

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİREN HASTALARDA BAŞ AĞRISI
ÖZELLİKLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİ**

DR. ÇAĞDAŞ DAĞLI

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2022

KONYA 2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİREN HASTALARDA BAŞ AĞRISI
ÖZELLİKLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİ**

DR. ÇAĞDAŞ DAĞLI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF.DR. RUHİYE REİSLİ

KONYA 2022

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yaptığı katkılardan dolayı Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Aybars Tavlan’a,

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez yazım sürecinde bilgi ve tecrübesiyle desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof.Dr. Ruhiye Reisli’ye,

Bilgi ve deneyimlerini aktaran hocam Doç. Dr. Şule Arıcan’a,

Asistanlık sürem boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kıymetli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarını hissettiren sevgili annem, babam ve kardeşime,

Sevgisi ve desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Hatice Yılmaz Dağlı’ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım ...

Dr. Çağdaş Dağlı

Temmuz 2022

ÖZET

COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİREN HASTALARDA BAŞ AĞRISI ÖZELLİKLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

DR. ÇAĞDAŞ DAĞLI

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2022

Amaç: Baş ağrısı COVID-19 ile ilişkili en yaygın nörolojik semptomdur. COVID-19 enfeksiyonu için baş ağrısının tanısal ipuçlarını ortaya koymayı ve pandemi sırasında primer baş ağrılarının seyrini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamız Aralık 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında hastanemizde yatırılarak takip ve tedavi gören, güncel Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberi temel alınarak COVID-19 tanısı alan olgular teletıp yöntemi ile aranarak gerçekleştirildi. Hasta grubu olarak 18-95 yaş arası COVID-19'a yakalanmış olup hastalığı sırasında baş ağrısı olan 102 hasta, kontrol grubu olarak 18-95 yaş arası COVID-19'a yakalanan ve hastalığı sırasında baş ağrısı olmayan 96 hasta çalışmaya dahil edildi. Veri toplama için standartlaştırılmış bir anket formu kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 198 olgunun (Hasta:102, Kontrol:96) 102'si (%51,5) erkek ve 96'sı (%48,5) kadındı. Baş ağrısı grubunun yaş ortalaması $56,48 \pm 14,73$, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $57,81 \pm 15,89$ olduğu saptandı. Baş ağrısı ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Olguların 102'sinde (%51,5) kilo kaybı, 85'sinde (%42,9) tat kaybı, 84'te (%42,4) koku kaybı saptandı. Tat kaybı derecesine bakıldığında hastaların 50'sinde (%25,3) tam tat kaybı mevcutken 113'ünde (%57,1) tat kaybı yoktu. Koku kaybı derecesine bakıldığında,

hastaların 50'sinde (%25,3) tam koku kaybı varken, 114'ünde(%57,6) koku kaybı yoktu. Baş ağrısı grubunda kilo kaybı, tat kaybı, koku kaybı, koku kaybı derecesi ve enfeksiyon şiddetinin ciddiyeti anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Gruplar arasında tat kaybı derecesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmamızda baş ağrısı grubunda kilo kaybı ve cinsiyetin bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Koku kaybı olan bireylerde kilo kaybı, cinsiyet ve tat kaybının bağımsız değişken olduğu saptandı. Laboratuvar değerlerinden baş ağrısı grubunda D-dimer ve fibrinojen anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Ek hastalıklar açısından incelendiğinde baş ağrısı grubunda solunum patolojisi olan hasta sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Baş ağrısı grubunda ek baş ağrısı sıklığı ve COVID-19 ile baş ağrısında artış anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Lokalizasyonuna göre hastaların 23'ünde (%22,5) frontal bölgede, 33'ünde (%32,4) temporal bölgede, 17'inde (%16,7) parietal bölgede, 58'inde (%56,9) oksipital bölgede baş ağrısı mevcuttu. Hastaların 23'ünde (%22,5) yaygın, 10'unda (%9,8) bilateral, 9'unda (%8,8) tek taraflı bir baş ağrısı mevcuttu. Baş ağrısı özelliğine baktığımız zaman 74'ünde(%72,5) zonklayıcı, 22'sinde(%21,6) sıkıştırıcı karakterdeydi. Hastalarımızın baş ağrısı şiddeti değerlendirilmesinde kullanılan NRS (Nümerik Derecelendirme Ölçeği) skoru ortancası 7 (IQR 3) olarak saptandı. Hastalarımızın 76'sında (%74,5) baş ağrısı ile ateş arasında ilişki yoktu. 70'inde (%68,6) baş ağrısı ile öksürük arasında ilişki yoktu. 86'sında (%84,3) bulantı kusma eşlik etmiyordu. 83'ün de (%81,4) baş ağrılarının olduğu dönem de ışığa ve sese karşı hassasiyetleri mevcut değildi. 79'u (%77,5) ağrı kesiciye orta düzeyde yanıt vermişti. 57'sinde (%55,9) baş ağrısının fiziksel aktivite ile değişmediği tespit edildi.

Sonuç: Baş ağrısı COVID-19'un çok yaygın bir semptomudur. COVID-19 enfeksiyonlu hastaları takip eden klinisyenler bu hastalarda görülebilecek baş ağrısı özelliklerine dikkat etmeliler ve baş ağrısının erken COVID-19 enfeksiyon göstergesi olabileceğini akıllarında tutmalılardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, nörolojik semptomlar, baş ağrısı

ABSTRACT

HEADACHE CHARACTERISTICS AND RISK FACTORS IN PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION

DR. ÇAĞDAŞ DAĞLI

DISSERTATION, 2022

Objective: Headache is the most common neurological symptom associated with COVID-19. We aimed to reveal the diagnostic clues of headache for COVID-19 infection and to investigate the course of primary headaches during the pandemic.

Method: Our study was carried out by telemedicine searching the cases who were hospitalized in our hospital between December 2020 and June 2021 and were diagnosed with COVID-19 based on the current Ministry of Health COVID-19 guide. As the patient group, 102 patients between the ages of 18-95 who were diagnosed with COVID-19 and had a headache during their illness, and 96 patients between the ages of 18-95 who were diagnosed with COVID-19 and had no headache during the disease were included in the study as the control group. A standardized questionnaire was used for data collection.

Results: In our study, 102 (51.5%) of 198 subjects (Patient: 102, Control: 96) were male and 96 (48.5%) were female. The mean age of the headache group was 56.48 ± 14.73 , and the mean age of the control group was 57.81 ± 15.89 years. There was no significant difference between headache and control groups in terms of gender and age ($p > 0.05$). Weight loss was detected in 102 (51.5%) cases, taste loss in 85 (42.9%) cases, and smell loss in 84 (42.4%) cases. Considering the degree of taste loss, 50 (25.3%) of the patients had complete taste loss, while 113 (57.1%) had no taste loss. Considering the degree of olfactory loss, 50 (25.3%) of the patients had complete loss of smell, while 114 (57.6%) had no loss of smell. Weight loss, loss of taste, loss of smell, degree of loss of smell and

severity of infection were found to be significantly higher in the headache group ($p<0.05$). There was no significant difference between the groups in terms of the degree of taste loss ($p>0.05$). In our study, weight loss and gender were found to be independent risk factors in the headache group. Weight loss, gender and taste loss were found to be independent variables in individuals with olfactory loss. Among the laboratory values, D-dimer and fibrinogen were found to be significantly higher in the headache group ($p<0.05$). When examined in terms of comorbidities, the number of patients with respiratory pathology in the headache group was found to be significantly higher ($p<0.05$). In the headache group, the frequency of additional headaches and an increase in headache with COVID-19 were found to be significantly higher ($p<0.05$). According to localization, 23 (22.5%) of the patients were in the frontal region, 33 (32.4%) in the temporal region, 17 (16.7%) in the parietal region, 58 (56.9%) in the occipital region. headache was present. There was diffuse headache in 23 (22.5%), bilateral headache in 10 (9.8%), and unilateral headache in 9 (8.8%) patients. When we look at the headache feature, it was throbbing in 74 (72.5%) and compressive in 22 (21.6%). The median of the NRS (Numeric Rating Scale) score used in the assessment of headache severity in our patients was 7 (IQR 3). There was no relationship between headache and fever in 76 (74.5%) of our patients. In 70 (68.6%), there was no relationship between headache and cough. Nausea and vomiting were not accompanied by 86 (84.3%). All 83 (81.4%) had no sensitivity to light and sound at the time of their headaches. 79 (77.5%) responded moderately to painkillers. It was determined that headache did not change with physical activity in 57 (55.9%) of them.

Conclusion: Headache is a very common symptom of COVID-19. Clinicians following patients with COVID-19 infection should pay attention to the headache characteristics that may be seen in these patients and should keep in mind that headache may be an early indicator of COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, neurological symptoms, headache

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Coronaviridea	3
2.1.1. Sars-CoV 2 (COVID-19)	4
2.1.1.1 Epidemiyoloji.....	4
2.1.1.2. Bulaş.....	5
2.1.1.3. Patogenez	5
2.1.1.4. Belirti ve Bulgular	5
2.1.1.5. Tanı	6
2.1.1.6 Radyolojik bulgular.....	6
2.1.1.7. Hastaneye Yatış Endikasyonu.....	7
2.2. Baş ağrısı	8
2.2.1. Uluslararası Baş ağrısı Sınıflandırması (Ichd-3)	8

2.2.2. Primer baş ağrıları	10
2.2.2.1. Migren.....	10
2.2.2.2. Gerilim Tipi Baş ağrısı	11
2.2.2.3. Trigeminal Otonomik Baş ağrıları	13
2.2.2.3.1. Küme baş ağrısı	14
2.2.2.3.2. Paroksizmal hemikraniya.....	15
2.2.2.3.3. Hemikraniya kontünya.....	15
2.2.2.3.4. Diğer trigeminal otonomik sefaljiler	15
2.2.2.4. Nadir Primer Baş Ağrıları	16
2.2.3. İkincil/Sekonder Baş ağrıları	16
2.3. Baş Ağrısı ve COVID-19.....	17
2.3.1 COVID-19 enfeksiyonunun baş ağrısında patofizyoloji	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçimi	22
3.2. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
5.TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR.....	51

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 2.1 Sistemik Viral Enfeksiyona Bağlı Baş ağrısı.....	17
Tablo 3.1 Çalışmada kullanılan anket	24
Tablo 4.1 Baş ağrısı ve kontrol grubunun sosyo-demografik özellikleri	27
Tablo 4.2 Grupların semptom ve enfeksiyon şiddetlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 4.3 Baş ağrısı gelişiminde risk faktörleri.....	30
Tablo 4.4 Grupların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4.5 Grupların komorbid durumlarının karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.6 Grupların ek baş ağrısı varlığının karşılaştırılması	33
Tablo 4.7 Mevcut baş ağrısının COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkisi.....	33
Tablo 4.8 Baş ağrısının karakteristik özellikleri	34
Tablo 4.9 Baş ağrısı süresi ve derecesi.....	35
Tablo 4.10 Baş ağrısı ile ilişkili semptomlar	36
Tablo 4.11 Baş ağrısının analjezik kullanımına cevabı.....	36
Tablo 4.12 Baş ağrısının fiziksel aktivite ile ilişkisi	37

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1 CoV'un elektron mikroskopik görüntüsü.....	3
Şekil 2.2 CoV'un şematik yapısı	3
Şekil 2.3 İnsan koronavirüslerinin sınıflandırılması.....	4
Şekil 2.4 ACE-2'nin COVID-19'daki patofizyolojisi	21

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACE-2 : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2

ARDS : Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome)

BetaCoV : Beta koronavirüs

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CAR: Kimerik Antijen Reseptörü

CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit

CoV : Koronavirüs

COVID-19 : Koronavirüs Hastalığı 2019 (Coronavirus Disease 2019)

CRP : C-Reaktif Protein

CRS: Sitokin Salınım Sendromu

DSÖ : Dünya sağlık Örgütü

EMG: Elektromiyografi

fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans

GTBA: Gerilim tipi baş ağrısı

HCoV : İnsan Koronavirüsü

HCoV-229E : İnsan Koronavirüsü 229E

HCoV-HKU1 : İnsan Koronavirüsü HKU1

HCoV-NL63 : İnsan Koronavirüsü NL63

HCoV-OC43 : İnsan Koronavirüsü OC43

IASP : Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (The International Association for the Study of Pain)

ICTV : Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses)

IFN : Interferon

IL : İnterlökin

MERS : Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome)

MERS-CoV : Orta Doğu Solunum Sendromu Virüsü (Middle East Respiratory Coronavirus)

NO: Nitrik Oksitin

NRS: Nümerik Derecelendirme Ölçeği

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PET: Pozitron emisyon tomografi

RAAS : Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini

RT-PCR : Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS : Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome)

SPSS : Statistical package for social sciences for Windows 1

SUNA: Short-lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks with Cranial Autonomic Symptoms

SUNCT: Short lasting Unilateral Neuralgiform headache with Conjunctival injection and Tearing

TNF : Tümör Nekroz Faktörü

TOS: Trigeminal otonomik sefalaljiler

VAS : G rsel Analog Skala (Visual analog scale)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü Çin Ülke Ofisi'ne 31 Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde Huanan deniz ürünleri pazarından kaynaklandığı düşünülen etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakası kümesi bildirilmiştir. 7 Ocak 2020'de daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019 novel coronavirus, 2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Tayland Halk Sağlığı Bakanlığı, 13 Ocak 2020'de Çin'in Hubei eyaleti'nin Wuhan şehrinden ilk importe laboratuvar onaylı yeni koronavirüs (2019-nCoV) vakasını bildirmiştir. Bu Çin'in Wuhan şehrinden exporte ilk yeni koronavirüs vakasıdır. Ardından 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü Acil Durum Komitesi yeni koronavirüs hastalığını, Uluslararası Endişe verici Halk Sağlığı Acil Durumu (Public Health Emergency of International Concern) olarak ilan etmiştir (WHO 2020). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Şubat 2020 tarihinde 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Hastalığın kıtalar arasında yayılmasının ardından Dünya Sağlık Örgütü bu kez uyarı düzeyini en yüksek seviyeye çıkartarak, COVID-19'u 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan etmiştir (WHO 2020, Cascella ve ark, 2020).

COVID-19'un klinik bulguları arasında ateş, kuru öksürük ve yorgunluk daha sık bildirilirken, burun tıkanıklığı, rinore, boğaz ağrısı ve kas ağrısı nispeten daha nadirdir. Bazen çarpıntı, ishal veya baş ağrısı gibi solunum dışı semptomlar, solunum semptomlarından önce görülebilir (Chih-Cheng Lai ve ark, 2020). Solunum yolu virüsleri genel olarak nörolojik semptomlar arasında en yaygın baş ağrısına neden olur (Bohmwald ve ark, 2018).

Baş ağrıları toplumda en yaygın yakınmalardan biridir. Ömür boyu en az bir kez baş ağrısı yaşayan kişi oranı erkeklerde %93, kadınlarda %99 olmak üzere genel popülasyonda %90'ın üzerindedir (Rasmussen ve ark, 1991). Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (The International Association for the Study of Pain, IASP) tanımına göre ağrı "hoş karşılanmayan duyu ya da duygusal deneyimler ile seyreden muhtemel doku hasarı" olarak tanımlanmaktadır (Varkey ve ark, 2009).

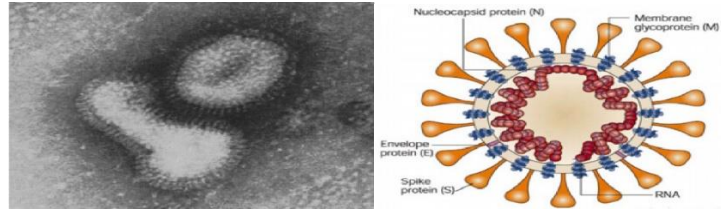
COVID-19 pandemisi için ayırt edici özelliklere sahip olan baş ağrısı, tek başına virüsün doğrudan santral sinir sistemi tutulumuna bağlı ortaya çıkabileceği gibi ikincil nedenlere bağlı da görülebilmektedir ve klinik özellikleri farklılık gösterebilmektedir. Dolayısıyla bu baş ağrısı tiplerinin belirlenmesi hastaya takip eden hekimler için hastalığı daha erken tanımda ve olası klinik gidişat için belirleyici olabildiğinden ayrı bir başlık altında sınıflandırılması önerilmiştir.

Çalışmamızın temel amacı, hastanemize başvuran ve COVID polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sonucunda COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan ve yatarak tedavi alan ve şifa ile taburcu olan hastalarda baş ağrısı sıklığı, baş ağrısı özellikleri, hastalığın ağırlık derecesi ve özellikleri ile baş ağrısı şiddeti ve ilişkisini değerlendirmek.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Coronaviridea

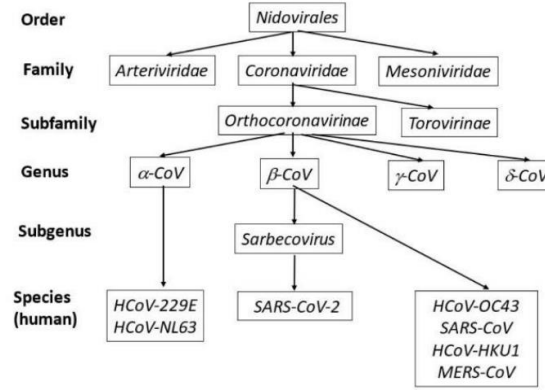
İnsan Coronavirüsleri ilk olarak 1960 yılında Tyrell ve Boyne tarafından üst solunum yolu enfeksiyonlu çocuklardan izole edilmiştir. Bu yeni virus grubunun elektron mikroskopik görünümünün tavuklarda bronşiolit yapan viruslar ile benzerlik gösterdiği bulunmuştur. Elektron mikroskopik görüntüleri ile yüzeyinde “TAÇ BENZERİ” çıkıntılar taşıdığı gösterilen bu virus grubuna, latince taç anlamına gelen “CORONA” kelimesi örnek alınarak “CORONAVIRUS; CoV” adı verilmiştir (Almeida ve ark, 1967, Khan ve ark, 2005, Hamre ve ark, 2015, Cui ve ark, 2019). Coronaviruslerin elektron mikroskopik görüntüsü Şekil 2.1’de gösterilmiştir. Küresel morfolojik özellik gösteren coronavirusların büyüklüğü 80-220 nm arasında değişmektedir. Üzerinde peplomer çıkıntıları olan lipid yapıda geniş bir zarflı yapısı Şekil 2.2’de gösterilmiştir (Christopher ve ark, 2017).



Şekil 2.1-2.2. CoV'un elektron mikroskopik görüntüsü ve şematik yapısı

Uluslararası Virus Taxonomi Komitesi (ICTV)'ne göre Nidovirales takımında olan Coronaviridae familyası, Coronavirinea ve Torivirinea olmak üzere iki subfamilya içermektedir. Torivirinea subfamilyasının insanlarda henüz enfeksiyona yol açıklarına dair bilgi yoktur. Coronavirinae subfamilyasının üyeleri dört cins olarak sınıflandırmıştır: Alfa, Beta, Gama ve Delta Coronaviruslar (Fehr ve Perlman, 2015). Alfa ve beta CoV insanları, gama ve delta CoV hayvanları enfekte eder. Bugün için insanda enfeksiyon etkeni olduğu bilinen yedi koronavirüs bulunmaktadır: HCoV229E (Alfa koronavirüs) ve HCoV-NL63 (Alfa koronavirüs), HCoV-HKU1 (Beta koronavirüs), HCoV-OC43 (Beta koronavirüs), Middle East respiratorydrome (MERS-CoV) (Beta koronavirüs) ve severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV) (Beta koronavirüs) (Perlman ve ark, 2020, T.C. Sağlık bakanlığı

COVID-19 rehberi, 2020). Coronaviruslerin sınıflandırılması Şekil 2.3'te gösterilmiştir (Malik, 2020).



Şekil 2.3 İnsan coronaviruslerinin sınıflandırılması

2.1.1. Sars-CoV 2 (COVID-19)

2.1.1.1 Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü Çin Ülke Ofisi'ne 31 Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde Huanan deniz ürünleri pazarından kaynaklandığı düşünülen etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakası kümesi bildirilmiştir. Daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019 novel coronavirus, 2019-nCoV) olarak 7 Ocak 2020'de tanımlanmıştır. Tayland Halk Sağlığı Bakanlığı, 13 Ocak 2020'de Çin'in Hubei eyaleti'nin Wuhan şehrinden ilk importe laboratuvar onaylı yeni koronavirüs (2019-nCoV) vakasını bildirmiştir. Bu Çin'in Wuhan şehrinden exporte ilk yeni koronavirüs vakasıdır. Ardından 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü Acil Durum Komitesi yeni koronavirüs hastalığını, Uluslararası Endişe verici Halk Sağlığı Acil Durumu (Public Health Emergency of International Concern) olarak ilan etmiştir (WHO 2020). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Şubat 2020 tarihinde 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Hastalığın kıtalar arasında yayılmasının ardından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu kez uyarı düzeyini en yüksek seviyeye çıkartarak, COVID-19'u 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan etmiştir (WHO 2020, Cascella ve ark, 2020). Eş zamanlı olarak 11 Mart 2020 tarihinde ülkemizden de ilk vaka bildirildi. COVID-19 pandemisinde 23 Aralık 2021 tarihi

itibarıyla tüm dünyada 276 milyonu aşan doğrulanmış olgu ve 5,3 milyondan fazla doğrulanmış ölüm söz konusu olmuştur (T.C. Sağlık Bakanlığı Genel koronavirüs tablosu.).

2.1.1.2. Bulaş

SARS-CoV-2'nin kaynağının zoonotik olduğu ve özellikle vahşi hayvan pazarını işaret eder. Salgın ilerledikçe virüsün insandan insana bulaş yeteneği kazanması nedeniyle ana kaynak semptomatik/aseptomatik COVID-19 pozitif kişiler kabul edilir (T.C. S.B. HSGM, 2020). Temel olarak damlacık yolu ile insandan insana bulaşmasına rağmen, hasta bireylerden öksürme, hapşırma sonucu saçılan damlacıklara temas ile mukozalardan da bulaşabilmektedir (Klompas ve ark, 2020, Chagla ve ark, 2020, Lu ve ark, 2020, Hamner ve ark, 2020, Shen ve ark, 2020, Bahl ve ark, 2020, Bourouiba ve ark, 2020).

2.1.1.3. Patogenez

COVID-19 enfeksiyonunun ana patogenezini şiddetli pnömoni, RNAemia, cam opasiteleri ve akut kardiyak yaralanma şeklinde olup, patojenik mekanizma karmaşık görünmektedir. Şimdiye kadar mevcut olan veriler, viral enfeksiyonun konakçıda aşırı bir bağışıklık reaksiyonunu tetiklediğini göstermiştir. Bazı hastalarda IL1- β , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF2, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, TNF α ve VEGFA gibi yüksek seviyede sitokin ve kemokin salınımının COVID-19 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yoğun bakım ünitesine kabul edilen bazı ciddi olgularda IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 α ve TNF α dahil olmak üzere yüksek seviyelerde proenflamatuvar sitokinlerin görülmesi ile hastalığın ciddiyeti arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (Cascella ve ark, 2020, Huang ve ark, 2020, Rothan ve ark, 2020).

2.1.1.4. Belirti ve Bulgular

COVID-19'un inkübasyon süresi 2-14 gün arasında değişkenlik göstermekle birlikte 5,1 gün içerisinde semptomlar ortaya çıkmakta ve bu dönemde bulaştırıcılık devam etmektedir. Ateş, kuru öksürük ve yorgunluk daha sık bildirilirken, burun tıkanıklığı, rinore, boğaz ağrısı ve kas ağrısı nispeten daha nadirdir. Bazen çarpıntı, ishal veya baş ağrısı gibi solunum dışı semptomlar, solunum semptomlarından önce görülebilir. Klinik

seyir asemptomatik enfeksiyonlardan ağır pnömoni, böbrek yetmezliği veya çoklu organ yetmezliği ile ölüme kadar varabilen geniş bir spektrum arasında değişkenlik göstermektedir (Chih-Cheng Lai ve ark, 2020). Şiddetli pnömoni veya ölüm risk faktörleri arasında 60 yaş/üstü ve hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık kronik böbrek yetmezliği, kronik pulmoner hastalık veya malignite gibi tıbbi komorbidite bulunur. Ayrıca immun yetmezliği olan veya immun süpressif tedavi alan hastalar, kemik iliği/solid organ trasplantasyonu yapılan hastalar, sigara içenler, obez kişiler de risk grubu içerisinde. Tespit edilmiş COVID-19 vakalarının laboratuvar testlerinde lökopeni, lenfopeni, hafif yüksek C reaktif protein saplanmıştır (Park 2020).

2.1.1.5. Tanı

COVID-19 tanısı, SARS CoV-2 genomunun RNA'nın ters transkripsiyonu polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile saptanması sonucu konur (Patel ve ark.2020). Üst solunum yolu örnekleme SARS CoV-2 RT-PCR testi için birincil örnek sürüntüleridir (Interim Guidelines for Collecting, 2020). Bunun yanında alt solunum yolunda virüs yükü fazla olabilmekte ve tanı için daha iyi örnekler olabilmektedir. Balgam örneğinin test için daha verimli sonuç doğuracağı bilinse de hem balgam indüklemesinin önerilmemesi hem de örnek almanın nazofarengeal örneklemeden zor olmasından kaynaklı olarak nazofarengeal sürüntü RT-PCR için örnek olarak kullanılmaktadır (Yu ve ark, 2020). Serolojik testler ise, kanda SARS CoV-2'e karşı oluşmuş antikorların tespitini yaparlar (Guo ve ark, 2020).

2.1.1.6 Radyolojik bulgular

COVID-19 pnömonisinin yaygın göğüs radyografisi bulguları, daha sık olarak iki taraflı, periferik ve alt zon dağılımlarında buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyonları içerir (Yoon ve ark, 2020, Ng ve ark, 2020). Lenfadenopati veya plevral efüzyon nadirdir. Bununla birlikte, düz bir göğüs radyografisi, duyarlılığı görüntüleme zamanına ve pulmoner tutulumun şiddetine bağlı olduğundan, COVID-19 tanısını dışlayamaz.

Göğüs BT taramaları non-invaziv olmakla birlikte kesitsel görüntüler elde etmek için hastanın çekim yapılmak istenen bölgesine farklı açılardan birçok X-ışını ölçümünün alınmasını içerir (Whiting ve ark, 2020). COVID-19'un en yaygın ayırt edici özellikleri

arasında iki taraflı ve periferik buzlu cam opasiteleri ve akciğer konsolidasyonları yer alır (Bernheim ve ark.2020, Pan ve ark, 2020, Kobayashi ve ark, 2020).

2.1.1.7. Hastaneye Yatış Endikasyonu

COVID-19 hastalığına ilişkin olarak yatış kriterleri konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Birçok ülkede hastaneye yatış kriterleri; hipoksi (oksijen saturasyonunun %94'ün altında olması) ve solunum desteğine ihtiyaç duyulması olarak belirlenmiştir. Bunun dışında takipne ve görüntüleme tetkiklerinde akciğerlerin %50'den fazlasında infiltrasyon görülmesi yatış kriteri olarak değerlendirilmektedir. İmmünsüpresif hastalar, hipotansif hastalar, akut böbrek yetmezliği olan hastalar da yatış endikasyonu olan hastalardır (ABD, COVID-19 Treatment Guidelines, CANADA, COVID-19 Treatment Guidelines). Hafif, orta, ağır ve kritik hastalık kriterlerine göre değerlendirildiğinde ağır ve kritik durumda olan hastalar için kesin yatış endikasyonu vardır. (ABD, COVID-19 Treatment Guidelines., CANADA, COVID-19 Treatment Guidelines). Hastalık ağırlık derecelerini Dünya Sağlık Örgütü ve ABD rehberlerine göre aşağıdaki şekilde kısaca özetlemek mümkündür (ABD, COVID-19 Treatment Guidelines, World Health Organization. Clinical management of COVID-19).

Hafif hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, halsizlik, vb. semptomların olması ancak nefes darlığı, solunum sıkıntısı olmaması, akciğer radyolojisinin normal olması durumunu tanımlar.

Orta derecede hastalık: Solunum yolu enfeksiyonuna ilişkin belirti ve bulgular olması ancak oksijen saturasyonunun %94 veya üzerinde olması durumunu tanımlar.

Ağır hastalık: Solunum sayısının 30/dakikanın üzerinde olması, oksijen saturasyonu %94'ten düşük olması, PaO₂/FiO₂ değerinin 300 mmHg'nın altında olması veya infiltrasyonun akciğerlerin %50'sinden fazlasına yayılması durumunu tanımlar.

Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olması durumunu tanımlar.

2.2. Baş ağrısı

Baş ağrıları toplumda en yaygın yakınmalardan biridir. Ömür boyu en az bir kez baş ağrısı yaşayan kişi oranı erkeklerde %93, kadınlarda %99 olmak üzere genel popülasyonda %90'ın üzerindedir (Rasmussen ve ark, 1991). Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (The International Association for the Study of Pain, IASP) tanımına göre ağrı “hoş karşılanmayan duyu ya da duygusal deneyimler ile seyreden muhtemel doku hasarı” olarak tanımlanmaktadır (Varkey ve ark, 2009). Çok sık tanımlanan bu yakınmaya yol açan nedenler, temel olarak iki ana başlık altında değerlendirilir. Bunlar; primer/birincil baş ağrıları ve sekonder/ikincil baş ağrılarıdır.

2.2.1. Uluslararası Baş ağrısı Sınıflandırması (Ichd-3)

Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu'nun ICHD-3 sınıflandırmasına göre baş ağrıları temel olarak aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır.

A. Primer baş ağrıları

1. Gerilim tipi baş ağrısı
2. Migren
3. Trigeminal otonomik baş ağrıları
4. Diğer primer baş ağrısı sendromları

B. Sekonder baş ağrıları

1. Baş ve/veya boyun travmasına bağlı baş ağrısı
2. Kraniyal veya servikal damarsal bozukluklara bağlı baş ağrısı
3. Damarsal olmayan intrakraniyal bozukluklara bağlı baş ağrıları
4. Madde kullanımı veya kesilmesine bağlı baş ağrısı
5. Enfeksiyona bağlı baş ağrısı

6. Homeostaz bozukluğuna bağlı baş ağrısı

7. Kraniyum, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, ağız ya da diğer yüz veya kraniyal yapıların bozukluklarına bağlı baş ağrısı ya da yüz ağrısı

8. Psikiyatrik bozukluklara bağlı baş ağrısı

C. Ağrılı kraniyal nöropatiler, diğer yüz ağrıları ve diğer baş ağrıları

1. Ağrılı kraniyal nöropatiler ve diğer yüz ağrıları

2. Diğer baş ağrısı bozuklukları (sınıflandırılmayan)

Primer baş ağrıları santral sinir sistemi ve diğer sistemik hastalıklarla ilişkili olmayan baş ağrılarıdır.

Sekonder baş ağrıları ise sistemik veya santral sinir sistemi patolojilerine sekonder olarak ortaya çıkan baş ağrılarını tanımlar. Hızlı tanı çoğu zaman yaşamsal önem taşır. Yakın zamansal ilişkili bir nedenin tedavisi veya kendiliğinden düzelmesi ile baş ağrısının ortadan kalkması gerekir. İlerleyici patolojilerde baş ağrısı tedaviye dirençlidir. Sekonder baş ağrısı düşündüren öykü özellikler ve sekonder baş ağrılı hastaların muayene bulguları aşağıda belirtilmiştir (IHS 2018, Tsushima ve ark, 2005, You ve ark, 2011, Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu 2018).

Sekonder baş ağrısı düşündüren öykü özellikleri:

- Yeni başlayan akut ve çok şiddetli baş ağrısı
- 10 yaşından önce, 50 yaşından sonra başlaması
- Özellikle çocuklarda oksipital yerleşim göstermesi
- Son 6 ay içinde başlayan ve devamlılık gösteren, tedaviye direnç öyküsü
- Hastada mevcut malignite tanısı
- Hastada mevcut sistemik hastalık tanısı

- Hastanın yaşamındaki “en şiddetli baş ağrısı” tanımı
- Gebelik ve doğum sonrası ortaya çıkması
- Fiziksel aktivite, ıkınma gibi veya öksürme gibi işlevler sırasında ortaya çıkan baş ağrısı
- Postural özelliği (ayakta veya yatarken ortaya çıkması)
- Dirençli kusmaların eşlikçiliği

Hastanın muayenesinde:

- Ateş, ense sertliği
- Epileptik nöbetlerin varlığı
- Fokal nörolojik bulgu
- Bilinç bozuklukları veya senkop
- Göz dibi bulguları (papilödem, subhyaloid hemoraji)
- Halsizlik, kilo kaybı ve sistemik bir hastalığın varlığı
- Uyku bozukluğuna neden olan bir hastalığın olduğu durumlarda sekonder baş ağrısı düşünülmelidir.

2.2.2. Primer baş ağrıları

2.2.2.1. Migren

Migren, merkezinde genellikle mide bulantısı ve/veya ışık ve ses duyarlılığı ile ilişkili şiddetli bir baş ağrısı olan epizodik bir hastalıktır. Nörologların günlük pratikte karşılaştığı en yaygın şikayetlerden biridir. Primer baş ağrılarında ikinci sıklıkta görülen genel popülasyonun yaklaşık %10’undan fazlasını etkileyen yaşam kalitesini bozan ciddi bir sağlık problemidir (Rasmussen ve ark, 1991). Türkiye’de yaşam boyu migren

prevalansının %16 olduğu, erkeklerde %10,9, kadınlarda ise bu oranın %21,8 olduğu bulunmuştur (Zarifoğlu ve ark, 1998).

Yapılan çalışmalarda migren patogenezi tam olarak ortaya konulamamıştır. Fakat artan ve yeni yapılan çalışmalar sayesinde migren patofizyolojisinin primer olarak nöronal mekanizmalarla ilgili olduğu düşünülmektedir. Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans (fMRI) gibi yeni görüntüleme yöntemlerinden önce primer başağrıların yapısal kaynaklı olmadığını göstermek mümkün değildi. Bu yöntemler sayesinde migren ve küme baş ağrıların nöronal yapılarla ilgili olduğunu ve damarlar da meydana gelen dilatasyon ile ilgisini gösteren artan sayıda kanıtlar ortaya çıkmıştır (Coşkun 2008, Bendtsen ve ark, 2006).

Migren kliniği prodrom, aura, baş ağrısı ve postrom dediğimiz 4 ayrı evreden oluşmaktadır. Baş ağrısı oluşmasında ilk olarak trigeminal ve üst servikal sinirlerin aktivasyonunun rolü ön plandadır. Aktivasyon gerçekleştikten sonra ise ikincil damarlarda oluşan genişleme ve nörojenik inflamasyon zonklayıcı karakterde baş ağrısına neden olmaktadır. Baş ağrısı oluşum sürecinde kortikal yayılan depresyonun ön planda olduğu düşünülmektedir. Fakat daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Smith ve ark, 2006, Bolay ve ark, 2002).

2.2.2.2. Gerilim Tipi Baş ağrısı

Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) en sık görülen primer baş ağrısı tipi olmasına rağmen en az özellikli olan baş ağrısıdır. GTBA'nın epizodik ve kronik olmak üzere iki ana tipi mevcuttur. Toplumdaki görülme sıklığı ortalama %20-40 civarındadır. ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de telefon konuşmalarıyla yapılmış bir çalışmada GTBA'nın görülme sıklığı %38,3 (Schwartz ve ark, 1998, Crystal ve ark, 2010) olarak; 17 Avrupa'da ise %62,6 olarak bulunmuştur. Avrupa'da görülen kronik GTBA sıklığı ise %3,3 olarak saptanmıştır (Siva ve ark, 2002). Ülkemizde GTBA prevalansı %5,1 olarak saptanmış; olası GTBA sıklığı ise %9,5 olarak saptanmıştır. Verilerde görülen uyumsuzlukların, "olası GTBA" ile "olası migren" tanılarının çalışmalara dahil edilmesinden yani ICHD-III tanı kriterlerine sadık kalınmasından veya çalışmaların düzenlenme farklılığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (Stewart ve ark, 2002).

Ağrı künt veya zonklar tarzda olmayan, sıkışma, gerginlik ve/veya basınç (şapka lastiği gibi veya mengeneyle sıkar gibi) hissi olarak tarif edilir. Rasmussen ve ark.'nın ortaya koyduğu bir çalışmada ağrının her ne kadar %78 oranında zonklayıcı olmadığı gözlenmiş olsa da baş ağrısının şiddeti arttıkça zonklayıcı karaktere dönerek ağrının vasfının değiştiği görülmüştür (Rasmussen ve ark, 1992). Baş ağrısının şiddeti, ağrının sıklığının artması ile doğru orantılı bir şekilde artar. Çoğu hastada baş ağrısı iki taraflıdır (Messlinger ve ark, 2009), fakat yerleşim yeri hastadan hastaya ve ataktan atağa değişebilir. GTBA temporal, frontal, parietal veya oksipital bölgelerden birinde veya birkaçında birlikte yerleşim gösterebilir. Oksipital yerleşim, temporal ve frontal yerleşime göre daha az görülür. Tek taraflı baş ağrısı, hastaların %10-20'sinde görülebilir (Rasmussen ve ark, 1992).

Gerilim tipi baş ağrısı uluslararası sınıflaması ve tanı kriterleri (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2013)

A. En az 3 aydır aşağıdaki kriterlere uyan (B-D) ölçütlerini tam dolduran en az 10 atağın olması;

Bu tür baş ağrılarında ağrının sıklığı (gün/ay sayısı):

<1 gün ise “epizodik nadir”;

1–14 gün ise “epizodik sık”;

15 ve daha fazla ise “kronik” olarak değerlendirilir.

B. Baş ağrısının 30 dk ile 7 gün arasında sonlanması

C. Aşağıdaki ağrı özelliklerinden en az ikisinin olması:

1.İki taraflı yerleşim

2.Basıcı/sıkıştırıcı (pulsatil olmayan) özellik

3.Hafif veya orta şiddette (aktiviteyi kısıtlayabilir ama önlemez)

4. Merdiven çıkarken veya benzer rutin fiziksel aktivite sırasında artmamalı

D. Aşağıdakilerden her ikisi de bulunmalı:

1. Bulantı veya kusma olmamalı (anoreksi olabilir)

2. Fotofobi ve fonofobi yoktur veya en fazla birinin olması ama ikisinin birlikte olmaması

E. Diğer ICHD-III kriterleri ile karşılanamaması

Gerilim tipi baş ağrısının, anormal olan nöron duyarlılığına ve azalmış ağrı eşiğine sekonder geliştiği düşüncesi hakimdir. GTBA'da, ağrı duyarlılığında artış ve perikraniyal kaslarda hassasiyet mevcuttur (Bendtsen ve ark, 2011, Karadaş 2013). Baş ağrısından bağımsız olarak bazen elektromiyografi (EMG)'de kaslarda gözlenen aktivite artışı görülebilmektedir (Bendtsen ve ark, 2011). GTBA patofizyolojisinde myofasial mekanizmalar önemli yer tutmakta, perikranial miyofasial yapılardaki hassasiyet önemli olup hassasiyet varlığına göre GTBA sınıflandırılması yapılmaktadır (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2013, Karadaş 2013).

2.2.2.3. Trigeminal Otonomik Baş ağrıları

Trigeminal otonomik sefalaljiler (TOS) trigeminal sinir dağılımına uyan bölgede baş ağrısı ve bununla birlikte kraniyal otonomik aktivasyon ile karakterize bir dizi baş ağrısı sendromundan oluşur. En sık görülen tipi küme baş ağrısıdır (Garza ve ark, 2012, Benseñor ve ark, 2008).

TOS için ortak özellikler ağrının çok şiddetli oluşu, her zaman tek yanlı oluşu, otonomik belirtilerin atağa mutlaka eşlik etmesi (gözde yaşarma, kızarma, şişme, burunda o yanda tıkanma veya akıntı, alında veya yüzde terleme gibi), her gün veya gün aşırı oluşu ve önceki sayılan baş ağrılı durumlara göre kısa süreli oluşu ve aynı gün içinde tekrarlayabilmeleridir. Ağrı yerleşimi ve karakteri tüm TOS için benzer olabilmekle birlikte, ağrı süreleri ve tekrarlama sayıları en ayırt edici özellikleridir. Küme baş ağrısı, otonomik sefalaljiler içerisinde yukarıda da anlatıldığı gibi en uzun süreli olanı olup ataklar 15 dakika ile 3 saat arası sürebilir ve gün aşırı bir kez ile günde 8 kez arasında değişen

sıklıkta gelebilir. Paroksizmal hemikranya ve SUNCT/SUNA ise çok daha nadir durumlar olup küme baş ağrısından daha kısa süreli oluşlarıyla ayrılırlar (Tai ve ark, 2012).

2.2.2.3.1. Küme baş ağrısı

Küme baş ağrısı, gerilim ve migren baş ağrısından sonra en sık görülen primer baş ağrısıdır. Her yaşta rastlanmakla birlikte daha yaygın olarak 20-40 yaş arası ortaya çıkmaktadır. Orbital, supraorbital, temporal tek taraflı, 15-180 dakika süren ve gün aşırı bir kez ile günde 8 defaya kadar ortaya çıkan şiddetli ataklardır. Bilinmeyen nedenlerle erkeklerde kadınlara göre 3-4 kez daha siktir. Çoğu hasta atak sırasında huzursuz ya da ajitedir. Baş ağrısı ile aynı tarafta olmak üzere, ataklara aşağıdakilerden biri ya da daha fazlası eşlik edebilir (Güneş ve ark, 2012, Kamışlı ve ark, 2009, Şen ve ark, 2014):

- Parsiyel Horner sendromu (miyoz, pitoz)
- Burun tıkanıklığı veya akıntısı
- Göz yaşarması (nazolakrimal kanalın blokajına bağlı olarak)
- Konjunktival kanlanma
- Alın ve yüzde terleme artışı (nadir)
- Ateş basması (nadir)
- Yüzü ve göz kapağını içeren ödem (çok seyrek)
- Supraorbital 'cold spot' (termografi ile saptanmış)
- Sistemik belirtiler
- Bradikardi
- Hipertansiyon
- Gastrik salgı üretiminde artış

Küme baş ağrısının patofizyolojisi tam olarak ortaya konamamıştır, atakların belirli zaman aralıklarında meydana gelmesi, dönemsel dış uyaranlarla tetiklenen bir mekanizmayla ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle patofizyolojide suçlanan hipotalamus, trigeminovasküler system ve genetik yatkınlık ön plana çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar uyku, ışık ve sirkadiyan ritim gibi faktörlerin trigeminal otonomik sistem aktivasyon eşiğini düşürerek atağı tetikleyebildiği göstermiştir (Erdal ve ark, 2015).

2.2.2.3.2. Paroksizmal hemikraniya

Sjaastad ve Dale tarafından 1974'te tanımlanmıştır. Kadınlarda daha sık görülür ve 25-40 yaş arasındaki kişilerde rastlanmaktadır. Ağrı kesinlikle hep aynı tarafta şiddetli olarak ortaya çıkar, kısa süren baş ağrılarıdır. Kişi hemen bir yere oturma ya da yatma ihtiyacı duyar. Ataklar genellikle ipsilateral konjunktival hiperemi, lakrimasyon, rinore, terleme, myosis, pitosis ve / veya göz kapağı ödemi gibi küme baş ağrısına benzer özellik içerir. Atakların ortalama günlük sıklığı 5-20 arasındadır ve her seferinde ağrı süresi 2-30 dakika arasındadır. İlişkili otonom değişiklikler küme baş ağrısına çok benzerlik göstermektedir. (Sjaastad ve ark, 1976, IHS 2018).

2.2.2.3.3. Hemikraniya kontünya

Sjaastad ve Spierings tarafında 1984'te tanımlanmıştır. Otonom bulguların eşlik ettiği tek taraflı olan baş ağrısı tipidir. (Sjaastad ve ark, 1984).

2.2.2.3.4. Diğer trigeminal otonomik sefaljiler

Trigeminal otonomik sefaljiler, mutlak olarak tek taraflı ve ağrının ipsilateralinde konjunktival enjeksiyon ve lakrimasyon gibi bir takım otonomik bulguların eşlik ettiği şiddetli baş ağrısıdır. Otonomik belirtilerin varlığına göre Short-lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks with Cranial Autonomic Symptoms (SUNA) ve Short lasting Unilateral Neuralgiform headache with Conjunctival injection and Tearing (SUNCT) olarak iki başlık altında toplanır. (Williams ve ark, 2008)

2.2.2.4. Nadir Primer Baş Ağrıları

Yapılan çalışmalar sonucunda altta yatan bir organik patoloji bulunamayan ve primer baş ağrıları içinde sınıflandırılan baş ağrılarıdır. (Robbins ve ark, 2017, Manzoni ve ark, 2005, Ducros ve ark, 2013).

- Hipnik baş ağrısı
- Primer saplanıcı baş ağrısı
- Numüler baş ağrısı
- Öksürük baş ağrısı
- Egzersiz baş ağrısı
- Cinsel ilişki ile ilişkili baş ağrısı
- Yeni günlük süregelen baş ağrısı
- Atipik yüz ağrısı

2.2.3. İkincil/Sekonder Baş ağrıları

Sinir sistemini veya diğer sistemleri tutan hastalıklarla ilişkili olarak ortaya çıkan baş ağrılarıdır. Sekonder baş ağrılarının kendine özgü bir tipi yoktur, her türlü primer baş ağrısını taklit edebilirler. Ve bir patoloji sonucu ortaya çıkan baş ağrılarıdır. (Bigal ve ark, 2000).

- Baş ve/veya Boyun Travmasına Bağlı Baş ağrısı
- Kraniyal veya Servikal Vasküler Bozukluklarla İlişkilendirilen Baş ağrısı
- Non-Vasküler İntrakraniyal Bozukluklarla İlişkilendirilen Baş ağrısı
- Madde veya Yoksunluğu İle İlişkilendirilen Baş ağrısı
- Enfeksiyon İle İlişkilendirilen Baş ağrısı

-Homeostazi Bozukluklari İle İlişkilendirilen Baş ağrısı

-Baş, Boyun, Gözler, Kulaklar, Burun, Sinüsler, Dişler, Ağız Veya Diğer Kraniyal Veya Fasiyal Yapıların Bozukluklari İle İlişkilendirilen Baş Veya Yüz Ağrıları

-Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkilendirilen Baş ağrısı

-Kraniyal Nevraljiler ve Yüz Ağrıların Santral Nedenleri

2.3. Baş Ağrısı ve COVID-19

Solunum yolu virüsleri genel olarak nörolojik semptomlar arasında en yaygın baş ağrısına neden olur (Bohmwald ve ark, 2018). Aslında baş ağrısı, Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırmasına göre sistemik bir viral enfeksiyonun kabul edilen bir belirtisidir (Tablo 2.1.) (IHS, 2013). 2009'da bir retrospektif çalışmada H1N1 pandemisinin en sık bildirilen nörolojik belirtisi baş ağrısıydı (%35) (Bohmwald ve ark, 2018). Hastanede yatan çocuklarda insan koronavirüsü (hCoV) hakkında 2016'dan daha yakın tarihli bir rapor, baş ağrısının en çok tekrarlayan nörolojik semptom olduğunu kaydetti. (Li ve ark, 2016).

Açıklama
Menenjit veya ensefalit yokluğunda, sistemik bir viral enfeksiyonun diğer semptomları ve/veya klinik belirtilerinin neden olduğu ve bunlarla bağlantılı olarak ortaya çıkan baş ağrısı.
tanı kriterleri
A. C kriterini karşılayan herhangi bir sürenin baş ağrısı
B. Aşağıdakilerden ikisi:
1. Sistemik viral enfeksiyon teşhisi konuldu
2. Menenjitik veya ensefalitik tutulum kanıtı yok
C. Aşağıdakilerden en az ikisi ile gösterilen nedensellik kanıtı:
1. Baş ağrısı, sistemik viral enfeksiyonun başlamasıyla zamansal ilişki içinde gelişmiştir.
2. Sistemik viral enfeksiyonun kötüleşmesine paralel olarak baş ağrısı önemli ölçüde kötüleşti
3. Baş ağrısı, sistemik viral enfeksiyonun iyileşmesine veya çözülmesine paralel olarak önemli ölçüde iyileşti veya çözüldü
4. Baş ağrısı aşağıdaki özelliklerden birine veya her ikisine sahiptir:
● (a) Yaygın ağrı
● (b) Orta veya şiddetli yoğunluk
D. Başka bir ICHD-3 teşhisi ile daha iyi açıklanamaz

Tablo 2.1. Sistemik Viral Enfeksiyona Bağlı Baş Ağrısı

COVID-19 pandemisi için ayırt edici özelliklere sahip olan baş ağrısı, tek başına virüsün doğrudan santral sinir sistemi tutulumuna bağlı ortaya çıkabileceği gibi ikincil nedenlere bağlı da görülebilmektedir ve klinik özellikleri farklılık gösterebilmektedir. Dolayısıyla bu baş ağrısı tiplerinin belirlenmesi hastaya takip eden hekimler için hastalığı daha erken tanımda ve olası klinik gidişat için belirleyici olabildiğinden ayrı bir başlık altında sınıflandırılması önerilmiştir. (Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS 2018, Poncet Megemont ve ark, 2020). COVID-19 ile ilişkili baş ağrısı tanı kriterleri aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

A) C de altta yer alan tüm kriterleri karşılayan bir baş ağrısının varlığı

B) Neden olan hastalık olarak laboratuvar tanılı COVID-19 un varlığının gösterilmiş olması (doğrulanmış PCR pozitifliği ve/veya Ig düzeyi)

C) Neden sonuç ilişkisinin aşağıda yer alan özelliklerin tamamında var olduğunun kanıtlanması

1) COVID-19 başlangıcı ile zamansal olarak ilişkili bir baş ağrısının gelişmiş olması (-2, +9 gün)

a. Yeni başlangıçlı bir baş ağrısı veya

b. Daha önceden bilinen/tanı almış primer baş ağrısı bulunan bir hastada, farklı özellikler taşıyan yeni bir baş ağrısının ortaya çıkması

2) Klinik ve laboratuvar olarak düzelme ile paralel olarak baş ağrısının 1 ay içinde düzelmesi

3) Aşağıda yer alan özelliklerden en az 2'sinin bulunması

a. İki yanlı (frontal veya frontotemporal baskın)

b. Uzun süreli (>48 saat)

c. Basit analjeziklere dirençli (veya primer baş ağrısı bulunanlar için, önceden kullanılan ve etkili olan ilaçlara karşı dirençli)

d. Tat ve koku kaybı ile ilişkili

D) Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

SARS-CoV2'de baş ağrısı nedenselliğine yönelik, hastalığa özgü olmayan, hipoksi, dehidratasyon, sistemik inflamasyon ve metabolik bozukluklar dahil olmak üzere daha genel dolaylı mekanizmalar mevcut olabilir. Ayrıca, SARS-CoV2, farelerde ailevi hCoV virüsü için zaten tarif edilen benzer bir mekanizmaya benzer şekilde, koku iletim yoluyla santral sinir sistemine doğrudan yayılabilir (St-Jean ve ark, 2004). hCoV hücrel viral enfeksiyonu üzerine, demiyelinizasyona benzer görünen nöronal hasarla sonuçlanan inflamatuvar sitokinlerin salınımı vardır (Bohmwald ve ark, 2018). SARS-CoV2'nin böyle bir mekanizmasına dair bir doğrulama olmamasına rağmen, öksürük ve ateş ile anosmi görülme oranı (%51) iken tek başına anosmi görülme oranı (%17)dir (Hopkins ve ark, 2020). Spesifik nöronal veya glial mekanizmalar belirsizliğini koruyor olsa da koku alma sinirinin tutulma olasılığını öne sürüyor.

SARS-CoV2, hücrelerin içine girmek için anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanır ve bu tür reseptörler ayrıca nöronlarda ve glial hücrelerde eksprese edilir (Baig ve ark, 2020, Manji ve ark, 2020). Burada, vaka raporlarının gösterdiği gibi, belki de şiddetli enfeksiyöz meningoensefalit formlarında bile, baş ağrısının nedeni olarak doğrudan viral enfeksiyon potansiyeli ortaya çıkmaktadır (Duong ve ark, 2020, Moriguchi ve ark, 2020).

SARS-CoV2'deki baş ağrısının mekanizmasıyla ilgili bir diğer önemli husus, sitokin salınım sendromu (CRS) ile ilgili olabilir. Sitokin salınım sendromu, tipik olarak T-hücrelerini ve/veya diğer bağışıklık hücrelerini aktive eden veya bağlayan immünoterapinin kullanımını takiben ortaya çıkan ve sıklıkla nörotoksisite ile ilişkilendirilen bir suprafizyolojik yanıttır (Shimabukuro-Vornhagen ve ark, 2018). Şiddetli SARS-CoV2'li hastalarda, plazmada benzer şekilde daha yüksek proinflamatuvar sitokin konsantrasyonları (IL-6, IL1B ve IFNy gibi) ölçülmüştür (Huang ve ark, 2020). Bu sitokinler, doğrudan doku hasarı ve bir başka inflamatuvar kaskad ile sonuçlandığı bilinmektedir (Huang ve ark, 2020, Mao ve ark, 2019). İmmünoterapide, kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücreleri ile görülen nörotoksik semptomlar arasında baş ağrısı (%42

oranında), ensefalopati, titreme, nöbetler ve fokal güçsüzlük mevcuttur (Rubin ve ark, 2019, Brudno ve ark, 2019).

SARS-CoV2'de sistemik salınım sendromunun, sistemik inflamasyonunun sekonder etkileri, baş ağrısında rol oynayan D-dimer ve kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) gibi diğer inflamatuvar belirteçlerde artışı içerir. İlk olarak, COVID-19'da D-dimer yükselmesi yaygındır ve hatta yayılmış intravasküler pıhtılaşma (DIC) ve venöz tromboembolizmdeki (VTE) rolüne bağlı olarak hastanede yatan hastalarda mortalitenin bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark, 2020, Tang ve ark, 2020).

Bir meta analizde baş ağrısının hastaların %11-14 oranında COVID-19 ile ilişkili semptomlar arasında olduğunu bildirilmiştir. 62 hastadan oluşan bir vaka serisinde, Çin'in Zhejiang eyaletinde baş ağrısı oranı %34 olarak saptanmıştır. Pekin'de teyit edilmiş 262 vakanın olduğu seride, hastalığın başlangıcında en sık görülen semptomların ateş, öksürük, yorgunluk, nefes darlığının ardından %6,5 oranında baş ağrısı olduğu bildirilmiştir (Desforges ve ark, 2019, Caronna ve ark, 2020).

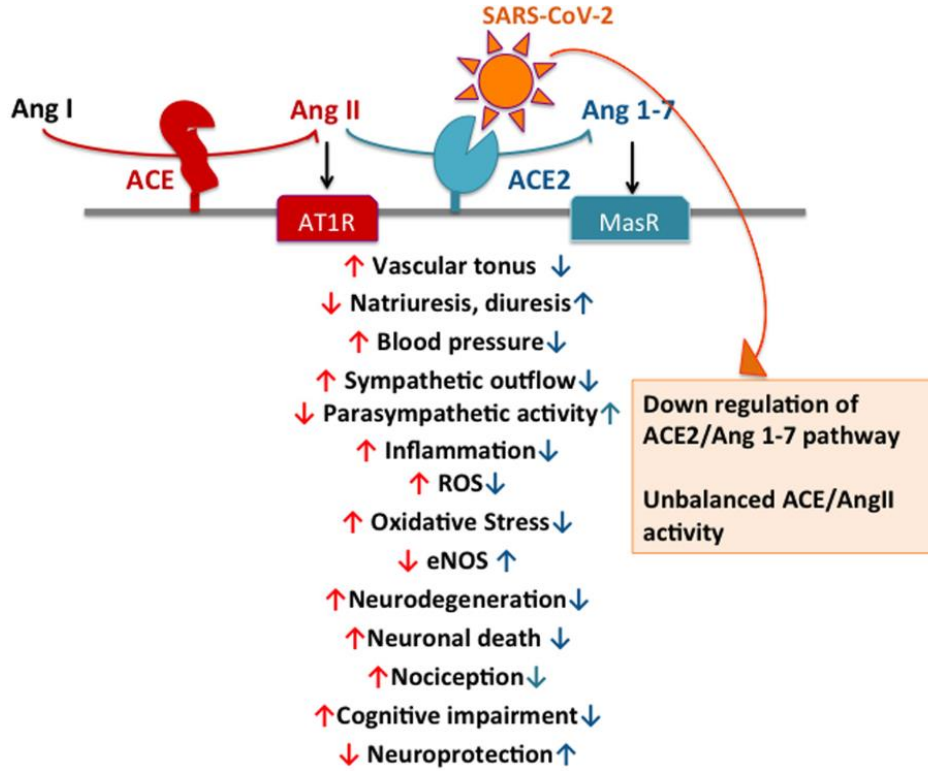
2.3.1 COVID-19 enfeksiyonunun baş ağrısında patofizyoloji

SARS-CoV-2, konak hücre girişi ve viral replikasyon için ACE-2 reseptörünü kullanır. ACE-2'nin COVID-19'daki, patofizyolojisi Şekil 2.4'te şematize edilmiştir. Buna göre ACE-2 tarafından üretilen Anjiotensin II, AT1 reseptörü ile etki eder ve vücudun çeşitli yerlerindeki görevleri kırmızı oklar ile belirtilmiştir. Anjiotensin 2'nin ACE-2 tarafından bölünmesiyle oluşturulan Ang 1-7, MasR reseptörü aracılığıyla hareket eder ve Ang II/AT1R eksenine zıt etkiler oluşturur. Bu etkiler ise mavi oklarla belirtilmiştir (Bolay ve ark, 2020).

COVID-19 ile ilişkili baş ağrısı mekanizmaları için ilk olasılık, SARS-CoV-2 tarafından burun boşluğundaki trigeminal sinir uçlarının doğrudan istilasına olabilir. Beyinde, ACE2 ekspresyonu, esas olarak nöronlarda tespit edilir (Doobay ve ark, 2007). ACE2/Ang1-7/MasR ekseninin düzensizliği inme, bilişsel gerileme, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı ve ağrı ile ilişkilendirilmiştir (Jackson ve ark, 2018, Bali ve ark, 2014).

İkincisi, ACE2 ekspresyonunun yüksek olduğu endotel hücrelerinin tutulumu yoluyla vasküler patogeneze, baş ağrısına yol açan trigeminovasküler aktivasyonda rol oynayabilir. SARS-CoV-2 virüsü vücuda ACE-2 antijeni yoluyla girer ve sadece solunum epitel hücrelerinde eksprese edilmez, aynı zamanda endotel hücrelerinde diffüz endotel inflamasyonu bulguları gösterilmiştir (Varza ve ark, 2020). Transmembran ACE2'ye virüs bağlanması ile aşağı regülasyon görülür ve dengesiz vazokonstriksiyon, oksidatif stres, serbest radikal oluşumu vaskülopatiyeye yol açabilir. Perivasküler trigeminal sinir lifleri nazal, ağız boşluğu, çevre ve sefalik damarlarda ve dura materde sırayla uyarılacaktır ve baş ağrısına neden olacaktır (Bolay ve ark, 2020).

Baş ağrısının altında yatan üçüncü seçenek, pro-inflamatuar mediatörlerin ve sitokinlerin salınmasının COVID-19 enfeksiyonu sırasında perivasküler trigeminal sinir uçlarını tetikleyebilmesidir. Nöroinflamasyon ve IL-1 beta, NF-κb, PGE gibi çeşitli inflammatuar mediatörler ve nitrik oksit (NO) trigeminovasküler aktivasyonda rol oynadığı iyi bilinmektedir (Reuter ve ark, 2001, Bolay ve ark, 2002, Edvinsson ve ark, 2019).



Şekil 2.4. ACE2'nin COVID-19'daki patofizyolojisi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçimi

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp fakültesi **Etik Kurul Komisyonundan 15.10.2021 tarih ve 2021/3453 sayılı etik kurul onayı alınarak** Aralık 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, hastaneye yatırılarak takip ve tedavi gören, güncel Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberi temel alınarak COVID-19 tanısı alan olgular ile gerçekleştirildi.

Dahil etme kriterleri

- Hastanemizde PCR ile Sars-CoV- 2 tanısı almış olması
- Hastanın araştırmaya katılmayı kabul ettiğine dair sözel olur vermesi
- 18 yaşında veya büyük, 95 yaşında veya küçük olması
- Hastemizde yatarak tedavi olması ve yatış anında BT'si olması

Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük, 95 yaşından büyük olması
- Mental retardasyonu ya da nörobilişsel bozukluğu olması
- Gebelik durumunun olması

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp fakültesi hastanesi otomasyon sistemi üzerinden hastaların telefon numaralarına ulaşıldı. Olgular teletıp yöntemi ile arandı. Çalışmamız sırasında 420 hastaya ulaşıldı. Teletıp yöntemiyle ulaşılan 130 kişi çalışmamıza katılmayı kabul etmedi. Çalışmaya dahil etme kriterlerimize uymayan 92 kişi çalışma dışı bırakıldı. Hasta grubu olarak 18-95 yaş arası COVID-19'a yakalanmış olup hastalığı sırasında baş ağrısı olan 102 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak 18-95 yaş arası COVID-19'a yakalanan ve hastalığı sırasında baş ağrısı olmayan 96 hasta çalışmaya dahil edildi ve çalışmamız retrospektif yapıldı.

Hastalarımız değerlendirilirken antropometrik ölçümleri (yaş, boy, kilo, cinsiyet) ve sosyodemografik özellikleri (sigara kullanım öyküsü, medeni durum, eğitim durumu, meslek) hasta dosyaları ve öz cevaplar direk yol ile alındı. Hasta dosyalarından bilinen hastalıkları, hastanede yatış süreleri, takiplerinde rutin olarak bakılan tam kan, biyokimya ve koagulasyon parametreleri alındı. Hastaların görüntüleme yöntemleri değerlendirildi.

Olgular teletıp yöntemi ile aranarak baş ağrısının özelliklerini tanımlamaya yönelik önceden hazırlanmış olan aşağıdaki Tablo 3.1'deki sorular soruldu ve cevapları kaydedildi.

Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan anket

KORONOVİRUS BAŞ AĞRISI ANKETİ	
Değerli katılımcı, Bu çalışma sadece bilimsel amaçlı yapılmaktadır. Kimliğiniz ile ilgili herhangi bir bilgi yer almamaktadır. Anket sonuçları, sağlık eğitimine katkı sağlayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul ediyorsanız soruları cevaplayınız, teşekkürler...	
1.Cinsiyetiniz	15.Baş Ağrısı özellikleri
2.Yaşınız:	() Zonklayıcı
3.Kilo..... kilo kaybı	() Sıkıştırıcı
4.Boy.....	() Delici
5.Yattığı gün sayısı....	() Bilmiyor
6. Sigara kullanıyor musunuz	16. Baş ağrısı sıklığı (.....Gün/Hafta)
7. Medeni durumunuz:	17. Baş ağrısı süresi (.....Saat/Gün)
() Evli	18.Baş ağrınıza 1-10 arasında kaç puan verirsiniz? (NRS)
() Boşanmış/Eş vefatı	19.Baş ağrınız ateşle ilişkili miydi?
() Bekar	() Ateşle artıyor
8. Öğrenim durumunuz (mezun olduğunuz okulu yazınız)	() Ateşle azalıyor
() Okuryazar olmayan	() Ateşle ilişkisiiz
() İlkokul	20. Öksürük var mıydı ? Var ise baş ağrısı ile ilişkisi nedir?
() Ortaokul	() Öksürükle artıyor
() Lise	() Öksürükle azalıyor
() Yükseköğrenim	() Öksürükle ilişkisiiz
9. Mesleğiniz	21.Baş ağrınıza bulantı ve/veya kusma eşlik ediyor muydu?
() Ev hanımı	() Bulantı
() Memur	() Kusma
() İşçi	() Her ikisi
() Esnaf	() Hiçbiri
() Diğer	22. Baş ağrınız ılık ve/veya ses ile ilişkili miydi?
10. Düzenli ilaç kullandığınız bir hastalığınız var mı?	() Ilık
() Evet ise nedir?	() Ses
() Hayır	() Her ikisi
11.Bilinen bir baş ağrısı hastalığınız var mı? Var ise tanısı	() Hiçbiri
() Migren	23. Baş ağrısı ile birlikte koku kaybınız var mıydı ?
() Gerilim Tipi	() Tam koku kaybı
() Tanısız	() Kısmi koku kaybı
12. Mevcut baş ağrınız COVID-19 enfeksiyonu sonrası şiddetlendi mi?	() Koku kaybım olmadı
() Evet	24. Baş ağrısı ile birlikte tat kaybınız var mıydı ?
() Hayır	() Tam tat kaybı
13.Baş ağrısı başlangıcı	() Kısmi tat kaybı
() COVID öncesi	() Tat kaybım olmadı
() COVID sonrası	25. Baş ağrınız fiziksel aktivite ile artıyor muydu?
() COVID ile birlikte	() Artıyor
14.Baş ağrısının yeri	() Azalıyor
() Frontal	() Değişmiyor
() Temporal	26.Ağrı kesici ile baş ağrınız hafifliyor mu?
() Parietal	() Çok
() Oksipital	() Orta
() Yaygın	() Az
() Bilateral	27. Kullandığınız ağrı kesici nedir?
() Tek taraflı	28. Laboratuvar bulguları
	() Lenfosit
	() Nötrofil
	() CRP
	() D-Dimer
	() Fibrinojen
	() Ferritin
	29. COVID-19 enfeksiyonunun şiddeti
	() Hafif
	() Orta
	() Ağır

-Hastalığın şiddeti, hastaların hastaneye başvuru anında yapılan görüntülemeler (bilgisayarlı akciğer tomografisi) taranarak belirlenmiştir. Bilgisayarlı akciğer tomografisinde akciğer parankim tutulum yaygınlığına bakılarak enfeksiyonun şiddeti belirlenmiştir (Yang R ve ark, 2020). Hastane sistemine yorumlanıp, yüklenen bilgisayarlı tomografi raporlarında yaygın akciğer tutulumu olan hastalar da şiddetli enfeksiyon, orta yaygınlıkta akciğer tutulum olan hastalarda orta şiddetli enfeksiyon, akciğer tutulum olmayan hastalarda hafif şiddetli enfeksiyon olarak belirlendi ve kayıt altına alındı.

Hasta ve kontrol grubundan bu çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair onam alındı. Hastalara ait bilgiler tahüt edildiği gibi çalışmanın amacına uygun kullanıldı.

Elde edilen verilerle baş ağrısı olan ve olmayan grubun demografik verileri, laboratuvar sonuçları ve karşılaştırılacak risk faktörlerinin belirlenmesi, hastalardaki baş ağrısı sıklığı, oranı, lokalizasyonu, süresi, şiddeti, hastalığın ağırlık derecesi ile baş ağrısındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) üzerinden yapılacaktır. Sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma/ortanca(minimum-maksimum) ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edilecektir. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ki kare testi kullanılacaktır. İki grup arasındaki ortalamaların karşılaştırmasında normal dağılım gösteren değişkenler Student T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanılacaktır. İki'den fazla grubun ortalamalarının karşılaştırmasında normal dağılım gösteren değişkenler için OneWayAnova testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Kruskal-Wallis testi kullanılacak. Parametreler arasındaki ilişkileri araştırmak için Spearman korelasyon testi kullanılacak. Baş ağrısında bağımsız risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanılacak. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'ne (3 Eylül 2020) göre COVID-19 tanısı alan, yatarak takip ve tedavi edilip sağlıklı taburcu olan hastalardan çalışmamıza almış olduğumuz 198 olgunun (Hasta:102, Kontrol:96) olguların 102'si (%51,5) erkek ve 96'sı (%48,5) kadındı. Baş ağrısı grubun 46'sı (%45,14) erkek, 56'sı (%54,9) kadındı. Kontrol grubunun ise 56'sı (%58,3) erkek 40'ı(%41,7) kadındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda olguların yaş ortalaması $57,13\pm15,28$ olup, baş ağrısı grubunun yaş ortalaması $56,48\pm14,73$, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $57,81\pm15,89$ olduğu saptandı. Baş ağrısı ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda baş ağrısı grubunun BMI ortalaması $29,14\pm7,07$, kontrol grubunun BMI ortalaması ise $27,72\pm4,43$ saptandı. Gruplar arasında BMI açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Baş ağrısı grubunun yattığı gün ortalaması $7,24\pm5,44$, kontrol grubunun yattığı gün ortalaması $8,80\pm6,31$ saptandı. Gruplar arasında hastaların yattığı gün açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların demografik verileri incelendiğinde de 191'nin(%96,5) evli, 1'nin(%0,5) boşanmış, 6'sının(%3) bekar olduğu kayıt altına alınmıştır.

Öğrenim durumuna bakıldığında da 29'nun(%14,6) okur yazar olmadığı, 69'nun(%34,8) ilkokul mezunu olduğu, 22'sinin(%11,1) ortaokul mezunu olduğu, 22'sinin(%11,1) lise mezunu olduğu, 56'sının(%28,3) yükseköğrenim mezunu olduğu kayıt altına alınmıştır.

Meslek grupları incelendiğinde de 74'nün(%37,4) ev hanımı olduğu, 27'sinin(%13,6) memur olduğu, 9'nun(%4,5) işçi olduğu, 14'nün(%7,1) esnaf olduğu ve geriye kalan 74'nünün (%37,4) diğer meslek gruplarına dahil olduğu kayıt altına alınmıştır. Gruplar arasında medeni durum, öğrenim durumu ve meslek açısından anlamlı farklılık saptanmadı

($p>0,05$). Baş ağrısı ve kontrol grubunun sosyo- demografik özellikleri tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Baş ağrısı ve kontrol grubunun sosyo-demografik özellikleri

		Grup			P
		Toplam	Baş ağrısı	Kontrol	
Cinsiyet	Erkek	102 (51,5)	46 (45,1)	56 (58,3)	0,063
n (%)	Kadın	96 (48,5)	56 (54,9)	40 (41,7)	
Yaş (Yıl) Ortanca (IQR)		58(21)	56(21)	61(26)	0,454
BMI (kg/m ²) (X±SS)		28,45±5,97	29,14±7,07	27,72±4,43	0,096
Yattığı gün (X±SS)		7,99±5,92	7,24±5,44	8,80±6,31	0,063
Medeni durum n (%)	Evli	191 (96,5)	99 (97,1)	92 (95,8)	0,584
	Boşanmış	1 (0,5)	0 (0)	1 (1)	
	Bekar	6 (3)	3 (2,9)	3 (3,1)	
Öğrenim n (%)	Okur yazar olmayan	29 (14,6)	16 (15,7)	13 (13,5)	0,099
	İlkokul	69 (34,8)	36 (35,3)	33 (34,4)	
	Ortaokul	22 (11,1)	6 (5,9)	16 (16,7)	
	Lise	22 (11,1)	15 (14,7)	7 (7,3)	
	Yükseköğrenim	56 (28,3)	29 (28,4)	27 (28,1)	
Meslek n (%)	Ev hanımı	74 (37,4)	45 (44,1)	29 (30,2)	0,299
	Memur	27 (13,6)	14 (13,7)	13 (13,5)	
	İşçi	9 (4,5)	3 (2,9)	6 (6,3)	
	Esnaf	14 (7,1)	7 (6,9)	7 (7,3)	
	Diğer	74 (37,4)	33 (32,4)	41 (42,7)	

Çalışmamızda olguların 102'sinde (%51,5) kilo kaybı, 85'sinde (%42,9) tat kaybı, 84'te (%42,4) koku kaybı saptandı. Tat kaybı derecesine bakıldığında hastaların 50'sinde (%25,3) tam tat kaybı mevcutken 113'ünde (%57,1) tat kaybı yoktu. Koku kaybı derecesine bakıldığında, hastaların 50'sinde (%25,3) tam koku kaybı varken, 114'ünde(%57,6) koku kaybı yoktu.

Enfeksiyon şiddetine bakıldığında hastaların 105'nin(%53) hafif, 87'sinin (%43,9) orta ve 6'sının (%3) ağır geçirdiği saptandı. Baş ağrısı grubun 79'unda (%77,5) kilo kaybı, 55'inde (%53,9) tat kaybı, 51'de (%50,0) koku kaybı saptandı.

Baş ağrısı grubunda kilo kaybı, tat kaybı, koku kaybı, koku kaybı derecesi ve enfeksiyon şiddetinin ciddiyeti anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Gruplar arasında tat kaybı derecesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Grupların semptom ve enfeksiyon şiddetlerinin karşılaştırılması

		<i>Grup</i>			<i>P</i>
		<i>Toplam n (%)</i>	<i>Baş ağrısı n (%)</i>	<i>Kontrol n (%)</i>	
<i>Kilo kaybı</i>	<i>Var</i>	102 (51,5)	79 (77,5)	33(34,4)	<0,001
	<i>Yok</i>	96 (48,5)	23 (22,5)	63 (0,656)	
<i>Tat kaybı</i>	<i>Var</i>	85 (42,9)	55 (53,9)	30 (31,3)	0,001
	<i>Yok</i>	113 (57,1)	47 (46,1)	66 (68,8)	
<i>Tat kaybı derecesi</i>	<i>Tam</i>	50 (25,3)	31 (30,4)	19 (19,8)	0,05
	<i>Kısmen</i>	35 (17,7)	24 (23,5)	11 (11,5)	
	<i>Yok</i>	113 (57,1)	47 (46,1)	66 (68,8)	
<i>Koku kaybı</i>	<i>Var</i>	84 (42,4)	51 (50)	33 (34,4)	0,026
	<i>Yok</i>	114 (57,6)	51 (50)	63 (65,6)	
<i>Koku kaybı derecesi</i>	<i>Tam</i>	50 (25,3)	30 (29,4)	20 (20,8)	0,016
	<i>Kısmen</i>	34 (17,2)	23 (22,5)	11 (11,5)	
	<i>Yok</i>	114 (57,6)	49 (48)	65 (67,7)	
<i>Enfeksiyon şiddeti</i>	<i>Hafif</i>	105 (53)	37 (36,3)	68 (70,8)	<0,001
	<i>Orta</i>	87 (43,9)	61 (59,8)	26 (27,1)	
	<i>Ağır</i>	6 (3)	4 (3,9)	2 (2,1)	

Çalışmamızda baş ağrısı grubunda kilo kaybı ve cinsiyetin bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Koku kaybı olan bireylerde kilo kaybı, cinsiyet ve tat kaybının bağımsız değişken olduğu saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Baş ağrısı gelişiminde risk faktörleri

	<i>B</i>	<i>S,E,</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>95% Güven Aralığı</i>	
						<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
<i>Baş ağrısı</i>	<i>Kilo kaybı</i>	1,717	0,351	23,935	<0,001	5,570	1,082
	<i>Cinsiyet</i>	0,805	0,342	5,553	0,018	2,238	,372
	<i>Koku kaybı</i>	0,312	0,568	,301	0,583	1,366	,449
	<i>Tat kaybı</i>	0,947	0,567	2,788	0,095	2,578	,838
	<i>Fibrinojen</i>	-0,002	0,001	3,417	0,065	0,998	,000
	<i>Constant</i>	0,368	0,592	,386	0,534	1,445	
<i>Koku</i>	<i>Kilo kaybı</i>	1,714	0,350	23,935	<0,001	5,549	1,025
	<i>Cinsiyet</i>	0,819	0,341	5,775	0,016	2,268	,424
	<i>Tat kaybı</i>	0,698	0,335	4,341	0,037	2,010	,876
	<i>Fibrinojen</i>	-0,002	0,001	3,445	0,063	0,998	,000
	<i>Constant</i>	0,515	0,529	,949	0,330	1,674	

Baş ağrısı grubunun lenfosit ortalaması 1324,91±743,98, kontrol grubunun lenfosit ortalaması 1481,46±928,40 saptandı. Gruplar arasında hastaların lenfosit sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Nötrofil ortalaması baş ağrısı grubun da 4886.76±3027,33, kontrol grubunun nötrofil ortalaması 4558,63±3071,39 saptandı. Gruplar arasında hastaların nötrofil sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

CRP ortancası baş ağrısı grubun da 15 (IQR:64,3), kontrol grubunun CRP ortancası 12,2 (IQR:35,3) saptandı. Gruplar arasında hastaların CRP açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Baş ağrısı grubunun CRP değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

Fibrinojen ortancası baş ağrısı grubun da 464 (IQR:189), kontrol grubunun fibrinojen ortancası 369 (IQR:218) saptandı. Baş ağrısı grubunun fibrinojen değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

D-dimer ortancası baş ağrısı grubun da 336 (IQR:348), kontrol grubunun D-dimer ortancası 225 (IQR:264) saptandı. Baş ağrısı grubunun D-dimer değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

Ferritin ortancası baş ağrısı grubun da 283 (IQR:513), kontrol grubunun ferritin ortancası 234,5 (IQR:449) saptandı. Gruplar arasında hastaların ferritin açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Grupların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	<i>Grup</i>			<i>P</i>
	<i>Toplam</i>	<i>Baş ağrısı</i>	<i>Kontrol</i>	
	<i>Ortanca (IQR)</i>	<i>Ortanca (IQR)</i>	<i>Ortanca (IQR)</i>	
<i>Lenfosit (mm³)</i> <i>(X±SS)</i>	1400,81±844,55	1324,91±743,98	1481,46±928,40	0,193
<i>Nötrofil (mm³)</i> <i>(X±SS)</i>	4727,67±3045,46	4886,76±3027,33	4558,63±3071,39	0,450
<i>CRP (mg/L)</i> <i>Ortanca (IQR)</i>	13 (46,5)	15 (64,3)	12,2 (35,3)	0,196
<i>D-dimer (mg/L)</i> <i>Ortanca (IQR)</i>	266,5 (322)	336 (348)	225 (264)	0,013
<i>Fibrinojen (mg/L)</i> <i>Ortanca (IQR)</i>	412,5 (214)	464 (189)	369 (218)	<0,001
<i>Ferritin(ug/L)</i> <i>Ortanca (IQR)</i>	252,5 (481)	283 (513)	234,5 (449)	0,460

Hastaların ek hastalıkları açısından incelendiğinde de kardiyovasküler hastalığı olanların 35'inde(%34,3), solunum sistemi hastalığı olanların 21'inde (%20,6), nörolojik sistem hastalığı olanların 7'sinde (%6,9), endokrin sistem hastalığı olanların 24'ünde (%23,5), romatolojik hastalığı olanların 5'inde (%4,9), herhangi bir malignitesi olanların 8'inde (%7,8), psikiyatrik hastalığı olanların 3'ünde(%2,9), nefrolojik hastalığı olan hastaların 3'ünde(%2,9) baş ağrısı görülmüştür. Çalışmamızda gruplar arasında kardiyovasküler, nörolojik, endokrin, sindirim, romatoloji, malignite, psikiyatri ve nefrolojik komorbiditeleri açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Baş ağrısı grubunda solunum patolojisi olan hasta sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Grupların komorbid durumlarının karşılaştırılması

	<i>Grup</i>			<i>P</i>
	<i>Toplam</i>	<i>Baş ağrısı</i>	<i>Kontrol</i>	
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
<i>Kardiyovasküler</i>	71 (35,9)	35 (34,3)	36 (37,5)	0,640
<i>Solunum</i>	31 (15,7)	21 (20,6)	10 (10,4)	0,049
<i>Nörolojik</i>	11 (5,6)	7 (6,9)	4 (4,2)	0,408
<i>Endokrin</i>	54 (27,3)	24 (23,5)	30 (31,3)	0,223
<i>Sindirim</i>	4 (2)	0 (0)	4 (4,2)	0,053*
<i>Romatoloji</i>	7 (3,5)	5 (4,9)	2 (2,1)	0,446*
<i>Malignite</i>	21 (10,6)	8 (7,8)	13 (13,5)	0,193
<i>Psikiyatri</i>	6 (3)	3 (2,9)	3 (3,1)	>0,999*
<i>Nefroloji</i>	10 (5,1)	3 (2,9)	7 (7,3)	0,203*

*Pearson kare testi için uygun olgu sayısı olmadığından Fisher Exact testi ile yapılmıştır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 198 hastanın 48'inde(%24,2) daha önceden bilinen bir baş ağrısı hastalığı mevcuttu. Daha önceden baş ağrısı olan hastaları kendi içinde değerlendirdiğimiz de COVID-19 enfeksiyonu ile baş ağrısı görülen hasta sayısı 35'ti (%72). Baş ağrısı grubunda ek baş ağrısı sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Grupların ek baş ağrısı varlığının karşılaştırılması

	<i>Grup</i>			<i>P</i>
	<i>Toplam</i>	<i>Baş ağrısı</i>	<i>Kontrol</i>	
<i>Daha önce baş ağrısı olanlar</i>	48 (24,2)	35 (34,3)	13 (13,5)	0,001
<i>n (%)</i>				
<i>Daha önce baş ağrısı olmayanlar</i>	150 (75,8)	67 (65,7)	83 (86,5)	
<i>n (%)</i>				

Mevcut baş ağrısı olan hastaların 21'inde(%58,3) COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkisi vardı. Hastaların baş ağrısı olanların 14'ünde (%38,9) COVID-19 ile ilişkisi yoktu. Baş ağrısı grubunda COVID-19 ile artış anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Mevcut baş ağrısının COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkisi

	<i>Grup</i>			<i>P</i>
	<i>Toplam</i>	<i>Baş ağrısı</i>	<i>Kontrol</i>	
<i>Baş ağrısı Covid-19 ile ilişkisi var</i>	21 (42,9)	21 (58,3)	0 (0)	0,001
<i>n (%)</i>				
<i>Baş ağrısı Covid-19 ile ilişkisi yok</i>	27 (55,1)	14 (38,9)	13 (100)	
<i>n (%)</i>				

Baş ağrısı olan grubun 6'sında (%5,9) COVID-19 öncesi baş ağrısı mevcuttu, 2'sinde (%2,0) COVID-19 sonrası başlangıçlı baş ağrısı mevcuttu, 94'ünde (%92,2) COVID-19 ile birlikte başlayan bir baş ağrısı mevcuttu.

Baş ağrısı lokalizasyonuna baktığımız zaman hastaların 23'ünde (%22,5) frontal bölgede, 33'ünde (%32,4) temporal bölgede, 17' sinde (%16,7) parietal bölgede, 58'inde (%56,9) oksipital bölgede baş ağrısı mevcuttu. Hastaların 23'ünde (%22,5) yaygın, 10'unda (%9,8) bilateral, 9'unda (%8,8) tek taraflı bir baş ağrısı mevcuttu.

Baş ağrısı özelliğine baktığımız zaman 74'ünde(%72,5) zonklayıcı, 22'sinde(%21,6) sıkıştırıcı karakterdeydi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Baş ağrısının karakteristik özellikleri

		n	%
Covidle ilişki	<i>Covid öncesi</i>	6	5,9
	<i>Covid sonrası</i>	2	2,0
	<i>Covid ile birlikte</i>	94	92,2
Lokalizasyon	<i>Frontal</i>	23	22,5
	<i>Temporal</i>	33	32,4
	<i>Parietal</i>	17	16,7
	<i>Oksipital</i>	58	56,9
Yaygınlık	<i>Yaygın</i>	23	22,5
	<i>Bilateral</i>	10	9,8
	<i>Tek taraflı</i>	9	8,8
Baş ağrısı özelliği	<i>Zonklayıcı</i>	74	72,5
	<i>Sıkıştırıcı</i>	22	21,6
	<i>Bilmiyor</i>	6	5,9

Çalışmamızda baş ağrısı sıklığı hafta ortancası 4 (IQR:3) gün, baş ağrısı süresi günde ortancası 6 (IQR:4), NRS (Nümerik Derecelendirme Ölçeği) skoru ortancası 7 (IQR 3) olarak saplandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Baş ağrısı süresi ve derecesi

	<i>Ortanca (IQR)</i>
<i>Baş Ağrısı Sıklığı (/Hafta)</i>	4 (3)
<i>Baş Ağrısı Süresi (/Gün)</i>	6 (4)
<i>NRS</i>	7 (3)

Hastaların 26'sında (%22,5) baş ağrısı ateş ile artarken, 76'sında (%74,5) baş ağrısı ile ateş arasında ilişki yoktu.

Hastaların 32'sinde (%31,4) baş ağrısı öksürükle artarken, 70'inde (%68,6) baş ağrısı ile öksürük arasında ilişki yoktu.

Hastaların 12'sinde (%11,8) baş ağrısına bulantı kusma eşlik ederken, 86'sında (%84,3) bulantı kusma eşlik etmiyor.

Hastaların baş ağrıların olduğu dönem de 3'ünde (%2,9) ışığa, 7'sinde (%6,9) sese, 9'unda (%8,8) hem sese hem ışığa karşı hassasiyetleri mevcuttu. Hastaların 83'ün de (%81,4) baş ağrıların olduğu dönem de ışığa ve sese karşı hassasiyetleri mevcut değildi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Baş ağrısı ile ilişkili semptomlar

		<i>n</i>	%
<i>Ateş</i>	<i>Ateşle artıyor</i>	26	25,5
	<i>Ateşle ilişkisiz</i>	76	74,5
<i>Öksürük</i>	<i>Öksürükle artıyor</i>	32	31,4
	<i>Öksürükle ilişkisiz</i>	70	68,6
<i>Bulantı kusma</i>	<i>Bulantı</i>	12	11,8
	<i>Her ikisi</i>	4	3,9
	<i>Hiçbiri</i>	86	84,3
<i>Işık ve ses</i>	<i>Işık</i>	3	2,9
	<i>Ses</i>	7	6,9
	<i>Her ikisi</i>	9	8,8
	<i>Hiçbiri</i>	83	81,4

Çalışmamızda hastaların 5'i (%4,9) ağrı kesiciye çok yanıt, 79'u (%77,5) orta düzeyde yanıt, 18'nin (%17,6) az yanıt verdiği saptandı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Baş ağrısının analjezik kullanımına cevabı

		<i>n</i>	%
<i>Ağrı Kesici</i>	<i>Çok</i>	5	4,9
	<i>Orta</i>	79	77,5
	<i>Az</i>	18	17,6

Baş ağrısının fiziksel aktiviteyle ilişkisi incelendiğinde hastaların 44'ünün (%43,1) fiziksel aktivite ile baş ağrısının arttığı tespit edilmiştir. Hastaların 1'nin(%1,0) fiziksel aktivite ile baş ağrısının hafiflediği tespit edilmiştir. Hastaların 57'sinde (%55,9) baş ağrısının fiziksel aktivite ile değişmedi tespit edilmiştir (Tablo 4.12)

Tablo 4.12 Baş ağrısının fiziksel aktivite ile ilişkisi

		<i>n</i>	%
Fiziksel aktivite	<i>Artıyor</i>	44	43,1
	<i>Azalıyor</i>	1	1,0
	<i>Değişmiyor</i>	57	55,9

5.TARTIŞMA

SARS-CoV-2 başta solunum sistemi belirtileri olmak üzere ateş, boğaz ağrısı, öksürük ve nefes darlığı ile karakterize edildi. Bununla birlikte, COVID-19 pandemisi sırasında klinik spektruma baş ağrısı, karın ağrısı, ishal, tat ve koku kaybı gibi diğer belirtiler eklendi. COVID-19'a bağlı nörolojik bulgular çok sık görülmekte ve baş ağrısı nörolojik semptomlar arasında ilk sıralarda yer almaktadır (Bolay ve ark, 2020).

Baş ağrısı prevalansı %3,5-34 arasında değişen 21 çalışmaya dahil edilen 6486 hastanın meta-analizinde %10,9 (%8,6-13,5) olarak hesaplanmıştır (Pinzon ve ark, 2018). COVID-19 ile başvuran hastalarda nörolojik semptomları değerlendiren üç çalışma, daha yüksek baş ağrısı sıklığı %27 (Karadaş ve ark, 2020), %39 (Liguori ve ark, 2020) ve %43 (Vacchiano ve ark, 2020) bildirdi. Literatürde baş ağrısı prevelansı ile ilgili sıklıkla çalışma olmasına rağmen baş ağrısının klinik özellikleri mevcut yayınlarda oldukça eksiktir. Bizde çalışmamızda baş ağrısının özelliklerini tanımlayarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

COVID-19 ile ilişkili baş ağrısı mekanizmalarına bakarsak; ilk olasılık, SARS-CoV-2 tarafından burun boşluğundaki trigeminal sinir uçlarının doğrudan istilası olabilir. Beyinde, ACE-2 ekspresyonu, esas olarak nöronlarda tespit edilir (Doobay ve ark, 2007).

İkincisi, ACE-2 ekspresyonunun yüksek olduğu endotel hücrelerinin tutulumu yoluyla vasküler patogeneze, baş ağrısına yol açan trigeminovasküler aktivasyonda rol oynayabilir. SARS-CoV-2 virüsü vücuda ACE-2 antijeni yoluyla girer ve sadece solunum epitel hücrelerinde eksprese edilmez, aynı zamanda endotel hücrelerinde diffüz endotel inflamasyonu bulguları gösterilmiştir (Varga ve ark, 2020). Transmembran ACE-2'ye virüs bağlanması ile aşağı regülasyon görülür ve dengesiz vazokonstriksiyon, oksidatif stres, serbest radikal oluşumu vaskülopatiye yol açabilir. Perivasküler trigeminal sinir lifleri nazal, ağız boşluğu, çevre ve sefalik damarlarda ve dura materde sırayla uyarılacaktır ve baş ağrısına neden olacaktır (Bolay ve ark, 2020).

Baş ağrısının altında yatan üçüncü seçenek, pro-inflamatuar mediatörlerin ve sitokinlerin salınmasının COVID-19 enfeksiyonu sırasında perivasküler trigeminal sinir uçlarını tetikleyebilmesidir. Nöroinflamasyon ve IL-1 beta, NF- κ b, PGE gibi çeşitli inflamatuvar mediatörler ve nitrik oksit (NO) trigeminovasküler aktivasyonda rol oynadığı iyi bilinmektedir (Reuter ve ark, 2001, Bolay ve ark, 2002, Edvinsson ve ark, 2019).

Magdy ve arkadaşları 172 vakalık bir çalışmada COVID-19 ile baş ağrısı arasında kadın erkek açısından anlamlı fark saptamamıştır (Magdy ve ark, 2020). Bolay ve arkadaşları erkek cinsiyette COVID-19 ilişkili baş ağrısının daha fazla olduğunu vurgulamışlardır (Bolay ve ark, 2020). Uygun ve arkadaşları yaptığı çalışmada ise baş ağrısının kadınlarda daha fazla olmasına ve anketlerine cevap verenlerin 2/3'ünden fazlasının kadın olmasına rağmen, COVID-19 ilişkili baş ağrıları erkek cinsiyette daha fazla rapor edilmiş ve bu durum erkek cinsiyette COVID-19'un baskınlığına bağlanmıştır (Uygun ve ark, 2020). Çalışmamızda COVID-19 ilişkili baş ağrısının cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Membrilla ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada COVID-19 ilişkili baş ağrısı grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu ($44,7 \pm 11,8$ 'e karşı $40,4 \pm 10,7$) (Membrilla ve ark, 2020). Caronna ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada yaş açısından baş ağrısı grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit etmişlerdi ve baş ağrısı grubunun anlamlı derecede daha genç hastalardan oluştuğunu göstermişlerdi ($50,6 \pm 15,3$ 'ya karşı $63,6 \pm 15,7$) (Caronna ve ark, 2020). Çalışmamızda da ise hasta grup ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmamıştır ancak hasta grup belirgin şekilde daha genç hastalardan oluşmaktaydı. Bu durumun daha yaşlı hastaların yoğun bakımlarda yatmasına ve yoğun bakımda yatan hastaların ölüm oranlarının yüksek olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca yoğun bakımda yatan hastalarda solunum sıkıntısı belirgin olması nedeniyle bu hastalarda muhtemelen baş ağrısı göz ardı edilmekteydi.

COVID-19'un kranial sinirleri tutması ve koku soğanı yoluyla merkezi sinir sistemine geçişi baş ağrısının kolaylaştıran mekanizmalardan biridir. Bu mekanizma

enfekte olan kişilerde nörolojik semptomların bir arada bulunmasının nedeni olarak gösterilmiştir (Rocha-Filho ve Magalhães, 2020). Koku bozukluğunun yanında COVID-19 ile enfekte kişilerde sıklıkla tat kaybı da eşlik etmektedir (Uygun ve ark, 2020). Bir çalışmada COVID-19 ilişkili baş ağrısına %38,4 koku kaybının eşlik ettiği görülmüştür (Rocha-Filho ve Magalhães, 2020). Başka bir çalışmada ise COVID-19 ilişkili baş ağrısı grubunda koku kaybı fazla bulunmuş ve kontrol grubu arasında anlamlı fark gözlenmiştir (Membrilla ve ark, 2020). Çalışmamızda olguların 85'sinde (%42,9) tat kaybı, 84'ünde (%42,4) koku kaybı saptandı. Tat kaybı derecesine bakıldığında hastaların 50'sinde (%25,3) tam tat kaybı mevcutken 113'ünde (%57,1) tat kaybı yoktu. Koku kaybı derecesine bakıldığında, hastaların 50'sinde (%25,3) tam koku kaybı varken, 114'ünde(%57,6) koku kaybı yoktu. Baş ağrısı grubun 79'unda (%77,5) kilo kaybı, 55'inde (%53,9) tat kaybı, 51'de (%50,0) koku kaybı saptandı. Baş ağrısı grubunda kilo kaybı, tat kaybı, koku kaybı, koku kaybı derecesi ve enfeksiyon şiddetinin ciddiyeti anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Gruplar arasında tat kaybı derecesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Yapılan çalışmalarda bakıldığında COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda komorbidite varlığı hastalığı seyri ve sağ kalımı açısından önemli risk faktörlerindendir Diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler, nörolojik ve akciğer hastalıkları gibi kronik hastalıkların varlığı COVID-19'un seyrini kötü etkilemektedir (Gold ve ark, 2020, Lechien ve ark, 2020).

Kardiyovasküler komorbiditeler ve hipertansiyonun COVID-19 ile ilişkisi ilk olarak Çin'den bildirilen vaka serilerinde dikkat çekmiştir. Çin'in Wuhan şehrinde yapılan 46 248 vakalık meta analizde hipertansiyon COVID-19'a eşlik eden en sık hastalık olarak bildirilmiş ve sıklığı %17 olarak bulunmuştur (Yang ve ark, 2020). Çalışmamızda ise literatüre uygun olarak baş ağrısı olan olgularda en sık eşlik eden komorbid durum %34,3 oran ile kardiyovasküler komorbiditeler yer almaktaydı.

Solunum sistemi hastalıkları varlığı da COVID-19 enfeksiyonlarında prognozu etkilen önemli faktörlerden biridir. Özge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH hastalarında baş ağrısı daha sık görülmüştür. Bunun nedeni olarak kronik hipoksi ve

hiperkarbi kan basıncı düzensizliği ve uyku evresinde oluşan düzensizliklere bağlı apneler bu hastalarda baş ağrısı görülmesini kolaylaştırdığı düşünülmüştür. (Özge ve ark, 2006). Aamodt ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise kronik bronşiti olan hastalarda baş ağrısı sıklığının 1,5 kat fazla olduğu görülmüştür (Aamodt, et al. 2007). Ülkemizde yapılan bir çalışmada KOAH tanılı COVID-19 hastalarında baş ağrısı görülme sıklığı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (Kant ve ark,2020). Aynı şekilde başka bir çalışmada KOAH tanılı COVID-19 hastalarında baş ağrısı bildirilmemiştir (Membrilla ve ark, 2020). Çalışmamızda baş ağrısı olan COVID-19 enfeksiyonlu hasta grubunda akciğer problemleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur($p<0,05$). Solunum problemleri olanların daha fazla baş ağrısı yaşamasının sebebi kronik hipoksi, uyku düzensizlikleri ve endotel hasarı ile açıklanabilir ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Magdy ve arkadaşları daha önceden primer baş ağrısı sendromu olan hastalarda COVID-19 ilişkili baş ağrısı sendromu sıklığı anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Çalışmada özellikle migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda COVID-19 ilişkili baş ağrısı sıklığı daha fazla görülmekteydi (Magdy ve ark, 2020). Migren hastalığı ACE 1 polimofizmi olan hastalarda daha sık görülmektedir ve hatta migren önlemede ACE1'i inhibe eden veya anjiotensin reseptörlerini bloke eden ilaçlar kullanılmaktadır. SARS-CoV-2 tarafından kullanılan reseptör ACE 2 olması nedeniyle migrenli hastalarda renin anjiotensin sistemi üzerinden daha sık COVID-19 ilişkili baş ağrısı sendromu görüldüğü düşünülmüştür (Fusayasu ve ark, 2007, Halker ve ark, 2016). Çalışmamızda da daha önceden primer baş ağrısı sendromu olan hastalarda daha yüksek oranda COVID-19 ilişkili baş ağrısı sendromu tespit edildi.

COVID-19 ilişkili baş ağrısı olan hastaların baş ağrısı başlangıç zamanına bakıldığında yapılan bir çalışmada baş ağrısının %24,2'sinin semptomlar başlamadan önce, %57,6'sının semptomlarla birlikte, %18,2'sinin semptomlardan sonra baş ağrısı gelişmişliği rapor edilmiştir (Membrilla ve ark, 2020). Başka bir çalışmada ise hastaların %28,5'inde semptomlardan önce, %57,8'inde semptomlarla birlikte, %14,5'inde semptomlardan sonra baş ağrısı gelişmiştir (Magdy ve ark, 2020). Bu çalışmada da literatürle benzer şekilde baş ağrısı olan grubun 6'sında (%5,9) semptomlar öncesi, 2'sinde

(%2,0) semptomlar sonrası, 94'ünde (%92,2) semptomlarla birlikte başlayan baş ağrısı mevcuttu. Bu durum yeni başlayan bir baş ağrısı veya önceki baş ağrısı paterninde değişiklik, yeni başlayan bir COVID-19 enfeksiyonunu düşündürebilir. Baş ağrısı, bazı çalışmalarda COVID-19'un tek semptomu olarak tanımlanmıştır (Toptan ve ark, 2020).

Baş ağrısı lokalizasyonuna bakıldığında yapılan bir çalışmada hastaların %94'ünde yaygın, %80'inde frontal, %49'unda parietal, %36'sında oksipital bölgede baş ağrısı mevcuttu (Rocha-Filho ve Magalhães,2020). Başka bir çalışmada hastaların %86,9'u bilateral ağrı tariflemektedir. En sık ağrı frontal veya parietal olarak yerleşimli ve hastaların %34,3'ünde görülüyordu. %12,1 hastada parietal bölgede ağrı, %9,1 hastada ise oksipital bölgede ağrı görülmekteydi (Membrilla ve ark, 2020). Başka bir çalışmada ise hastaların %52,9'u yaygın, %18'i temporal, %23,3'ü frontal, %5,8'i oksipital bölgede ağrısı mevcuttu (Magdy ve ark, 2020). Çalışmamızda da hastaların %22,5'inde frontal bölgede, %32,4'ünde temporal bölgede, %16,7'sinde parietal bölgede, %56,9'unda oksipital bölgede baş ağrısı mevcuttu. Hastaların %22,5'inde , %9,8'inde bilateral, %8,8'inde tek taraflı bir baş ağrısı mevcuttu.

Baş ağrısı özelliğine baktığımızda Rocha-Filho ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da hastaların %51'inde zonklayıcı %43'ünde sıkıştırıcı, %4'ünde bıçaklayıcı tarzda ağrısı vardı, hastaların %1'i ağrısının karakterini bilmiyordu (Rocha-Filho ve Magalhães,2020). Magdy ve arkadaşlarının çalışmasın da hastaların %16,3'ünde zonklayıcı, %40,7'sinde baskılayıcı, %26,2'sinde patlayıcı, %16,9'unda sıkıştırıcı baş ağrısı mevcuttur (Magdy ve ark, 2020). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların %72,5'inde zonklayıcı, %21,6'sında sıkıştırıcı karakterdeydi, %5,9'u baş ağrısının karakterini tanımlayamamıştı.

Baş ağrısı sürelerine baktığımızda bir çalışmada hastalar haftanın 7 günü, her gün 6 saat (2-16 saat) baş ağrısı çektiklerini bildirmişlerdir (Magdy ve ark, 2020). 108 vaka serilik başka bir çalışmada baş ağrısı süresi 15 hastada (%62,5) 1 saatten fazla ile 24 saatten az, 8 hastada (%33,3) 24 saatten fazla ve bir hastada (%4,2) birkaç dakika idi (Dos Anjos de Paula ve ark, 2021). Çalışmamızda baş ağrısı sıklığı hafta ortancası 4 (IQR:3) gün, baş ağrısı süresi günde ortancası 6 (IQR:4) saat olarak bulunmuştur.

Baş ağrısı söz konusu olduğunda, baş ağrısı ile COVID-19 arasında belirli bir ilişki olup olmadığı sorusu ortaya çıkıyor. Caronna ve arkadaşları 130 COVID-19 hastasını ileriye dönük olarak araştırdı. Yaklaşık %75'i baş ağrısı geliştirdi ve bunların %24,2'si migren özellikleri gösterdi (Caronna ve ark, 2020). Trigo Lopez ve arkadaşları 130'u (%22,4) baş ağrısı geliştiren ve yarısı gerilim tipi baş ağrısı benzeri özellikler gösteren 580 COVID-19 hastasını araştırdı (Trigo Lopez ve ark, 2020). Mısır'dan başka bir vaka serisi, COVID-19 ve baş ağrısı olan 172 hasta bildirdi ve çoğu hasta gerilim tipi baş ağrısı benzeri özellikler gösterdi (Magdy ve ark, 2020). Brezilya'dan bir vaka serisi, %64,4'ünde baş ağrısı gelişen 73 ardışık COVID-19 hastası bildirdi. Bu çalışmadaki hastaların çoğunda belirgin migren özellikleri mevcuttu (Rocha-Filho ve ark, 2020). Genel olarak, COVID-19 hastalarında baş ağrısının yaygın olduğunu ve bu hastalardaki baş ağrısı özelliklerinin sadece bir fenotiple sınırlı olmadığını kanaatindeyiz. Belirtmek gerekir ki yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarını prospektif olarak 6 haftaya kadar takip edildi ve hastaların üçte birinin hala günlük kalıcı baş ağrıları olduğunu bildirdiler. Bu hastaların bazılarında, günlük kalıcı baş ağrısı, akut COVID-19 enfeksiyonundan 6 hafta sonra kalan tek semptom olarak devam etmekteydi (Caronna ve ark, 2020).

COVID-19 enfeksiyonu sadece baş ağrıları ile ilişkili olmadığını düşünüyoruz. Akut solunum yolu hastalığı olan hastalarda bir semptom olarak baş ağrısı çok yaygındır: İnfluenzal hastaların %68-100'ü (Figuerola ve ark, 1898) ve adenovirüslü hastaların %83'ü (Turner ve ark, 1987) baş ağrısı bildirir ve soğuk algınlığı için en sık görülen patojenlerden biri olan rinovirüs enfeksiyonu için baş ağrısı sık görülen semptomlardan biridir (Arruda ve ark, 1997). Baş ağrısı, Mevcut kanıtlar göz önüne alındığında, bir akut solunum yolu hastalığı salgını sırasında baş ağrısının yeni bir fenomen olmadığını ve baş ağrısının aynı zamanda COVID-19 enfeksiyonunun bir semptomu olmasının şaşırtıcı olmadığını söylemek doğru olur.

Algoloji uzmanı Belvis'in COVID-19 enfeksiyonu sırasında yaşadığı baş ağrısını ve özelliklerini tanımlayan makalesinde COVID-19 ilişkili baş ağrıları hastalığı iki evreye göre sınıflandırmıştır. İlk evrede yani grip benzeri semptomların olduğu evrede sistemik viral enfeksiyona bağlı akut baş ağrısı, birincil öksürük baş ağrısı, gerilim tipi baş ağrısı ve heteroforiye bağlı baş ağrısı gözlenirken; ikinci faz yani sitokin fırtınası fazı

yaşanırsa hastaya hipoksiye atfedilen baş ağrısı ve ICHD'e uyması zor olan yeni bir baş ağrısı ortaya çıkabilir. Belvis yine aynı makalesinde 7-10.günleri arasında grip fazının iyileşmesinden sonra baş ağrısının ortaya çıkması, sitokin fırtınasının başlangıcının bir habercisi olabileceğine dikkat çekmiştir (Belvis ve ark, 2020). Bu nedenle bilim dünyası daha fazla araştırma yapmaktadır. Uygun ve arkadaşları COVID-19 ilişkili baş ağrısının ateşle ilişkisinin olmadığını vurgulamıştır (Uygun ve ark, 2020). Membrilla ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada yine aynı şekilde COVOD-19 ilişkili baş ağrısının ateşle ilişkisinin olmadığı görülmüş, baş ağrısı ve kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmemiştir (Membrilla ve ark, 2020). Gomez ve arkadaşların yaptığı başka bir çalışmada ise COVID-19 ilişkili baş ağrısı ile yüksek vücut ısısı arasında yakın ilişkiye dikkat çekilmiştir (Planchuelo-Gómez ve ark, 2020). Çalışmamızda yüksek ateş ile COVID-19 ilişkili baş ağrısı arasında ilişki görülmemiştir. Bu durum baş ağrısının oluşumu yüksek vücut ısısından bağımsız olabileceğini düşündürdü. Nitekim Zhou ve ark. yaptığı çalışmada SARS-CoV-2'nin ACE-2'ye bağlanmasının 40 °C'de, 37 °C'ye göre daha az afinitede ve kararlılıkla bağlandığı görülmüş ve yüksek vücut ısısına sahip kişilerde kliniğin daha iyi olduğu gösterilmiştir. (Zhou et al. 2021). Bu nedenle COVID-19 ilişkili baş ağrısının normal vücut ısısında daha sık olabileceğinin ve klinisyenlerin bu konuda dikkatli olmaları gerektiği kanaatindeyiz.

COVID-19 ilişkili baş ağrısı tetikleyicileri bir çalışmada %39,4 hastada saptanmıştır. En sık görülen tetikleyici %39,4 ile ateş idi. Aynı çalışmada %29,3 hastada fotofobi, %27,3 hastada fonofobi, %9,1 hastada ise kokuya karşı isteksizlik vardı (Membrilla ve ark, 2020). Başka bir çalışmada hastaların 15'inde (%32) mide bulantısı, 5'inde (%11) kusma, 21'inde (%45) fotofobi, 14'ünde (%30) fonofobi mevcuttu (Rocha-Filho ve Magalhães,2020). Başka bir çalışmada ise hastaların 59'u (%49,2) baş ağrılarının ateşle arttığını, 4'ünün (%3,3) ateşle birlikte azaldığını, 57'si (%47,5) baş ağrısının ateşle etkisi olmadığını bildirmişti (Magdy ve ark, 2020). Çalışmamızda hastaların 26'sında (%22,5) baş ağrısı ateş ile artarken, 76'sında (%74,5) baş ağrısı ile ateş arasında ilişki yoktu. Hastaların 32'sinde (%31,4) baş ağrısı öksürükle artarken, 70'inde (%68,6) baş ağrısı ile öksürük arasında ilişki yoktu. Hastaların 12'sinde (%11,8) baş ağrısına bulantı kusma eşlik ederken, 86'sında (%84,3) bulantı kusma eşlik etmiyor. Hastaların baş ağrılarının olduğu dönem de 3'ünde (%2,9) ışığa, 7'sinde (%6,9) sese, 9'unda (%8,8) hem

sese hem ışığa karşı hassasiyetleri mevcuttu. Hastaların 83'ün de (%81,4) baş ağrılarının olduğu dönem de ışığa ve sese karşı hassasiyetleri mevcut değildi.

Hastaların baş ağrısı şiddetlerini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada vizüel analog skalaya göre (VAS) hastalar ağrılarını 7 (5-8) olarak tanımlamışlardır (Magdy ve ark, 2020). Brazilya'da yapılan başka bir çalışmada COVID-19 ilişkili baş ağrısı ölçümü VAS ile ortalama 6 puana sahipti. Çoğu hastada (%75) ağrıyı hafif ve orta şiddette sınıflandıran 6 veya daha az VAS skoru ile sınıflandırdı (Dos Anjos de Paula ve ark, 2021). Çalışmamız COVID-19'un yüksek bulaş riski nedeniyle teletıp yöntemiyle gerçekleştirilmiş olduğu için hastalarımızda VAS skoru yerine NRS (Nümerik Derecelendirme Ölçeği) skoru kullanılmıştır, çalışmamızda hastaların NRS ortancası 7 (IQR 3) olarak saplandı. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız COVID-19 ilişkili baş ağrısı çalışmalarda NRS skoru kullanılan ilk çalışmadır.

Hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında bir çalışmada COVID-19 ilişkili baş ağrılı grubun kontrol grubuna göre lenfosit değerler anlamlı olarak büyük, CRP ve LDH değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada fibrinojen hasta grupta düşük bulunmuş D-dimer ise hasta grupta yüksek ancak fibrinojen ve D-dimer kontrol grubu göre anlamlı fark gözlenmemiştir (Membrilla ve ark, 2020). Başka bir çalışmada hasta grubun lenfosit sayısı 1400 (800-2447,5) /mm³, CRP 12(4,39-48) mg/L, D-dimer 0,36 (0,2-0,56) µg/mL, Ferritin 130 (52,1-261,5) ng/mL olarak bulunmuştur (Magdy ve ark, 2020).

Bildiğimiz kadarıyla COVID-19 ile ilişkili baş ağrısının sıklığı ve yoğunluğu ile ilgili olarak COVID-19 enfeksiyonunun laboratuvar belirteçleri ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. Yapılan çalışmalarda yüksek CRP'nin azalan ağrı eşiği ile ilişkili olduğu ve çeşitli baş ağrısı tiplerinin inflamatuvar süreçlerinde rol oynadığı iyi bilinmektedir (Schistad ve ark,2017, Hagen ve ark, 2019). Yapılan çalışmalarda CRP ile, COVID-19 ilişkili baş ağrısı sıklığı ve yoğunluğu arasında ilişki bulunmamıştır (Magdy ve ark, 2020). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak CRP ile COVID-19 ilişkili baş ağrısı arasında ilişki bulunmamıştır.

Lenfositler, sistemik inflamatuvar yanıt sırasında güçlü bir şekilde yer alan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar hücrelerin birincil kaynaklarıdır (Zahorec,

2001). Yapılan bir çalışmada lenfosit sayısı, COVID-19 ilişkili baş ağrısının sıklığı veya yoğunluğu ile ilişkili bulunmadı (Magdy ve ark, 2020). Çalışmamızda gruplar arasında hastaların lenfosit sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Demir metabolizması sürecinin, nitrik oksit ve nörotransmitterler gibi farklı mekanizmalar yoluyla ağrı eşiğini düşürerek baş ağrısı sıklığını artırması beklenir (Aamodt ve ark, 2004). Yapılan çalışmalarda Aamodt ve arkadaşları ferritin seviyeleri ile baş ağrısı prevalansı arasında, Magdi ve arkadaşları ise ferritin seviyeleri ve COVID-19 ilişkili baş ağrısı arasında ilişki gösterememiştir (Aamodt ve ark, 2004, Magdi ve ark, 2020). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ferritin ile COVID-19 ilişkili baş ağrısı arasında ilişki gösterilememiştir.

Fibrin bozunma ürünleri olarak D-dimerler, yaygın olarak kullanılan inflamasyon belirteçleridir ve artan pıhtılaşma aktivitesini gösterir (Tripodi A, 2011). Daha yüksek D-dimer düzeylerinin migrendeki nörojenik inflamasyonda rol oynaması beklenir. (Yücel ve ark, 2014). Magdi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada COVID-19 ile ilişkili baş ağrısının sıklığı veya yoğunluğu ile herhangi bir ilişki gösteremedi (Magdy ve ark, 2020). Çalışmamızda baş ağrısı grubunun fibrinojen değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı.

Baş ağrılarının analjeziğe cevabına bakıldığında Mısır'da yapılan bir çalışmada hastaların %32,6'sının analjeziğe çok iyi cevap verdiğini, %46,5'inin cevabın orta olduğuna, %20,9'unun analjeziğe cevabın az olduğunu söyledikleri gösterilmiştir (Magdy ve ark, 2020). Başka bir çalışmada hastaların çoğu analjezik sonrası ağrıda hafifleme bildirdi (Dos Anjos de Paula ve ark ,2021). Çalışmamızda hastaların 5'i (%4,9) ağrı kesiciye çok yanıt, 79'u (%77,5) orta düzeyde yanıt, 18'nin (17,6) az yanıt verdiği saptandı.

Baş ağrısının fiziksel aktiviteyle ilişkisi incelendiğinde 73 kişinin katıldığı bir çalışmada %53'ünün baş ağrısı egzersiz ile kötüleşiyordu (Rocha-Filho ve Magalhães,2020). Yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %70,8'i rutin fiziksel aktivite veya öksürük ile baş ağrısının şiddetlendiğini bildirdi (Dos Anjos de Paula ve ark ,2021). Çalışmamızda hastaların 44'ünün (%43,1) fiziksel aktivite ile baş ağrısının arttığı tespit edilmiştir. Hastaların 1'nin(1,0) fiziksel aktivite ile baş ağrısının hafiflediği tespit

edilmiştir. Hastaların 57'sinde (55,9) baş ağrısının fiziksel aktivite ile değişmedi tespit edilmiştir.

Çalışmanın kısıtlılıkları; çalışmamız klinik gözlemde yanlılığa sebep olabilecek sadece 198 hasta üzerinde çalışıldı. Ayrıca yoğun bakımda yatan hastaların solunum sıkıntısı ön planda olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemesi çalışmamızın genelleme özelliğini azaltır. Çalışmamızda veriler kesitsel, retrospektif ve tele tıp yöntemiyle elde edildi ayrıca COVID-19'un salgın döneminde yapıldığı için hastaların şikayetlerine yönelik tanısal yöntemlerden enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla bilerek kaçınıldı. Bu nedenle çalışmamızda belirtilen semptomların çoğu hastaların subjektif tanımlamalarıydı. Nörolojik belirtilerin doğrudan virüse mi ait yoksa dolaylı olarak akciğer hastalığı mı veya diğer organ hasarlarıyla mı ilgili olduğunu ayırt edemedik.

Sonuç olarak; bu çalışma COVID-19 ilişkili baş ağrısı olan hastalarla yapılmış kesitsel, gözlemsel ve retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamızda genellikle yaygın, fronto temporal ve oksipital bölgede, zonklayıcı, NRS'ye göre orta şiddetli ağrısı olan hastalar mevcuttu. Daha önce primer baş ağrısı tanısına sahip olanlarda daha fazla baş ağrısı görülmekteydi. Baş ağrısı tanısına sahip olan hastaların çoğu ağrıların COVID-19 enfeksiyonu ile başladığını ve daha önceki baş ağrılarına benzemediğini belirtti. Bu da bize yeni bir COVID-19 ilişkili baş ağrısı sendromu olabileceğini akıllara getirdi. Baş ağrısına tat ve koku kaybının eşlik etmesi ortak nörolojik yolların kullanılmasıyla ilgili olabilirdi. Komorbiditeler, özellikle solunum sistemi ile ilgili olanlar baş ağrısını artırıyordu. Baş ağrısı ağrı kesicilere orta düzeyde cevaplıydı ve fiziksel aktivite ile artıyordu. Laboratuvar değerlerinden baş ağrısı grubunda fibrinojen değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonlu hastaları takip eden klinisyenler bu hastalarda görülebilecek baş ağrısı özelliklerine dikkat etmeliler ve baş ağrısının erken COVID-19 enfeksiyon göstergesi olabileceğini akıllarında tutmalılardır. Sonuçlarımızın literatüre katkı yapacağının kanaatindeyiz. Ancak bu konuda daha geniş kapsamlı, daha objektif sonuçlar içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza dahil edilen 198 olgunun (Hasta:102, Kontrol:96) olguların 102'si (%51,5) erkek ve 96'sı (%48,5) kadındı. Baş ağrısı grubun 46'sı (%45,14) erkek, 56'sı (54,9) kadındı. Kontrol grubunun ise 56'sı (%58,3) erkek 40'ı(41,7) kadındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

2. Çalışmamızda olguların yaş ortalaması $57,13\pm15,28$ olup, baş ağrısı grubunun yaş ortalaması $56,48\pm14,73$, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $57,81\pm15,89$ olduğu saptandı. Baş ağrısı ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

3. Çalışmamızda olguların 102'sinde (%51,5) kilo kaybı, 85'sinde (%42,9) tat kaybı, 84'te (%42,4) koku kaybı saptandı. Tat kaybı derecesine bakıldığında hastaların 50'sinde (%25,3) tam tat kaybı mevcutken 113'ünde (%57,1) tat kaybı yoktu. Koku kaybı derecesine bakıldığında, hastaların 50'sinde (%25,3) tam koku kaybı varken, 114'ünde(%57,6) koku kaybı yoktu. Enfeksiyon şiddetine bakıldığında da hastaların 105'nin(%53) hafif, 87'sinin (%43,9) orta ve 6'sının (%3) ağır geçirdiği saptandı. Baş ağrısı grubun 79'unda (%77,5) kilo kaybı, 55'inde (%53,9) tat kaybı, 51'de (%50,0) koku kaybı saptandı. Baş ağrısı grubunda kilo kaybı, tat kaybı, koku kaybı, koku kaybı derecesi ve enfeksiyon şiddetinin ciddiyeti anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Gruplar arasında tat kaybı derecesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

4. Çalışmamızda baş ağrısı grubunda kilo kaybı ve cinsiyetin bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Koku kaybı olan bireylerde kilo kaybı, cinsiyet ve tat kaybının bağımsız değişken olduğu saptandı.

5. Baş ağrısı grubunun lenfosit ortalaması $1324,91\pm743,98$, kontrol grubunun lenfosit ortalaması $1481,46\pm928,40$ saptandı. Gruplar arasında hastaların lenfosit sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

6. Nötrofil ortalaması baş ağrısı grubun da $4886,76\pm3027,33$, kontrol grubunun nötrofil ortalaması $4558,63\pm3071,39$ saptandı. Gruplar arasında hastaların nötrofil sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

7. CRP ortancası baş ağrısı grubun da 15 (64,3), kontrol grubunun CRP ortancası 12,2 (35,3) saptandı. Gruplar arasında hastaların CRP açısından anlamlı farklılık

saptanmadı ($p>0,05$). Baş ağrısı grubunun CRP değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

8. Fibrinojen ortancası baş ağrısı grubun da 464 (189), kontrol grubunun fibrinojen ortancası 369 (218) saptandı. Baş ağrısı grubunun fibrinojen değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

9. D-dimer ortancası baş ağrısı grubun da 336 (348), kontrol grubunun D-dimer ortancası 225 (264) saptandı. Baş ağrısı grubunun D-dimer değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

10. Ferritin ortancası baş ağrısı grubun da 283 (513), kontrol grubunun ferritin ortancası 234,5 (449) saptandı. Gruplar arasında hastaların ferritin açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

11. Hastaların ek hastalıklar açısından incelendiğin de kardiyovasküler hastalığı olanların 35'inde(34,3), solunum sistemi hastalığı olanların 21'inde (20,6), nörolojik sistem hastalığı olanların 7'sinde (6,9), endokrin sistem hastalığı olanların 24'ünde (23,5), romatolojik hastalığı olanların 5'inde (4,9), herhangi bir malignitesi olanların 8'inde (7,8), psikiyatrik hastalığı olanların 3'ünde(2,9), nefrolojik hastalığı olan hastaların 3'ünde(2,9) baş ağrısı görülmüştür. Çalışmamızda gruplar arasında kardiyovasküler, nörolojik, endokrin, sindirim, romatoloji, malignite, psikiyatri ve nefrolojik komorbiditeleri açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Baş ağrısı grubunda solunum patolojisi olan hasta sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

12. Baş ağrısı grubunda ek baş ağrısı sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

13. Mevcut baş ağrısı olan hastaların 21'inde(58,3) COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkisi vardı. Hastaların baş ağrısı olanların 14'ünde (38,9) COVID-19 ile ilişkisi yoktu. Baş ağrısı grubunda COVID-19 ile artış anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

14. Baş ağrısı olan grubun 6'sında (5,9) COVID-19 öncesi baş ağrısı mevcuttu, 2'sinde (2,0) COVID-19 sonrası başlangıçlı baş ağrısı mevcuttu, 94'ünde (92,2) COVID-19 ile birlikte başlayan bir baş ağrısı mevcuttu.

15. Baş ağrısı lokalizasyonuna baktığımız zaman hastaların 23'ünde (22,5) frontal bölgede, 33'ünde (32,4) temporal bölgede, 17' sinde (16,7) parietal bölgede,

58'inde (56,9) oksipital bölgede baş ağrısı mevcuttu. Hastaların 23'ünde (22,5) yaygın, 10'unda (9,8) bilateral, 9'unda (8,8) tek taraflı bir baş ağrısı mevcuttu.

16. Baş ağrısı özelliğine baktığımız zaman 74'ünde(72,5) zonklayıcı, 22'sinde(21,6) sıkıştırıcı karakterdeydi.

17. Çalışmamızda baş ağrısı sıklığı hafta ortancası 4 (IQR:3) gün, baş ağrısı süresi günde ortancası 6 (IQR:4), NRS (Nümerik Derecelendirme Ölçeği) skoru ortancası 7 (IQR 3), olarak saplandı.

18. Hastaların 26'sında (%22,5) baş ağrısı ateş ile artarken, 76'sında (%74,5) baş ağrısı ile ateş arasında ilişki yoktu. Hastaların 32'sinde (31,4) baş ağrısı öksürükle artarken, 70'inde (68,6) baş ağrısı ile öksürük arasında ilişki yoktu. Hastaların 12'sinde (11,8) baş ağrısına bulantı kusma eşlik ederken, 86'sında (84,3) bulantı kusma eşlik etmiyor. Hastaların baş ağrılarının olduğu dönem de 3'ünde (2,9) ışığa, 7'sinde (6,9) sese, 9'unda (8,8) hem sese hem ışığa karşı hassasiyetleri mevcuttu. Hastaların 83'ün de (81,4) baş ağrılarının olduğu dönem de ışığa ve sese karşı hassasiyetleri mevcut değildi.

19. Çalışmamızda hastaların 5'i (%4,9) ağrı kesiciye çok yanıt, 79'u (%77,5) orta düzeyde yanıt, 18'nin (17,6) az yanıt verdiği saptandı. Baş ağrısının fiziksel aktiviteyle ilişkisi incelendiğinde hastaların 44'ünün (%43,1) fiziksel aktivite ile baş ağrısının arttığı tespit edilmiştir. Hastaların 1'nin(1,0) fiziksel aktivite ile baş ağrısının hafıflediği tespit edilmiştir. Hastaların 57'sinde (55,9) baş ağrısının fiziksel aktivite ile değişmedi tespit edilmiştir.

7. KAYNAKLAR

- Aamodt AH, Borch-Johnsen B, Hagen K, et al. Headache prevalence related to haemoglobin and ferritin. The HUNT Study. *Cephalalgia* 2004; 24: 758–762. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Aamodt, A.H., Stovner, L.J., Langhammer, A., Hagen, K. and Zwart, J.-A. (2007), Is Headache Related to Asthma, Hay Fever, and Chronic Bronchitis? The Head-HUNT Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 47: 204- 212. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00597.x>
- ABD, COVID-19 Treatment Guidelines <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
- Almeida JD and Tyrell DAJ. The Morphology of Three Previously Uncharacterized Human Respiratory Viruses that Grow in Organ Culture. *J. Gen. Virol* 1967;1:175-8.
- Arruda, E, Pitkäranta, A, Witek, TJ, et al. Sonbaharda yetişkinlerde rinovirüs enfeksiyonlarının sıklığı ve doğal öyküsü. *J Clin Microbiol* 1997 ; 35: 2864 – 2868 .
- Bahl P, Doolan C, de Silva C, et al. Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? *J Infect Dis* 2020
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020; **11**: 995- 998.
- Bali A, Singh N, Jaggi AS. Ağrıda renin-anjiyotensin sistemi: Çift yaşamda var mı? *J Renin Anjiyotensin Aldosteron Sist* . 2014; 15 :329-340.
- Belvis R. Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature. *Headache*. 2020; 60:1422–1426. doi: 10.1111/head.13841
- Bendtsen L JR. Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder. *Curr Opin Neurol*. 2006 Jun;19:305-309. 2006.
- Bendtsen L, Fernández-de-la-Peñas C. The role of muscles in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 451-458.
- Benseñor I, Lotufo P, Goulart A, Menezes P, Scazufca M. The prevalence of headache among elderly in a low-income area of Sao Paulo, Brazil. *Cephalalgia*. 2008;28(4):329-33

- Bernheim A.; Mei X.; Huang M.; Yang Y.; Fayad Z. A.; Zhang N.; Diao K.; Lin B.; Zhu X.; Li K.; et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020; 200463.10.1148/radiol.2020200463.
- Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Etiology and distribution of headaches in two Brazilian primary care units. *Headache* 2000; 40:241.
- Bohmwald K, Galvez N, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci.* 2018; **12**:386.
- Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache.* 2020 Jul;60(7):1415-1421. doi: 10.1111/head.13856. Epub 2020 May 27. PMID: 32412101; PMCID: PMC7272895.
- Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8:136-142.
- Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; 323:1837
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev.* 2019; **34**: 45- 55.
- CANADA Treatment Guidelines.
<https://www.canada.ca/en/publichealth/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/clinical-management-covid19.html#a5>.
- Caronna E, Ballvé A, Llauradó A, et al. Headache: a striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia.* 2020; 40:1410–1421.
- Casella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2020). Features, evaluation and treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>. Erişim tarihi: 07.05.2020.
- Chagla Z, Hota S, Khan S, et al. Airborne Transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020.
- Chih-Cheng Lai, Tzu-Ping Shih, Wen-Chien Ko, Hung-JenTang et all. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020;55(3):105924.
- Christopher J. Burrell, Colin R. Howard and Frederick A. Murphy, editors. *Fenner and White's Medical Virology*. 5th Edition. Academic Press; 2017.

- Coskun O. Gerilim tipi baş ağrısı ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2008; 1:22-6. 2008
- Crystal SC, Robbins MS. Epidemiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2010 Dec;14(6):449-454.
- Cui J, Li F and Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews/ Microbiology* 2019;17:181-7.
- Desforjes M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019;12(1):14.
- Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E. Beyin renin-anjiyotensin sisteminin aşırı ekspresyonu ile transgenik farelerde nöronal ACE2'nin farklı ekspresyonu . *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* . 2007; 292 :R373-R381.
- Dos Anjos de Paula RC, de Maria Frota Vasconcelos T, da Costa FBS, de Brito LA, Torres DM, Moura AEF, Oliveira DN, de Lima Henn GA, Rodrigues PGB, de Sousa Pereira I, Braga ILS, Rocha FA, Frota NAF, Carvalho FMM, Pitombeira MS, Tavares- Junior JW, Montenegro RC, Braga-Neto P, Nóbrega PR, Sobreira-Neto MA. Characterization of Headache in COVID-19: a Retrospective Multicenter Study. *Mol Neurobiol*. 2021 Sep;58(9):4487-4494. doi: 10.1007/s12035-021-02430-w. Epub 2021 May 25. PMID: 34036488; PMCID: PMC8148871.
- Ducros A, Bousser MG. Thunderclap headache. *BMJ* 2013; 346: e8557
- Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun*. 2020; 1- 1. doi:[10.1016/j.bbi.2020.04.024](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.024)
- Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Enflamasyonun migrende rolü var mı? *Nat Rev Neurol* . 2019; 15 :483-490.
- Erdal A, Kutlu G. Epilepsi-Migren İlişkisi. *Çocuk Ve Ergende Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehber Kitabı* 2015.147
- Fehr AR, Perlman S. (2015). “Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis” *Methods Mol Biol* ,1282, 123.
- Figueroa, JP, Evans, A, King, SD. Jamaika'da bir grip salgını (1986) . *Batı Hint Med J* 1989 ; 38: 133 – 136 .
- Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, Nakaso K, Nakashima K. Baş ağrısı olmayan dönemlerde migrenlilerde artan plazma maddesi P ve CGRP seviyeleri ve yüksek ACE aktivitesi. *Ağrı*. 2007; 128 (3):209–214. doi: 10.1016/j.pain.2006.09.017. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Akademik](#)]

- Garza I SJ, Cheshire W, Boes C, Capobianco D, Vargas B, et al. Garza I, Swanson J, Cheshire W, Boes C, Capobianco D, Vargas B, et al. Headache and other craniofacial pain. Bradley's Neurology in Clinical Practice. 6 ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 1703-1744; 2012. 2012.
- Gold M.S., Sehayek D., Gabrielli S., Zhang X, McCusker C., Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. 2020. 132 (8): 749-755. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1786964>
- Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis. 2020;
- Güneş A, Yurtoğulları Ş.Ç, Karlı N, Sığırlı D. Post Lumber Ponksiyon Baş Ağrısının Prognozunu Etkileyen Sebepler Üzerine Bir Çalışma. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2012;38(3):161-6
- Hagen K, Stovner LJ, Nilsen KB, et al. The impact of C-reactive protein levels on headache frequency in the HUNT study 2006–2008. BMC Neurol 2019; 19: 229. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Halker RB, Starling AJ, Vargas BB, Schwedt TJ. Migrenin profilaktik tedavisinde ACE ve ARB ajanları - ne kadar etkilidirler? Curr Tedavi Seçenekleri Neurol. 2016; 8 (4):15. doi: 10.1007/s11940-016-0397-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
- Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:606
- Hamre D, Procknow JJ. A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. Downloaded from ebm. sage. pubcom at Univ California San Diego on August 27,2015.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013; 33: 629- 808.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 3rd edition. Cephalalgia. 2013; 33: 629-808.
- Hopkins C, Surda P, Kumar N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. Rhinology. 2020; 58: 295- 298.

https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID19_Rehberi.pdf

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506.

Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). February 14, 2020. Centers Dis Control Prev [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>

Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, Ergül A. Beyinde: Renin anjiyotensin sistemi . *Int J Mol Sci* . 2018; 19 :pii:E876.

Kamışlı Ö, Arslan D, Altınayar S, Kamışlı S, Kablan Y, Özcan C. Serebral venöz sinüs trombozu: klinik değerlendirme. 2009.

Kant A, Çomoğlu Ş, Öztürk S, Aydın E., Yılmaz G. (2020). Does Chronic Obstructive Pulmonary Disease Affect the Severity of COVID-19 Infection? *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, <http://dx.doi.org/10.24938/kutfd.81034>

Karabulut KU, Egercioglu TU, Uyar M, et al. The change of neutrophils/lymphocytes ratio in migraine attacks: A case-controlled study. *Ann Med Surg* 2016; 10: 52–56. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol Sci* 2020; 41: 1991–1995. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Karadaş Ö. Gerilim tipi baş ağrısı: kronik tip değerlendirmesi. *J Clin Anal Med* 2013; 4 (6): 522-526.

Khan JS and McIntosh K. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:223–7.

Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA* 2020.

Kobayashi Y.; Mitsudomi T. Management of Ground-Glass Opacities: Should All Pulmonary Lesions with Ground-Glass Opacity Be Surgically Resected?. *Transl. Lung Cancer Res.* 2013, 2 (5), 354–363. 10.3978/j.issn.2218-6751.2013.09.03.

Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Place, S., Van Laethem, Y., Cabaraux, P., Mat, Q., et.al., & COVID-19 Task Force of YO-IFOS (2020). Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to- 127 moderate coronavirus disease 2019. *Journal of internal medicine*, 288(3), 335–344.

- Li Y, Li H, Fan R, et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology*. 2016; **59**: 163- 169.
- Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M, et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun* 2020; **88**: 11–16. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, et. al. (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, :395(10224); 565–574.
- Magdy R, Hussein M, Ragaie C, Abdel-Hamid HM, Khallaf A, Rizk HI, Dahshan A. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: A cross sectional study. *Cephalalgia*. 2020 Nov;40(13):1422-1431. doi: 10.1177/0333102420965140. PMID: 33146038; PMCID:PMC7645600.
- Malik YA. (2020). “Properties of coronaviruses and SARS-CoV-2”, *Malaysian J Pathol* 42(1), 3-11.
- Manji H, Carr AS, Brownlee WJ, et al. Neurology in the time of COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; **91**: 568- 570.
- Manzoni GC, Torelli P. Epidemiology of typical and atypical craniofacial neuralgias. *Neurol Sci* 2005; 26 Suppl 2: s65.
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*; 2020: 683- 690
- Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, Díaz de Terán J. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross-Sectional Study. *Headache*. 2020 Nov;60(10):2176-2191. doi: 10.1111/head.13967. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32989732; PMCID: PMC7646273.
- Messlinger, K. Migraine: where and how does the pain originate? *Exp Brain Res*. 2009 Jun;196(1):179-93
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;
- Nair A, Rodrigues JCL, Hare S, Edey A, Devaraj A, Jacob J, et al. A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol* 2020;75:329–34.
- Ng MY, Lee EY, Yang J, et al. COVID-19 enfeksiyonunun görüntüleme profili: radyolojik bulgular ve literatür taraması. *Radyol Kardiyotorak Görüntüleme* 2020;2:ryct.2020200034

- Özge, A., Özge, C., Kalegasi, H. et al. Headache in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects of chronic hypoxaemia. *J Headache Pain* 7, 37–43 (2006). <https://doi.org/10.1007/s10194-006-0264-8>
- Pan F.; Ye T.; Sun P.; Gui S.; Liang B.; Li L.; Zheng D.; Wang J.; Hesketh R. L.; Yang L.; et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology* 2020, 200370.10.1148/radiol.2020200370
- Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(4):119-124. doi: 10.3345/cep.2020.00493. Epub 2020 Apr 2.
- Patel A, Jernigan DB, Abdirizak F, Abedi G, Aggarwal S, Albina D, et al. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020.
- Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med*. 2020;382:760-2
- Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, et al. Neurologic characteristics in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2020; 11: 565. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Planchuelo-Gómez Á, Trigo J, de Luis-García R, Guerrero ÁL, Porta-Etessam J and García-Azorín D (2020) Deep Phenotyping of Headache in Hospitalized COVID-19 Patients via Principal Component Analysis. *Front. Neurol.* 11:583870. doi: 10.3389/fneur.2020.583870
- Poncet-Megemont L, Paris P, Tronchere A, et al. High prevalence of headaches during COVID-19 infection: a retrospective cohort study. *Headache*. 2020;60(10):2578–2582.
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population-a prevalence study. *J Clin Epidemiology* 1991; 44:1147-1157.
- Rasmussen, BK. Migraine and tension-type headache in a general population: psychosocial factors. *Int J Epidemiol*. 1992 Dec;21(6): 1138-1143.
- Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen I, et al. Sıçan meninkslerinde gecikmiş inflamasyon: Migren patofizyolojisi için çıkarımlar . *beyin _ 2001*; 124 (Pt 12):2490-2502.
- Robbins, M. S., Vanast, W. J., & Purdy, R. A. (2017). New Daily Persistent Headache: Historical Review and an Interview with Dr. Walter Vanast. *Headache*, 57(6), 926–934
- Rocha-Filho PAS, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: Frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. *Cephalalgia*.

2020 Nov;40(13):1443-1451. doi: 10.1177/0333102420966770. PMID: 33146035; PMCID:PMC7645592.

Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109(February), 102433.

Rubin DB, Danish HH, Ali AB, et al. Neurological toxicities associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Brain*. 2019; **142**: 1334- 1348.

Schistad EI, Stubhaug A, Furberg A-S, et al. C-reactive protein and cold-pressor tolerance in the general population: The Tromsø Study. *Pain* 2017; 158: 1280–1288. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, et al. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998;279:381–383.

Shen Y, Li C, Dong H, et al. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med* 2020; 180:1665

Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018; **6**: 56.

Siva A. Baş Ağrısı Epidemiyolojisi. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi; Baş, boyun, bel ağrıları. 1. Basım. Deomed Yayıncılık, İstanbul 2002;9-14

Sjaastad O, Dale I. A new (?) Clinical headache entity "chronic paroxysmal hemicrania" 2. *Acta Neurol Scand* 1976; 54:140.

Sjaastad O, Spierings EL. "Hemicrania continua": another headache absolutely responsive to indomethacin. *Cephalalgia* 1984; 4:65

Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CL. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev* 2006; 81:457-481.

Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA*. 1992 Jan 1; 267(1): 64-69.

St-Jean JR, Jacomy H, Desforages M, Vabret A, Freymuth F, Talbot PJ. Human respiratory coronavirus OC43: Genetic stability and neuroinvasion. *J Virol*. 2004; **78**: 8824-8834.

Şen HM, Aras AB, Güven M, Akman T, Uludağ A, Özışık Karaman HI. Baş Ağrısı Olan Hastaların Beyin Cerrahi Polikliniğini Tercih Etme Nedenleri. *Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Dergisi*. 2014; 76-78.

- T.C. Sağlık Bakanlığı. Genel koronavirüs tablosu. Erişim: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>
- Tai M-LS, Jivanadham JS, Tan CT, Sharma VK. Primary headache in the elderly in South-East Asia. *The journal of headache and pain*. 2012;13(4):291.
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; **18**: 1094- 1099.
- Toptan T, Aktan Ç, Başarı A, Bolay H (2020) COVID-19'da baş ağrısı özellikleri vaka serisi: baş ağrısı izole bir semptom olabilir. *Baş ağrısı* 60(8):1788–1792
- Trigo López, J, Garcia-Azorin, D, Planchuelo-Gómez, Á, et al . SARS-CoV-2'ye atfedilen akut baş ağrısının fenotipik karakterizasyonu: Hastanede yatan 106 hasta üzerinde bir ICHD-3 doğrulama çalışması . *Cephalalji* 2020 ; 40: 1432–1442.
- Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem* 2011; 57: 1256–1262. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Tsushima Y, Endo K. MR imaging in the evaluation of chronic or recurrent headache. *Radiology* 2005; 235:575.
- Turner, M, Istre, GR, Beauchamp, H, ve diğerleri . Bir yüzme havuzuyla ilişkili adenovirüs Tip 7a enfeksiyonlarının topluluk salgını . *Güney Med J* 1987 ; 80: 712 – 715 .
- Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu. Başağrısı Tani Ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar 2018 [Available from: <https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/bas%CC%A7ag%CC%86r%C4%B1s%C4%B1%20kitab%C4%B1%20ic.pdf>.
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2020). COVID-19 rehberi. COVID-19 Rehberi, 2 Nisan 20, 25.
- Uygun, Ö., Ertaş, M., Ekizoğlu, E. et al. (2020) Headache characteristics in COVID19 pandemic-a survey study. *J Headache Pain* 21, 121.
- Vacchiano V, Riguzzi P, Volpi L, et al. Early neurological manifestations of hospitalized COVID-19 patients. *Neurol Sci* 2020; 41: 2029–2031. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-1418.
- Varkey E CÅ, Carlsson J, Linde M. A. Varkey E, Cider Å, Carlsson J, Linde M. A Study to Evaluate the Feasibility of an Aerobic Exercise Program in Patients With Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 49(4):563-70, 2009. 2009.

- Whiting P.; Singatullina N.; Rosser J. H. Computed Tomography of the Chest: I. Basic Principles. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2015, 15 (6), 299–304. 10.1093/bjaceaccp/mku063.
- WHO, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> Erişim: 02.02.2020
- Williams MH, Broadley SA. SUNCT and SUNA: clinical features and medical treatment. *J Clin Neurosci* 2008; 15:526
- World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
- Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, et al. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2:e200047.
- Yoon SH, Lee KH, Kim JY, et al. 2019 yeni koronavirüs hastalığının (COVID-19) göğüs radyografisi ve BT bulguları: Kore'de tedavi edilen dokuz hastanın analizi. *Korece J Radiol* 2020;21:494-500.
- You JJ, Gladstone J, Symons S, et al. Patterns of care and outcomes after computed tomography scans for headache. *Am J Med* 2011; 124:58.
- Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2020; 71:793.
- Yucel Y, Tanriverdi H, Arıkanoglu A, et al. Increased fibrinogen, d-dimer and galectin-3 levels in patients with migraine. *Neurol Sci* 2014; 35: 545–549. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy* 2001; 102: 5–14. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Zarifoglu M, Siva A, Hayran O. the Turkish headache epidemiology study group. An epidemiological study of headache in Turkey: a nationwide survey. *Neurology* 1998; 50(suppl 4):80-85
- Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020; **18**: 1324- 1329.
- Zhou Z, Yang Z, Ou J, Zhang H, Zhang Q, Dong M, Zhang G. Temperature dependence of the SARS-CoV-2 affinity to human ACE2 determines COVID-19 progression and clinical outcome. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021; 19:161-167. doi: 10.1016/j.csbj.2020.12.005. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33343834; PMCID: PMC7738279