

# ACİL SERVİSE İZOLE BAŞ AĞRISI ŞİKAYETİYLE BAŞVURAN HASTALARIN AYIRICI TANISINDA İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN SEVİYESİNİN DEĞERİ

*The Value of Ischemia-Modified Albumin Levels in Differential Diagnosis of Patients with  
Isolated Headache in the Emergency Department*

Aynur ŞAHİN<sup>1</sup>, Vildan ÖZER<sup>1</sup>, Özgür TATLI<sup>1</sup>, Yunus KARACA<sup>1</sup>, Serap ÖZER YAMAN<sup>2</sup>,  
Süleyman Caner KARAHAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp A.D., TRABZON, TÜRKİYE.

<sup>2</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D., TRABZON, TÜRKİYE.

## ÖZ

## ABSTRACT

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı izole baş ağrısı ile acil servise başvuran hastalardan alınan kan örneklerinde İskemiye Modifiye Albumin (İMA) düzeylerinin ölçülerek, baş ağrısının etiyojilerinin ayırıcı tanısındaki değerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma prospektif, kesitsel, tek merkezli bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya toplam 310 hasta dahil edildi. Baş ağrılarının etiyojilerine göre primer baş ağrısı grubu, sekonder baş ağrısı grubu; hayatı tehdit eden baş ağrısı grubu, hayatı tehdit etmeyen baş ağrısı grubu ile gerilim, küme, migren baş ağrısı grupları olmak üzere birbirinden bağımsız gruplar oluşturuldu. Her bir gruptan ölçülen serum İMA düzeyleri istatistiksel olarak analiz edilerek birbiriyle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Baş ağrısı şikayetiyle başvuran hastalarda en sık etiyojisi migren olarak tespit edildi (%32.6). Gruplar arası serum İMA düzeyleri karşılaştırıldığında; primer ve sekonder baş ağrısı grupları arasında, hayatı tehdit eden ve etmeyen baş ağrısı grupları arasında ve primer baş ağrısı grubu içinde yer alan migren, küme ve gerilim tipi ağrı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız baş ağrısının ayırıcı tanısında serum İMA düzeyinin değerini araştıran literatürdeki ilk çalışma olup baş ağrısı etiyojilerinin ayırımında serum İMA düzeyinin bir değeri bulunmamaktadır.

**Objective:** The aim of this study is to investigate the value of Ischemia Modified Albumin (IMA) levels in patients with isolated headache at emergency department and to evaluate the differential diagnosis of headache etiology.

**Material and Methods:** This study was planned as a prospective, single-center study. A total 310 patients were included in the study. We sorted the data out in groups according to etiology of headache as primary headache group, secondary headache group; namely life threatening headache group, non-life-threatening headache group, and tension, cluster, migraine headache groups.

**Results:** The most common etiology was migraine (32.6%) in patients with headache. Serum IMA levels were compared between groups and there was no statistically significant difference between groups of migraine, cluster and tension type pain. Also there was no statistically significant difference among the groups of primary and secondary headache groups and among life threatening and non-life headache groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Our study was the first study in the literature that investigates the value of serum IMA level in the differential diagnosis of headache. Additionally, we found that the serum IMA levels are not valuable in the differential diagnosis of headache.

**Anahtar Kelimeler:** Baş ağrısı, iskemi, modifiye albümin, ayırıcı tanı

**Keywords:** Headache, ischemia, modified albumin, differential diagnosis



Yazışma Adresi / Correspondence:

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp

Telefon: 05062403190

Geliş Tarihi / Received: 27.08.2017

Dr. Aynur ŞAHİN

Anabilim Dalı, 61080, TRABZON, TÜRKİYE

E-posta: dr-aynursahin@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 01.12.2017

## GİRİŞ

Baş ağrısı tüm etnik köken, sosyo-demografik yapı ve yaş grubundaki insanları etkileyen, erişkinlerde yaklaşık %47 oranla acil servise sık başvuru sebebi olan şikâyettir (1). Baş ağrıları etiyojilerine göre primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer baş ağrıları, baş ağrısı ile başvuran hastaların %80-90'nın etiyojisinden sorumludur ve bu grup içinde migren, gerilim tipi ve küme tipi baş ağrıları yer alır. Bu gruptaki baş ağrıları hayatı tehdit eden bir komplikasyona neden olmaz. Fakat sekonder tip baş ağrıların yaklaşık %10-14'ünü hayatı tehdit eden bir patoloji oluşturmaktadır (2). Özellikle yoğun acil servislerde hasta kalabalığından dolayı hayatı tehdit eden durumlar gözden kaçabilmektedir. Yanlış tanı alan hastaların tekrar acil servise başvurduğunda ise klinik seyrinin daha kötü olduğu bilinmektedir. Acil servis hekimi için önemli olan baş ağrısı ile gelen hastalarda hayatı tehdit eden patolojileri tespit edip bir an önce tedavisinin yapmak ve hayatı tehdit etmeyen patoloji varlığında ise gerekli tedaviyi yaparak en kısa sürede hastanın taburcu edilmesini ya da ilgili bölüme yatışını sağlamaktır. Baş ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda ayırıcı için yapılan çeşitli laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri bulunmaktadır. Durham ve ark. özellikle migren tipi baş ağrılarında potansiyel biyolojik belirteçler üzerinde yaptıkları derlemede birçok biyolojik ve genetik belirteçlerin tanıya yol gösterici olduğunu belirtmişlerdir (3). Bu konuda özellikle biyolojik belirteçlerin hızlı uygulanması, kolay erişilmesi ve acil servisler için pratik olmasına dikkat çekilmiştir. Fakat günümüzde baş ağrısıyla başvuran hastalarda etiyojiiyi aydınlatmak amacıyla kullanılan spesifik bir biyobelirteç bulunmamaktadır.

Albumin vücutta en çok bulunan protein olup karaciğerden sentezlenir. Plazmadaki ozmotik basıncının %75-80'inden sorumludur, kan pH'ını dengeler, serbest radikallerin temizlenmesinde, kanda bazı ilaç ve hormon gibi organik ve inorganik moleküllerin taşınmasında görev alır. Vücutta oluşan iskemi sırasında albuminin N-terminal ucundaki

aminoasit diziliminde değişiklikler meydana gelir ve oluşan bu yeni protein yapıya "iskemi modifiye albumin (İMA)" adı verilir. İMA'nın kobalt, nikel bakır gibi ağır metalleri bağlama kapasitesi düşer (4). Bu duruma iskemi, reperfüzyon, asidoz ve hipoksi sürecinde ortaya çıkan reaktif oksijen radikallerinin yol açtığı düşünülmektedir. İMA düzeylerinin kas iskemileri, mezenter iskemi, pulmoner emboli, serebral iskemi, neoplastik hastalık gibi durumlarda yükseldiği tespit edilmiştir (5-9).

Bu çalışmanın amacı, santral sinir sistemi patolojileri de dahil olmak üzere birçok patolojide literatürde yer alan çalışmalarda anlamlı sonuçlar göstermiş olan serum İMA düzeylerinin baş ağrısıyla başvuran hastaların ayırıcı tanısında kullanılabilirliğini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif, kesitsel ve tek merkezli olan çalışmamız için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alındı. Mart-Ağustos 2017 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran 18 yaş ve üzeri izole baş ağrısı şikâyeti olan, sekonder nedenleri dışlamak amaçlı beyin görüntülemesi alınan (Beyin Bilgisayarlı Tomografi veya Manyetik Rezonans Görüntüleme) ve çalışmaya katılmaya onam veren tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri olarak gebelik, pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, periferik arter hastalığı, akut travma öyküsü olanlar ve beyin görüntülemesi yapılmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların primer ve sekonder baş ağrılarının ayırımı için ayrıntılı öykü, fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerinin haricinde ve primer baş ağrısı olan hastalara 3. Uluslararası Baş ağrısı Hastalıkları Sınıflamasının kriterlerine uygun olarak küme, gerilim

ve migrenin tipi baş ağrısı olarak klinik ayrımı yapıldı (10). Çalışmaya alınan tüm hastaların tüm verileri çalışma formuna kayıt edildi.

### İMA ölçümü

Çalışma grubuna alınan hastaların İMA seviyelerini belirlemek için başvuru anında kan örnekleri alındı. Serum ve plasmanın ayrımı için 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Örnekler Eppendorf tüplerine pipetle kondu ve -80 °C'de saklandı. Redükte kobaltın albümine bağlanma kapasitesinin analizi için Bar-Or ve arkadaşları tarafından geliştirilen hızlı ve kolometrik tayin metodu kullanıldı (11). Yaklaşık 200 µL serum örneği cam tüplere konuldu ve üzerlerine %0.1'lik 50 µL CoCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (Sigma, St. Louis, MO) eklendi. Yavaşça karıştırıldıktan sonra yeterli kobalt albümin bağlanmasının sağlanması amacıyla 10 dakika beklenildi. Renklendirici ajan olarak 50 µL 1.5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT, Sigma) eklendi. İki dakika beklendikten sonra %0.9'luk NaCl'den 1 mL renk reaksiyonunu durdurmak amacıyla eklenerek ve reaksiyonun durdurulması sağlandı. DTT eklenen aşamada 50 µL 1.5 mg/mL'lik DTT yerine 50 µL distile su konarak her bir numune için DTT'siz serum kobalt körü hazırlandı. Numune absorbansları spektrofotometrede (Shimadzu, UV1601) 470 nm ölçüldü. DTT'li örneklerdeki renk oluşumu, kör tüplerindeki renk oluşumuyla karşılaştırıldı ve sonuçlar absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edildi.

### Verilerin analizi

Çalışmanın sonunda elde edilen hasta verileri birbirinden bağımsız olarak gruplara ayrıldı. Migren, küme ve gerilim tipi baş ağrılarının oluşturduğu primer baş ağrısı grubu ile diğer etiyolojilerden oluşan sekonder baş ağrısı grubu İMA düzeyleri arasında farklılık varlığı açısından karşılaştırıldı. Sonra sekonder baş ağrısı grubunda yer alan subaraknoid kanama (SAK), iskemik inme, hemorajik inme, intraparenkimal hematoma, sinüs ven trombozu (SVT), gibi nedenler bir araya getirilerek hayatı tehdit eden baş ağrısı grubu oluşturuldu ve diğer nedenler hayatı tehdit

etmeyen grubunda değerlendirilerek bu iki grup serum İMA düzeyi açısından karşılaştırıldı. En son olarak da primer baş ağrısı nedenleri olan migren, küme ve gerilim tipi baş ağrıları grubu kendi aralarında yine serum İMA seviyeleri açısından anlamlı farklılık olup olmadığı analiz edildi. Veriler sayısal olarak parametrik şartları sağladıysa da normallik testi uygulandığında normal dağılıma uymadıkları için bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında non-parametrik koşullarda kullanılan Mann-Whitney U testi uygulandı. p <0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma süresi olan toplam 6 aylık sürede 1407 hasta acil servise baş ağrısı şikâyetiyle başvurdu. Çalışmamızın dahil etme kriterlerine uyan ve dışlama kriterlerine sahip olmayan 310 hastadan serum İMA düzeyi ölçüldü.

Baş ağrısı etiyolojilerinin primer ve sekonder baş ağrıları içerisindeki dağılımı Tablo 1'de yer almaktadır. Tüm baş ağrısı hastaları içinde değerlendirme yapıldığında ise en sık etken %32.6 oranıyla migren olup, gerilim tipi %24.5, sinüzit %22.3, SAK %8.1, hipertansiyon %7.4, küme tipi %1.6, diğer nedenler (iskemik inme, hemorajik inme, sinüs ven trombozu, intraparenkimal hemoraji) % 3.5 oranında görüldü.

Birbirinden bağımsız olarak oluşturulan baş ağrısı gruplarında acile başvuru anında alınan serum İMA düzeyleri Tablo 2'de yer almaktadır.

Primer ve sekonder baş ağrısı grupları serum İMA seviyesi açısından karşılaştırıldığında iki grup arasındaki istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0.71). Baş ağrısı nedenleri hayatı tehdit eden ve etmeyen olarak gruplandırıldığında İMA düzeyleri arasındaki fark saptanmadı (p=0.71). Primer baş ağrısı grubunda yer alan migren, gerilim ve küme tipi baş ağrısı tanısı alan hastaların serum İMA düzeyleri birbirleri arasında karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0.73) (Şekil 1).

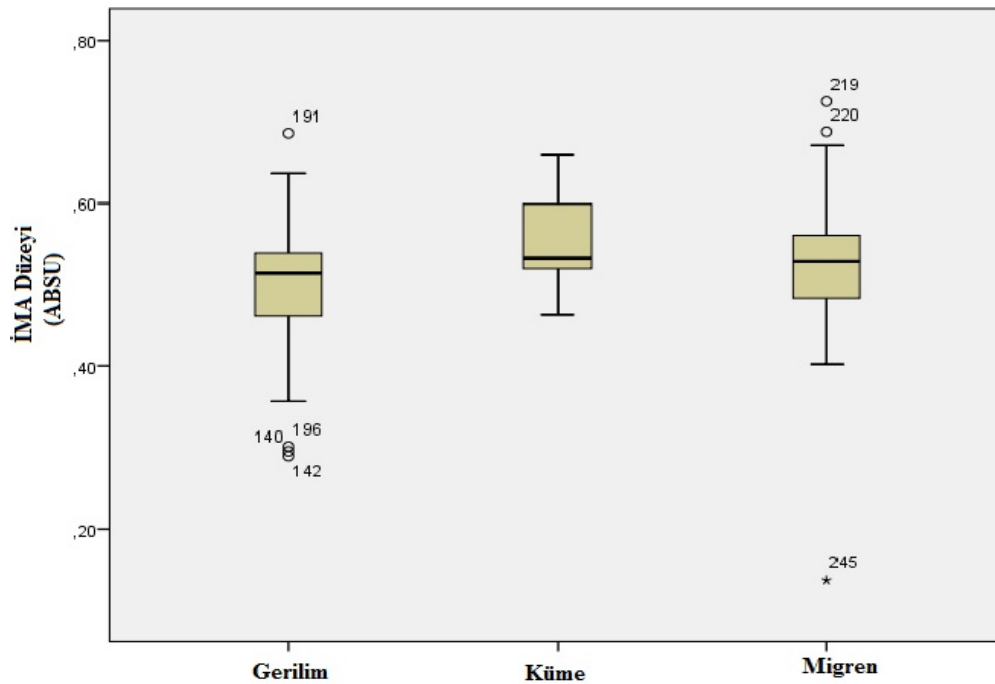
**Tablo 1.** Baş ağrısı hastalarının birbirinden bağımsız alt gruplarına göre İMA seviyelerinin karşılaştırılması

Bağımsız Gruplar				
Primer Baş ağrısı (n=182)		Sekonder Baş ağrısı (n=128)		
<b>İMA</b>				
Median	0.521	0.527	p*: 0.71	
Min-Max	0.14-0.73	0.07-1.10		
Hayatı Tehdit Eden Baş Ağrısı (n=32)		Hayatı Tehdit Etmeyen Baş Ağrısı (n=278)		
<b>İMA</b>				
Median	0.524	0.522	p*: 0.71	
Min-Max	0.37-0.70	0.07-1.10		
Gerilim Baş ağrısı (n=76)		Küme Baş ağrısı (n=5)	Migren Baş ağrısı (n=101)	
<b>İMA</b>				
Median	0.514	0.533	0.529	p*: 0.73
Min-Max	0.29-0.69	0.46-0.66		

\*Mann Whitney U Testi Analizi

**Tablo 2.** Baş ağrısı etiyojilerinin çalışma sonuçlarındaki dağılımı

Sekonder Baş Ağrısı Grubu	n	%	Primer Baş Ağrısı Grubu	n	%
Hipertansiyon	23	18.0	Gerilim tipi baş ağrısı	76	41.8
ÜSYE	69	53.9	Küme tipi baş ağrısı	5	2.7
SAK	25	19.5	Migren tipi baş ağrısı	101	55.5
SVO	8	6.5			
SVT	3	2.1			
<i>Total</i>	128	100	<i>Total</i>	182	100

**Şekil 1.** Primer baş ağrısı (migren, gerilim ve küme tipi baş ağrısı) grubunda serum İMA düzeylerinin karşılaştırılması

## TARTIŞMA

Bu prospektif klinik çalışmada, daha önce santral sinir sistemi patolojilerinde de potansiyel biyobelirteç olduğu literatürde bildirilen İMA düzeyinin, acil servise izole baş ağrısı şikâyetiyle başvuranların etiyolojilerinin ayırıcı tanısındaki değeri araştırıldı. Birbirinden bağımsız hasta gruplarında ölçülen İMA düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızın ilk bulgusu baş ağrılarının etiyolojilerine göre dağılım oranlarıydı. Yapılan araştırmalarda acil servis başvurularında en sık hayatı tehdit etmeyen baş ağrısı nedeninin migren olduğu gösterilmektedir (1). Bu çalışma sonucu da literatürü desteklemiştir ve tüm baş ağrıları içinde en sık etken olarak migren tespit edildi.

Çalışmamızda serum İMA düzeyinin baş ağrısı etiyolojilerinin ayırıcı tanısındaki değeri ilk olarak hastaların primer ve sekonder baş ağrısı şeklinde gruplandırılarak değerlendirildi. Fakat her iki grup arasında anlamlı tespit edilmedi. Bu sonucun birden fazla nedeni olabilir. Birincisi çalışmamızda sekonder grup baş ağrılarının yarısından fazla etkenini üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) oluşturması olabilir. Enfeksiyöz nedenlere bağlı gelişen baş ağrısı, sekonder baş ağrılarının en sık nedenlerinden biridir. Bu enfeksiyöz nedenler intrakraniyal olabileceği gibi, sistemik ya da lokal havayolu enfeksiyonu sonucu olarak da gelişebilir ya da postenfeksiyöz immün mekanizmalarla da baş ağrısı yapabilir (12). Dolayısıyla ÜSYE patogenezindeki viral ya da bakteriyel kaynağın iskemi veya albümin ile herhangi bir ilişkisi olmaması bu anlamsız farkın çok beklenmedik bir sonuç olmadığı yorumunu yaptırabilmektedir.

Hasta gruplarını, hayatı tehdit eden (SAK, iskemik/hemorajik inme, SVT, intraparakimal hematoma) ve etmeyen baş ağrıları grubu olarak ayırdığımızda en yüksek hasta oranı SAK hastalarına aitti. Bu iki grupta serum İMA düzeylerini birbirleriyle kıyasladığımızda ise ortaya çıkan fark anlamsızdı. Literatürde daha önce serum İMA düzeyinin

serebrovasküler olaylarla ilişkisi ile ilgili yapılmış birçok yayın literatürde bulunmaktadır. Açık göz ve ark. ratlarda yaptığı SAK modelinde serum İMA düzeyi anlamlı olarak artmış ve bu artışın özellikle SAK sonrası ortaya çıkan multiple damar vasospazmı, aşırı katekolamin salınımı ve mikrovasküler disfonksiyon patogeneziyle ilgili olabileceği belirtilmiştir (13). İskemik serebral infarkt sonrası oksidatif stres artışına bağlı olarak serum İMA düzeyinin anlamlı artışı, Jena ve ark. yaptıkları vaka kontrol çalışmasında tespit edilmiştir (14). Gündüz ve ark. 43 iskemik infarkt, 11 intraparakimal hemoraji, 52 SAK hastası ile 43 sağlıklı kontrolün serum İMA düzeylerini karşılaştırdığı klinik çalışmada, serum İMA düzeyinin değeri araştırılmıştır (9). Bu çalışmanın sonucunda her bir serebrovasküler patolojik durumda serum İMA düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Bunun altında yatan mekanizmanın ise hayatı tehdit eden intrakraniyal patolojilerde özellikle iskemi, reperfüzyon ve kanamaya sekonder olarak ortaya çıkan serbest radikallerin kan beyin bariyerini aşır sistemik dolaşıma katılması ve buna bağlı olarak serum İMA oluşumunu artırması olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda serum İMA düzeyinin anlamlı çıkmamasının nedeni ise baş ağrısı gruplarında ölçülen İMA düzeylerinin sağlıklı kişilerin İMA düzeyiyle karşılaştırılmaması ya da hayatı tehdit etmeyen grupta yer alan etkenlerin de İMA artışına neden olması olabilir.

Çalışmamızda karşılaştırdığımız bir diğer parametre ise primer baş ağrısı nedenlerinin (küme, migren, gerilim tipi baş ağrısı) kendi içindeki ayrımında İMA düzeyinin anlamlılığıydı. Ancak bu analiz sonucunda da diğer analizlerimizde olduğu gibi anlamlı fark elde edilmese de çalışmamız İMA düzeyinin migren ve diğer primer baş ağrılarında tanısal amaçlı kullanımı ile ilgili yapılmış ilk araştırmadır. Primer baş ağrılarının en sık nedeni olan migrenin tanısında kullanılacak TNF- $\alpha$  (Tümör nekrozis faktör alfa), homosistein, somatostatin, glutamat, taurin, glisin, nöropeptid-Y gibi

çeşitli potansiyel biyobelirteçler literatürde hem serum da hem beyin omurilik sıvısında araştırılmıştır. Fakat günümüzde klinik rutinde migrende tanısal amaçlı kullanımı kabul gören bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Bunun en önemli nedeni özellikle migren patofizyolojisinin oldukça karmaşık olması ve genetik, çevresel ve bireysel birçok faktörle ilişkilendirilmesidir (3).

Çalışmamızda birçok kısıtlılık bulunmaktadır. Birinci kısıtlılığımız hasta başvurularının standart sürelerde olmamasıdır. Dolayısıyla başvuru saatine göre İMA düzeyinin anlamlılığı etkilenmiş olabilir. İkinci kısıtlılığımız acile başvuran baş ağrılı hastalardan sadece görüntüleme alınanları çalışmaya dâhil etmemiz dolayısıyla hasta sayılarımızın az olması istatistiksel anlamlılığa etki etmiş olabilir. Son kısıtlılığımız ise bu hastalardan sadece serum İMA düzeyi incelenmiş olup farklı potansiyel biyobelirteçlerle karşılaştırma yapılmamasıdır.

Sonuç olarak çalışmamız baş ağrısının ayırıcı tanısında serum İMA düzeyinin değerini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır ve elde edilen bulgular ışığında serum İMA düzeyinin baş ağrısı etiyojilerinin ayırımında değerli bulunmamıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanname:** Yazarlar, bu orijinal araştırmada makalenin performansını veya sunumunu etkileyebilecek önemli finansal, mesleki veya kişisel menfaatleri olmadığını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

- Harrigan MF, A.C. Headache. In: Tintinalli J, editor. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 8 ed: McGraw-Hill Education. 2016:1131-7.
- Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapovich ND, Connolly ES, et al. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. JAMA. 2004;291(7):866-9.

- Durham P, Papapetropoulos S. Biomarkers associated with migraine and their potential role in migraine management. Headache. 2013;53(8):1262-77.
- Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? Int J Cardiol. 2006;108(3):410-1.
- Keating L, Bengler JR, Beetham R, Bateman S, Veysey S, Kendall J, et al. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. Emerg Med J. 2006;23(10):764-8.
- Refaai MA, Wright RW, Parvin CA, Gronowski AM, Scott MG, Eby CS. Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. Clin Chim Acta. 2006;366(1-2):264-8.
- Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Karahan SC, Yilmaz SE, Eroglu O, et al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Emerg Med. 2007;25(7):770-3.
- Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. Am J Emerg Med. 2008;26(2):202-5.
- Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V, Turan I, Karahan SC, et al. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. Am J Emerg Med. 2008;26(8):874-8.
- Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013; 33(9): 629-808.
- Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. J Emerg Med. 2000;19(4):311-5.

12. Prakash S, Patel N, Golwala P, Patell R. Post-infectious headache: a reactive headache? *J Headache Pain*. 2011;12(4):467-73.
13. Acikgoz S, Edebalı N, Barut F, Can M, Tekin IO, Buyukuysal C, et al. Ischemia modified albumin increase indicating cardiac damage after experimental subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurosci*. 2014;15:33.
14. Jena I, Nayak SR, Behera S, Singh B, Ray S, Jena D, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin, oxidative stress, and antioxidant status in acute ischemic stroke patients. *J Nat Sci Biol Med*. 2017;8(1):110-3.