliğinin gün içi uyukuluk hissi ile

ilişkilendirilmiştir. CRP ve TNF-alfa'nın sağlıklı gruplar kadar olmasa da, OSAS nedenli cerrahi sonrasında düştüğü gösterilmiştir [103].

Nöron büyüme, gelişme ve plastisitesinden sorumlu olan BDNF (Brain neurotrophic factor) düzeyinin düşüklüğü depresyon ve bilişsel yıkım ile ilişkilidir. OSAS hastalarında kan seviyesinde anlamlı değişiklik gösterilmemiştir. Ancak oksijen desatürasyonu ile pozitif, AHI indeksi ile negatif korelasyonu bulunmuştur; OSAS kaynaklı kognitif yıkım ve psikiyatrik değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca nosiseption ile ilişkili olduğu için OSAS hastalarının ağrıya daha duyarlı olmasında BDNF'nin rolü olduğu düşünülmektedir [103]. Hipoksi ve oksidatif strese en duyarlı beyin alanlarının hipokampus ve serebral kortekste nöral hasar sonucu bilişsel bozukluk geliştiği düşünülmektedir. Bu hasta gruplarında BOS NfL düzeylerinin yüksek olduğu ve OSAS şiddeti ile korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [105].

Sistemik inflamatuvar indeks (platelet x nötrofil / lenfosit), nötrofil/lenfosit (NLR), platelet/lenfosit (PLR) oranı gibi belirteçlerin inflamasyon göstergesi olarak OSAS hastalarında kullanılabileceği ve uyku apnesinde hastalığın şiddeti ile korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Cerrahi tedavi sonrası PLR oranında düşüşün anlamlı bulunmuştur [106]. SII ile en düşük oksijen satürasyonu ve NLR ile en düşük oksijen satürasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde negatif korelasyon saptanmıştır [107]. AHI indeksi yükselip hastalık şiddeti arttıkça SII, NLR, PLR oranlarında da artış saptanmış. NLR ve PLR ile karşılaştırıldığında SII yüksekliğinin hastalık şiddetini ile daha korele olduğu gösterilmiştir [108]. Hastalığın şiddeti ve inflamatuvar yükün tahmin edilmesinde basit, kolay uygulanabilir bir metod olarak SII, NLR, PLR gibi belirteçlerin kullanılabileceği önerilmektedir [106-108].

Migren ve gerilim tipi baş ağrılarında oksidatif stresin rolüne yönelik son yıllarda birçok çalışma mevcuttur. Bir çalışmada aurasız migren hastalarında serum paraoksonase ve arylesterase aktivitelerinin düştüğü görülmüştür[118]. Migren hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada ise plazma 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) değeri yüksek bulunmuş ve bunun nedeninin migrende oksidatif stres ilişkili DNA hasarın olduğu öne sürülmüştür.[119]. Ayrıca MDA, TOS, TAS, OSI, TBA,TBARS vb birçok antioksidan üzerinde yapılan çalışmalar mevcuttur [120].Çalışmalarda migren atakları sırasında malondialdehit (MDA), nitrit/nitrat düzeyleri ve total oksidatif stres (TOS) artışı; buna karşılık total antioksidan kapasite (TAK), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitelerinde azalma bildirilmiştir.Gerilim tipi baş ağrısında ise

oksidatif stres düzeylerinin migrene kıyasla daha düşük olduğu, ancak kronik olgularda belirgin artış gösterebildiği rapor edilmiştir [124,125]. Özellikle kronik GTBA hastalarında MDA ve TOS düzeylerinde yükselme, antioksidan enzim aktivitelerinde azalma saptanmıştır. Gerilim tipi baş ağrısı ve fibromiyalji hastalarında oksidatif stresin kronik ağrı üzerindeki etkisini araştırmak amaçlı yapılan bir çalışmada fibromiyalji ve GTBA grubunda plazma nitrit ve TAS değerlerinin daha düşük, OSI değerinin daha yüksek, TOS değeri ise sadece fibromiyalji hastalarında anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu bulgular ile oksidatif stres ile giden süreçlerin kronik ağrıda rolü olabileceği belirtilmiştir [121]. Migren ve gerilim tipi baş ağrısı hastalarında plazma MDA ve FRAP (ferric reducing activity of plasma) ile bir çalışmada migren hastalarında belirteçlerin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ancak gerilim tipi baş ağrısında anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir. Araştırmada epizodik ve kronik GTBA hastaları kendi içinde değerlendirildiğinde MDA ve FRAP değerleri daha yüksek saptanmıştır [122]. Kronik baş ağrısı patogenezinde oksidatif stresin rolü olduğu, auralı ve aurasız migrende oksidatif stresi gösteren belirteçlerde anlamlı farklılıklar olmadığı, migren ve GTBA öyküsü olup bu belirteçlerin anlamlı olmadığı bireylerde farklı patofizyolojinin olduğunu savunan araştırmalar da mevcuttur [123].

Hem migren hem de gerilim tipi baş ağrısında ve kronik ağrılarda oksidatif stres ile ilişkiyi gösteren çalışmalar oksidatif stresin de baş ağrılarının patofizyolojik sürecinde rolünün olduğunu düşündürmektedir [120].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yapısı

Bu araştırma, hastane bazlı, tek merkezli, prospektif, kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır. Haziran 2024 - Haziran 2025 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Uyku Ünitesine tüm gece polisomnografi (PSG) yapılmış ve OSAS tanısı almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm testler ve nörolojik değerlendirmeler Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.2. Örneklem

Örneklem G power 3.1.9.7 programı kullanılarak hesaplanmıştır. "Prevalence of headache and their relationship with obstructive sleep apnea (OSA) - Systematic review and meta-analysis" çalışması referans alınmıştır. OSAS hastalarında baş ağrısı prevalansının %20 olduğu varsayımıyla, çalışma gücü %95, alfa değeri 0,05 ve etki büyüklüğü (effect size) 0,15 alınarak minimum örneklem büyüklüğü 114 olarak hesaplanmıştır. %40 olası veri kaybı eklenerek hedef örneklem 160 kişi olarak belirlenmiştir. Bu kapsamda belirlenen dönemde Karadeniz Teknik Üniversitesi Uyku Ünitesine yatırılan ve OSAS tanısı alan 154 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve katılımcılardan yazılı onamları alınmıştır.

3.3. Çalışmaya Kabul Edilme Ve Dışlama Ölçütleri

Dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş ve üzeri olmak
2. Karadeniz Teknik Üniversitesi Uyku Ünitesinde tüm gece PSG çekilip OSAS tanısı almış olmak
3. Tam kan, CRP, albumin, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), ESR tetkiklerinin yapılmış olması

Dışlama kriterleri:

1. Uyku apnesi ilişkili baş ağrısı dışında sekonder baş ağrısı tanısı olması
2. Primer baş ağrısı nedenli profilaksi tedavisi alması
3. OSAS dışında uyku bozukluğu olması

4. İntrakranial kitle, vasküler malformasyon, geçirilmiş vasküler hadise öyküsü olması
5. Sorulara ve muayeneye koopere olamayacak düzeyde bilişsel yıkımı olan ve/veya tedavi gerektirecek ve iletişimi etkileyecek psikiyatrik hastalık öyküsü olması

3.4. Etik Kurul

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan 2024/138 numarası ile 26.09.2024 tarihinde onay almıştır.

3.5. Veri Toplama Yöntemleri

Karadeniz Teknik Üniversitesi Uyku Ünitesinde tüm gece PSG çekilip OSAS tanısı almış hastaların demografik özellikleri, boy, kilo, beden kitle indeksi, komorbid hastalıkları, alışkanlıkları, baş ağrısı özellikleri, depresyon, anksiyete ve gündüz uykululuk düzeyleri değerlendirilmiştir.

PSG'de AHI indeksi 5 ve üzeri olan hastalar OSAS olarak kabul edilmiştir. AHI indeksi 5-15 arasında ise hafif OSAS, 15-30 arasında ise orta şiddette OSAS, 30 ve üzeri ağır OSAS olarak kabul edilmiştir. Polisomnografi kayıtlarından hastaların total uyku süresi (dakika),arousal indeksi (saat), bazal ve en düşük oksijen satürasyonu (%),oksijen satürasyonunun %90'ın altında olduğu toplam süre (dakika) verileri kaydedilmiştir.

Hastaların baş ağrılarını değerlendirmek için kullanılan açık ve kapalı uçlu sorulardan oluşan, aynı hekim tarafından yüz yüze uygulanan anket ilebaş ağrısının varlığı, sabah baş ağrısının varlığı, varolan baş ağrısının süresi, sıklığı, şiddeti, karakteri, lokalizasyonu, eşlik eden bulgular, semptomatik tedaviye cevabı, eşlik eden diğer baş ağrıları ve özellikleri kayıt edilmiştir.

Gündüz uyku durumunu değerlendirmek için her biri 0 ile 3 puan arasında derecelendirilen 8 maddeden oluşan Epworth Uykululuk Ölçeği yapılmıştır. En yüksek puan 24 puandır. Puan yükseldikçe gündüz uykululuğu daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada 10 puan ve üzeri gündüz aşırı uykululuk için sınır değer olarak kullanılmıştır.

Beck Depresyon Ölçeği 0 ile 3 puan arasında derecelendirilen, 21 sorudan oluşan ve hasta tarafından yapılan bir testtir. Maksimum puan 63'tür. Puan 0-9 arasında ise normal, 10-19 puan hafif depresyon, 19-29 puan orta şiddette depresyon, 30 ve üzeri ağır şiddette depresyon olarak değerlendirilmiştir.

Beck Anksiyete Ölçeği 0 ile 3 puan arasında derecelendirilen, 21 sorudan oluşan, hastaların kendisi tarafından yapılan bir testtir. Maksimum puan 63'tür. Puan 0-8 arasında ise normal, 9-15 puan hafif anksiyete, 16-25 puan orta şiddette anksiyete, 26 ve üzeri ağır anksiyete olarak değerlendirilmiştir.

Tüm katılımcıların albümin, CRP, ESR, LDL verileri kayıt edilmiş ve laboratuvar tetkiklerinden elde edilen verilerle, nötrofil/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı, notrofil/monosit oranı ve sistemik inflamatuvar indeks ($SII = \text{platelet} \times \text{nötrofil} / \text{lenfosit}$) değerleri hesaplanmıştır. Albümin 40 g/L altında olanlar patolojik, üstünde olanlar normal kabul edildi. CRP değeri 5 mg/L altında olanlar normal, üstünde olanlar patolojik olarak kabul edildi. ESR değeri 20 mm/saat altında olanlar normal, üstünde olanlar patolojik olarak kabul edildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normale yakın dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirilmiş, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayanlar için medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Parametrik test varsayımlarını karşılayan süreklideğişkenlerde gruplar arası farklılıklar Student's t testi ile varsayımları karşılamayan sürekli veya sıralı değişkenlerde ise Mann–Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Kategorik verilerde, aksi belirtilmedikçe Pearson χ^2 testi uygulanmıştır. Ancak 2x2 çapraz tablolarda hücrelerin en az dörtte birinde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda Fisher'in Kesin Olasılık testi; beklenen frekansın 5–25 aralığında olduğu durumlarda Süreklilik Düzeltmeli χ^2 testi kullanılmıştır. Satır veya sütun sayısının ikiden fazla olduğu (RxC) tablolarda hücrelerin en az dörtte birinde beklenen frekansın 5'in altında olması halinde ise Fisher–Freeman–Halton testi tercih edilmiştir. OSAS tanılı olgular arasında baş ağrısı varlığı, sabah baş ağrısı varlığı, OSAS ile ilişkili baş ağrısı varlığı gibi alt gruplar; ayrıca bu grupların kendi iç alt ayrımları NLR, MLR, NMR ve SII ölçümleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu biyokimyasal ölçümlerin ayırt edici gücü, ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) değerleri ve %95 güven aralıkları hesaplanarak değerlendirilmiştir. Tüm analizler IBM SPSS Statistics v25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiş olup iki yönlü tüm hipotez testleri için $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 154 OSAS hastanının yaş ortalaması $50,3(\pm 12,8SD)$ 'tür. Hastaların %67,5'i (n=104) erkek, %32,5'i (n=50) kadın idi.

Tüm hastaların %43,5'inde (n=67) baş ağrısı, %34,4'ünde (n=53) sabah baş ağrısı mevcuttu. Baş ağrısı olan 67 hastanın 22'si (%32,8) gerilim tipi baş ağrısı, 10'u (%14,9) migren tanı kriterlerini karşılıyordu. Baş ağrısı olan 67 hastanın %79,1'i (n=53) sabah baş ağrısına sahipti. Baş ağrısı olan hastaların %55,2'si (n=37) uyku apnesi ilişkili baş ağrısı tanı kriterlerini karşılıyordu ve bu grup tüm OSAS hastalarının %24'üne denk gelmektedir. **Tablo 3**'de çalışmaya dahil edilen OSAS tanılı olguların baş ağrısı durumlarına göre frekans dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen OSAS tanılı olguların baş ağrısı durumlarına göre frekans dağılımları

	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Baş ağrısı		
Yok	87	56,5
Var	67	43,5
Sabah baş ağrısı	53	34,4
OSAS ilişkili baş ağrısı	37	24,0
Kesin baş ağrısı tanısı		
OSAS	35	22,7
GTBA	21	13,6
Migren	9	5,8
Migren + OSAS	1	0,6
GTBA + OSAS	1	0,6
OSAS baş ağrısı dışı baş ağrısı	32	20,8

4.1. Baş Ağrısı Olan ve Olmayan OSAS Hastalarının Karşılaştırılması

Baş ağrısı olan (n=67) ve olmayan (n=87) hastaların yaş ortalamaları, BKİ, alkol öyküsü, AHI şiddeti ve eşlik eden hastalıkları benzerdi ($p>0,05$). Baş ağrısı olan grupta kadın hasta oranı anlamlı oranda yüksekti ($p=0,007$). Aynı zamanda baş ağrısı olmayan gruba göre baş ağrısı olan grupta sigara öyküsü de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,038$). Baş ağrısı olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri **Tablo 4**'te karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4. OSAS hastalarında baş ağrısı olup olmamasına göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	Baş ağrısı yok (n=87)	Baş ağrısı var (n=67)	p-değeri	Toplam (n=154)
Yaş (yıl) *	50,9±13,5	49,6±11,8	0,548 ^A	50,3±12,8
Cinsiyet			0,007^B	
Erkek	67 (%77,0)	37 (%55,2)		104 (%67,5)
Kadın	20 (%23,0)	30 (%44,8)		50 (%32,5)
BKİ (kg/m²) **	30,5 (27,5-36,3)	31,6 (29,2-35,1)	0,445 ^C	31,2 (28,1-35,6)
Sigara öyküsü	25 (%28,7)	31 (%46,3)	0,038^B	56 (%36,4)
Alkol öyküsü	9 (%10,3)	6 (%9,0)	0,989 ^B	15 (%9,7)
AHI			0,464 ^D	
Hafif	18 (%20,7)	19 (%28,4)		37 (%24,0)
Orta	21 (%24,1)	17 (%25,4)		38 (%24,7)
Ağır	48 (%55,2)	31 (%46,3)		79 (%51,3)
Eşlik eden hastalık				
HT	37 (%42,5)	34 (%50,7)	0,310 ^D	71 (%46,1)
DM	15 (%17,2)	12 (%17,9)	>0,999 ^B	27 (%17,5)
KAH	14 (%16,1)	18 (%26,9)	0,152 ^B	32 (%20,8)
Pulmoner hastalık	3 (%3,4)	8 (%11,9)	0,058 ^E	11 (%7,1)

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. ^A Student's t testi, ^B Süreklilik düzeltilmeli χ^2 testi, ^C Mann Whitney U testi, ^D Pearson'un χ^2 testi ^E Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Semptom ölçekleri değerlendirildiğinde baş ağrısı olan grupta Epworth medyan skoru 7 (4,0 – 12,0) , olmayan grupta 4 (2,0 – 8,0) olup baş ağrısı olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,002$). Epworth skoru 10'un üzerinde olan olguların oranı da baş ağrısı olan grupta %32,8, baş ağrısı olmayan grupta %14,9 olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,015$). Ayrıca Beck depresyon medyan skoru ve Beck anksiyete medyan skorları baş ağrısı olan grupta baş ağrısı olmayan gruba göre daha yüksekti ($p>0,001$). Her iki grup arasında bazal SpO₂, en düşük SpO₂, oksijen saturasyonunun %90'nın altında kaldığı süre, total uyku süresi ve arousal indeks düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 5**).

Tablo 5. OSAS hastalarında baş ağrısı olup olmamasına göre olguların diğer klinik özellikleri

	Baş ağrısı yok (n=87)	Baş ağrısı var (n=67)	p- değeri	Toplam (n=154)
Epworth *	4,0 (2,0-8,0)	7,0 (4,0-13,0)	0,002^A	5,0 (3,0-10,0)
Epworth >10	13 (%14,9)	22 (%32,8)	0,015^B	35 (%22,7)
Beck depresyon *	4,0 (2,0-9,0)	10,0 (5,0-16,0)	<0,001^A	7,0 (3,0-12,0)
Depresyon düzeyi			<0,001^C	
Normal	68 (%78,2)	31 (%46,3)		99 (%64,3)
Hafif	19 (%21,8)	28 (%41,8)		47 (%30,5)
Orta	0 (%0,0)	4 (%6,0)		4 (%2,6)
Ağır	0 (%0,0)	4 (%6,0)		4 (%2,6)
Beck anksiyete *	3,0 (1,0-8,0)	13,0 (6,0-20,0)	<0,001^A	6,0 (2,0-14,2)
Anksiyete düzeyi			<0,001^D	
Normal	68 (%78,2)	25 (%37,3)		93 (%60,4)
Hafif	12 (%13,8)	14 (%20,9)		26 (%16,9)
Orta	5 (%5,7)	20 (%29,9)		25 (%16,2)
Ağır	2 (%2,3)	8 (%11,9)		10 (%6,5)
Bazal SpO₂ *	94,0 (92,0-96,0)	94,0 (92,0-95,0)	0,489 ^A	94,0 (92,0-96,0)
En düşük SpO₂ *	82,0 (75,0-88,0)	84,0 (74,0-87,0)	0,933 ^A	83,0 (74,8-87,2)
%90'ın altında kaldığı süre (dk) *	7,2 (0,6-32,0)	3,6 (0,2-33,7)	0,697 ^A	6,9 (0,5-32,5)
Total uyku süresi (dk) *	368,0 (324,0-403,0)	370,0 (320,0-397,0)	0,740 ^A	369,5 (323,0-401,0)
Arousal indeksi *	23,4 (13,9-45,0)	25,6 (12,8-44,3)	0,878 ^A	24,9 (13,3-44,5)

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. ^A Mann Whitney U testi,

^B Süreklilik düzeltilmeli χ^2 testi, ^C Fisher Freeman Halton testi, ^D Pearson'un χ^2 testi.

Biyokimyasal ölçümler karşılaştırıldığında, baş ağrısı olan grupta ortalama LDL düzeyi 152,4 ($\pm 35,5$) mg/dL, baş ağrısı olmayan grupta ise 124,7 ($\pm 35,8$) mg/dL olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,004$). Buna karşın iki grup arasında ESR, albümin, CRP, NLR, MLR, NMR ve SII düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. OSAS hastalarında baş ağrısı olup olmamasına göre olguların biyokimyasal ölçümleri

	Baş ağrısı yok (n=87)	Baş ağrısı var (n=67)	p-değeri	Toplam (n=154)
ESR *	8,0 (3,5-18,0)	7,0 (3,5-12,5)	0,527 ^A	8,0 (3,5-15,5)
ESR sınıflaması			0,726 ^B	
Normal	30 (%81,1)	21 (%87,5)		51 (%83,6)
Yüksek	7 (%18,9)	3 (%12,5)		10 (%16,4)
LDL **	124,7 $\pm$ 35,8	152,4 $\pm$ 35,5	0,004^C	136,8 $\pm$ 38,0
Albümin *	42,0 (39,8-44,3)	43,0 (42,0-45,8)	0,114 ^A	42,0 (40,0-45,0)
Albümin sınıflaması			0,352 ^D	
Düşük	10 (%23,8)	4 (%12,5)		14 (%18,9)
Normal	32 (%76,2)	28 (%87,5)		60 (%81,1)
CRP			0,329 ^D	
Normal	74 (%85,1)	52 (%77,6)		126 (%81,8)
Yüksek	13 (%14,9)	15 (%22,4)		28 (%18,2)
NLR *	1,79 (1,41-2,22)	1,63 (1,34-2,13)	0,360 ^A	1,70 (1,34-2,17)
MLR *	0,24 (0,20-0,30)	0,23 (0,18-0,29)	0,154 ^A	0,23 (0,19-0,29)
NMR *	7,10 (5,72-8,65)	7,70 (5,84-9,20)	0,354 ^A	7,54 (5,77-8,88)
SII *	418,9 (344,9-575,5)	367,7 (293,2-540,0)	0,214 ^A	412,1 (312,9-549,0)

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) veya ** ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde gösterildi. ^A Mann Whitney U testi, ^B Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ^C Student's t testi, ^D Süreklilik düzeltilmeli χ^2 testi.

4.2. Sabah Baş Ağrısı Olan ve Olmayan OSAS Hastalarının Karşılaştırılması

Sabah baş ağrısı olan (n=53) ve olmayan (n=101) hastalar yaş ortalamaları, sigara öyküsü, alkol öyküsü, AHI şiddeti ve pulmoner hastalıklar hariç eşlik eden hastalıklara göre benzerdi ($p>0,05$). Sabah baş ağrısı olan grupta kadın hasta oranı anlamlı oranda yüksekti ($p<0,001$). Aynı zamanda sabahbaş ağrısı olan grupta medyan BKİ, pulmoner hastalık öyküsü ve OSAS dışında baş ağrısı (migren, GTBA) görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek idi ($p=0,034$; $p=0,048$ ve $p=0,007$) (Tablo 7).

Tablo 7. OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olup olmamasına göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	Sabah baş ağrısı yok (n=101)	Sabah baş ağrısı var (n=53)	p-değeri
Yaş (yıl) *	50,1±13,4	50,7±11,5	0,770 ^A
Cinsiyet			<0,001 ^B
Erkek	79 (%78,2)	25 (%47,2)	
Kadın	22 (%21,8)	28 (%52,8)	
BKİ (kg/m ²) **	30,2 (27,5-35,4)	32,6 (29,5-35,8)	0,034 ^C
Sigara öyküsü	33 (%32,7)	23 (%43,4)	0,255 ^B
Alkol öyküsü	11 (%10,9)	4 (%7,5)	0,705 ^B
AHI			0,395 ^D
Hafif	21 (%20,8)	16 (%30,2)	
Orta	27 (%26,7)	11 (%20,8)	
Ağır	53 (%52,5)	26 (%49,1)	
Eşlik eden hastalık			
HT	41 (%40,6)	30 (%56,6)	0,085 ^B
DM	18 (%17,8)	9 (%17,0)	>0,999 ^B
KAH	17 (%16,8)	15 (%28,3)	0,145 ^B
Pulmoner hastalık	4 (%4,0)	7 (%13,2)	0,048 ^E
OSAS dışında baş ağrısı	14 (%13,9)	18 (%34,0)	0,007 ^B

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. ^A Student's t testi, ^B Süreklilik düzeltilmeli χ^2 testi, ^C Mann Whitney U testi, ^D Pearson'un χ^2 testi ^E Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Semptom ölçekleri değerlendirildiğinde sabah baş ağrısı olan grupta Epworth medyan skoru 9,0 (4,5 – 13,0), olmayan grupta 4 (2,0 – 8,0) olup sabah baş ağrısı olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). Epworth skoru 10'un üzerinde olan olguların oranı sabah baş ağrısı olan grupta %37,7, sabah baş ağrısı olmayan grupta %14,9 olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,003$). Ayrıca Beck depresyon medyan skoru ve Beck anksiyete medyan skorları sabah baş ağrısı olan grupta sabah baş ağrısı olmayan gruba göre daha yüksekti ($p>0,001$). Her iki grup arasında bazal SpO₂, en düşük SpO₂, oksijen satürasyonunun %90'nın altında kaldığı süre, total uyku süresi ve arousal indeks düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 8**).

Tablo 8. OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olup olmamasına göre olguların diğer klinik özellikleri

	Sabah baş ağrısı yok (n=101)	Sabah baş ağrısı var (n=53)	p- değeri
Epworth *	4,0 (2,0-8,0)	9,0 (4,5-13,0)	<0,001 ^A
Epworth sınıflama			0,003 ^B
0-10 arası	86 (%85,1)	33 (%62,3)	
10'dan fazla	15 (%14,9)	20 (%37,7)	
Beck depresyon *	5,0 (2,0-10,0)	11,0 (5,0-16,0)	<0,001 ^A
Depresyon düzeyi			<0,001 ^C
Normal	75 (%74,3)	24 (%45,3)	
Hafif	24 (%23,8)	23 (%43,4)	
Orta	1 (%1,0)	3 (%5,7)	
Ağır	1 (%1,0)	3 (%5,7)	
Beck anksiyete *	4,0 (1,0-10,5)	12,0 (7,0-20,0)	<0,001 ^A
Anksiyete düzeyi			<0,001 ^C
Normal	73 (%72,3)	20 (%37,7)	
Hafif	15 (%14,9)	11 (%20,8)	
Orta	10 (%9,9)	15 (%28,3)	
Ağır	3 (%3,0)	7 (%13,2)	
Bazal SpO₂ *	94,0 (93,0-96,0)	94,0 (92,0-95,0)	0,115 ^A
En düşük SpO₂ *	84,0 (75,0-89,0)	83,0 (70,5-87,0)	0,287 ^A
%90'ın altında kaldığı süre (dk) *	6,9 (0,3-28,7)	7,3 (0,6-59,0)	0,361 ^A
Total uyku süresi (dk) *	370,0 (324,5-403,0)	366,0 (310,5-394,0)	0,423 ^A
Arousal indeksi *	22,6 (14,0-43,1)	27,7 (12,4-48,7)	0,666 ^A

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. ^A Mann Whitney U testi, ^B Süreklilik düzeltilmeli χ^2 testi, ^C Fisher Freeman Halton testi, ^D Pearson'un χ^2 testi.

Biyokimyasal ölçümler karşılaştırıldığında; sabah baş ağrısı olan grupta ortalama LDL düzeyi 151,6 ($\pm 36,2$) mg/dL, sabah baş ağrısı olmayan grupta ise 129,2 ($\pm 37,1$) mg/dL olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,027$). Buna karşın iki grup arasında ESR, albümin, CRP, NLR, MLR, NMR ve SII düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 9**).

Tablo 9. OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olup olmamasına göre olguların biyokimyasal ölçümleri

	Sabah baş ağrısı yok (n=101)	Sabah baş ağrısı var (n=53)	p-değeri
ESR *	6,0 (3,8-17,0)	9,0 (3,0-15,0)	0,712 ^A
ESR sınıflaması			>0,999 ^B
Normal	35 (%83,3)	16 (%84,2)	
Yüksek	7 (%16,7)	3 (%15,8)	
LDL **	129,2 $\pm$ 37,1	151,6 $\pm$ 36,2	0,027^C
Albümin *	42,0 (40,0-45,0)	42,0 (41,0-44,0)	0,939 ^A
Albümin sınıflaması			0,527 ^B
Düşük	11 (%21,6)	3 (%13,0)	
Normal	40 (%78,4)	20 (%87,0)	
CRP			0,412 ^D
Normal	85 (%84,2)	41 (%77,4)	
Yüksek	16 (%15,8)	12 (%22,6)	
NLR *	1,72 (1,33-2,22)	1,68 (1,37-2,13)	0,774 ^A
MLR *	0,24 (0,19-0,30)	0,21 (0,18-0,27)	0,105 ^A
NMR *	7,05 (5,69-8,73)	8,27 (6,14-9,22)	0,166 ^A
SII *	412,8 (329,4-572,4)	396,0 (305,0-535,4)	0,543 ^A

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) veya ** ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde gösterildi. ^A Mann Whitney U testi, ^B Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ^C Student's t testi, ^D Süreklilik düzeltilmeli χ^2 testi.

ROC analizinde NLR, MLR, NMR ve SII ile sabah baş ağrısı varlığını ayırt etme performansı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($AUC \approx 0,55$; $p > 0,05$) (**Tablo 10**).

Tablo 10. OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olan ve sabah baş ağrısı olmayan olguları ayırt etmede NLR, MLR, NMR ve SII ölçümlere ait ROC analizi sonuçları

	EAKA	%95 GA	p-değeri
NLR	0,516	0,408-0,624	0,774
MLR	0,593	0,484-0,702	0,105
NMR	0,579	0,471-0,688	0,166
SII	0,535	0,422-0,648	0,543

EAKA: Eğri altında kalan alan, GA: Güven Aralığı

4.3. Baş Ağrısı Olan OSAS Hastalarının Sabah Baş Ağrısı Olup Olmamasına Göre Karşılaştırılması

Tüm hastaların 53'ünde (%34,4) sabah baş ağrısı mevcut iken, 101'inde (%65,6) sabah baş ağrısı mevcut değildi. Sabah baş ağrısı olan 53 (%34,4) hastanın ağrı özellikleri değerlendirildiğinde; hastaların %60,4'ünde ağrı süresi otuz dakika ile 4 saat arasında,%24,5'inde 4-24 saat arasında ve %11,3'ünde otuz dakikanın altında idi. Hastaların %42,4'ünde ağrı haftada bir ile üç gün arası, %32,1'inde haftada üç günden daha sık sabah baş ağrısı mevcuttu. Olguların %88,6'sında ağrılar hafif - orta şiddette ve %79,2'sinde bilateral yerleşimli idi. Olguların %64,2'sinde frontal, %39,6'sında parietal, %47,2'sinde temporal, %45,3'ünde oksipital alanda ve %35,7'sinde boyunda lokalizeydi. Baş ağrısı %30,2'sinde zonklayıcı, %34'ünde basınç, %18,9'unda sıkıştırıcı karakterde idi. Eşlik eden bulgu olarak vakaların %15'inde bulantı, %18,9'unda fotofobi, %17'sinde fonofobi mevcuttu. Baş ağrısına eşlik eden bulantı, kusma, fotofonofobi gibi bulguları olan hastalarınhepsi migren hastası idi. Sabah baş ağrısı olan 40 hastanın (%88,9) basit analjezik yanıtı mevcuttu.**Tablo 11** ve**Tablo 12**'de sabah baş ağrısı özellikleri diğer baş ağrısı özellikleri ile karşılaştırılmalı olarak gösterilmiştir.

Tablo 11. Baş ağrılı OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olup olmamasına göre ağrı özellikleri

	Yok (n=14)	Var (n=53)	Toplam (n=67)
Süre			
<30 dk	1 (%7,1)	6 (%11,3)	7 (%10,4)
30 dk – 4 saat	9 (%64,3)	32 (%60,4)	41 (%61,2)
4 – 24 saat	4 (%28,6)	13 (%24,5)	17 (%25,4)
24 – 72 saat	0 (%0,0)	1 (%1,9)	1 (%1,5)
>72 saat	0 (%0,0)	1 (%1,9)	1 (%1,5)
Sıklık			
Haftada 3’ten fazla	2 (%14,3)	17 (%32,1)	19 (%28,4)
Haftada 1-3 kez	4 (%28,6)	23 (%43,4)	27 (%40,3)
Ayda 1’den fazla	4 (%28,6)	10 (%18,9)	14 (%20,9)
Ayda 1 veya daha az	4 (%28,6)	3 (%5,7)	7 (%10,4)
Şiddet			
VAS 1-3	2 (%14,3)	5 (%9,4)	7 (%10,4)
VAS 4-7	9 (%64,3)	42 (%79,2)	51 (%76,1)
VAS >7	3 (%21,4)	6 (%11,3)	9 (%13,4)
Lokalizasyon			
Unilateral	3 (%21,4)	11 (%20,8)	14 (%20,9)
Bilateral	11 (%78,6)	42 (%79,2)	53 (%79,1)
Frontal	11 (%78,6)	34 (%64,2)	45 (%67,2)
Parietal	3 (%21,4)	21 (%39,6)	24 (%35,8)
Temporal	12 (%85,7)	25 (%47,2)	37 (%55,2)
Occipital	7 (%50,0)	24 (%45,3)	31 (%46,3)
Boyun ağrısı	1 (%7,1)	19 (%35,8)	20 (%29,9)

Tablo 12. Baş ağrılı OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olup olmamasına göre ağrı özellikleri ve diğer klinik bulgular

	Yok (n=14)	Var (n=53)	Toplam (n=67)
Ağrı tipi			
Zonklayıcı	5 (%35,7)	16 (%30,2)	21 (%31,3)
Basınç	5 (%35,7)	18 (%34,0)	23 (%34,3)
Sıkıştırıcı	1 (%7,1)	10 (%18,9)	11 (%16,4)
Saplanıcı	2 (%14,3)	3 (%5,7)	5 (%7,5)
Acıma	0 (%0,0)	1 (%1,9)	1 (%1,5)
Künt	1 (%7,1)	5 (%9,4)	6 (%9,0)
Egzersiziz	7 (%50,0)	25 (%47,2)	32 (%47,8)
Bulantı	4 (%28,6)	8 (%15,1)	12 (%17,9)
Kusma	2 (%14,3)	2 (%3,8)	4 (%6,0)
Fotofobi	6 (%42,9)	10 (%18,9)	16 (%23,9)
Fonofobi	7 (%50,0)	9 (%17,0)	16 (%23,9)
Osmofobi	2 (%14,3)	5 (%9,4)	7 (%10,4)
Otonomik bulgu	1 (%7,1)	2 (%3,8)	3 (%4,5)
Aura	2 (%14,3)	1 (%1,9)	3 (%4,5)
Tedavi	11 (%78,6)	45 (%84,9)	56 (%83,6)
Tedaviye yanıt	9 (%81,8)	40 (%88,9)	49 (%87,5)

Baş ağrısı sabah olan (n=53) ve olmayan (n=14) hastalar yaş ortalamaları, sigara öyküsü, alkol öyküsü ve eşlik eden hastalıklar açısından benzerdi ($p>0,05$). Baş ağrısı sabah olan grupta kadın hasta oranı anlamlı oranda yüksekti ($p=0,023$). Aynı zamanda baş ağrısı sabah olmayan gruba göre sabah baş ağrı olan grupta medyan BKİ istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek idi ($p=0,004$) (**Tablo 13**).

Tablo 13. Baş ağrılı OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olup olmamasına göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	Yok (n=14)	Var (n=53)	p-değeri
Yaş (yıl) *	45,4±12,5	50,7±11,5	0,131 ^A
Cinsiyet			0,023^B
Erkek	12 (%85,7)	25 (%47,2)	
Kadın	2 (%14,3)	28 (%52,8)	
BKİ (kg/m²) **	29,3 (26,4-32,2)	32,6 (29,5-35,8)	0,004^C
Sigara öyküsü	8 (%57,1)	23 (%43,4)	0,538 ^B
Alkol öyküsü	2 (%14,3)	4 (%7,5)	0,597 ^D
Eşlik eden hastalık			
HT	4 (%28,6)	30 (%56,6)	0,117 ^B
DM	3 (%21,4)	9 (%17,0)	0,704 ^D
KAH	3 (%21,4)	15 (%28,3)	0,743 ^D
Pulmoner hastalık	1 (%7,1)	7 (%13,2)	>0,999 ^D
OSAS ilişkili baş ağrısı	-	37 (%69,8)	n/a
Migren	4 (%28,6)	6 (%11,3)	n/a
GTBA	10 (%71,4)	12 (%22,6)	n/a

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. ^A Student's t testi, ^B Süreklilik düzeltilmeli χ^2 testi, ^C Mann Whitney U testi, ^D Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi. n/a: Değerlendirme yapılmadı.

Semptom ölçekleri değerlendirildiğinde baş ağrısı sabah olan grupta Epworth medyan skoru 9,0 (4,5 – 13,0), olmayan grupta 4,5 (1,8 – 8,0) olup baş ağrısı sabah olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,022$). Baş ağrısı sabah olan grupta en düşük SpO₂ %83,0 (70,5-87,0), olmayan grupta %86,5 (81,3-90,3) olup baş ağrısı sabah olan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşüktü ($p=0,044$). Ayrıca oksijen saturasyonunun %90'ın altında kaldığı süre baş ağrısı sabah olan grupta 7,3 (0,6 – 59,0) dakika, olmayan grupta 0,5 (0,0 – 11,9) dakika olup baş ağrısı sabah olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun süreliydi ($p=0,028$). Her iki grupta Epworth skoru 10'un üzerinde olan olguların oranı, Beck depresyon medyan skoru ve Beck anksiyete medyan skoru, bazal SpO₂, total uyku süresi ve arousal indeks düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 14**).

Tablo 14. Baş ağrılı OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olup olmamasına göre olguların diğer klinik özellikleri

	Yok (n=14)	Var (n=53)	p- değeri
Epworth *	4,5 (1,8-8,0)	9,0 (4,5-13,0)	0,022^A
Epworth sınıflama			0,120 ^B
0-10 arası	12 (%85,7)	33 (%62,3)	
10'dan fazla	2 (%14,3)	20 (%37,7)	
Beck depresyon *	9,0 (6,3-14,0)	11,0 (5,0-16,0)	0,665 ^A
Depresyon düzeyi			0,955 ^C
Normal	7 (%50,0)	24 (%45,3)	
Hafif	5 (%35,7)	23 (%43,4)	
Orta	1 (%7,1)	3 (%5,7)	
Ağır	1 (%7,1)	3 (%5,7)	
Beck anksiyete *	14,0 (5,8-18,5)	12,0 (7,0-20,0)	0,975 ^A
Anksiyete düzeyi			0,948 ^C
Normal	5 (%35,7)	20 (%37,7)	
Hafif	3 (%21,4)	11 (%20,8)	
Orta	5 (%35,7)	15 (%28,3)	
Ağır	1 (%7,1)	7 (%13,2)	
Bazal SpO₂ *	94,5 (94,0-95,5)	94,0 (92,0-95,0)	0,063 ^A
En düşük SpO₂ *	86,5 (81,3-90,3)	83,0 (70,5-87,0)	0,044^A
%90'ın altında kaldığı süre (dk) *	0,5 (0,0-11,9)	7,3 (0,6-59,0)	0,028^A
Total uyku süresi (dk) *	373,5 (337,0-412,8)	366,0 (310,5-394,0)	0,388 ^A
Arousal indeksi *	20,1 (14,1-32,3)	27,7 (12,4-48,7)	0,291 ^A

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. ^A Mann Whitney U testi,

^B Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ^C Fisher Freeman Halton testi.

Biyokimyasal ölçümler karşılaştırıldığında baş ağrılı OSAS hastalarında baş ağrısı sabah olan ve olmayan gruplar arasında ESR, LDL, CRP, NLR, MLR, NMR ve SII düzeyleri istatistiksel olarak benzer idi ($p>0,05$) (**Tablo 15**).

Tablo 15. Baş ağrılı OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olup olmamasına göre olguların biyokimyasal ölçümleri

	Yok (n=14)	Var (n=53)	p-değeri
ESR *	5,0 (3,5-5,0)	9,0 (3,0-15,0)	0,075 ^A
ESR sınıflaması			>0,999 ^B
Normal	5 (%100,0)	16 (%84,2)	
Yüksek	0 (%0,0)	3 (%15,8)	
LDL **	155,3±36,0	151,6±36,2	0,826 ^C
Albümin *	46,0 (43,5-48,0)	42,0 (41,0-44,0)	0,034^A
Albümin sınıflaması			>0,999 ^B
Düşük	1 (%11,1)	3 (%13,0)	
Normal	8 (%88,9)	20 (%87,0)	
CRP			>0,999 ^B
Normal	11 (%78,6)	41 (%77,4)	
Yüksek	3 (%21,4)	12 (%22,6)	
NLR *	1,54 (1,12-2,26)	1,68 (1,37-2,13)	0,445 ^A
MLR *	0,23 (0,18-0,31)	0,21 (0,18-0,27)	0,486 ^A
NMR *	6,69 (5,13-9,58)	8,27 (6,14-9,22)	0,325 ^A
SII *	363,5 (259,0-563,3)	396,0 (305,0-535,4)	0,558 ^A

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) veya ** ortalama ± standart sapmabıçımında gösterildi. ^A Mann Whitney U testi, ^B Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ^C Student's t testi.

ROC analizinde NLR, MLR, NMR ve SII ile baş ağrısı olan hastalar içinde sabah baş ağrısı varlığını ayırt etme performansı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($AUC \approx 0,55$; $p > 0,05$) (**Tablo 16**).

Tablo 16. Baş ağrılı OSAS hastalarında sabah baş ağrısı olan ve sabah baş ağrısı olmayan olguları ayırt etmede NLR, MLR, NMR ve SII ölçümlere ait ROC analizi sonuçları

	EAKA	%95 GA	p-değeri
NLR	0,572	0,366-0,777	0,445
MLR	0,565	0,371-0,760	0,486
NMR	0,593	0,398-0,787	0,325
SII	0,555	0,353-0,758	0,558

EAKA: Eğri altında kalan alan, GA: Güven Aralığı

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

OSAS kişilerin yaşam kalitesini etkileyen, HT, DM, KAH, inme gibi komorbiditelere zemin hazırlayan, birey ve toplumu olumsuz etkileyen bir hastalıktır [7,109]. Baş ağrısı, OSAS hastalarında sık görülen bir semptomdur. Uyku apnesinde migren, gerilim tipi baş ağrısı, küme baş ağrısı gibi primer baş ağrıları görülebilirken aynı zamanda sabah baş ağrılarının gelişebildiğini destekleyen çalışmalar mevcuttur. Farklı serilerde OSAS'lı bireylerde herhangi bir baş ağrısı prevalansı %9-76 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. OSAS'lı bireylerde sabah baş ağrısı prevalansı Norveçte yapılan bir çalışmada %11,8, Türkiyede yapılan bir çalışmada %33,6 ve Polonya'da yapılan bir çalışmada %29 saptanmıştır [85,91,92]. 2024 yılında yapılan bir meta analizde OSAS'lı hastalarda baş ağrısı oranı %33, sabah baş ağrısı oranı %33, uyku apnesi ilişkili baş ağrısı oranı %25, GTBA oranı %19, migren oranı ise %16 olarak saptanmış olup uyku apnesi olan kişilerde baş ağrısının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da genel popülasyona göre daha sık görülebildiği bildirilmiştir [82]. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde tüm OSAS'lı bireylerin %43,5'inde baş ağrısı, %34,4'ünde sabah baş ağrısı tespit edilmiş olup, ICHD-3'e göre hastaların %24'ü uyku apnesi ilişkili baş ağrısı, %13,6'sı GTBA, %5,8'inde migren tanı kriterlerini karşılamakta idi.

Sabah baş ağrıları hastaların büyük çoğunluğunda haftada bir-üç gün olan (%40,3), bilateral (%79,1), hafif-orta şiddette (%86,5), non pulsatil karakterde (%68,7), otuz dakika ile 4 saat arasında süren (%60,4) özellikte idi. Literatürde de uyku apnesi ilişkili baş ağrısı benzer şekilde hafif orta şiddette, bilateral yerleşimli, baskı ve sıkıştırıcı niteliğin dominant olduğu, kısa süreli sabah ağrıları olarak tanımlanmıştır [82,91,92,111]. Çalışmamızda bulantı, kusma, ışık ve sese hassasiyet, aura, otonomik bulgu gibi bulgular nadir olarak gözlenmiş olup, bu ek bulguları olan hastaların tümünde migren veya GTBA gibi eşlik eden ikinci bir baş ağrısı mevcuttu.

OSAS genel olarak erkeklerde daha sık görülmesine rağmen sabah baş ağrısının kadınlarda daha yüksek oranda saptandığı bildirilmiştir [91,94]. Ancak 2024 yılında yapılan meta analizde sabah baş ağrısı açısından cinsiyete göre insidans oranında ile her iki cinsiyette anlamlı farklılık saptanmamıştır [82]. Çalışmamızda erkek hasta oranı daha yüksek olmasına karşın baş ağrısı olan ve sabah baş ağrısı bulunan grupta kadın hasta oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Bu bulgular genel olarak ağrı eşiği, uyku kalitesi ve psikolojik faktörlerdeki cinsiyet farklılıkları ve genel popülasyonda baş ağrısının tüm yaş gruplarında kadınlarda daha fazla olması ile ilişkili olabilir [133].

Literatürde horlama öyküsü ya da OSAS'lı sabah baş ağrısı olan hastalarda BKİ yüksek olduğunu bildiren çalışmalar olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamış olmasına karşın çalışmamızda sabah baş ağrısı olan hastaların BKİ anlamlı oranda daha yüksek olarak tespit edilmiştir [89,92,99,100]. Obeziteye bağlı mekanik üst hava yolu obstrüksiyonu ve artmış intratorasik basınç dalgalanmaları ile intermitant hipokseminin derinleşmesinin baş ağrısı eşiğini düşüren fizyopatolojik süreçler arasında yer aldığı bildirilmiştir [89,101,129]. Ayrıca obezite ve OSAS birlikteliğinin endotel disfonksiyonu ve azalmış vasküler reaktiviteye yol açarak özellikle sempatik aktivitenin yüksek olduğu sabah saatlerinde vasküler kökenli bir ağrıyı tetikleyebileceği de tartışılmıştır [130,131].

Uyku bozukluğu, baş ağrısı ve depresyon arasında karmaşık bir ilişki mevcuttur ve birbirlerini etkilemektedirler [115]. 2002 yılında Neau ve arkadaşları OSAS hastalarında baş ağrısı ile sabah baş ağrısının altta yatan mekanizmasının tam olarak açıklanamadığını ifade ederek depresyonun bunda rol alabileceğini öne sürmüştür [99]. İlerleyen zamanlarda depresyon ve sabah baş ağrısı arasında ilişki kurulamadığı ancak insomnia, OSAS gibi hastalıklarda depresyon riskinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır [80,89,92]. Depresyon ve anksiyetenin özellikle insomnia gibi diğer uyku bozukluklarında da gelişebileceği, duygudurum bozukluğunda uyku bozukluğunun bir semptom olabileceği, uyku bozukluğundan bağımsız olarak birçok baş ağrısı tipinde depresyon ve anksiyete görülebileceğini, hatta depresyonun her şeyden bağımsız sabah baş ağrısına neden olabileceğini gösteren araştırmalar mevcuttur [82,86,90,93,116,117]. Çalışmamızda Beck depresyon ve anksiyete skorlarının tüm baş ağrısı ve sabah baş ağrısı hastalarında anlamlı oranda daha yüksek saptanmasına karşın baş ağrısı olan OSAS hastalarında ağrının sabah olup olmamasına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemesi genel eğilimle paralel olacak şekilde depresyon ve anksiyetenin genel olarak baş ağrısına eşlik eden psikolojik durumlara bağlı olabileceğini düşündürmektedir [80,89,92,115].

Uyku apnesi ilişkili baş ağrısı ile ilgili literatürde birçok çalışma olmasına karşın patofizyolojisi net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Uyku kalitesinin bozulması, uyku fragmentasyonu, dinlendirici olmayan uyku, gündüz aşırı uykululuk, gece boyu meydana gelen hipoksi, hiperkarbi sabah baş ağrısı gelişiminde önemli etkenler olarak tanımlanmıştır [80,82,85,89,91,92,100,113].

Uyku fragmentasyonu, ağrı modülasyonunda görevli beyin sapı merkezlerinin işlevini bozarak ağrı eşiğini düşürmekte ve santral sensitizasyona yol açmaktadır [126].

Birçok çalışmada sabah baş ağrısı olan hastalarda dinlendirici olmayan uykunun, Epworth Skorunun yüksekliğinin anlamlı olduğu saptanmıştır[85,89,100,113]. Çalışmamızda da benzer şekilde Epworth Uykululuk Ölçeği puanlarının baş ağrılı ve sabah baş ağrılı OSAS hastalarında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Baş ağrısı olan hasta gruplarında arousal indeksi daha yüksek bulunmuş, ancak hem arousal indeksi hem de total uykusu süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Epworth ölçeğinin yüksek olmasına karşın total uyku süresi ve arousal indeksinde fark saptanmaması uyku kalitesinin bozulmasının etkilerinin uyku apnesi ilişkili sabah baş ağrısı gelişimindeki rolünü düşündürmektedir.

OSAS hastalarında sabah baş ağrısının patofizyolojisinde en çok tartışılan mekanizmalardan biri gece boyunca gelişen hipoksemi ve buna bağlı serebrovasküler değişikliklerdir [80,85,89,91,92,100]. Hipoksemi, serebral damar dilatasyonu, serebral kan akımında artış, intrakraniyal basınçta geçici yükselme ve vasküler tonus dengesinde bozulmaya yol açabilir. Ayrıca hiperkapni ve uyku fragmentasyonu gibi eşlik eden faktörler de bu etkiyi güçlendirebilir. Bu mekanizma çerçevesinde, sabah baş ağrısının oksijen desatürasyonunun şiddeti ve süresiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Spalka ve arkadaşları, AHI ve bazal oksijen satürasyonu ile sabah baş ağrısı arasında anlamlı fark saptamamıştır. Ancak nokturnal desatürasyonun derinliği ile baş ağrısı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bildirilen çalışmalar vardır [85,89,91,100]. Çalışmamızda sabah baş ağrısı olan hastaların yaklaşık %50'sinde ağır şiddette OSAS olmasına ve baş ağrısı olan hastaların yarısından fazlasında AHI indeksi 15'in üzerinde olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca arousal indeksi veya toplam uyku süresi açısından fark saptanmamasına karşın, sabah baş ağrısı olan hastalarda minimum oksijen satürasyonu anlamlı olarak daha düşük ve oksijen satürasyonunun %90'ın altında kalma süresi belirgin olarak daha uzun bulunmuştur. Bu sonuçlar, OSAS ilişkili sabah baş ağrısının nokturnal hipokseminin derinliği ve süresinden etkilendiğini, apne sayısının tek başına yeterli bir belirteç olmadığını göstermektedir. Uyku fragmentasyonu ve toplam uyku süresi ile ilişkinin saptanmamış olması, baş ağrısının doğrudan oksijenlenme kalitesiyle ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Hipokseminin OSAS hastalarında sabah baş ağrılarındaki rolünü destekler şekilde literatürde CPAP ve diğer OSAS tedavileri ile baş ağrılarının gerilediği bildiren çalışmalar mevcuttur [91,112,113].

Hipoksemi yalnızca gaz değişiminde bozulmaya yol açmakla kalmaz, aynı zamanda tekrarlayan desatürasyon–reoksijenasyon döngüleri sonucunda oksidatif stres ve

inflamatuvar yanıt gelişimine de zemin hazırlar. İntermittan hipokseminin, reperfüzyon benzeri oksijenlenme döngüleri yoluyla reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırarak oksidatif hasar oluşturduğu; bunun da hem sistemik hem serebral düzeyde endotel fonksiyonlarını bozduğu deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir [101,127,128]. OSAS hastalarında total oksidan status (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) değerlerinin arttığı, total antioksidan kapasitenin ise azaldığı; CPAP tedavisi sonrası bu parametrelerde belirgin iyileşme görüldüğü bildirilmektedir [104]. Bu bulgular, hipoksemiye bağlı oksidatif hasarın OSAS'ın sistemik etkilerinde önemli bir aracı rol oynadığını desteklemektedir. Öte yandan, baş ağrısı patofizyolojisinde de oksidatif stresin rolü uzun süredir tartışılmaktadır. Migrenli hastalarda ataklar arası dönemde dahi oksidatif stres belirteçlerinin yüksek bulunduğu, bu durumun mitokondriyal enerji metabolizması ve ağrı yollarındaki duyarlılığı etkileyebileceği bildirilmektedir. Hipoksi, reaktif oksijen türlerini artırarak ağrı eşiğini düşürebilir ve serebral vazoregülasyonu bozabilir.

Çalışmamızda hipoksinin neden olduğu oksidatif hasarın sabah baş ağrısı patofizyolojisindeki rolünü araştırmak amacı ile bakılan serum inflamatuvar belirteçlerinden NLR, NMR ve SII sabah baş ağrısı olan OSAS hastalarında daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamı bulunmamıştır. Literatürde OSAS hastalarında inflamatuvar ve oksidatif belirteçleri araştıran çalışmalar olmakla birlikte inflamatuvar belirteçlerin sabah baş ağrısı ya da uyku apnesi ilişkili baş ağrısı ile ilişkisini araştırılan çalışma bulunmamaktadır. OSAS hastalarında bu markerlar ile yapılan çalışmalarda SII ve NLR oranlarının en düşük oksijen satürasyonu ve AHI yüksekliği ile ilişkisi tespit edilmiş olup, hastalık şiddeti ve inflamatuvar yükü yansıtabileceği bildirilmiştir [106-108]. Bu belirteçlerin en düşük oksijen satürasyonu ile bağlantısı ve çalışmamızda sabah baş ağrısı olan hastalarda minimum oksijen satürasyonu ve oksijen satürasyonunun %90'ın altında kalma sürelerinin baş ağrısı olan hastalarda anlamlı farklı olması göz önüne alındığında, NLR ve SII sonuçlarımızın istatistiksel olarak anlamsız olmasının, tek başına bu belirteçlerin oksidatif ve inflamatuvar hasarı göstermede yetersiz olması, hastaların kan örneklerinin sabah saatlerinde değil de tek bir örneklem anında rastlantısal olarak alınmış olması veya yetersiz hasta sayısı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda LDL değerleri tüm baş ağrısı ve sabah baş ağrısı hastalarında anlamlı oranda daha yüksek saptanmasına karşın baş ağrısı olan OSAS hastalarında ağrının sabah olup olmamasına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir. Migren ve diğer

vasküler kökenli baş ağrılarında LDL yüksekliği ile endotel disfonksiyonu ve azalmış vazomotor reaktivite arasında bağlantı bildirilmiştir [134-136]. Ayrıca literatürde OSAS hastalarında endotel disfonksiyonu ile ilişkisi gösterilen okside LDL düzeylerinin oksidatif stres belirteci olarak arttığı ve CPAP tedavisi sonrası azaldığı gösterilmiştir [131,132]. Çalışmamızda bakılan total LDL düzeyi oksidatif hasarı direk olarak yansıtmasa da LDL oksidasyonu OSAS'ta hipoksemiye bağlı oksidatif stresin mekanizmalarından biri olduğundan, yüksek LDL düzeyleri oksidatif süreçlerle dolaylı biçimde ilişkili olabilir [101,103,104]. Ancak çalışmamızda OSAS hastalarında ağrının sabah olup olmamasına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiş olması, oksidatif süreçten ziyade yüksek LDL düzeylerinin baş ağrılı hastaların mevcut metabolik süreçlerinin bir yansıması olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak; çalışmamız, OSAS hastalarında sabah baş ağrısının klinik ve biyokimyasal özelliklerini çok yönlü olarak değerlendirmiştir. Çalışmamızın kısıtlılıkları; hastalarımızın cinsiyet ve hastalık şiddeti dağılımının dengesiz olması, belirteçlerin oksidatif stres için spesifik olmaması, hastaların kan örneklerinin rastlantısal tek bir zamanda olmasının yanı sıra CPAP tedavisinin baş ağrısının veya inflamatuvar biyobelirteçlerin seyri ile ilişkisinin değerlendirilememiş olmasıdır.

Çalışmamızda yüksek Epworth uykululuk skoru, düşük minimum oksijen satürasyonu, uzun süreli oksijen desatürasyonun sabah baş ağrısı bulunan OSAS hastalarda daha yüksek oranda saptanması, hipoksinin ve uyku kalitesinin bozulmasının etkilerinin OSAS'a bağlı sabah baş ağrısı gelişimindeki rolünü literatüre benzer şekilde desteklemektedir. Ancak OSAS'lı hastalarda hipoksiye sekonder gelişebilecek oksidatif veya inflamatuvar süreçlerin sabah baş ağrısındaki rolü, CPAP tedavisi öncesi ve sonrası biyobelirteç değişimlerini izleyen, daha spesifik belirteçlerinin sabah saatlerinde örneklenmesi ile yapılan çalışmalar ile araştırılmalıdır.

6.KAYNAKÇA

1. Sateia, M. J. (2014). International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*, 146(5), 1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
2. Slowik JM, Sankari A, Collen JF. Obstructive Sleep Apnea. [Updated 2025 Mar 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459252/>
3. Kapur, V. K., Auckley, D. H., Chowdhuri, S., Kuhlmann, D. C., Mehra, R., Ramar, K., & Harrod, C. G. (2017). Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(03), 479–504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
4. Genç, S. (2017). Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (Icsd-3): Icsd-3 İle Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflamasındaki Değişiklikler. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.376521>
5. Ursavas, A. (2016). New Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) What Has Changed in Sleep Breathing Disorders? *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 2(2), 139–151. <https://doi.org/10.5152/gghs.2014.0002>
6. Lisan, Q., Van Sloten, T., Marques Vidal, P., Haba Rubio, J., Heinzer, R., & Empana, J. P. (2019). Association of Positive Airway Pressure Prescription With Mortality in Patients With Obesity and Severe Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 145(6), 509. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.0281>
7. Yeghiazarians, Y., Jneid, H., Tietjens, J. R., Redline, S., Brown, D. L., El-Sherif, N., Mehra, R., Bozkurt, B., Ndumele, C. E., & Somers, V. K. (2021). Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 144(3). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988>
8. Schwab, R. J., Gupta, K. B., Geftter, W. B., Metzger, L. J., Hoffman, E. A., & Pack, A. I. (1995). Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152(5), 1673–1689. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.5.7582313>
9. Yaggi, H., & Mohsenin, V. (2004). Obstructive sleep apnoea and stroke. *The Lancet Neurology*, 3(6), 333–342. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00766-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00766-5)
10. Hyzer, J. M., Milczuk, H. A., Macarthur, C. J., King, E. F., Quintanilla-Dieck, L., & Lam, D. J. (2021). Drug-Induced Sleep Endoscopy Findings in Children With Obstructive Sleep Apnea With vs Without Obesity or Down Syndrome. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 147(2), 175. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.4548>
11. Malhotra, A., Ayappa, I., Ayas, N., Collop, N., Kirsch, D., Mcardle, N., Mehra, R., Pack, A. I., Punjabi, N., White, D. P., & Gottlieb, D. J. (2021).

- Metrics of sleep apnea severity: beyond the apnea-hypopnea index. *Sleep*, 44(7). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab030>
12. Garvey, J. F., Pengo, M. F., Drakatos, P., & Kent, B. D. (2015). Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *Journal of Thoracic Disease*, 7(5), 920–929. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52>
 13. Eckert, D. J., & Malhotra, A. (2008). Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(2), 144–153. <https://doi.org/10.1513/pats.200707-114MG>
 14. Sankri-Tarbichi, A. G., Rowley, J. A., & Badr, M. S. (2009). Expiratory Pharyngeal Narrowing during Central Hypocapnic Hypopnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179(4), 313–319. <https://doi.org/10.1164/rccm.200805-741OC>
 15. Gottlieb, D. J., & Punjabi, N. M. (2020). Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea. *JAMA*, 323(14), 1389. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3514>
 16. Johns, M. W. (1991). A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 14(6), 540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
 17. Learmonth, Y. C., Dlugonski, D., Pilutti, L. A., Sandroff, B. M., Klaren, R., & Motl, R. W. (2013). Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale. *Journal of the Neurological Sciences*, 331(1–2), 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.023>
 18. Berry, R. B., Budhiraja, R., Gottlieb, D. J., Gozal, D., Iber, C., Kapur, V. K., Marcus, C. L., Mehra, R., Parthasarathy, S., Quan, S. F., Redline, S., Strohl, K. P., Ward, S. L. D., & Tangredi, M. M. (2012). Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 08(05), 597–619. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2172>
 19. Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C., Harding, S. M., Lloyd, R. M., Quan, S. F., Troester, M. T., & Vaughn, B. V. (2017). AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(05), 665–666. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6576>
 20. Ng, S. S. S., Tam, W. W. S., Lee, R. W. W., Chan, T.-O., Yiu, K., Yuen, B. T. Y., Wong, K.-T., Woo, J., Ma, R. C. W., Chan, K. K. P., Ko, F. W. S., Cistulli, P. A., & Hui, D. S. (2022). Effect of Weight Loss and Continuous Positive Airway Pressure on Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Profile Stratified by Craniofacial Phenotype: A Randomized Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 205(6), 711–720. <https://doi.org/10.1164/rccm.202106-1401OC>
 21. Cerritelli, L., Caranti, A., Migliorelli, A., Bianchi, G., Stringa, L. M., Bonsembiante, A., Cammaroto, G., Pelucchi, S., & Vicini, C. (2022). Sleep position and obstructive sleep apnea (OSA): Do we know how we sleep? A new explorative sleeping questionnaire. *Sleep and Breathing*, 26(4), 1973–1981. <https://doi.org/10.1007/s11325-022-02576-4>
 22. Ravesloot, M. J. L., & de Vries, N. (2011). Reliable calculation of the efficacy of non-surgical and surgical treatment of obstructive sleep apnea revisited. *Sleep*, 34(1), 105–110. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.1.105>

23. Schwab, R. J., Badr, S. M., Epstein, L. J., Gay, P. C., Gozal, D., Kohler, M., Lévy, P., Malhotra, A., Phillips, B. A., Rosen, I. M., Strohl, K. P., Strollo, P. J., Weaver, E. M., & Weaver, T. E. (2013). An Official American Thoracic Society Statement: Continuous Positive Airway Pressure Adherence Tracking Systems. The Optimal Monitoring Strategies and Outcome Measures in Adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(5), 613–620. <https://doi.org/10.1164/rccm.201307-1282ST>
24. Ramar, K., Dort, L. C., Katz, S. G., Lettieri, C. J., Harrod, C. G., Thomas, S. M., & Chervin, R. D. (2015). Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 11(07), 773–827. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4858>
25. Uniken Venema, J. A. M., Doff, M. H. J., Joffe-Sokolova, D., Wijkstra, P. J., van der Hoeven, J. H., Stegenga, B., & Hoekema, A. (2020). Long-term obstructive sleep apnea therapy: a 10-year follow-up of mandibular advancement device and continuous positive airway pressure. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 16(3), 353–359. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8204>
26. He, M., Yin, G., Zhan, S., Xu, J., Cao, X., Li, J., & Ye, J. (2019). Long-term Efficacy of Uvulopalatopharyngoplasty among Adult Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 161(3), 401–411. <https://doi.org/10.1177/0194599819840356>
27. Zhou, N., Ho, J.-P. T. F., de Vries, N., Bosschieter, P. F. N., Ravesloot, M. J. L., & de Lange, J. (2022). Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a tool for selecting patients with obstructive sleep apnea for maxillomandibular advancement. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 18(4), 1073–1081. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9802>
28. Stretanski, M. F., Stinocher, S., & Grandhe, S. (2025). Pain Assessment. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
29. Ropper, A., H. & Samuel, M., A. (2011). Başağrısı ve Diğer Kraniofasyal Ağrılar. *Adams and Victor's Principles of Neurology, ninth edition*. (sf 162-163), McGraw-Hill.
30. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). (2013). *Cephalalgia*, 33(9), 629–808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
31. Wippold II, F. J., & Whealy, M. A., & Kaniecki, R. G. (2025). Evaluation of headache in adults. *UpToDate*. Retrieved March 3, 2025, from <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-headache-in-adults>
32. Ashina, M., Katsarava, Z., Do, T. P., Buse, D. C., Pozo-Rosich, P., Özge, A., Krymchantowski, A. V., Lebedeva, E. R., Ravishankar, K., Yu, S., Sacco, S., Ashina, S., Younis, S., Steiner, T. J., & Lipton, R. B. (2021). Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet*, 397(10283), 1485–1495. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32160-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32160-7)
33. Amin, F. M., Asghar, M. S., Hougaard, A., Hansen, A. E., Larsen, V. A., de Koning, P. J., Larsson, H. B., Olesen, J., & Ashina, M. (2013). Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *The Lancet*

- Neurology*, 12(5), 454–461. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70067-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70067-X)
34. Schramm, S., Börner, C., Reichert, M., Baum, T., Zimmer, C., Heinen, F., Bonfert, M. V., & Sollmann, N. (2023). Functional magnetic resonance imaging in migraine: A systematic review. *Cephalalgia*, 43(2). <https://doi.org/10.1177/03331024221128278>
 35. Karsan, N. (2024). Pathophysiology of Migraine. *Continuum*, 30(2), 325–343. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001412>
 36. Schytz, H. W., Birk, S., Wienecke, T., Kruuse, C., Olesen, J., & Ashina, M. (2009). PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain*, 132(1), 16–25. <https://doi.org/10.1093/brain/awn307>
 37. Stovner, L. J., Nichols, E., Steiner, T. J., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Al-Raddadi, R. M., Ansha, M. G., Barac, A., Bensenor, I. M., Doan, L. P., Edessa, D., Endres, M., Foreman, K. J., Gankpe, F. G., Gopalkrishna, G., Goulart, A. C., Gupta, R., Hankey, G. J., Hay, S. I., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 954–976. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3)
 38. Robertson, C. E., & Digre, K. B.. (2024). Persistent aura, visual snow, and other visual symptoms. Swanson, J.W. & Matharu, M. (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology: Vol. 199. Migraine Management*. (441-464). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823357-3.00018-5>.
 39. Kamourieh, S., Rozen, T., & Anderson, J. M. (2024). Status migrainosus. . Swanson, J.W. & Matharu, M. (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology: Vol. 199. Migraine Management*. (413-439). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823357-3.00017-3>.
 40. Chiang, C.C., & Chen, S.P. (2024). Migrainous infarction. Swanson, J.W. & Matharu, M. (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology: Vol. 199. Migraine Management*. (465-474). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823357-3.00021-5>.
 41. Grosberg, B.M., & Veronesi, M. (2024). Retinal migraine. Swanson, J.W. & Matharu, M. (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology: Vol. 199. Migraine Management*. (381-387). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823357-3.00012-4>.
 42. deBoer, I., Hansen, J. M., & Terwindt, G.M. (2024). Hemiplegic migraine. Swanson, J.W. & Matharu, M. (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology: Vol. 199. Migraine Management*. (353-365). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823357-3.00015-X>.
 43. Kaniecki, R. (2024). Migraine with brainstem aura. Swanson, J.W. & Matharu, M. (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology: Vol. 199. Migraine Management*. (367-379). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823357-3.00019-7>.
 44. Grosberg, B., Solomon, S., Friedman, D., & Lipton, R. (2006). Retinal Migraine Reappraised. *Cephalalgia*, 26(11), 1275–1286. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01206.x>
 45. Vercueil, L. (2022). Migralepsy, what it is and what it is not. *Revue Neurologique*, 178(7), 654–658. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.01.006>

46. Cianchetti, C., Pruna, D., & Ledda, M. (2013). Epileptic seizures and headache/migraine: A review of types of association and terminology. *Seizure*, 22(9), 679–685. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.05.017>
47. J.W. & Matharu, M. (Eds.). (2024). *Handbook of Clinical Neurology: Vol. 199. Migraine Management*. Elsevier. <https://www.elsevier.com/books-and-journals>
48. Kumar A, Kadian R. Migraine Prophylaxis. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507873/>
49. Jensen, R. H. (2018). Tension-Type Headache – The Normal and Most Prevalent Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 58(2), 339–345. <https://doi.org/10.1111/head.13067>
50. Feigin, V. L., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abd-Allah, F., Abdulle, A. M., Abera, S. F., Abyu, G. Y., Ahmed, M. B., Aichour, A. N., Aichour, I., Aichour, M. T. E., Akinyemi, R. O., Alabed, S., Al-Raddadi, R., Alvis-Guzman, N., Amare, A. T., Ansari, H., Anwari, P., Ärnlöv, J., ... Vos, T. (2017). Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*, 16(11), 877–897. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5)
51. Lyngberg, A. C., Rasmussen, B. K., Jørgensen, T., & Jensen, R. (2005). Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *European Journal of Epidemiology*, 20(3), 243–249. <https://doi.org/10.1007/s10654-004-6519-2>
52. Rasmussen, B. K., Jensen, R., Schroll, M., & Olesen, J. (1991). Epidemiology of headache in a general population—A prevalence study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 44(11), 1147–1157. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90147-2](https://doi.org/10.1016/0895-4356(91)90147-2)
53. Russell, M. B. (2005). Tension-type headache in 40-year-olds: a Danish population-based sample of 4000. *The Journal of Headache and Pain*, 6(6), 441–447. <https://doi.org/10.1007/s10194-005-0253-3>
54. Ashina, S., Buse, D. C., Bjorner, J. B., Bendtsen, L., Lyngberg, A. C., Jensen, R. H., & Lipton, R. B. (2021). Health-related quality of life in tension-type headache: a population-based study. *Scandinavian Journal of Pain*, 21(4), 778–787. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2020-0166>
55. Bendtsen, L. (2003). Central and peripheral sensitization in tension-type headache. *Current Pain and Headache Reports*, 7(6), 460–465. <https://doi.org/10.1007/s11916-003-0062-9>
56. Bendtsen L., Fumal A., & Schoenen J. (2010). Tension-type headache: mechanisms. In *Handbook of Clinical Neurology* 97:359-66: Vol. 97:359 (pp. 359–366). [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(10\)97029-2](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(10)97029-2)
57. Bendtsen, L., & Fernández-de-la-Peñas, C. (2011). The Role of Muscles in Tension-Type Headache. *Current Pain and Headache Reports*, 15(6), 451–458. <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0216-0>
58. Bezov, D., Ashina, S., Jensen, R., & Bendtsen, L. (2011). Pain Perception Studies in Tension-Type Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 51(2), 262–271. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01768.x>

59. Vedova, C. Della, Cathcart, S., Dohnalek, A., Lee, V., Hutchinson, M. R., Immink, M. A., & Hayball, J. (2013). Peripheral Interleukin-1 β Levels are Elevated in Chronic Tension-Type Headache Patients. *Pain Research and Management*, 18(6), 301–306. <https://doi.org/10.1155/2013/796161>
60. Koçer, A., Koçer, E., Memişoğulları, R., Domaç, F. M., & Yüksel, H. (2010). Interleukin-6 Levels in Tension Headache Patients. *The Clinical Journal of Pain*, 26(8), 690–693. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181e8d9b6>
61. Domingues, R. B., Duarte, H., Rocha, N. P., & Teixeira, A. L. (2015). Increased serum levels of interleukin-8 in patients with tension-type headache. *Cephalalgia*, 35(9), 801–806. <https://doi.org/10.1177/0333102414559734>
62. Trigo, J., García-Azorín, D., Sierra-Mencía, Á., Tamayo-Velasco, Á., Martínez-Paz, P., Tamayo, E., Guerrero, A. L., & Gonzalo-Benito, H. (2021). Cytokine and interleukin profile in patients with headache and COVID-19: A pilot, CASE-control, study on 104 patients. *The Journal of Headache and Pain*, 22(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01268-w>
63. Russell, M., Østergaard, S., Bendtsen, L., & Olesen, J. (1999). Familial Occurrence of Chronic Tension-Type Headache. *Cephalalgia*, 19(4), 207–210. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.019004207.x>
64. Ulrich, V., Gervil, M., & Olesen, J. (2004). The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache. *Neurology*, 62(11), 2065–2069. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000129498.50793.8A>
65. Fernández-de-las-Peñas, C., Ambite-Quesada, S., Palacios-Ceña, M., Guillem-Mesado, A., Guerrero-Peral, Á., Pareja, J. A., & Arendt-Nielsen, L. (2019). Catechol-O-Methyltransferase (COMT) rs4680 Val158Met Polymorphism is Associated With Widespread Pressure Pain Sensitivity and Depression in Women With Chronic, but not Episodic, Tension-Type Headache. *The Clinical Journal of Pain*, 35(4), 345–352. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000684>
66. Pellegrino, A. B. W., Davis-Martin, R. E., Houle, T. T., Turner, D. P., & Smitherman, T. A. (2018). Perceived triggers of primary headache disorders: A meta-analysis. *Cephalalgia*, 38(6), 1188–1198. <https://doi.org/10.1177/0333102417727535>
67. Katsarava, Z., Muessig, M., Dzagnidze, A., Fritsche, G., Diener, H., & Limmroth, V. (2005). Medication Overuse Headache: Rates and Predictors for Relapse in a 4-year Prospective Study. *Cephalalgia*, 25(1), 12–15. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00789.x>
68. Crystal, S. C., & Robbins, M. S. (2011). Tension-Type Headache Mimics. *Current Pain and Headache Reports*, 15(6), 459–466. <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0226-y>
69. Probyn, K., Bowers, H., Mistry, D., Caldwell, F., Underwood, M., Patel, S., Sandhu, H. K., Matharu, M., & Pincus, T. (2017). Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open*, 7(8), e016670. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016670>
70. Bendtsen, L., Evers, S., Linde, M., Mitsikostas, D. D., Sandrini, G., & Schoenen, J. (2010). EFNS guideline on the treatment of tension-type

- headache – Report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*, 17(11), 1318–1325. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x>
71. Karadaş, Ö., Gül, H. L., & İnan, L. E. (2013). Lidocaine injection of pericranial myofascial trigger points in the treatment of frequent episodic tension-type headache. *The Journal of Headache and Pain*, 14(1), 44. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-44>
 72. Dhanasekara, C. S., Payberah, D., Chyu, J. Y., Shen, C.-L., & Kahathuduwa, C. N. (2023). The effectiveness of botulinum toxin for chronic tension-type headache prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 43(3). <https://doi.org/10.1177/03331024221150231>
 73. Burish, M. (2024). Cluster Headache, SUNCT, and SUNA. *Continuum*, 30(2), 391–410. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001411>
 74. Fischera, M., Marziniak, M., Gralow, I., & Evers, S. (2008). The Incidence and Prevalence of Cluster Headache: A Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Cephalalgia*, 28(6), 614–618. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01592.x>
 75. Al Khalili Y, Chopra P. Hypnic Headache. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557598/>
 76. Dodick, D., Mosek, A., & Campbell, J. (1998). The Hypnic (“Alarm Clock”) Headache Syndrome. *Cephalalgia*, 18(3), 152–156. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1803152.x>
 77. Holle, D., Naegel, S., & Obermann, M. (2013). Hypnic headache. *Cephalalgia*, 33(16), 1349–1357. <https://doi.org/10.1177/0333102413495967>
 78. Caminero, A., Martín, J., & Sánchez del Río, M. (2010). Secondary hypnic headache or symptomatic nocturnal hypertension? Two case reports. *Cephalalgia*, 30(9), 1137–1139. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.02011.x>
 79. Ferini-Strambi, L., Galbiati, A., & Combi, R. (2019). Sleep disorder-related headaches. In *Neurological Sciences* (Vol. 40, Issue 1, pp. S107–S113). Springer-Verlag Italia s.r.l. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03837-z>
 80. Rains, J. C., Steven Poceta, J., & Penzien, D. B. (2008). Sleep and Headaches. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 8, 167–175.
 81. Tiseo, C., Vacca, A., Felbush, A., Filimonova, T., Gai, A., Glazyrina, T., Hubalek, I. A., Marchenko, Y., Overeem, L. H., Piroso, S., Tkachev, A., Martelletti, P., & Sacco, S. (2020). Migraine and sleep disorders: a systematic review. In *Journal of Headache and Pain* (Vol. 21, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01192-5>
 82. Błaszczuk, B., Martynowicz, H., Więckiewicz, M., Straburzyński, M., Antolak, M., Budrewicz, S., Staszkiwicz, M., Kopszak, A., & Waliszewska-Prosół, M. (2024). Prevalence of headaches and their relationship with obstructive sleep apnea (OSA) - Systematic review and meta-analysis. In *Sleep Medicine Reviews* (Vol. 73). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2023.101889>
 83. Alberti, A. (2006). Headache and sleep. In *Sleep Medicine Reviews* (Vol. 10, Issue 6, pp. 431–437). <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2006.03.003>

84. Russell, M. B., Kristiansen, H. A., & Kværner, K. J. (2014). Headache in sleep apnea syndrome: Epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia*, 34(10), 752–755. <https://doi.org/10.1177/0333102414538551>
85. Spałka, J., Kędzia, K., Kuczyński, W., Kudrycka, A., Małolepsza, A., Białasiewicz, P., & Mokros, Ł. (2020). Morning headache as an obstructive sleep apnea-related symptom among sleep clinic patients—a cross-section analysis. *Brain Sciences*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/brainsci10010057>
86. Rains, J. C., & Poceta, J. S. (2006). Headache and sleep disorders: Review and clinical implications for headache management. In *Headache* (Vol. 46, Issue 9, pp. 1344–1363). <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00578.x>
87. Hamamcı, M., & Dumanlıdağ, S. (2020). Sleep Disorders Accompanying Migraine and Tension Headaches. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, 7(2), 57–64. <https://doi.org/10.4274/jtsm.galenos.2020.10820>
88. Ødegård, S. S., Sand, T., Engstrøm, M., Stovner, L. J., Zwart, J., & Hagen, K. (2011). The Long-Term Effect of Insomnia on Primary Headaches: A Prospective Population-Based Cohort Study (HUNT-2 and HUNT-3). *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 51(4), 570–580. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01859.x>
89. Alberti, A., Mazzotta, G., Gallinella, E., & Sarchielli, P. (2005). Headache characteristics in obstructive sleep apnea syndrome and insomnia. *Acta Neurologica Scandinavica*, 111(5), 309–316. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00372.x>
90. Ohayon, M. M. (2004). Prevalence and Risk Factors of Morning Headaches in the General Population. *Archives of Internal Medicine*, 164(1), 97. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.1.97>
91. Goksan, B., Gunduz, A., Karadeniz, D., Ağan, K., Tascilar, F. N., Tan, F., Purisa, S., & Kaynak, H. (2009). Morning headache in sleep apnoea: Clinical and polysomnographic evaluation and response to nasal continuous positive airway pressure. *Cephalalgia*, 29(6), 635–641. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01781.x>
92. Kristiansen, H. A., Kværner, K. J., Akre, H., Øverland, B., Sandvik, L., & Russell, M. B. (2012). Sleep apnoea headache in the general population. *Cephalalgia*, 32(6), 451–458. <https://doi.org/10.1177/0333102411431900>
93. Sand, T., Hagen, K., & Schrader, & H. (n.d.). *Sleep apnoea and chronic headache*.
94. Basoglu, O. K., & Tasbakan, M. S. (2018). Gender differences in clinical and polysomnographic features of obstructive sleep apnea: a clinical study of 2827 patients. *Sleep and Breathing*, 22(1), 241–249. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1482-9>
95. Kristiansen, H. A., Kværner, K. J., Akre, H., Øverland, B., & Russell, M. B. (2011). Migraine and sleep apnea in the general population. *Journal of Headache and Pain*, 12(1), 55–61. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0268-2>
96. Kristiansen, H. A., Kværner, K. J., Akre, H., Øverland, B., & Russell, M. B. (2011). Tension-type headache and sleep apnea in the general population. *Journal of Headache and Pain*, 12(1), 63–69. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0265-5>
97. Dodick, D. W., Eross, E. J., & Parish, J. M. (2003). Clinical, Anatomical, and Physiologic Relationship Between Sleep and Headache. *Headache: The*

- Journal of Head and Face Pain*, 43(3), 282–292.
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03055.x>
98. Greenough, G. P., Nowell, P. D., & Sateia, M. J. (2002). Headache complaints in relation to nocturnal oxygen saturation among patients with sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine*, 3(4), 361–364.
[https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(02\)00006-0](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(02)00006-0)
 99. Neau, J.-P., Paquereau, J., Bailbe, M., Meurice, J.-C., Ingrand, P., Gil, & R., & Neau, J.-P. (n.d.). *Relationship between sleep apnoea syndrome, snoring and headaches*.
 100. Koç, G., Metin, K. M., Akçay, B. D., Karadaş, Ö., Sayin, R., & Yetkin, S. (2020). Relationship between apnea-hypopnea index and oxygen desaturation in rem-sleep period and morning headache in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Noropsikiyatri Arsivi*, 57(4), 294–298.
<https://doi.org/10.29399/npa.23348>
 101. Lavie, L. (2003). Obstructive sleep apnoea syndrome – an oxidative stress disorder. *Sleep Medicine Reviews*, 7(1), 35–51.
<https://doi.org/10.1053/smr.2002.0261>
 102. Lira, A. B., & de Sousa Rodrigues, C. F. (2016). Evaluation of oxidative stress markers in obstructive sleep apnea syndrome and additional antioxidant therapy: a review article. *Sleep and Breathing*, 20(4), 1155–1160. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1367-3>
 103. Meliante, P. G., Zoccali, F., Cascone, F., Di Stefano, V., Greco, A., de Vincentiis, M., Petrella, C., Fiore, M., Minni, A., & Barbato, C. (2023). Molecular Pathology, Oxidative Stress, and Biomarkers in Obstructive Sleep Apnea. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).
<https://doi.org/10.3390/ijms24065478>
 104. Mastino, P., Rosati, D., de Soccio, G., Romeo, M., Pentangelo, D., Venarubea, S., Fiore, M., Meliante, P. G., Petrella, C., Barbato, C., & Minni, A. (2023). Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Putative Pathways to Hearing System Impairment. In *Antioxidants* (Vol. 12, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).
<https://doi.org/10.3390/antiox12071430>
 105. Arslan, B., Şemsi, R., İriz, A., & Sepici Dinçel, A. (2021). The evaluation of serum brain-derived neurotrophic factor and neurofilament light chain levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 6(6), 1466–1473.
<https://doi.org/10.1002/lio2.683>
 106. Lin, C. W., Lin, P. W., Chiu, L. W., Chai, H. T., Chang, C. T., Friedman, M., Salapatras, A. M., Rahavi-Ezabadi, S., & Lin, H. C. (2023). Inflammatory biomarkers of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in 563 severe OSA patients before and after surgery. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 52(1).
<https://doi.org/10.1186/s40463-023-00653-6>
 107. Güneş, Z. Y., & Günaydın, F. M. (2024). The relationship between the systemic immune-inflammation index and obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, 28(1), 311–317. <https://doi.org/10.1007/s11325-023-02913-1>

108. Topuz, M. F., Ture, N., Akdag, G., Arik, O., & Gulhan, P. Y. (2022). The importance of systemic immune-inflammation index in obstructive sleep apnea syndrome. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 279(10), 5033–5038. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07227-0>
109. Mehrtash, M., Bakker, J. P., & Ayas, N. (2019). Predictors of Continuous Positive Airway Pressure Adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Lung*, 197(2), 115–121. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-00193-1>
110. Olesen, J. (2004). The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*, 24(1_suppl), 9–10. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x>
111. Ulfberg Carter M Talb, J. N., Edling, ick C., Ulfberg, J., Carter Talb, N. M., & Edling, C. (1996). Headache, snoring and sleep apnoea. In *J Neurol* (Vol. 243).
112. Park, J. W., Mehta, S., Fastlicht, S., Lowe, A. A., & Almeida, F. R. (2021). Changes in headache characteristics with oral appliance treatment for obstructive sleep apnea. *Scientific Reports*, 11(1), 2568. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82041-6>
113. Seo, M. Y., Lee, M. K., Han, M. S., Yoo, J., & Lee, S. H. (2023). Improvement of morning headache in adults with obstructive sleep apnea after positive airway pressure therapy. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34896-0>
114. Jennum, P. (1994). Headache and Cognitive Dysfunctions in Snorers. *Archives of Neurology*, 51(9), 937. <https://doi.org/10.1001/archneur.1994.00540210111020>
115. Selekler, H. M., Şengün, E., & Altun, N. (2011). Episodik ve Kronik Migrenlilerde Uyku Kalitesi ve Depresyon. *Nöro Psikiyatri Arşivi*, 48(3), 1–1. <https://doi.org/10.4274/npa.5616>
116. Yasar, H., Balibey, H., Alay, S., Tekeli, H., Turker, T., & Bayar, N. (2013). The levels of anxiety, depression and obsessive-compulsive symptoms in migraine patients. *Journal of Mood Disorders*, 3(4), 156. <https://doi.org/10.5455/jmood.20130901115300>
117. Nutt, D., Wilson, S., & Paterson, L. (2008). Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(3), 329–336. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.3/dnutt>
118. Çakma, S., Yücel, S., Polat, C. Ç., & Öztürk, Ş. (2020). Aurasız Migrenli Hastalarda Oksidatif Stres Parametreleri. *Namık Kemal Tıp Dergisi*. <https://doi.org/10.37696/nkmj.589278>
119. Geyik, S., Altunışık, E., Neyal, A. M., & Taysi, S. (2016). Oxidative stress and DNA damage in patients with migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 17(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0606-0>
120. Jiménez-Jiménez, F. J., Alonso-Navarro, H., García-Martín, E., Espada-Rubio, S., & Agúndez, J. A. G. (2024). Oxidative Stress and Migraine. *Molecular Neurobiology*, 61(10), 8344–8360. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04114-7>
121. Neyal, M., Yimenicioglu, F., Aydeniz, A., Taskin, A., Saglam, S., Cekmen, M., Neyal, A., Gursoy, S., Erel, O., & Balat, A. (2013). Plasma nitrite levels, total antioxidant status, total oxidant status, and oxidative stress index in patients with tension-type headache and fibromyalgia.

- Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(6), 736–740.
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.08.028>
122. Gupta, R., Pathak, R., Bhatia, M., & Banerjee, B. (2009). Comparison of oxidative stress among migraineurs, tension-type headache subjects, and a control group. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 12(3), 167. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.56316>
 123. Fedin, A. I. (2025). Oxidative Stress in the Pathogenesis of Chronic Headache. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 55(3), 561–566.
<https://doi.org/10.1007/s11055-025-01800-4>
 124. Tuncel, D., Tolun, F. I., Gokce, M., İmrek, S., & Ekerbiçer, H. (2008). Oxidative Stress in Migraine with and Without Aura. *Biological Trace Element Research*, 126(1–3), 92–97. <https://doi.org/10.1007/s12011-008-8193-9>
 125. Korczowska-Łacka, I., Słowikowski, B., Piekut, T., Hurła, M., Banaszek, N., Szymanowicz, O., Jagodziński, P. P., Kozubski, W., Permoda-Pachuta, A., & Dorszewska, J. (2023). Disorders of Endogenous and Exogenous Antioxidants in Neurological Diseases. *Antioxidants*, 12(10), 1811. <https://doi.org/10.3390/antiox12101811>
 126. Rains, J. C., Davis, R. E., & Smitherman, T. A. (2015). Tension-Type Headache and Sleep. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(2), 520. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0520-2>
 127. Maniaci, A., Iannella, G., Cocuzza, S., Vicini, C., Magliulo, G., Ferlito, S., Cammaroto, G., Meccariello, G., De Vito, A., Nicolai, A., Pace, A., Artico, M., & Taurone, S. (2021). Oxidative Stress and Inflammation Biomarker Expression in Obstructive Sleep Apnea Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2), 277. <https://doi.org/10.3390/jcm10020277>
 128. Orrù, G., Storari, M., Scano, A., Piras, V., Taibi, R., & Viscuso, D. (2020). Obstructive Sleep Apnea, oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction-An overview of predictive laboratory biomarkers. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(12), 6939–6948. https://doi.org/10.26355/eurrev_202006_21685
 129. Badr, M. S., Morgan, B. J., Finn, L., Toiber, F. S., Crabtree, D. C., Puleo, D. S., & Skatrud, J. B. (1997). Ventilatory Response to Induced Auditory Arousals During NREM Sleep. *Sleep*, 20(9), 707–714.
<https://doi.org/10.1093/sleep/20.9.707>
 130. Kato, M., Phillips, B. G., Sigurdsson, G., Narkiewicz, K., Pesek, C. A., & Somers, V. K. (2000). Effects of Sleep Deprivation on Neural Circulatory Control. *Hypertension*, 35(5), 1173–1175.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.35.5.1173>
 131. Jelic, S., Padeletti, M., Kawut, S. M., Higgins, C., Canfield, S. M., Onat, D., Colombo, P. C., Basner, R. C., Factor, P., & LeJemtel, T. H. (2008). Inflammation, Oxidative Stress, and Repair Capacity of the Vascular Endothelium in Obstructive Sleep Apnea. *Circulation*, 117(17), 2270–2278. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741512>
 132. Drager, L. F., Bortolotto, L. A., Figueiredo, A. C., Krieger, E. M., & Lorenzi-Filho, G. (2007). Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Early Signs of Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176(7), 706–712.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200703-500OC>

133. Pacheco-Barrios, K., Velasquez-Rimachi, V., Navarro-Flores, A., Huerta-Rosario, A., Morán-Mariños, C., Molina, R. A., Farroñay-García, C., Metcalf, T., Fregni, F., & Alva-Díaz, C. (2023). Primary headache disorders in Latin America and the Caribbean: A meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*, 43(1). <https://doi.org/10.1177/03331024221128265>
134. Paolucci, M., Altamura, C., & Vernieri, F. (2021). The Role of Endothelial Dysfunction in the Pathophysiology and Cerebrovascular Effects of Migraine: A Narrative Review. *Journal of Clinical Neurology*, 17(2), 164. <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.2.164>
135. Yadav, H. N., Kordcal, S. R., Yadav, M., Mahajan, B., Duggal, A. K., Narang, P., Thakkar, M., & Chowdhury, D. (2023). Vascular Risk Factors and Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Chronic Migraine patients- A Cross-sectional Study. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2023/64173.18431>
136. Liampas, I., Mylonas, K. S., Brotis, A., Dervenis, P., Siokas, V., Mentis, A. A., Dastamani, M., Aloizou, A., Tsouris, Z., Aslanidou, P., Bakoyiannis, C., & Dardiotis, E. (2021). Serum lipid abnormalities in migraine: A meta-analysis of observational studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 61(1), 44–59. <https://doi.org/10.1111/head.14039>