T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK VE EPİZODİK MİGREN HASTALARINDA *SCN9A* VE *SCN10A* GEN POLİMORFİZMLERİNİN KRONİSİTE GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erhan KILIÇ

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2022

T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK VE EPİZODİK MİGREN HASTALARINDA *SCN9A* VE *SCN10A* GEN POLİMORFİZMLERİNİN KRONİSİTE GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erhan KILIÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Hamdi Necdet KARLI

Bursa-2022

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR iii
ŞEKİLLER LİSTESİ v
TABLOLAR LİSTESİ vi
ÖZET vii
İNGİLİZCE ÖZET ix
GİRİŞ 1
1. Migren 4
1.1. Tarihçesi 4
1.2. Epidemiyoloji 4
1.3. Migren Baş Ağrısının Patofizyolojisi 6
1.3.1. Prodrom Dönemi 7
1.3.2. Kortikal Yayılan Depresyon 8
1.3.3. Trigeminovasküler Sistem 9
1.3.4. Nörojenik Enflamasyon 11
2. Baş Ağrılarının Sınıflandırılması 13
2.1. Migren Baş Ağrılarının Sınıflandırılması 14
3. Migren Baş Ağrısı 15
3.1. Tanı 15
3.2. Klinik 16
3.2.1. Prodrom Aşaması 16
3.2.2. Aura Aşaması 17
3.2.3. Baş Ağrısı Aşaması 18
3.2.4. Postdromal Aşama 18
3.3. Migren Çeşitleri 19
3.3.1. Aurasız Migren 19
3.3.2. Auralı Migren 20
3.3.3. Kronik Migren 21
3.3.3.1. Kronik Migren Patofizyolojisi 21
3.3.3.2. Kronik Migrende Klinik Tanı 23
3.4. Migrenin Kronikleşmesindeki Faktörler 25

3.4.1. Aşırı İlaç Kullanımı 25
3.4.2. Depresyon 26
3.4.3. Uyku Bozukluğu 26
3.4.4. Obezite 27
3.4.5. Nonsefalik Ağrı 27
3.4.6. İntrakraniyal Hipertansiyon 28
4. İyon Kanalları 28
4.1. Kanalopatiler 29
4.2. Migren ve İyon Kanalı Genleri 29
5. Sodyum Kanalları 30
5.1. Sodyum Kanalları ve Ağrı 32
5.2. Sodyum Kanalları ve Migren 36
5.2.1. Sodyum Kanalları ve Kortikal Yayılan Depresyon 36
5.2.2. Sodyum Kanalları ve Nörojenik Enflamasyon 36
5.3. $Na_v1.7$ ve Migren 37
5.4. $Na_v1.8$ ve Migren 39
GEREÇ VE YÖNTEM 41
BULGULAR 45
TARTIŞMA VE SONUÇ 59
KAYNAKLAR 64
EKLER 78
TEŞEKKÜR 84
ÖZGEÇMİŞ 85

KISALTMALAR

Ach : Asetilkolin

AMPP : Amerikan Migren Prevalans ve Önleme Çalışması

cAMP : Siklik Adenozin Monofosfat

cGMP : Siklik Guanozin Monofosfat

CGRP : Kalsitonin Gen İlişkili Polipeptit

CIP : Ağrıya Karşı Konjenital Duyarsızlık

CSD : Kortikal Yayılan Depresyon

CWP : Kronik Yaygın Ağrı

DRG : Dorsal Kök Ganglionu

EM : Epizodik Migren

fMRI : Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

GWAS : Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları

ICHD-3 : Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırması, 3.baskı

IHS : Uluslararası Baş Ağrısı Derneği

KM : Kronik Migren

MAPK : Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz

MMA : Orta Meningeal Arter

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

Na_v : Voltaj Kapılı Sodyum

NMDA : N-metil-D-aspartat

NO : Nitrik Oksit

NKA : Nörokinin A

PACAP : Hipofiz Adenilat-siklaz Aktive Edici Polipeptit

PAG : Periaquaduktal Gri Madde

PE : Primer Eritromelalji

PEPD : Paroksismal Aşırı Ağrı Bozukluğu

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

rCBF : Rölatif Serebral Kan Akımı

SNP : Tek Nükleootit Polimorfizmi

TCC : Trigeminal Servikal Kompleks

TMS : Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

TNC : Trigeminal Nucleus Caudalis

TTX : Tetrodotoksin

VIP : Vazoaktif İntestinal Peptit

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Trigeminovasküler sistem

Şekil-2: Trigeminal nucleus caudalis'teki merkezi trigeminovasküler nöronların duyarlılığı ve kutanöz allodini oluşumu

Şekil-3: Voltaj kapılı sodyum kanalının yapısı ve bu kanalları kodlayan genlerin kromozomal konumları

Şekil-4: Nosiseptif nöronlarda oluşan ağrının iletimi

Şekil-5: Nöropatik ağrı patofizyolojisinde $Na_v1.7$ ve $Na_v1.8$ kanallarının rolü

Şekil-6: Enflamatuar ağrı patofizyolojisinde $Na_v1.7$ ve $Na_v1.8$ kanallarının rolü

Şekil-7: Linkage disequilibrium programına göre *SCN9A* ve *SCN10A* SNP'lerinin allel frekansları

Şekil-8: *SCN9A* rs12622743 ve rs11898284 SNP'lerinin birleşme sıklığı

Şekil-9: *SCN10A* rs6795970 ve rs6801957 SNP'lerinin birleşme sıklığı

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo-1: RT-qPCR reaksiyon koşulları

Tablo-2: Hastaların migren tipine bağlı klinik özellikleri

Tablo-3: *SCN9A* ve *SCN10A* polimorfizmlerinin genotip ve allel frekansları

Tablo-4: Hastaların *SCN9A* genotipik bulgularına bağlı klinik özellikleri

Tablo-5: Hastaların *SCN10A* genotipik bulgularına bağlı klinik özellikleri

Tablo-6: Hastaların tanı anıdaki migren tipine bağlı *SCN9A* genotipik bulguları

Tablo-7: Hastaların tanı anındaki migren tipine bağlı *SCN10A* genotipik bulguları

Tablo-8: Hastaların takip sonrasındaki migren tipine bağlı *SCN9A* genotipik bulguları

Tablo-9: Hastaların takip sonrasındaki migren tipine bağlı *SCN10A* genotipik bulguları

Tablo-10: Epizodik migren hastalarının takip sonrası değişen migren tipine bağlı *SCN9A* genotipik bulguları

Tablo-11: Epizodik migren hastalarının takip sonrası değişen migren tipine bağlı *SCN10A* genotipik bulguları

Tablo-12: Kronik migren tanılı hastaların takip sonrası değişen migren tipine bağlı *SCN9A* genotipik bulguları

Tablo-13: Kronik migren tanılı hastaların takip sonrası değişen migren tipine bağlı *SCN10A* genotipik bulguları

ÖZET

Migren; şiddetli, zonklayıcı karakterde, tek taraflı, ataklar şeklinde ortaya çıkan, sistemik semptomların eşlik ettiği poligenik primer baş ağrısı olarak tanımlanmaktadır.

Migren; atak sıklığına göre epizodik ve kronik migren olarak iki alt tipe ayrılmaktadır. Bazı durumlarda migren; epizodik formdan kronik forma ilerlemektedir. Bu seyirde müdahale edilir ise kronikleşme sürecinin önüne geçilebilmektedir. Bu nedenle iki migren türü arasındaki geçişin aydınlatılması, hastalığın seyrinin kontrolünde büyük önem teşkil etmektedir.

Voltaj kapılı sodyum kanalları, kortikal yayılan depresyona ve dural afferentlere karşı duyarlılığın değişmesine neden olarak migren patogenezinde görev almaktadır. Voltaj kapılı sodyum kanallarından olan $Na_v1.7$ ve $Na_v1.8$ nosiseptör duyarlılığının artmasında ve ağrının kronikleşmesinde rol oynamaktadır. Literatürde bu kanalları kodlayan *SCN9A* ve *SCN10A* genlerindeki polimorfizmlerin de kronik ağrıda ve ağrıya duyarlılığın değişmesinde etkili oldukları gösterilmiştir.

Mevcut tezde; ağrı duyarlılığı ilişkili olduğu bilinen *SCN9A* rs7595255, rs12622743, rs11898284 ve *SCN10A* rs6795970, rs6801957 SNP'lerinin epizodik/kronik migren tanısında ve migren kronifikasyonundaki etkileri araştırılmıştır. Bu amaca yönelik 2014-2015 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran, takipli 227 migren hastası çalışmaya dahil edildi ve bu hastalar ICHD-3 sınıflandırmasına göre 151'i epizodik 76'sı kronik migren olarak ayrıldı. Hastaların ortalama 96 ay takip sonucunda tekrar sınıflandırması yapıldı ve ilişkili polimorfizmler klinik tablo ile değerlendirildi. Literatürde daha önce bu konu ilişkili bir çalışma bulunmamakla birlikte, bu SNP'lerin epizodik/kronik migren tanısında ve kronifikasyonda istatiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak bu durum Türk popülasyonundaki değişken etnik kökenler, çalışma popülasyonlarındaki oran farklılığı ve örneklem

büyüklüğünden kaynaklanabileceğinden, gelecekteki çalışmalarda bu polimorfizmlerle birlikte farklı *SCN9A* ve *SCN10A* polimorfizmlerinin de daha geniş popülasyonlarda değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: SNP, *SCN9A*, *SCN10A*, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$

İNGİLİZCE ÖZET

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE EFFECTS OF *SCN9A* AND *SCN10A* GENE POLYMOPHISMS ON THE DEVELOPMENT OF CHRONICITY IN PATIENTS WITH CHRONIC AND EPISODIC MIGRAINE

Migraine; is defined as polygenic primary headache with severe, throbbing character, unilateral, exacerbated and accompanied by systemic symptoms.

Migraine; according to the frequency of attacks, it is divided into two subtypes as episodic and chronic migraine. It progresses from episodic form to chronic form and shows various characteristic features. If it is intervened in this process, the process of becoming chronic can be prevented. Therefore, elucidating the transition between the two types of migraine is of great importance in controlling the course of the disease.

Voltage-gated sodium channels, one of these ion channels, are involved in the pathogenesis of migraine by causing cortical spreading depression and altered sensitivity to dural afferents. $Na_v1.7$ and $Na_v1.8$, which are voltage-gated sodium channels, play a role in increasing nociceptor sensitivity and chronic pain. In the literature, it has been shown that polymorphisms in the *SCN9A* and *SCN10A* genes encoding these channels are also effective in chronic pain and in the change of pain sensitivity.

In the current thesis; The effects of *SCN9A* rs7595255, rs12622743, rs11898284 and *SCN10A* rs6795970, rs6801957 SNPs, which are known to be associated with pain sensitivity, in the diagnosis of episodic/chronic migraine and migraine chronification were investigated. For this purpose, 227 migraine patients, who applied to Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Neurology Department between 2014 and 2015, were included in the study and these patients were included in the ICHD-3 classification.

According to the study, 151 were episodic and 76 were chronic migraine. After an average of 96 months of follow-up, anamnesis information was obtained from the patients and related polymorphisms were evaluated with the clinical picture. Although there is no previous study on this subject in the literature, these SNPs were not found to be statistically significant in the diagnosis and chronification of episodic/chronic migraine. As a result, it is thought that different *SCN9A* and *SCN10A* polymorphisms should be evaluated in larger populations together with these polymorphisms in future studies, since this may be due to the variable ethnic origins, rate difference and sample size in the Turkish population.

Keywords: SNP, *SCN9A*, *SCN10A*, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$

GİRİŞ

Migren; şiddetli, ataklar şeklinde ortaya çıkan, nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerin eşlik ettiği multifaktöriyel bir hastalıktır (1). Dünya popülasyonunun %10-20'sini etkilediği bildirilen migren; şiddet, sıklık ve süre bakımından bireysel değişkenlik gösteren, tekrarlayan baş ağrısı ataklarıyla karakterize olmakla birlikte prevalansı en yüksek nörolojik hastalıktır (2, 3). Migrenin patogenezi henüz tam olarak belirlenememiştir (4). Kabul edilen görüş, migren baş ağrısının ortaya çıkışını açıklayabilecek tek bir patogenetik yolun olmadığı, aksine birçok nörotransmitter ile birlikte farklı nöronal yolakların rol aldığı ve karşılıklı olarak etkileşim içinde oldukları, çok yönlü patogenetik mekanizmanın birlikte yer aldıkları şeklindedir (5).

Migren; atak sıklığına göre epizodik (EM) ve kronik migren (KM) olarak iki alt tipe ayrılmaktadır. Hasta 3 aydan uzun süredir devam eden ayda en az 15 gün ve üzerinde ağrılı dönem geçirmekte ve bu ağrıların en az 8'i migren özelliği taşıyorsa KM, ağrılı gün sayısı daha az ise EM olarak adlandırılmaktadır. EM daha aralıklı ataklarla gelen migren tipidir ve her iki cinsiyette de KM'ye göre daha yüksek prevalansa sahiptir (6).

KM ve EM, migren atağının oluşmasında ağrı işlemede rol alan beyin bölgelerinde benzer değişiklikler göstermektedir; ancak KM hastaları ağrı engelleyici ağda daha belirgin bir işlev bozukluğu ve merkezi ağrı yollarında daha fazla bir duyarlılık yaşamaktadır. Bu nedenle KM hastaları migren ataklarına daha duyarlı olmaktadır (7).

Bazı durumlarda migren; epizodik formdan kronik forma ilerlemekte ve çeşitli karakteristik özellikler göstermektedir. İki migren türü arasındaki geçişin aydınlatılması, hastalığın seyrinin kontrolünde büyük önem teşkil etmektedir. Bu seyirde müdahale edilir ise kronikleşme sürecinin önüne geçilebilmektedir (8).

Genetik, migrenin hem başlangıcında hem de kronikleşmesinde önemli rol oynamaktadır. Genetik faktörler ile patofizyolojik olarak bazı değişiklikler olmakta ve bu değişiklikler sonucunda migrene olan duyarlılık artmaktadır (9). Son yıllarda yapılan çalışmalar migren patogenezinin genetik temeline odaklanmıştır. Yakubova ve ark.'nın 2020 yılında yaptığı bir çalışmada geçici reseptör potansiyel vanilloid tip 1 (TRPV1) reseptörlerinin KM'ye dönüşüm açısından riski araştırılmış ve TRPV1 1911A>G polimorfizminin GG varyantının tespitinin, epizodik migrenin, kronik migrene ilerlemesine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (10). Honkasalo ve ark.'nın 8167 migrenli hastada gerçekleştirdiği bir çalışmada KM'nin kalıtsal olduğu ve kalıtım oranının %30 ile %60 arasında olduğu tespit edilmiştir (11).

İyon kanalları tüm ökaryotik hücreler için majör olmakla birlikte, sinir sisteminde aksiyon potansiyellerinin oluşturulması, bastırılması ve yayılması için özellikle önemlidir. İyon kanalları genellikle sodyum, potasyum veya kalsiyum gibi belirli bir iyonik tür için seçicidir. İyon pompalarına ve taşıyıcılarına benzer şekilde, iyon kanalları oldukça seçicidir ve sinir sistemi ve kaslarda aksiyon potansiyellerinin oluşumu sırasında veya nörotransmiter salınımını takiben iyon akışlarını koordine etmektedir. Bu nedenle disfonksiyonları durumunda, nöronal uyarılabilirlik ve sinaptik iletim bozulmakta, böylece çok çeşitli bozuklukların ortaya çıkmasında anahtar patofizyolojik unsur olarak gösterilmektedir. Kanalopatiler de, hücre zarlarında ve organellerde bulunan iyon kanallarının genetik işlev bozukluğundan kaynaklanan heterojen nörolojik bozukluklar grubu olarak bilinmektedir (12).

Voltaj kapılı sodyum (Na_v) kanalları integral membran proteinleridir. Bu kanallar voltaja duyarlılığı ve iyon seçici gözenekleri oluşturan büyük bir α alt biriminden; voltajı modüle eden daha küçük yardımcı β alt birimlerinden oluşmaktadır. Ana işlevsel kısmı olan alfa alt biriminin her biri benzersiz bir merkezi ve periferik sinir sistemi dağılımına sahip olan dokuz izoformu ($Na_v1.1$-$Na_v1.9$) bulunmaktadır. Bu kanallar nosiseptif sinyallerin ve patolojik ağrı durumlarının transdüksiyonunda ve iletilmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu durum çok sayıda klinik öncesi çalışma ile açığa çıkartılmıştır. (13).

Bir popülasyonda %1 veya daha yüksek sıklıkta meydana gelen DNA dizisindeki varyasyon polimorfizm olarak tanımlanmaktadır (14). SNP (tek nükleotit polimorfizmi) ise insan genomundaki her 1000 baz çiftinde ortaya çıktığı düşünülen en sık bulunan polimorfizm formudur (15). SNP'ler, hastalıklar da dahil olmak üzere belirli özelliklere yatkınlığı araştırmak için popülasyonlarda genetik imza olarak kullanılmakla birlikte, 50,000-200,000 SNP'nin biyolojik olarak önemli olabileceği tahmin edilmektedir (16). Hastalıkların genetik temelini araştırmak için SNP'leri kullanan çalışmaların, bir hastalığa yatkınlık, monogenik bir hastalığın fenotipinin değiştirilmesi, erken tanı ve farmakolojik tedaviye yanıt gibi bir çok konuda yararlı olacağı düşünülmektedir (17, 18).

Sodyum kanallarında meydana gelebilecek mutasyonlar ve polimorfizmler ağrı patofizyolojisinde majör öneme sahiptir. Örneğin $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ ve $Na_v1.9$ kanallarını kodlayan genlerde gelişen bazı polimorfizmler sonucunda sodyum kanalı fonksiyonunda değişiklikler meydana gelmektedir. Bu durum da artmış tekrarlayan ateşleme ve azalan aksiyon potansiyeli eşiğine neden olmakta ve böylece nosiseptif nöronların hiper uyarılabilirliğini teşvik etmektedir (19). Bu projede epizodik migrenden kronik migrene geçişte *SCN9A* ve *SCN10A* gen polimorfizmlerinin etkisinin olup olmadığını belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda; epizodik ve kronik Türk migren hastalarında *SCN9A* ve *SCN10A* genlerinde bulunan ağrı ilişkili potansiyele sahip 5 farklı SNP'in genotiplemesi gerçekleştirilerek, bu polimorfizmlerin migrende kronisite gelişimi üzerine etkisi araştırılmıştır. Daha önce literatürde Türk popülasyonunda bu kurgu doğrultusunda bir çalışma bulunmamakla birlikte alınacak anlamlı sonuçların, iki migren türü arasında geçişin aydınlatılmasına, kronisiteye dönüşme riskinin belirlenebilmesine, farklı migren türlerine yönelik tedavi süreçlerin oluşturulabilmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

1. Migren

1.1. Tarihçesi

Baş ağrısı eski çağlardan beri üzerinde çalışılan ve günümüz itibari ile önemli gelişmelerin kaydedildiği bir semptomdur. Mısır'da M.Ö. 1500'lü yıllarda yazılan ''Ebers Papyrusu" migren, saplanıcı baş ağrısı ve nevraljiyi tanımlamıştır (20). Hipokrat ise M.Ö. 400 yıllarında görsel aurayı ifade etmiştir (21).

Aretaeus, M.S. 2.yüzyılda günümüzde migren olarak adlandırdığımız baş ağrısı için heterokrania terimini kullanmış ve migren baş ağrısını keşfeden kişi olarak tarihte yer almıştır (22). Migren terimi Yunanca'da hemicrania kelimesinden köken almakta ve hemicrania yarım baş ağrısı anlamına gelmektedir.

1900 yılında Deyl migrenin hipofizdeki büyüme sonucunda gelişen trigeminal sinir basısından kaynaklandığını ifade etmiştir (23). 1930 yılında da Johnn Grahom ve Harold Wolf migrende internal ve eksternal karotis arterlerindeki aşırı vazodilatasyonun baş ağrısına neden olduğunu saptamış ve bunu da vasküler teori olarak tanımlamışlardır (24). Leao ise 1944 yılında migrende nörojenik teoriyi öne sürmüş ve bu teoriye göre migren patofizyolojisindeki kortikal yayılan depresyon dalgasını açıklamıştır (25).

1.2. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar migrenin toplum üzerindeki etkisini anlamamızda anahtar role sahiptir. Dünya popülasyonunun %10-20'sini etkilediği bildirilen migren; şiddet, sıklık ve süre bakımından bireysel değişkenlik gösteren, tekrarlayan baş ağrısı ataklarıyla karakterize, prevalansı yüksek bir nörolojik hastalıktır (2, 3).

Migrenin toplumsal prevalansı ülkeler arası değişkenlik göstermektedir. Dokuz Avrupa ülkesinin katıldığı çalışmada migren

prevalansı %14,7 olarak saptanmış, bunların erkeklerdeki oranı % 8 iken kadın popülasyonda oranı ise %17,6 olarak bildirilmiştir (26).

Türkiye'de ise 2012'de 21 şehirde yapılan çalışmada migrenin bir yıllık prevalansı %16,4 olarak tespit edilmiştir (27). 2013 yılında yapılan diğer çalışmada migren prevalansının artarak %16,7 oranına ulaştığı saptanmıştır. Erkeklerde %12,4 iken kadınlarda %21,6 olarak belirtilmiştir (28). Son olarak 11 Haziran 2021'de yayınlanan Türkiye migren raporunda migren prevalansı %16,4 olarak bildirilmiştir.

Migren prevalansı bireyin yaşına ve cinsiyetine göre farklılıklar göstermektedir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada erkeklerde yaşam boyu prevalans %8 iken, kadınlarda %25 olarak saptanmıştır (29). Amerika'da yapılan çalışmada ise migrenin bir yıllık prevalansı erkeklerde %6, kadınlarda %15 olarak bulunmuştur (30). Migrende cinsiyet farklılığının prevalansı nasıl etkilediği kesinlik kazanmamıştır. Hormonal faktörlerin etkili olduğu öne sürülse de hormonların etkisinin azaldığı 70'li yaşlarda dahi hastalığın görülmesi başka faktörlerin de etkisinin olduğunu göstermektedir (31, 32).

Genellikle 25-55 yaşları arasında görülen bu hastalığın görülme sıklığı her iki cinsiyette de 30-39 yaşları arasında zirve yaparken 55 yaşından sonra bu oran düşmektedir (33). Doğurganlık döneminde olan kadınlarda migren prevalansı %15'i geçmekte iken; gebelik döneminde ise ataklar hastaların %75-80'inde hafiflemektedir (34, 35). Amerika'da yapılan çalışmada okul çağındaki (5-18 yaş) çocuklarda %10 oranında görülmektedir. Ergenlik öncesi dönemde (<13 yaş) erkeklerde daha yaygın görülürken ergenlik dönemine doğru kız çocuklarında sıklığı artmaktadır (36). Türkiye'nin Bursa ilinde Karlı ve ark.'nın yaptığı çalışmada ergenlik dönemindeki (12-17 yaş) migren prevalansı %14,5 olarak bulunmuştur. Kız çocuklarında erkeklere göre sıklığının fazla olması dikkati çekmiştir (37).

Migren prevalansına bakılan birçok çalışma varken, insidansının incelendiği çalışmalar daha azdır. Ülkemizde beş yıllık yapılan çalışmada insidans 1000 kişide yılda 23,8 bulunmuştur (38). Amerikan Migren

Prevalans ve Önleme Çalışması (AMPP) migren insidansını kadınlarda en yüksek 20-24 yaşlarında (1000 kişi-yılda 18,2), erkeklerde ise 15-19 yaşlarında (1000 kişi-yılda 6,2) olarak bildirmiştir (30).

1.3. Migren Baş Ağrısının Patofizyolojisi

Migrenin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Migren patofizyolojisini anlamak için ağrıyı ileten yollar ile serebral vasküler yapılar arasındaki ilişki hakkında bilgi sahibi olmak gerekmektedir. Önceki çalışmalar, migren atağında aura döneminde serebral vazokonstriksiyon ile kan akımında azalma olduğunu; daha sonra serebral vazodilatasyon ile baş ağrısı geliştiğini göstermiştir. Bu nedenle migren uzun bir süre primer vasküler bir bozukluk olarak kabul edilmiştir (39, 40). Özellikle pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) gibi görüntüleme çalışmalarının gelişmesi ile patogenezde ilerlemeler kaydedilmiştir.

fMRI çalışmaları ile fokal hiperemi sonrasında aura fazında oligemi geliştiği ve PET çalışmasında aurasız migrende de kan akımında azalma olduğu bildirilmiştir (41, 42). Difüzyon MRG (Manyetik rezonans görüntüleme) ile yapılan çalışmada ise aura sırasında görülen serebral kan akımındaki azalmanın doku iskemisi yapacak boyutlarda olmadığı gösterilmiştir (43). Aynı zamanda baş ağrısının kortikal kan akımında azalma sırasında başlayabileceği kanıtlanmıştır (44). Bu nedenlerden dolayı da migrende nöronal teori hâkim olmaya başlamıştır. Trigeminovasküler sistemdeki değişikliklerin anlaşılması ile her iki teorinin bir bütün olduğu görüşü ön plana çıkmıştır (45, 46). Bununla birlikte, son yirmi yıldaki gelişmeler, migrenin, otonomik, duygusal, bilişsel ve duyusal işlevleri düzenleyen çoklu kortikal, subkortikal ve beyin sapı alanlarının katılımını içeren karmaşık bir nörolojik hastalık olduğunu göstermektedir (47, 48).

Migrende oluşan hassasiyetin kortikal uyarılabilirliğin artışından mı yoksa inhibisyondaki yetersizlikten mi olduğu tartışmalıdır. Elektrofizyolojik çalışmalar uyarıcı ve inhibe edici bağlantıların bozulduğunu göstermektedir

(36). Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ile yapılan çalışmalarda migrende sensöryel korteksin tekrarlayan uyarılara karşı cevabı artmış olarak bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde ise normal bir cevap izlenmiştir (49). Ortak görüş migrende korteksin anormal çalıştığı ve talamusun korteks ve beyin sapından aldığı sinyallerde düzensizlik olduğudur (36). Auralı ve aurasız migrenli hastaların karşılaştırıldığı çalışmada her iki tipte de kortikal eksitabilitenin arttığı veya inhibisyonda azalma olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak kortikal hipereksitabilite ve inhibitör mekanizmalarda oluşan bozulma migren patogenezinin temelini oluşturmaktadır (50).

Migrende görüntüleme ve genetik çalışmaların bir arada değerlendirilip aralarındaki bağlantının çözümlenmesi ile migren patogenezinin daha iyi anlaşılacağı düşünülmektedir.

1.3.1. Prodrom Dönemi

Migren atağının başlangıcı olan prodrom döneminde, santral sinir sisteminde bazı değişiklikler olmaktadır. fMRI taramalarının gelişmesiyle bu konuda daha çok çalışma yapılmıştır. Migrende PET ile yapılan ilk görüntüleme çalışmalarında beyin sapındaki periaquaduktal gri madde (PAG), dorsal raphe ve lokus cereleus'un migren atağı ile aktifleştiği gösterilmiştir. Migrenin başlangıç yerinin beyin sapı olduğu düşünülürken atak tedavisine rağmen bu bölgenin fonksiyon artışının devam ettiği gözlenmiştir. Bu yüzden migren atağı sırasında beyin sapı ve hipotalamusta önemli değişiklikler görülmesine rağmen migren atağının başlangıç bölgesi hala bilinmemektedir (51).

Schulte ve May'in fMRI kullanılarak yaptıkları çalışmada; bir migren hastası, 30 gün boyunca tetkik edilmiş ve ataktan önceki 24 saat içinde en aktif yapının hipotalamus olduğunu ve hipotalamik aktivitenin talamus ve beyin sapındaki trigeminal nucleus caudalis'in (TNC) aktivasyonundan daha önce oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Bu sonuçla migren modülatörünün hipotalamus olduğunu öne sürmüşlerdir (52). Bir PET çalışmasında, prodrom döneminin başlarında, hipotalamusun dorsolateral kısmında ve

mesencephalonun ventral tegmentumunda aktivasyon olduğu izlenmiştir. Bu bölgelerin ve limbik sistemle olan merkezi bağlantılarının aktivasyonu, migrenin neden homoestazdaki değişikliklerle (örn. uyku-uyanıklık döngülerindeki değişiklikler, atlanan öğünler) tetiklendiğini açıklamakta ve limbik sistemle ilişkilendirilen esneme, poliüri, yemek yeme isteği, ruh halinde oluşan değişiklikler gibi semptomların prodrom döneminde görülme sebebini ortaya çıkarmaktadır (53).

fMRI incelemesinde, prodrom döneminde oluşan semptomlar sırasında serotonin ve nöradrenalin salınmasını uyaran, nosisepsiyonu kontrol eden PAG'da ve dorsal pons'da seçici aktivasyon izlenmiştir. Bu bölgelerdeki aktivasyon da dış uyaranlara hassasiyeti arttırmaktadır. Böylece uykusuzluk, hipoglisemi, görsel uyarılar gibi migreni tetikleyen faktörler sinyal iletimini bozup migren atağının başlamasına neden olabilmektedir (54).

1.3.2. Kortikal Yayılan Depresyon

Auranın olası temel mekanizması kortikal yayılan depolarizasyondur (CSD) (55). CSD serebral korteks kaynaklı inhibisyon dalgasıdır (56). Deney hayvanlarından elde edilen kanıtlar, CSD'nin migrenin aura fazında ve baş ağrısının ilk aşamasında önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (57). CSD'nin başlamasının altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. CSD'nin, glutamat, aspartat gibi uyarıcı aminoasitlerin oluşturduğu nöronal hipereksitabilite, enerji metabolizmasında hızlanma ve serebral iyon homoestazındaki bozulmadan kaynaklanabileceği belirtilmektedir (58, 59). İyonik gradyanların bozulması en önemli mekanizmadır. Yapılan çalışmalarla anahtar molekül iyon kanalı özelliğine sahip bir glutamat reseptörü olan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü olduğu saptanmıştır (5, 60). Hücre dışı potasyum (K^+) konsantrasyonlarında artış, hücre içi kalsiyum (Ca^{+2}) artışı, glutamat salınımı ve serebral magnezyum (Mg^{+2}) konsantrasyonundaki azalma NMDA reseptörünü aktifleştirmektedir (36, 61). NMDA reseptörleri uyarılırsa glial ve nöronal hücre zarları depolarize olmakta ve oluşan depolarizasyon dalgası CSD olarak tanımlanmaktadır (62, 63). CSD, beynin

elektriksel aktivitesini engelleyen yavaş yayılan nöronal ve glial depolarizasyon dalgasıdır (64, 65).

CSD dalgası oksipital korteksten başlayıp 3-6 mm/dk hızla tüm hemisfere yayılarak serebral aktiviteyi baskılamaktadır (56, 65). Başlangıçta, ya potasyum ya da glutamatın interstisyel difüzyonunun CSD'nin yayılmasına yol açtığı düşünülmekte iken daha sonraki hipotezler, yayılmanın glial hücreler veya nöronlar arasındaki bağlantılar aracılığıyla gerçekleştiğini öne sürmektedir (66). CSD'nin en yüksek nöronal yoğunluğa sahip olan oksipital korteksten başlaması ise aura dönemindeki görsel bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (67). Görüntülemelerde de primer görsel korteks ve lateral genikülat çekirdek gibi görsel uyarıyı işleyen bölgelerin aktifleştiğinin gösterilmesi bu durumu desteklemektedir (68, 69).

Oksipital kortekste oluşan CSD aynı zamanda vasküler değişikliklere neden olmaktadır. Önce kortikal damarlarda geçici vazodilatasyon ile hiperemi oluşurken sonra vazokonstriksiyon ile oligemi ortaya çıkmaktadır (70, 71). Vazokonstriksiyonda astrositlerdeki kalsiyum kanalları rol oynamaktadır (49, 72). Ayrıca aura döneminde oksipital korteksten başlayıp frontale yayılan oligeminin baş ağrısı boyunca devam ettiği bildirilmiştir (67, 73).

CSD sonucu oluşan serebral kan akımındaki değişikliklerin aura ve baş ağrısı fizyolojisini nasıl etkilediği kesinleşmemiştir. Hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, CSD'nin trigeminal nosisepsiyonu aktive ederek baş ağrısı mekanizmalarını tetikleyebileceği varsayımını ortaya çıkarmaktadır (74-76).

1.3.3. Trigeminovasküler Sistem

Santral ve periferik trigeminal afferentlerin duyarlılaşması ve meningeal damarlardaki nörojenik enflamasyon migren ağrısındaki iki önemli mekanizmadır (76, 77). CSD'nin nöronal streste ve glutamaterjik iletimde görev alan, trigeminal ganglion hücrelerinde yüksek seviyelerde bulunan pannexin-1 mega kanallarının açılması yoluyla proinflamatuar sitokinlerin

salınarak parankimal inflamatuar yolağı aktive ettiği ve trigeminal afferentlerde duyarlılaşmaya neden olduğu gösterilmiştir (78, 79). Karataş ve arkadaşları migren patogenezindeki pannexin-1 kanallarının etkisini açıklamışlardır (80).

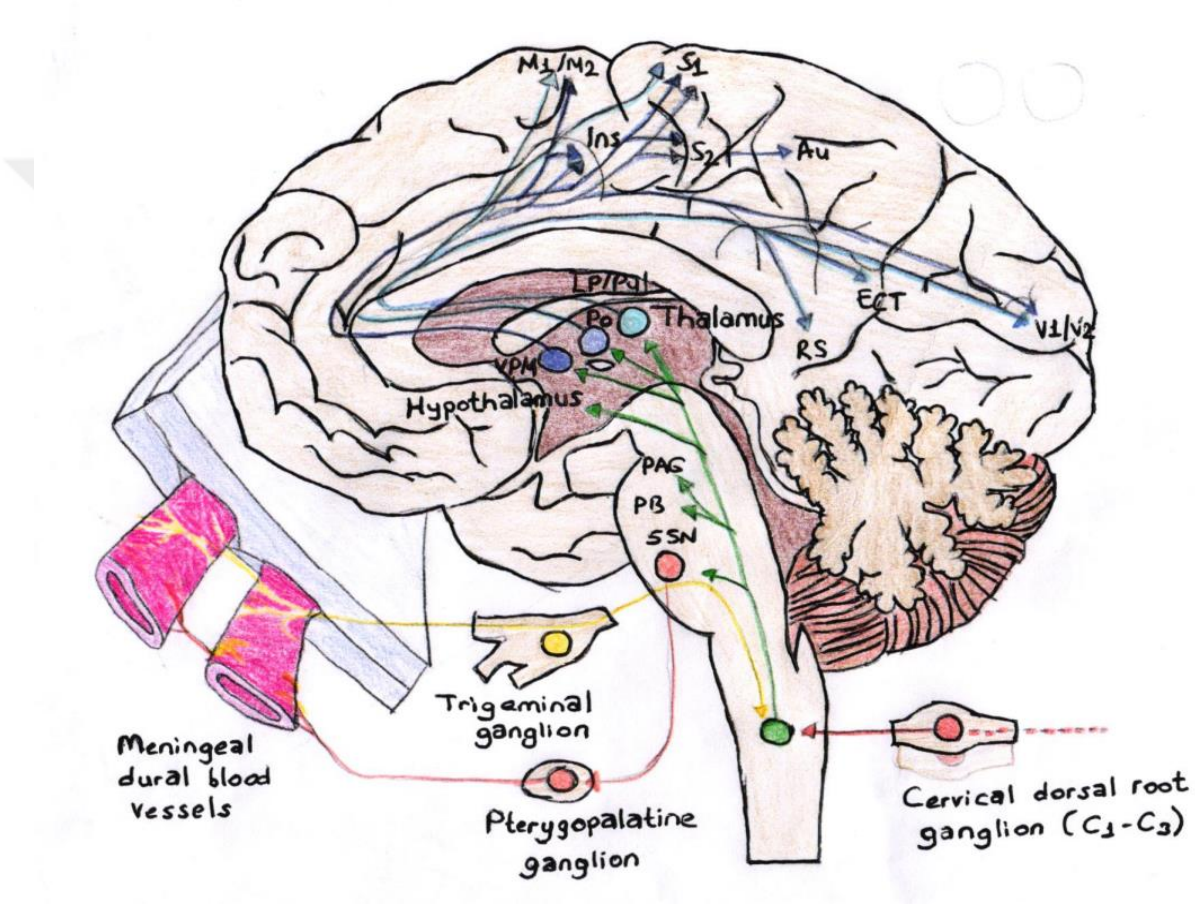
Trigeminovasküler yol, meninkslerden beynin merkezi bölgelerine ve ardından kortekse nosiseptif bilgileri iletmektedir (Şekil-1). Trigeminal gangliyondan gelen afferent projeksiyonlar, spinal trigeminal nucleus'un alt parçası olan trigeminal nucleus caudalis ve trigeminal servikal kompleks'teki (TCC) ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce perikraniyal ve üst servikal korddan (C1-C2) gelen projeksiyonlarla birleşmektedir (81-84). Trigeminal gangliondan kaynaklanan nosiseptif innervasyonu ipsilateral trigeminal sinirin en fazla oftalmik dalı olmak üzere intrakraniyal ve ekstrakraniyal dalları gerçekleştirmektedir (66, 81). Bu durum migrende ipsilateral periorbital bölgedeki ağrının fazla olmasına neden olmakta; ayrıca frontoparietal bölgede ve yüzde oluşan ağrıyı da açıklamaktadır (83, 85).

Üst servikal köklerden (C1-C2) çıkan duyu liflerinin beyin sapında TNC'deki duyu lifleri ile bağlantısı olduğundan oluşan nosiseptif uyarılar boyuna da iletilmektedir. Migrende görülen boyun ağrısı ve sertliği servikal ve trigeminal afferentlerin yakınsamasından kaynaklanmaktadır (84).

TCC'den yükselen yollar ile sinyaller; beyin sapı, talamus, hipotalamus ve bazal gangliona iletilmektedir (86). Bu yapılar, nosiseptif sinyallerin bilişsel, duygusal ve duyusal ayırt edici yönlerinin işlenmesinde görev alan somatosensöriyel, insular, motor, retrosplenial, işitsel, görsel ve koku alma korteksleri dahil olmak üzere birden fazla kortikal alana projekte olmaktadır (76, 87).

Trigeminal ganglionun periferik aksonlarının ulaştığı yapılardaki hassaslaşma ile periferik sensitizasyon meydana gelmekte ve beyin sapındaki spinal trigeminal çekirdek ile talamustaki ikinci-üçüncü sıra nöronlar aktifleşmektedir. Eğilmekle artan baş ağrısı, sefalik ve ekstrasefalik allodini bu yapılardaki hassasiyeti göstermektedir. Talamusta oluşan uyarı

artışı talamokortikal iletimi bozacağından somatosensöriyel, işitsel, görsel, insular ve koku alma kortekslerinde duyarlılaşmaya neden olmaktadır. Bu durumda migrenin spesifik doğasına ait olan fotofobi, fonofobi, allodini, ozmofobi, afektif (stres, anksiyete, sinirlilik) semptomlar oluşmaktadır. Hipotalamusta artan uyarılma sonucunda ise otonomik (bulantı, kusma, esneme, gözyaşı dökme, idrara çıkma) ve iştah kaybı, yorgunluk gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır (88, 89).



Şekil-1: Trigeminovasküler sistem (90).

1.3.4. Nörojenik Enflamasyon

CSD ile nöronal stres gelişmekte ve parankimal inflamatuar sinyaller oluşmaktadır. Oluşan bu sinyallerin meninklere yayılması ile orta meningeal

arter'de (MMA) dilatasyon gelişerek intrakraniyal kan akımı artmaktadır (91, 92).

Ayrıca perivasküler alana kalsitonin gen ilişkili polipeptit (CGRP), hipofiz adenilat-siklaz aktive edici polipeptit (PACAP), substans P, nitrik oksit (NO), glutamat, nörokinin A (NKA), araşidonik asit metabolitleri gibi vazoaktif ve nosiseptif nöropeptit salınımı gerçekleşmektedir. Nöropeptitler; makrofaj, mast hücreleri gibi inflamatuar hücreleri aktifleştirmektedir. Sonuçta meninkslerde inflamatuar bir reaksiyon başlamaktadır (93-95).

Nörojenik enflamasyon ile trigeminal duyu liflerinin bulunduğu meninkslerdeki nosiseptörler daha sık uyarılarak duyarlı hale gelmektedir. Laser speckle denilen görüntüleme yöntemi ile korteks ve dura materdeki kan akımı görüntülenerek, kortikal depresyonun yayılması ile meningeal sinir uçlarının aktifleştiği gösterilmiştir (96, 97).

Yapılan çalışmaların sonucunda migrende başta trigemivasküler yolak olmak üzere ağrıya duyarlı olan yapılar uyarılarak baş ağrısının ortaya çıktığı tespit edilmiştir (98, 99).

Nörojenik enflamasyon meningeal damarların etrafındaki parasempatik sinir liflerini de aktive ederek vazoaktif intestinal peptit (VIP) ve asetilkolin (Ach) salınımına neden olmaktadır (74, 82). Böylece parasempatik sistemle ilişkili gözde sulanma, kızarıklık veya burun tıkanıklığı gibi kraniyal otonomik semptomlar oluşmaktadır (100, 101). Yapılan çalışmalar ile parasempatik aktivitenin MMA'daki vazodilatasyonda rol aldığı ancak etkisi kısa süreli olduğundan baş ağrısına doğrudan bir etkisinin bulunmadığı ortaya çıkarılmıştır (102, 103).

Migrende ön plana çıkan iki molekülden CGRP, trigeminal aktivasyonun bir belirteci iken VIP ise parasempatik aktivasyonu gösteren nöropeptit olarak bilinmektedir (104, 105). Migreni tetikleyen nöropeptitlerin ortak etkisi vazodilatasyon olsa da, tüm vazodilatatörler migren atağına neden olmamaktadır (106, 107). Yapılan çalışmada tüm farmakolojik tetikleyici moleküllerin ayrı ayrı infüzyonu sonrası siklik adenozin monofosfat

(cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolaklarının aktive olduğu; ancak %80 migren hastasında atak oluştuğu gözlenmiştir (108, 109).

Migrende oluşan nörojenik enflamasyon görüntüleme çalışmaları ile de gösterilmiştir. Yapılan PET/MRG çalışmasında 13 auralı migren hastası incelenmiş ve glial aktivasyonu gösteren proteine bağlanan bir radyoligand kullanılmıştır. Bu molekülün beyinde yaygın tutulumu olmuştur. Bu durum migrende parankimal bir enflamasyon meydana geldiğini desteklemektedir (108). Diğer bir çalışmada 11 migren hastası PET ile incelenmiş ve meningeal enflamasyon ile migren baş ağrısı arasındaki ilişki gösterilmiştir (109).

2. Baş Ağrılarının Sınıflandırılması

Primer baş ağrılarının ayrımında zamanla farklı sınıflamalar bildirilmiştir. Ad-Hoc Committee 1962 yılında ilk baş ağrısı sınıflamasını yapmıştır. 1988 yılında ise tüm baş ağrılarını içeren sınıflama ve tanı ölçütleri Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) tarafından oluşturulmuştur. 2004 yılında bu sınıflamanın yetersiz olduğu öne sürülmüş ve IHS yeni bir kılavuz yayınlamıştır. 2018'de yayınlanan son kılavuz günümüzde kullandığımız revize edilmiş sınıflamaları içermektedir (110).

Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırması, 3.baskı (ICHD-3)'e göre primer baş ağrısı bozuklukları :

1) Migren
    a) Aurasız migren
    b) Auralı migren
    c) Kronik migren
    d) Migren komplikasyonları
    e) Olası migren
    f) Migrenle ilişkili olabilen epizodik sendromlar
2) Gerilim tipi baş ağrısı
    a) Seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı

b) Sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
c) Kronik gerilim tipi baş ağrısı
d) Olası gerilim tipi baş ağrısı

3) Trigeminal otonomik sefalaljiler
a) Küme baş ağrısı
b) Paroksizmal hemikranya
c) Kısa süreli tek taraflı nevraljiform baş ağrısı atakları
d) Hemikrania kontünia
e) Olası trigeminal otonomik baş ağrısı

4) Diğer primer baş ağrıları
a) Primer öksürük baş ağrısı
b) Primer egzersiz baş ağrısı
c) Cinsel aktivite ile ilişkili primer baş ağrısı
d) Primer gök gürültüsü baş ağrısı
e) Soğuğun tetiklediği primer baş ağrısı
f) Dışardan basınç ile ilişkili primer baş ağrısı
g) Primer saplama baş ağırısı
h) Nummular baş ağrıları
i) Hipnik baş ağrısı
j) Yeni günlük ısrarlı baş ağrısı

2.1. Migren Baş Ağrılarının Sınıflandırılması

ICHD-3'deki sınıflama sisteminde migren alt tipleri:

1) Aurasız migren
2) Auralı migren
a) Tipik auralı migren
I. Baş ağrısı ile birlikte tipik aura
II. Baş ağrısı olmadan tipik aura
b) Beyin sapı auralı migren
c) Hemiplejik migren
I. Ailesel hemiplejik migren
- Ailesel hemiplejik migren tip 1 (AHM1)

- Ailesel hemiplejik migren tip 2 (AHM2)
- Ailesel hemiplejik migren tip 3 (AHM3)
- Ailesel hemiplejik migren diğer lokus

II. Sporadik hemiplejik migren

d) Retinal migren

3) Kronik migren
4) Migren komplikasyonları
   a) Migren statusu
   b) Enfarktsız persistan aura
   c) Migrenöz enfarkt
   d) Migren aurasının tetiklediği nöbet
5) Olası migren
   a) Olası aurasız migren
   b) Olası auralı migren
6) Migren ile ilişkili olabilen epizodik sendromlar
   a) Tekrarlayan gastrointestinal rahatsızlık
      I. Siklik kusma sendromu
      II. Abdominal migren
   b) Benign paroksismal vertigo
   c) Benign paroksismal tortikollis

3. Migren Baş Ağrısı

3.1. Tanı

Migren, tipik olarak 4-72 saat süren, çoğunlukla tek taraflı, tekrarlayan, bireyin yaşam kalitesini düşüren orta veya şiddetli baş ağrısı atakları ile karakterizedir. Nörolojik belirtilerle birlikte otonomik ve gastrointestinal disfonksiyon başta olmak üzere sistemik semptomlar da görülmektedir (1).

Çalışmalarda migren hastalarının %30 unun doğru tanı almadıkları gözlenmiştir (111).

Migren tanısında objektif bir belirteç yoktur. Tanı, baş ağrısının niteliği ve ilişkili semptomların değerlendirilmesine dayanmaktadır. Fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar incelemeleri, görüntüleme bulguları sıklıkla normaldir. Bu bulguların değerlendirilmesi ön planda sekonder baş ağrılarını dışlamak için yapılmaktadır (112).

Anamnezde hastaların baş ağrısı ataklarını tam olarak tanımlaması ve atakları tetikleyen risk faktörlerinin sorgulanması değerli olmaktadır. Bazı hastalarda ağrı öncesinde aura semptomları görüldüğünden anamnez alırken bunları da dikkate almak gerekmektedir. Fotofobi, fonofobi, bulantı, kusma ve kutanöz allodini sorgulanması gereken diğer semptomlardır.

3.2. Klinik

Migren atağı klinik olarak dört faza ayrılmaktadır. Bunlar baş ağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan prodrom fazı, baş ağrısının hemen öncesinde ortaya çıkan aura fazı, baş ağrısı fazı ve baş ağrısı sonrası olan postdrom fazıdır. Bu aşamalarda farklı patofizyolojik mekanizmaların rol oynadığı gösterilmiştir (113).

3.2.1. Prodrom Aşaması

Migren hastalarının %10-20'sinde, baş ağrısı başlamadan 48 saat öncesine kadar bazı uyarıcı semptomlar görülmektedir (114). Bu dönemde santral sinir sisteminde bazı bölgelerin aktifleştiği gösterilmiştir (53).

En sık görülen uyarıcı semptomlar yorgunluk hissi (%72), konsantrasyon güçlüğü (%51) ve ense sertliğidir (%50). Bunların dışında mide bulantısı, ishal, yemek yeme isteği, sık idrara çıkma, esneme, solukluk, davranışsal bozukluklar (sinirlilik, anksiyete gibi), parasempatik semptomlar (gözyaşı, gözlerde kızarıklık gibi) prodrom döneminde görülen semptomlardır (115, 116).

Prodrom döneminde oluşan semptomları belirlemek baş ağrısını hafifletecek davranışsal terapi gibi farklı tedavi yaklaşımlarını etkili kılmaktadır.

3.2.2. Aura Aşaması

Aura, sıklıkla baş ağrısı öncesinde oluşan geri dönüşümlü fokal nörolojik bozukluktur. Migrenli hastaların yaklaşık %30'unda görülmektedir (117). 5 ila 60 dakika sürmekte ve sıklıkla aura sonrasında baş ağrısı gelişmektedir. Bir görüntüleme yöntemi olan 'laser speckle' ile aura sonrası baş ağrısı geliştiği gösterilmiştir (118). Bazı çalışmalar ise aura ile baş ağrısının birlikte olduğunu, bu nedenle auranın ağrıyı başlatmadaki rolünün tartışmalı olduğunu öne sürmektedir (49).

Auraların %98'ini tek başına veya diğer auralarla birlikte olan görsel semptomlar oluşturmaktadır. Her iki göz aynı anda etkilenmektedir. Klasik parıldayan migren skotomu aura yaşayan hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir. Işık çakmaları (fosfenler), geometrik şekiller, uçuşan cisimler, noktalanmalar, metamorfopsi, takiopsi, mikropsi, zumlanmış şekilde görüntüler, hareket eden veya genişleyen zikzak desenleri ve kompleks görsel algı bozuklukları da görsel aura belirtileri arasındadır. Genellikle negatif semptomları (skotom) takip eden bir pozitif fenomen (sintilasyon) vardır (119, 120).

İkinci sıklıkta somatosensöriyel kökenli auralar (%31) görülmektedir. Genellikle ellerden başlayıp yüz, dudaklar ve dile yayılmaktadır. Alt ekstremitelere yayılma nadir görülmektedir. Duysal auralar daha çok görsel bir aura sonrasında oluşmakta ve duysal auralara %6 oranında motor belirtiler eşlik etmektedir. Bu motor belirtiler genellikle tek taraflı olmaktadır. Aura fazında motor güçsüzlük görülmesi nadir bir migren alt tipi olan hemiplejik migren kliniğini oluşturmaktadır. Konuşma bozuklukları (dizartri, afazi gibi) şeklindeki auralar %18 olarak tespit edilmiştir. Beyin sapı bulguları (baş dönmesi, diplopi, ataksi, dizartri) da auranın diğer semptomlarını oluşturmaktadır (121, 122). Baş dönmesi ise migren atakları sırasında

olabileceği gibi vestibüler migrenin bir parçası veya beyin sapı auralı migren semptomlarından biri şeklinde oluşabilmektedir (123).

3.2.3. Baş Ağrısı Aşaması

Migren baş ağrısı genellikle tek taraflı (%60), zonklayıcı (%50) ve fiziksel aktivite (%90) ile artan özelliktedir. Başın herhangi bir kısmında ağrı olabilir. Sıklıkla posterior servikal ve trapezius bölgeleri tutulmaktadır. Çoğu hasta boyun ağrısı (%75) ve sinüslerde ağrı ve baskı hissinden (%40) yakınmaktadır (36).

Baş ağrısı en sık sabaha karşı ve öğlen saatlerinde başlamakta 2-12 saat içinde maksimuma ulaşarak yavaşça azalıp geçmektedir (124). Baş ağrısının süresi yetişkinlerde 4-72 saat, çocuklarda 2-48 saat arasında değişmektedir (125). Ağrı sıklıkla tek taraflı olmaktadır. Ancak bazı migren ağrıları başın her iki tarafında, yüzde ve tüm vücutta hissedilebilmektedir. Baş ağrısı atak sırasında veya ataklar arasında taraf değiştirebilmektedir.

Hastalar tarafından ağrı ile birlikte fotofobi (%94), fonofobi (%91) ve baş dönmesi (%72), bulantı (>%50), kusma (%30), ishal (%16) tarif edilebilmektedir. Hastaların %70'inden fazlasında cilde ağrısız uyaran verildiğinde ağrı algısının oluşması olarak belirtilen kutanöz allodini vardır. Kutanöz allodinin olması triptanlara yetersiz yanıtın oluşmasında ve kronik migrene dönüşümde bir risk faktörü olabilmektedir. Trigeminal otonomik sefaljiler için karakteristik olan gözyaşı, göz kızarıklığı, burun tıkanıklığı gibi kraniyal otonom semptomlar %50 oranında görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde ozmofobi veya hiperozmi gelişmektedir. Baş ağrısı ile birlikte görülecek diğer sistemik belirtiler ise bulanık görme, iştahsızlık, poliüri, terleme gibi semptomlardır (36).

3.2.4. Postdromal Aşama

Postdromal aşama, baş ağrısının düzelip kişinin normal yaşantısına dönebildiği zaman aralığıdır. Bir çalışmada migrenlilerin %68'inde gözlenirken; başka bir çalışmada %81 olarak saptanmıştır. Genellikle 24

saatten kısa sürmektedir. Bu aşamada asteni, yorgunluk, uyku hali, konsantrasyon güçlüğü, sinirlilik ve mide bulantısı sık görülen semptomlardır. Ayrıca bazı hastalar baş hareketleri ile oluşan baş ağrısından yakınmaktadırlar. Depresif ruh hali, anksiyete, sinirlilik, huzursuzluk hastalarda görülebilecek duygu durum değişiklikleridir. Diğer psişik semptomlar arasında baş kısmında boşluk hissi, bayılacakmış hissi sayılmaktadır. Atak sonrasında hastaların bazıları öforik olabilirken, bazıları depresif olabilmektedir. Bellek bozukluğu ise nadir görülmektedir (126, 127).

3.3. Migren Çeşitleri

3.3.1. Aurasız Migren

Genel popülasyonda %6-10 sıklıkta görülen aurasız migren, migrenlilerin yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır (128, 129). Erkek/kadın oranı 1:2,2 olmakla birlikte, yaşam boyu yaygınlığı %14,7'dir (130).

Aurasız migren, beyin sapı semptomu gibi herhangi bir serebral bulgu olmaksızın ortaya çıkan migren türüdür. Kadınlarda menstrüasyon aurasız migren için önemli bir risk faktörüdür. Migrenli kadınların yaklaşık %10'u sadece menstrüasyonla ilintili aurasız migren atakları yaşadıklarını belirtmektedirler (131-133).

Tanı ölçütleri;

a) B-D kriterlerini karşılayan en az 5 atak

b) 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş ya da tedavisi başarısız)

c) Baş ağrısında aşağıdaki dört özellikten en az ikisinin bulunması:

i) Tek taraflı yerleşim

ii) Zonklayıcı

iii) Orta veya şiddetli ağrı yoğunluğu

iv) Rutin fiziksel aktivite (örneğin yürüme ya da merdiven tırmanma) ile artma ya da bu aktivitelerden kaçınma

d) Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birinin bulunması;

i) Bulantı ve/veya kusma

ii) Fotofobi ve fonofobi

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

3.3.2. Auralı Migren

Migrenlilerin %25-30'unu oluştururken toplumda %3-6 sıklıkta görülmektedir. Erkek-kadın oranı 1:1,5'tur (130, 134). Türkiye'de yapılan çalışmada migrenli hastalarda %21,5 oranında auralı migren saptanmıştır (27). Auralı migreni olan hastalar aynı zamanda aurasız migren atakları da geçirebilmektedir. Bir çalışmada auralı migrene sahip hastaların %81'i bazı ataklarının aurasız olduğunu bildirmiştir (135).

Tanı Ölçütleri;

a) B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak

b) Tamamen reversible olan aşağıdaki aura belirtilerden bir veya daha fazlası:

i) Vizüel

ii) Duyusal

iii) Konuşma ve/veya dil

iv) Motor

v) Beyinsapı

vi) Retinal

c) Aşağıdaki dört özelliğin en az ikisi:

i) En az bir aura belirtisi kademeli olarak 5 dakikadan daha fazla bir zaman içinde yayılır ve/veya iki ya da daha fazla semptom birbirini izleyerek ortaya çıkar.

ii) Her bir aura semptomu 5-60 dakika sürer.

iii) En az bir aura semptomu tek taraflıdır.

iv) Baş ağrısı auraya eşlik eder ya da 60 dakika içinde başlar.

d) Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması ve geçici iskemik atağın dışlanması.

3.3.3. Kronik Migren

Migren hastalarının %10'undan fazlasını oluşturan KM, kronik günlük baş ağrıları arasında sık görülmektedir. Geçmişte transforme migren olarak bilinen KM prevalansı yapılan çalışmalar ile dünyada %1-2 arasında bulunmuşken; KM insidansı ile ilgili veri sunulmamıştır (136, 137). KM prevalansı erkeklerde %0,6-0,7; kadınlarda %1,7-4,0 olarak bildirilmiştir (138). Baykan ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı bir çalışmada KM insidansı %0,066 olarak bulunmuştur (38).

EM'li hastalar yılda yaklaşık %3 oranında KM'ye dönüşmektedir (139). Bigal ve ark.'nın 8219 EM'li hastanın takip edildiği çalışmada 1 yıl içerisinde KM'ye dönüşüm %2,5 olarak tespit edilmiştir (140). KM'ye dönüşüm yavaş bir şekilde migren frekansındaki artma sonucu olmakta ve ayda 4 gün veya daha fazla migren atağı yaşanması KM'ye dönüşüm riskini arttırmaktadır.

3.3.3.1. Kronik Migren Patofizyolojisi

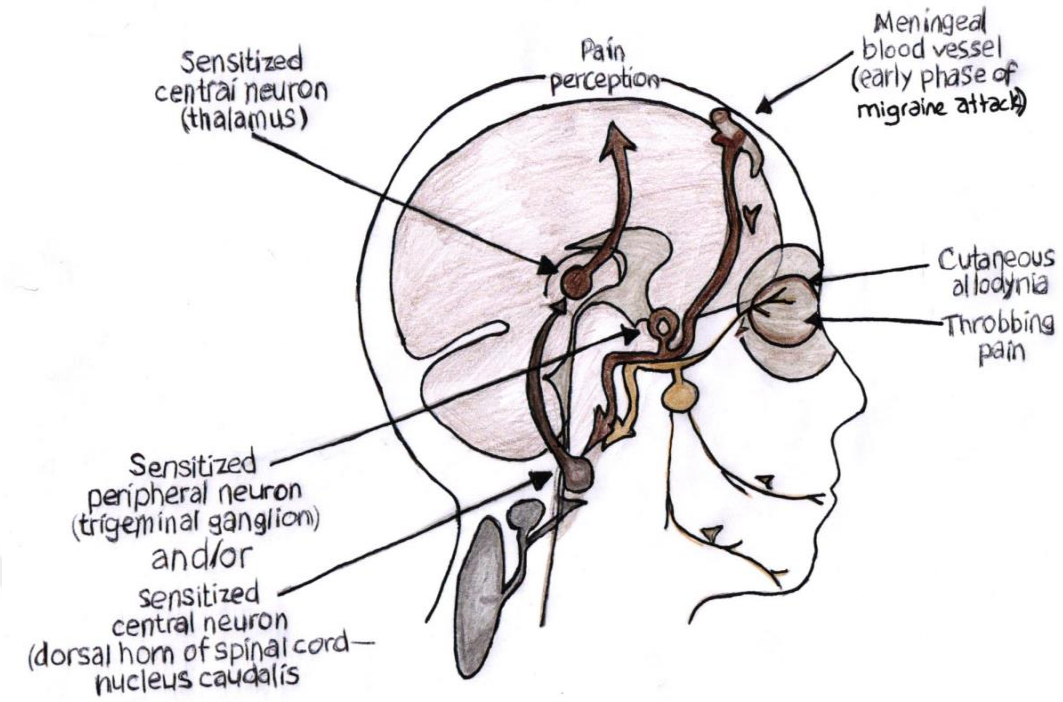
Migrenin kronikleşmesinde iki mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar santral nosiseptif yapıların sensitizasyonu ve antinosiseptif yollardaki yetersizliktir (141).

Burstein ve meslektaşlarının hayvan çalışmalarından elde edilen gözlemleri, migren klinik görünümünün progrese olması ve migren atak sayısının artması durumunda, migren patofizyolojisinin primer afferent trigeminal ganglion nöronlarının periferik sensitizasyonundan TNC'deki ikinci derece nöronların merkezi sensitizasyonuna ve nihayetinde talamustaki üçüncü dereceden nöronların santral sensitizasyonuna doğru ilerlediğini öne sürmüştür (142). KM'de, ağrıyla birlikte santral sensitizasyonun geliştiği, hatta ağrı olmayan dönemlerde bile bu duyarlılığın devam ettiği düşünülmektedir (143, 144). Aurora ve Brin, KM'li bireylerin beyin yapılarında kalıcı değişimlerin olduğunu, EM'de ise geçici değişimlerin olduğunu tespit etmişlerdir (145). KM'li bireylerdeki serebral elektrofizyolojik değişikliklerin ve serum CGRP konsantrasyonundaki artışın interiktal dönemde dahi devam etmesi bu görüşü desteklemektedir (146, 147).

KM'de ağrı düzenleyici bölgeler olan beyin sapı çekirdekleri, trigeminovasküler sistem ve otonomik sistem disfonksiyonu vardır (9). Atak sıklığında artma sonucunda TNC'ye gelen devamlı nosiseptif impulslar (uyarılar) ağrının sumasyonu (wind-up) ile sonuçlanır. Wind-up fenomeni belli bir frekansın üzerindeki her uyarandan sonra gelen uyarana karşı arka boynuz nosiseptif nöron cevaplılığının hem süresinin hem de şiddetinin artmasıdır. Bu süreçte aktivasyon eşiğinde azalmaya paralel olarak baş ağrısı eşiği düşmekte ve ağrı kronik hale gelmektedir (141, 148).

KM'de EM'ye göre duyusal uyarıların kortekste yorumlanmasındaki bozukluk daha fazladır (Şekil-2). Örnek verirsek KM'de dural bölgedeki duysal afferentlerin aktivasyonu ile ağrıya karşı aşırı hassasiyet ve zararsız uyarılara bir tepki olan allodini daha sık görülmektedir (87).

KM ile ilgili yapılan elektrofizyolojik ve nörogörüntüleme çalışmalarında beyin sapında metabolik ve fonksiyonel değişiklikler geliştiği görülmüştür. Sık tekrarlayan ataklar ile serbest radikal oluşumu artmakta ve PAG'da demir birikimi olmaktadır. Bu durum yapılan görüntüleme çalışmalarında KM hastalarındaki PAG hacminin epizodik migrene göre daha büyük olması ile desteklenmektedir (149)



Şekil-2: Trigeminal nucleus caudalis'teki merkezi trigeminovasküler nöronların duyarlılığı ve kutanöz allodini oluşumu (150).

3.3.3.2. Kronik Migrende Klinik Tanı

Kronik migren, en az 3 ay boyunca ayda en az 15 defa ve 4 saat veya daha fazla süren bir baş ağrısı türüdür. KM, sık görülmesi ve engelliğe neden olmasına rağmen tanı koymakta başarısızlık oranı yüksektir. KM tanısı hastalardan alınan öyküye göre koyulmaktadır. KM'de biyobelirteçler, görüntüleme gibi objektif tanı testleri olmadığından ve hastaların geçmişteki baş ağrılarını hatırlamakta zorlanmasından dolayı tanıda zorluklar yaşanmaktadır. Aynı zamanda KM kliniğinde migrenöz özelliklere pek rastlanmadığından yanlış tanı ihtimali yüksek olmaktadır (151).

Migren kronifikasyonu ile migrenöz özellikler göstermeyen baş ağrılarının sıklığı artmakta; ancak şiddeti azalmaktadır. Ağrı genellikle iki taraflı olmakta ve başın arka kısmından başlayarak frontotemporal bölgeye

ulaşmaktadır. Bulantı-kusma gibi eşlikçi semptomlar daha az görülmekte ve farklı klinik özellikler ortaya çıkmaktadır (152).

Türkiye'de yapılan çalışmada 835 kronik migren hastası değerlendirilmiş. Sıklık sırasına göre fonofobi, bulantı, fotofobi ve kusma en sık semptomlar olarak bildirilmiştir. Baş dönmesi ise nadir saptanmıştır. Bununla beraber baş ağrısı ile birlikte eşlikçi semptomları olan hastalarda atakların daha az sıklıkta olduğu gözlenmiştir (153).

Kutanöz allodini KM hastalarında sıktır ve bu semptom KM için önemli risk faktörleri arasındadır (154). Diğer bir merkezi duyarlılaşma semptomu olan ozmofobi de KM'si olan hastalarda EM'ye göre daha fazla görülmektedir (155).

Tanı Ölçütleri;

a) 3 aydan uzun süredir ayda 15 gün veya daha fazla B ve C kriterlerini karşılayan başağrısı (gerilim tipi benzeri ve / veya migren benzeri)

b) Aurasız migren 1.2. kriterlerinden B-D ve/veya auralı migren 1.3. kriterlerinden B ve C'yi sağlayan en az beş atak geçirmiş olmak

c) 3 aydan uzun süre boyunca her ay 8 veya daha fazla gün olmak üzere aşağıdakilerden birini sağlamak:

1. Aurasız migren

1.2. C ve D kriterleri

2. Auralı migren

1.3.B ve C kriterleri

3. Hasta tarafından başlangıcında migren olduğuna inanılmış ve triptan ya da ergot türevi ile rahatlama sağlanmış olması

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

3.4. Migrenin Kronikleşmesindeki Faktörler

Monozigotik ikiz çalışmalarında migren atağının oluşumunda %60 genetik faktörlerin, %40 çevresel endojen (ör. yaş, cinsiyet, hormonal dalgalanmalar ve eşlik eden hastalıklar) ve eksojen faktörlerin (ör. kafa travması, yorgunluk ve uyku düzenindeki değişiklikler) rol aldığı saptanmıştır (156). Bu risk faktörlerinin ortak noktası migren duyarlılığını arttırmasıdır. Migrenin kronikleşmesi, risk faktörlerinin kombinasyonu sonucu kademeli bir şekilde gerçekleşmektedir (146).

Kronifikasyonda patofizyoloji karmaşıktır. KM'ye geçiş ağrı sinyallerini işlemedeki farklılıktan kaynaklanmaktadır (157). Migrende kronifikasyonun trigeminovasküler sistemde oluşan yapısal değişiklikler sonucu meydana geldiği ileri sürülmektedir. PAG'da demir birikiminin görülmesi bu tespiti desteklemektedir (158).

Migrenin kronikleşmesinde yüksek sıklıkta olan migren atakları, semptomatik ilaçların aşırı kullanımı, hipertansiyon ve depresyon en önemli risk faktörleridir (152). Bigal ve Lipton da kutanöz allodini, anksiyete ve depresyonu migren kronifikasyonunda en önemli risk faktörleri olarak belirtmişlerdir (6).

Kronifikasyonda yaş, kadın cinsiyet, düşük eğitim durumu ve genetik en önemli değiştirilemez risk faktörleri iken yetersiz profilaksi, aşırı ilaç kullanımı, obezite, kutanöz allodini, psikolojik bozukluklar, erken menopoz, arteriyel hipertansiyon, hipotiroidizm ve uyku bozuklukları değiştirilebilir risk faktörleri arasındadır. Bu risk faktörleri ile migren eşiği düşerek KM yatkınlığı artmaktadır (152, 159).

3.4.1. Aşırı İlaç Kullanımı

Aşırı ilaç kullanımı sonrası KM gelişimi yaygın görülmekle birlikte sıklığı Avrupa'da %1-2 iken, bazı ülkelerde %7'ye kadar çıkmaktadır. Kadınlarda (%2,6) erkeklere (%0,19) göre daha sıktır. Aşırı ilaç kullanımı sonucu gelişen KM en sık 40-45 yaşlarında görülmektedir (160).

Migren atak tedavisinde kullanılan ilaçların aşırı kullanımı ile gerçekleşen kısır döngü kronik ağrıların nedeni haline gelmektedir (161). Semptomatik ilaçların sık kullanımında ağrı sıklığı paradoksal olarak artmaktadır. Sonuçta trigeminal sistemde oluşan merkezi sensitizasyon ile kronikleşme basamakları bir bir aşılmaktadır. Bu durum ilacın kesilmesinden sonra normale dönebilmektedir. İlaç aşırı kullanımı sonrası oluşan KM hastalarının %50'sinde detoksifikasyon veya aşırı kullanılan ilacın kesilmesi ile EM'ye dönüşüm meydana gelmektedir (160, 162, 163).

3.4.2. Depresyon

Migreni olan bireylerin %25 kadarı duygudurum ve/veya anksiyete bozuklukları kriterlerini karşılamaktadır (164).

Migren kronifikasyonunda psikolojik bozukluklar en sık görülen faktörlerden biri olarak ön plana çıkmaktadır (165). Türkiye'deki çalışmada emosyonel stres (%79), migren baş ağrısını tetikleyenler arasında ilk sırada yer almıştır (166). Lipton ve ark.'nın çalışmasında migren atağının stres düzeyiyle ilişkisiz olduğu fakat stresin azaldığı dönemlerden hemen sonrasında başlama ihtimalinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (167). AMPP çalışmasında, depresyonun KM riskini arttırdığı ve ağır depresif hastalarda KM riskinin daha fazla olduğu gözlenmiştir. KM hastalarının depresyon kriterlerini karşılama olasılığının ise EM hastalarının yaklaşık iki katı daha fazla olduğu bildirilmiştir (168).

3.4.3. Uyku Bozukluğu

Migren hastalarına uykusuzluğun eşlik etmesi ağrı sıklığında artma ve ağrının kronikleşmesine neden olan önemli bir faktör olarak dikkati çekmektedir.

Kılıç ve arkadaşları sık migren tetikleyicilerinden olan yetersiz uykunun astrositlerde glikojen yıkımını azaltıp hücre dışında potasyum birikimine yol açarak pannexin-1 mega kanallarının aktive olması ile CSD eşiğini düşürdüğü ve migren duyarlılığını arttırdığını belirtmişlerdir (169).

2021'de yayınlanan Türkiye migren raporunda, hastaların yaklaşık %90'ı uyku düzeni ve stresin migren atakları üzerinde etkisi olduğunu ifade etmiştir.

Odegard ve ark.'nın uykusuzluk ile kronik ağrı ilişkisini araştıran HUNT-2 ve HUNT-3 çalışmasında migrenli hastalar çalışmada yer almıştır. Sonuçta uykusuzluğu olan hastaların %40'ında baş ağrısı sıklığında artma görülerek kronik ağrı için güçlü risk faktörleri arasında tanımlanmıştır. Bu sonuç migren hastalarında da benzer bulunmuştur (170). Peris ve ark. migreni olan hastaların %25,2'sinde uyku düzensizliğini KM için risk faktörü olarak öne sürmüşlerdir (171). Smitherman ve arkadaşları KM'li hastalarda uykusuzluk için yapılan bilişsel davranışçı terapinin etkisini araştırmış ve altı haftalık takip sonucunda terapi yapılan grubun baş ağrılı gün sayısında %48,9 azalma gözlemlemişlerdir (172).

3.4.4. Obezite

Obezite, migren baş ağrısı sıklığını arttıran bir durumdur. Yapılan araştırmada hiperleptineminin kortikal yayılan depresyona yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir (173).

Bond ve ark.'nın çalışmasında morbid obez olan 24 migren hastasının bariatrik cerrahiden sonra baş ağrılı gün sayısı takip edilerek yaptıkları çalışmada; ortalama baş ağrısı gün sayısının cerrahi sonrası belirgin şekilde azaldığı izlenmiştir (174). Başka bir çalışmada KM'li hastaların %25'inin obezite kriterlerini karşıladığı ve KM hastalarının vücut kitle indeksinin EM'ye göre daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir (175).

3.4.5. Nonsefalik Ağrı

EM ve komorbid ağrısı olan hastalar kronikleşmeye daha yatkın olmaktadır. Türkiye'de yapılan çalışmada kronik nonsefalik ağrısı (sırt ağrısı, boyun ağrısı, fibromiyalji gibi) olan migren hastalarında baş ağrısının şiddetinin ve anksiyete düzeylerinin arttığı; ayrıca uyku kalitesinin bozulduğu saptanmıştır (176). Scher ve ark.'nın çalışmasında EM'li hastalarda her bir nonsefalik ağrı için KM gelişme riskinin %30 arttığı izlenmiştir (157).

3.4.6. İntrakraniyal Hipertansiyon

Kafa içi basıncın artması ile trigeminovasküler sistemde sürekli aktive olarak ağrı yollarında duyarlılaşma gelişmekte ve migren progresyonu artmaktadır. De Simone ve Ranieri, idiopatik intrakraniyal hipertansiyonun migrenin progresyonuda ve kronikleşmesinde önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (177, 178).

4. İyon Kanalları

İyon kanalları, belirli iyonların hücre zarının lipid yapılı tabakasından geçişine izin veren ve özel gözenek oluşturan proteinlerdir. İyon kanalları iyonların zar boyunca akışını sağlayarak aksiyon potansiyeli üretilmesinde ve yayılmasında; ayrıca sinir sistemi gibi uyarılabilir dokuların düzgün bir şekilde çalışmasında anahtar role sahiptir. Sinyal iletimi, apoptoz, nosisepsiyon bu kanalların başlıca görevleri arasındadır. Bu nedenle disfonksiyonları durumunda, nöronal uyarılabilirlik ve sinaptik iletim bozulmakta; böylece çeşitli nörolojik hastalıklar oluşmaktadır (12, 179, 180).

İyon kanalları içlerinden geçen iyon tiplerine ve yapısal özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Genellikle sodyum, potasyum veya kalsiyum gibi belirli bir iyonik tür için seçicidir. Aktivasyon yöntemlerine göre ise voltaj kapılı ve ligand kapılı olmak üzere iki çeşittir. Hem ligand kapılı hem de voltaj kapılı iyon kanalları, nosiseptörlerden gelen uyarıların saptanması ve iletilmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Farklı iyon kanallarının açılması ise membranda oluşan uyarılabilirliğin değişmesine neden olmaktadır. Örneğin sodyum kanallarının açılması nöronların depolarizasyonu ile nosisepsiyonu arttırırken, potasyum kanalının açılması hiperpolarizasyon ile nosisepsiyonun inhibisyonuna yol açmaktadır (12, 180).

4.1. Kanalopatiler

Kanalopatiler genetik ve otoimmun süreçlerden dolayı hücre zarlarında ve hücresel organellerde bulunan iyon kanallarının işlev bozukluğundan kaynaklanan heterojen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Kanalopatiler genellikle genetik kökenlidir. Genetik kanalopatiler iyon kanal proteinlerini kodlayan genlerde oluşan mutasyonlar ile oluşmaktadır. Otoimmun kanalopatiler sonucunda daha çok periferik sinir sistemi hastalıkları oluşurken, genetik kanalopatiler ile genellikle migren ve epilepsi gibi merkezi sinir sistemi hastalıkları gelişmektedir. Ayrıca santral sinir sistemini etkileyen genetik kanalopatiler sıklıkla voltaj kapılı iyon kanallarındaki işlev bozukluğu nedeni ile oluşmaktadır (179, 180).

Ağrı ilişkili kanalopatiler nosiseptif nöronlarda ifade edilen iyon kanallarındaki mutasyonlar nedeni ile oluşmakta ve mutasyonun etkisi geliştiği nöronal yolağa göre farklılık göstermektedir. Bazı mutasyonlar sonucu fonksiyon kaybı gelişip ağrıya karşı duyarsızlık oluşurken; bazı mutasyonlar da anormal fonksiyon kazanımı ile ağrı algılanmasını arttırmaktadır. Örneğin; inhibitör internöronlarda fonksiyon etkisi kazancına neden olan bir mutasyon, uyarılabilirliği azaltabilmektedir (12, 181).

4.2. Migren ve İyon Kanalı Genleri

İyon kanallarının fonksiyonunda rolü olan genler migren duyarlılığında önemlidir. Migren, santral sinir sistemi kanalopatileri ile ilgili yapılan çalışmaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Migrendeki genetik yatkınlık, nöronal uyarılabilirliği belirleyen iyon kanalı genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Genetik çalışmalarda migren alt tiplerinin iyon kanallarındaki değişikliklerle ilişkili olduğu bildirilmektedir (182).

Migrenle ilgili yapılan geniş çaplı genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ile migren patofizyolojisinde yer alan 38 genomik lokus ve 44 SNP tanımlanmıştır. Bu genomik lokusların bazılarının iyon kanalı genleri (*KCNK523* ve *TRPM824*); bazılarının da iyon homoestazında görevli genler oldukları gösterilmiştir. Bu genlerde meydana gelen SNP'lerin de

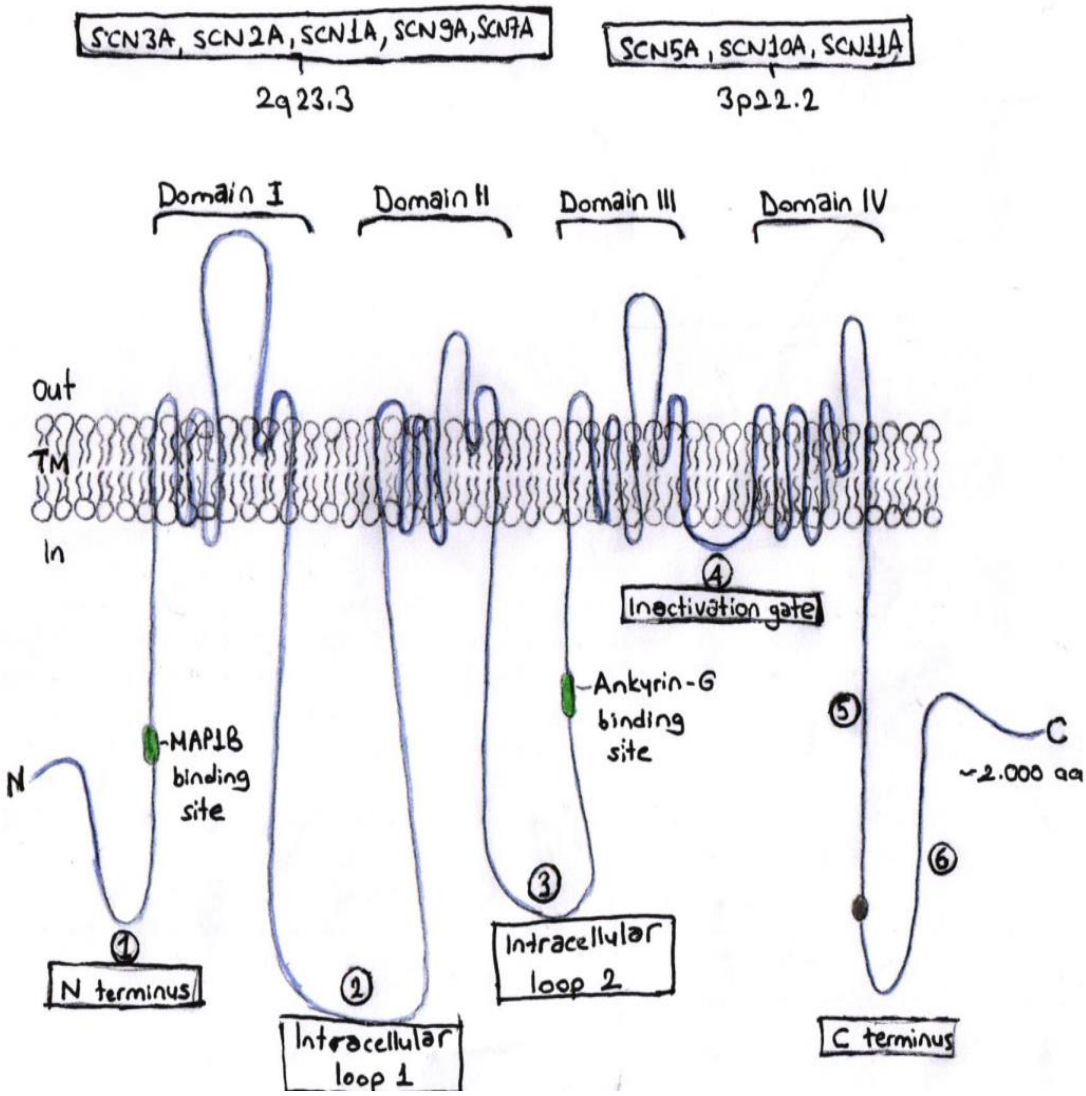
nöronal hipereksitabilite ve spontan depolarizasyona yatkınlığa neden olarak migren duyarlılığını arttırdıkları gözlenmiştir (59).

Voltaj kapılı sodyum kanallarındaki aktivitede oluşan patoloji nöronal uyarılmadaki bozulmadan kaynaklanan epilepsi ve kronik ağrı gibi hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca yapılan genetik çalışmalarda migren, multiple skleroz ve kas hastalıkları incelenerek sodyum kanallarının rolü gösterilmiştir (183, 184). Örneğin voltaj kapılı $Na_v1.1$ kanalını kodlayan gen olan *SCN1A*'da oluşan bazı yanlış anlamlı mutasyonlar sonucunda aksiyon potansiyeli sık ateşlenmekte ve gama aminobütirik asit (GABA) aracılığıyla nöronlar aşırı uyarılabilir hale gelmektedir. Böylece hücre dışı potasyum artışı olmakta ve CSD tetiklenerek familyal hemiplejik migrene yol açmaktadır (185). Başka bir iyon kanalı olan; ağrı yollarında görevli TRESK proteinini kodlayan potasyum iyon kanalı geni olan *KCNK18*'deki F139Wfsx24 mutasyonu sonucunda trigeminal ganglion nöronları aşırı uyarılmakta ve migren duyarlılığı artmaktadır (186). Yine 19p13 kromozomundaki kalsiyum kanalını kodlayan *CACNA1A* gen mutasyonlarında nöronlardaki kalsiyum konsantrasyonları değişerek nörotransmitter salınımı bozulmakta ve sonuçta migren duyarlılığı artmaktadır (187). Kalsiyumla aktive olan başka bir potasyum iyon kanalı geni *KCNN3*, merkezi sinir sisteminde nöronal uyarılabilirlikte ve iyon transportunda rol almaktadır. Yapılan iki bağımsız çalışmada *KCNN3* genindeki bazı varyantların migren duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (188).

5. Sodyum Kanalları

Sodyum kanalları hücresel sinyal iletiminde görevli olan birçok proteinle reaksiyona giren membranda bütünleşmiş büyük yapılı proteinlerdir (189, 190). Bu proteinin yapısı her biri yüksek dizi korumalı altı transmembran segmenti, daha düşük dizi korumalı iki büyük sitoplazmik döngü, yüksek oranda korunmuş bir inaktivasyon kapısı ve sitoplazmik N-

terminal ve C-terminal alanları içeren dört homolog alandan oluşmaktadır (Şekil-3).



Şekil-3: Voltaj kapılı sodyum kanalının yapısı ve bu kanalları kodlayan genlerin kromozomal konumları (191).

Sodyum kanalları iki alt birimden oluşmaktadır. Birincisi iyon seçiciliğini sağlayan alfa alt birimi, ikincisi kanal geçişindeki hareketi ve voltaj bağımlılığını düzenleyen yardımcı beta alt birimleridir (192). Sodyum kanalının en önemli işlevsel bölgesi alfa alt birimidir. Bu bölge voltaj duyarlılığını düzenlemekte ve sodyum seçiciliğini sağlamaktadır. Farmakolojik ajanların bağlanma yerlerinin çoğu bu birimdedir (193). Alfa alt birim gen ailesi ve bulunduğu kromozomlar Şekil-3'te gösterilmiştir. Alfa alt

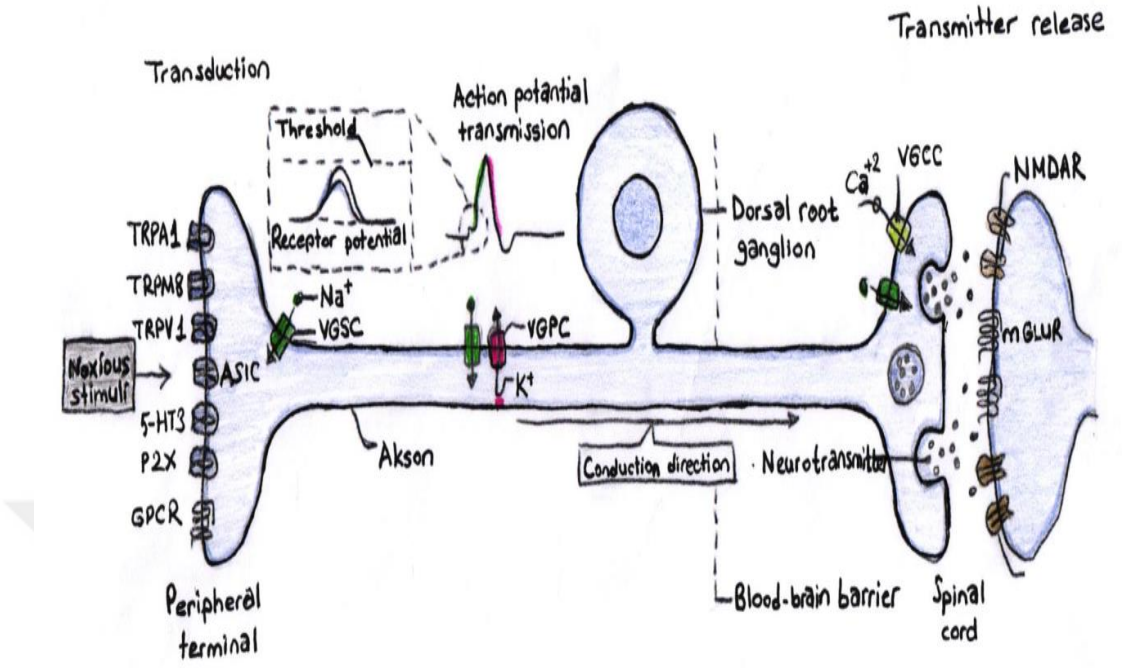
biriminin bitişiğinde *SCN1B-SCN4B* genleri ile kodlanan beta alt birimleri ise kanalın geçiş özelliklerini düzenlemekte ve kanal proteininin stabilizasyonunu sağlamaktadır (194).

Sodyum kanalları duyusal nöronlarda olmaları, voltaj bağımlı olmaları, geçirgenlik durumları ve voltaj kapılı sodyum kanalı blokörü olan tetrodotoksine duyarlılıkları ile birbirlerinden ayrılmaktadır. Şimdiye kadar ana yapıyı oluşturan alfa alt biriminin santral ve periferik sinir sistemine dağılan dokuz izoformu ($Na_v1.1$-$Na_v1.9$) bildirilmiştir. Duyu nöronlarında ise beş farklı sodyum kanalı alfa alt birimi vardır. Tetrodotoksin'e (TTX) duyarlı olan sodyum kanalı alfa alt birimleri $Na_v1.1$, $Na_v1.6$ ve $Na_v1.7$ iken TTX dirençli olanlar ise $Na_v1.8$ ve $Na_v1.9$'dur (195).

5.1. Sodyum Kanalları ve Ağrı

Voltaj kapılı sodyum kanalları nosiseptif nöronlarda aksiyon potansiyelinin sık sık ateşlenmesini sağlamaktadır (196). Bunun sonucunda nosiseptörler duyarlı hale gelmektedir. Duyarlı hale gelen nosiseptörler ağrı oluşumuna neden olacak faktörleri tespit ettikten sonra ağrının algılanmasını sağlayan nöronal sinyaller oluşturmaktadır. Na_v kanalları, bu nosiseptif yolakta oluşan sinyallerin transdüksiyonunda ve patolojik ağrının santral sinir sistemine aktarılmasında görev alır (Şekil-4). Duysal akson boyunca bulunan sodyum kanallarındaki akımların engellenmesi durumunda tüm duysal sinyallerin iletimi de durmuş olur. Sonuçta duysal nöronların uyarılabilirliğinde, ağrının oluşumu ve iletiminde sodyum kanalları önemlidir (197, 199).

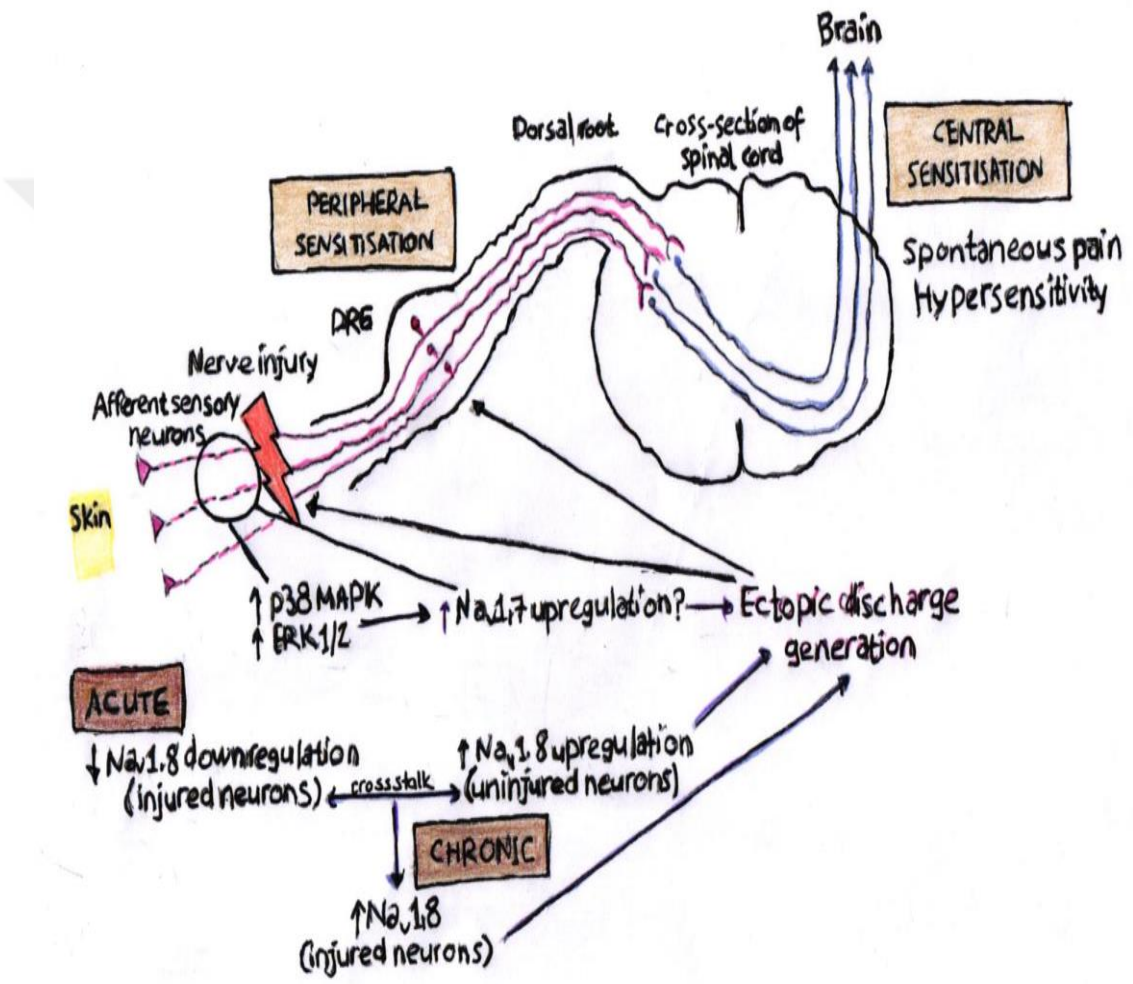
Nosiseptörlerde bulunan voltaj kapılı sodyum kanalları akut ağrı oluşumunda görev aldığı gibi kronik ağrının gelişmesinde de önemlidir. Farklı kronik ağrı türlerinin tedavisinde kullanılan ilaçların sodyum kanalları üzerinden etki göstermesi kronifikasyonda rolleri olduğunu desteklemektedir. Kronifikasyon gelişiminde mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Sodyum kanallarında gelişen farklı posttranslasyonel modifikasyonların etkili olduğu belirtilmiştir (190, 200)



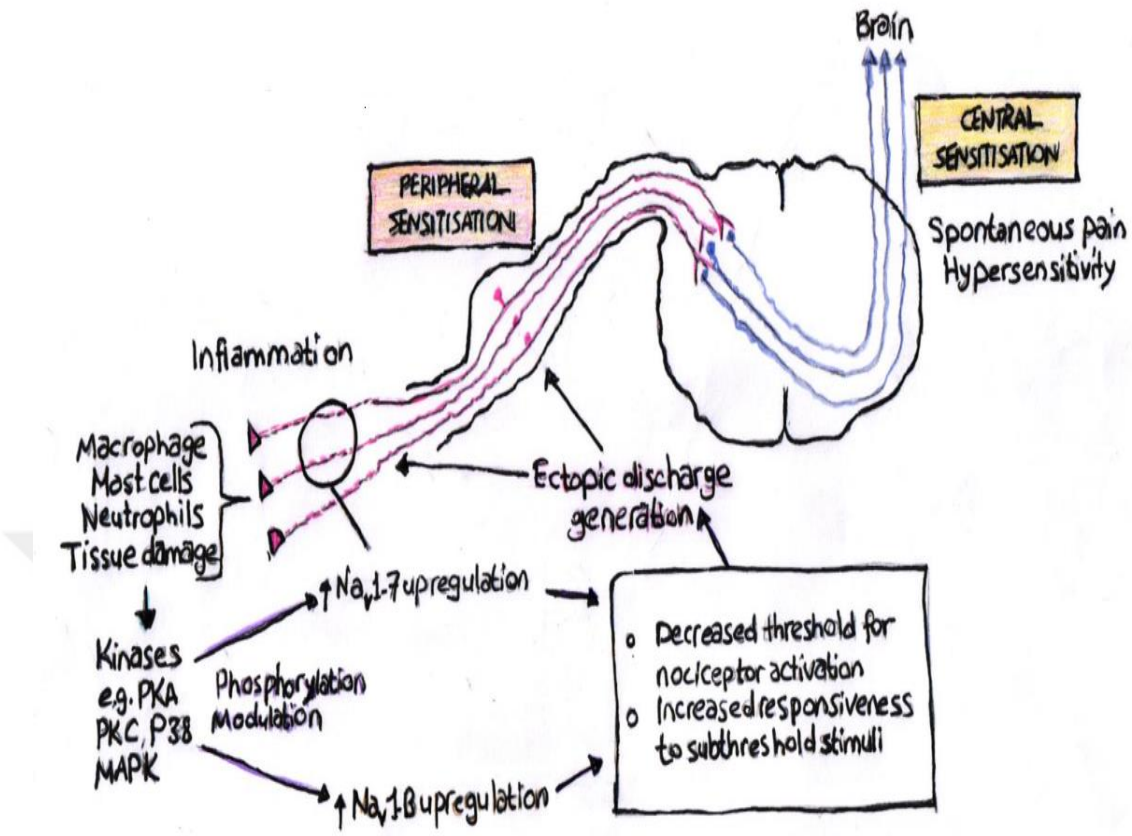
Şekil-4: Nosiseptif nöronlarda oluşan ağrının iletiminde sodyum kanallarının rolü (201).

Nosisepsiyonun başladığı duysal sinir uçlarında bulunan $Na_v1.7$ ve $Na_v1.8$ alt tiplerindeki ekspresyonun düzensizliği ve bu kanalların biyofiziksel özelliklerindeki değişiklikler patolojik ağrının gelişmesinde rol oynamaktadır. $Na_v1.7$'nin nöropatik ağrıdaki etkinliği tam olarak belirlenmemiş olsa da bu kanalın mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) tarafından modülasyonu, insanlarda edinilmiş periferik nöropatide ektopik deşarjların gelişimine katkıda bulunan mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmektedir. $Na_v1.8$'in nöropatik ağrının patofizyolojisindeki rolüne ilişkin literatür daha net sonuçlar vermiştir. Ayrıca hayvan çalışmaları, hem $Na_v1.7$ hem de $Na_v1.8$'in, enflamatuar ağrının patofizyolojisinde rol oynadığını doğrulamaktadır. Bu kanallarda oluşan mutasyonlar ve gen polimorfizmleri de ağrıya duyarlılığın değişmesine neden olmaktadır (202).

$Na_v1.7$ ve $Na_v1.8$; ağrının genetik bağlantısında önemli rol üstlenmektedirler. Bu genlerde meydana gelen polimorfizmler sonucu aksiyon potansiyeli sık aralıklarla tekrarlanmakta ve böylece aksiyon potansiyelinin eşiği düşerek nosiseptif nöronların duyarlılığı artmaktadır (Şekil-5). Sonuçta başta nöropatik ve enflamatuar ağrı olmak üzere birçok kronik ağrı türünün oluşmasına zemin hazırlamaktadır (203, 204).



Şekil-5: Nöropatik ağrı patofizyolojisinde Na_v 1.7 ve Na_v 1.8 kanallarının rolü (205).



Şekil-6: Enflamatuar ağrı patofizyolojisinde $Na_v1.7$ ve $Na_v1.8$ kanallarının rolü (205).

Farelerde yapılan ve pençe hareketleri ile yürümedeki aksaklığın değerlendirildiği çalışmalarda duyusal nöronlarda $Na_v1.7$ ve $Na_v1.8$'den yoksun olan hayvan modellerinde enflamatuar ağrı ve visseral ağrı algılanmasında zayıflıklar bulunmuştur (206). Her iki sodyum kanalından yoksun olanlarda tek bir sodyum kanalı eksik olana göre ağrı eşiği daha yüksek bulunmuştur (207). Sonuçta periferik nosisepsiyon patogenezinde en önemli sodyum kanalının $Na_v1.7$ olduğu ve $Na_v1.8$ ile bağlantılı bir şekilde etki yaptığı düşünülmektedir (208). Bu kanalların kronik ağrıdaki etkisini daha iyi anlayabilmek için *SCN9A* ve *SCN10A* gen polimorfizmlerinin araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

5.2. Sodyum Kanalları ve Migren

Sodyum kanalları migren patofizyolojisinde CSD oluşumu ve nörojenik enflamasyonda rol almaktadır.

5.2.1. Sodyum Kanalları ve Kortikal Yayılan Depresyon

Migren patofizyolojisinde CSD'nin oluşumu ve yayılması membran direncindeki azalma, beyin iyon homeostazında bozulmalar ve kortikal kan akımındaki değişiklikler nedeni ile olmaktadır (209). NMDA reseptörleri, glutamat, aspartat ve TTX duyarlı sodyum kanalları CSD gelişiminde önemlidir (210). Sodyum kanallarının CSD'deki rolleri de bu kanalların farmakolojik modülatörleri kullanılarak araştırılmıştır (211).

Yapılan bir çalışmada kortikal stimülasyon ile sodyum kanallarının rölatif serebral kan akımında (rCBF) değişiklere neden olup CSD'nin yayılmasında rol oynadığı bulunmuştur (209). Başka bir çalışmada voltaj bağımlı sodyum kanallarının membran potansiyelinde oluşan değişikliklerin diğer nöronlara geçişini sağlayarak CSD'nin yayılmasında etkili olduğu saptanmıştır. Sodyum kanal blokörü olan TTX ile yapılan çalışmalarda TTX'in serebral kan akımı yanıtını bloke ederek CSD'yi inhibe ettiği ve geciktirdiği gösterilmiştir (63).

5.2.2. Sodyum Kanalları ve Nörojenik Enflamasyon

Migrende inflamatuar mediatörlerin etkisi ile durayı innerve eden nosiseptörlerde yani dural afferentlerde nörojenik enflamasyon sonucunda sensitizasyon gelişmektedir. Dural afferentlerdeki duyarlılaşmaya burada bulunan iyon kanalları neden olmakta ve iyon kanallarının etkisi ile de aksiyon potansiyeli eşiğinde düşme gerçekleşmektedir (212).

Dural afferentler, voltaj kapılı sodyum kanalının açılması ile Na^{+} akımında artış, voltaj kapılı kalsiyum kanalının açılması ile Ca^{+2}-bağımlı K^{+} akımında bir azalma, voltaj kapılı Ca^{+2} akımında bir azalma ve Ca^{+2} bağımlı Cl^{-} akımında bir artış ile aktif hale gelmektedir. Bu akımların en önemlisi ise özellikle TTX'e dirençli sodyum kanalları ve klor kanallarıdır (213, 214).

Migrende profilaktik olarak kullanılan ilaçların voltaj kapılı sodyum kanalları veya voltaj kapılı kalsiyum kanalları gibi iyon kanallarının işlevini inhibe ederek etki etmesi bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca yeni antimigren ilaçların geliştirilmesi için hedefler sunmaktadır (212).

5.3. $Na_v1.7$ ve Migren

$Na_v1.7$, kromozom 2q24.3 üzerindeki 26 ekson içeren 113,5 kb'lik bir gen olan *SCN9A* geni tarafından kodlanmaktadır. Bu kanal proteininin ekspresyonu dorsal kök ganglionlarının (DRG) nosiseptif nöronlarında, sempatik ganglion nöronlarında ve trigeminal ganglion nöronlarında yüksek seviyelerdedir. Tetrodotoksine duyarlı, hızla aktive olan bir akıma sahiptir (208, 215). $Na_v1.7$ diğer organlar üzerine etki yapmadan ağrıyı seçici olarak düzenlemektedir (19). İlk olarak potansiyel ağrılı uyaranlar, nosiseptif nöronları uyarmaktadır. Nosiseptif nöronlara ulaşan küçük veya yavaş bir depolarizasyon dalgası ile $Na_v1.7$ aktive olabilmektedir. $Na_v1.7$ nosiseptörlerde oluşan depolarizasyonları güçlendirerek aksiyon potansiyeli oluşumunu sağlamaktadır. Sonuçta $Na_v1.7$ periferik nosiseptörlerde oluşan ağrıyı saptamada bir bekçi olarak görev almaktadır (208, 205). Aynı zamanda doku hasarı sonrası reseptör aktivitesini ve nöronların eşik altı uyarılara karşı uyarılabilirliğini arttırarak ağrının kronifikasyonuna zemin hazırlamaktadır (19, 216, 217).

SCN9A'da fonksiyon artışına neden olan değişimler ile $Na_v1.7$ kanalının aktivasyonu artarak ağrıyı oluşturan nöronlar aşırı uyarılmakta ve birçok ciddi ağrı sendromu gelişmektedir (205, 218).

Yakın zamanlı çalışmalarda *SCN9A* gen mutasyonu sonucunda üç kalıtsal kronik ağrı bozukluğu tanımlanmıştır. Bu bozukluklar primer eritromelalji (PE), paroksismal aşırı ağrı bozukluğu (PEPD) ve kanalopati ilişkili ağrıya duyarsızlık (CIP) hastalıklarıdır. Bu üç hastalık da başta $Na_v1.7$ kanalı olmak üzere farklı iyon kanallarının alt birimlerindeki proteinlerin işlev bozukluğundan kaynaklanmaktadır (208, 219). Başka bir çalışmada idiopatik

ince lif nöropatilerinin %30'undan *SCN9A* gen mutasyonu sonucu oluşan $Na_v1.7$ hiperaktivasyonu sorumlu tutulmuştur (220).

SCN9A'da oluşacak gen polimorfizmleri de ağrı algısında farklılıklar ortaya çıkarmaktadır. Bu gende oluşan tek nükleotit polimorfizmleri bazal ağrı duyarlılığında değişkenliğe neden olmaktadır. Bazı polimorfizmler ağrıyı tetiklerken bazıları ağrı için koruyucu olabilmektedir. Bir çalışmada *SCN9A*'daki, rs7595255, rs12622743 ve rs11898284 polimorfizmlerin farklı ağrı türlerine karşı aşırı duyarlılık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (221). Farklı ağrı türleri üzerindeki çalışmalarda SNP rs6746030'un değişen ağrı eşiği ve ağrı skorları ile ilişkili olduğu ve bu polimorfizmdeki A allelinin G alleline kıyasla ağrı skorlarını daha fazla arttırdığı gösterilmiştir. A allelinin $Na_v1.7$ kanalında aktivasyon artışı ile ağrı duyarlılığını etkilediği öne sürülmüştür (218). İsrail'de yapılan Parkinson hastalığında görülen farklı kronik ağrıların genetikle ilişkisinin incelendiği araştırmada *SCN9A* rs6746030 polimorfizminin merkezi sinir sistemi ve kas iskelet sistemi kaynaklı ağrılar ile; rs7604448 polimorfizminin ise rs6746030'dan bağımsız olarak kas-iskelet sistemi kaynaklı ağrı alt tipi ile anlamlı ilişkileri saptanmıştır (222) Başka bir çalışmada kronik bir mesane rahatsızlığı olan ağrılı mesane sendromunda görülen ağrı algısının *SCN9A* rs6746030 polimorfizmindeki AA veya AG genotipinden etkilendiği gösterilmiştir (223). Duan ve ark.'nın jinekolojik laparoskopik cerrahi uygulanan kadın hastalardaki postop ağrı değişkenliğini değerlendirdikleri çalışmada *SCN9A*'daki 10 farklı SNP araştırılmış ve *SCN9A* SNP rs4286289'un postoperatif ağrıya karşı aşırı duyarlılık geliştirdiğini ortaya koymuşlardır (224). Türkiye'de yapılan endodontik tedavi sonrası postop ağrı düzeyleri ile gen polimorfizmlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada *SCN9A* geni rs6746030 polimorfizminin AA genotipinde ve rs4286289 polimorfizminin CC genotipinde postop 1. ve 2. günlerde diş ağrısının fazla olduğu gözlenerek, bu gen polimorfizmleri yüksek ağrı düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (225). Nyholt ve arkadaşlarının çalışmasında migrenli hastalardaki 155 iyon kanalı geni incelenmiş ve *SCN9A*'daki rs12622743 ve rs11898284 polimorfizmlerinin aurasız migren insidansının artması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (226).

5.4. $Na_v1.8$ ve Migren

$Na_v1.8$, *SCN10A* geni tarafından kodlanmakta ve miyelinli afferent tip A liflerinde, nosiseptif nöronlarda, mekanoreseptörlerde, intrakardiyak ganglionlarda ve kraniyal duysal ganglionlarda yüksek oranda eksprese edilmektedir. $Na_v1.7$'nin aksine $Na_v1.8$ TTX'e dirençlidir (205, 227, 228). $Na_v1.7$ ile birlikte $Na_v1.8$ de nosiseptif duyusal nöronlarda bulunmaktadır. $Na_v1.8$ nosiseptör duyarlılığını etkiler ve ağrı oluşumunda görev alır. Yapılan araştırmalarda dural afferentlerin duyarlılığında TTX-r Na kanallarının bunlar arasında da $Na_v1.8$'deki iyonik mekanizmaların etkili olduğu kanıtlanmıştır (229).

$Na_v1.8$ ayrıca mekanik ve inflamatuar ağrının iletiminde önemlidir (230). $Na_v1.8$'in bulunduğu duyu nöronlarının bloke edilmesi termal ve mekanik uyarılara karşı tepkisizliğe veya gecikmiş hiperaljeziye yol açmaktadır (231). Enflamatuar ağrısı olan bir kişide DRG'deki aşırı uyarılmanın ise ön planda $Na_v1.8$ aktivasyonunda artma ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (232). Bunun yanında $Na_v1.8$'in kronik ağrıdaki rolü nöropatik ağrısı olan hastalarda yapılan çalışmalar sonucu gösterilmiştir. Bu hastalardaki ağrının $Na_v1.8$'in bolca bulunduğu C-lifi reseptörlerin aşırı uyarılması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (205, 229).

SCN10A geninde fonksiyon artışı yapan mutasyonlar DRG nöronlarında $Na_v1.8$ kanalı aktivasyonunu arttırmaktadır (233). *SCN10A* mutasyonu taşıyan Possum farelerinde ağrıya karşı hassasiyetin arttığı izlenmiştir (220). Şimdiye kadar *SCN10A* geninde fonksiyon kaybı mutasyonu bildirilmemiştir. Ancak böyle bir mutasyonun oluşması durumunda ağrı duyarlılığının azalacağı görüşü hakimdir (234).

SCN10A'daki polimorfizmler de ağrı algılanmasında farklılıklara neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada *SCN10A*'nın ağrı duyarlılığındaki yerini göstermek için rs6795970, rs12632942, rs57326399 (c.2884 A > G, Ile962Val), rs7630989 (c.1525T > C, Ser509Pro), rs74717885 (c.618 A > G, Ile206Met) olmak üzere toplam 5 SNP taranmış. İlişkilendirme analizinde,

rs74717885, rs7630989 ve rs57326399'un farklı genotiplerinde deneysel ağrı duyarlılığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. rs6795970 allelinde ise ağrı duyarlılığında önemli bir ilişki gösterilmiştir. Buna karşılık, rs12632942'nin farklı genotipleri arasındaki ağrı duyarlılığındaki farklılık tüm ölçümlerde aynı sonucu vermemiştir. Bu yüzden rs6795970 alleli ağrı duyarlılığını modüle etmede önemli olduğu belirtilirken; rs12632942 alleli için daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (233).

Başka bir çalışmada, *SCN10A*'nın transkripsiyonu arttıran enhancer (Enh-A) bölgesinde bulunan rs6801957 varyantının insan ağrılarını etkileme potansiyelini değerlendirmiş ve rs6801957 Enh-A varyantlarının, *SCN10A* gen ekspresyonunu etkileyerek insan mekanik ağrı duyarlılığında önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (235). Türkiye'de yapılan bir çalışmada endodonti tedavisi sonrası *SCN10A* rs6801957 polimorfizmi CC genotipine sahip bireylerde, CT ve TT genotipine sahip bireylere göre postoperatif 1. günde ağrının daha az olduğu belirlenmiştir (225).

GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik Parametrelerin Değerlendirilmesi

2014-2015 yılları arasında nöroloji polikliniğine başvurarak epizodik veya kronik migren tanısı konulan veya bu tanılar ile takip edilen 151'i epizodik 76'sı kronik migren olan 227 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 2014-2018 yıllarında gerçekleştirilen nörogenetik rutin hasta hizmetleri kapsamında, mevcut hastaların periferik kan materyalleri ve kan materyallerinden elde edilen DNA örnekleri uygun koşullar altında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda arşivlenmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri; IHS 2013 beta sınıflamasına göre migren tanı ölçütlerini karşılama ve atak sıklığı en az 4 gün/ay olma, 18-65 yaş aralığında olma, çalışmaya katılmayı ve sürdürmeyi kabul ederek onam formunu imzalamak olarak belirlendi. Bu hastalar ICHD-3 kriterlerine göre yeniden sınıflandırılarak tüm değerlendirmeler ICHD-3'e göre yapılmıştır. Polikliniğimizde migren tanısı ile takipli hastalar detaylı anamnezleri alınarak ve nörolojik muayeneleri yapılarak, ICHD-3 tanı kriterlerine göre epizodik (ağrı sıklığı 4-14 gün/ay) ve kronik (ağrı sıklığı ≥15 gün /ay) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmış olan hastaların yaşları, cinsiyetleri, migren ağrılarının başlangıç zamanı, prodrom belirtileri, sıklığı, süresi, lokalizasyonu, karakteri, şiddeti, bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobinin eşlik etmesi, aura olup olmadığı, fiziksel aktivite ile artması, ağrıyı tetikleyen ve geçiren faktörler, bayanlarda menstrüasyonla ilişkisi ve özgeçmişleri sorgulandı. Konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, hiperlipidemi, diabetes mellitus, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar, periferik vasküler hastalıklar ve psikotik bozukluklar gibi diğer durumlar hasta ve kontrol grubu için dışlanma kriterleri olarak belirlendi ve çalışmaya dahil edilmedi.

Mevcut hastalar polikliniğimizde değerlendirilip ilk tanı tarihinden itibaren ortalama 96 ay sonra aranarak telefon görüşmesi ile baş ağrısı sınıflaması yeniden değerlendirildi. 49 hastaya ulaşılamadı. 178 hastaya ulaşılarak klinik bilgileri alındı. 11 hastada migrenöz karakterde olmayan primer baş ağrısı olduğu, 12 hastada baş ağrısı olmadığı ve 3 hastada ciddi hastalık (pnömoni, serebrovasküler hastalık gibi) ve ölüm gerçekleştiği için 26 hasta çalışma dışı bırakıldı. Takip çalışmasına ICHD-3 baş ağrısı kriterlerine göre migren olduğu belirlenen 118'i epizodik ve 34'ü kronik olmak üzere 152 migren hastası dahil edildi. Hastalarda zaman içindeki klinik değişimler incelendi. Başlangıçta migren sınıflaması yapılan 227 hastanın ve takip sonucunda tekrar sınıflandırılan hastaların arşivlenen DNA materyalleri kullanılarak; her iki grup için de SNP genotipleme gerçekleştirildi.

DNA İzolasyonu

SNP genotipleme amacıyla gerçekleştirilen DNA izolasyonu; Omega EZNA SQ Blood DNA kit protokolü doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla ilk olarak; bir ependorfa hasta başına 200 mikrolitre XL tampon çözeltisi ve 2 mikrolitre proteinaz-K karışımı hazırlanmıştır. Numaralandırılan ependorflara NL tamponundan 1000 mikrolitre ve tampon çözeltisinin üzerine de 400 mikrolitre tam kan eklenmiştir. Daha sonra 10000x g'de 30 saniye santrifüjlenen örneklerin sıvı kısmı dökülmüştür. Pelletlerin ependorfların dibinde kaldığına emin olunduktan sonra XL+ Proteinaz-K karışımından örnek başına 200 mikrolitre eklenerek süspansiyon hızlı bir şekilde vortekslenmiştir. Örnekler vorteksten hemen sonra 65˚C 'de 5 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda yeşil renk oluşumu gözlenen ependorflara %100'lük izopropanolden 200 mikrolitre eklenerek tüpler 20-30 kez nazikçe çevrilmiştir. Bu aşamada DNA'nın görünür hale gelip gelmediği kontrol edilmiştir. Daha sonra bu örnekler 14000xg'de 5 dakika santrifüj edilerek DNA'nın pellet şeklinde çökelmesi gözlenmiştir. Süpernatant dökülmüş ve pellet üzerine 200 mikrolitre %70'lik etanol eklenerek 10 saniye vorteks yapılmıştır. Örnekler tekrar 14000xg'de 2 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatan atılmış ve etanolün uçması için ependorflar 3 dakika düz

ve 5 dakika ters olacak şekilde bekletilmiştir. Son olarak alkolün tamamen uçtuğundan emin olunduktan sonra, her bir örneğin üzerine 200 mikrolitre su eklenerek 1 dakika vortekslenmiş ve 65˚C 1 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonrası örneklerin DNA saflığı ölçülerek +4˚C deney süresine kadar saklanmıştır.

DNA Saflığının Ölçülmesi

Nükleik asitler için saflık değerini 260/280 oranı vermektedir ve DNA için beklenen saflık değeri; A260/280 ~ 1,8 olmalıdır. DNA izolasyonundan sonra SNP genotipleme için kullanılacak örneklerin saflık ölçümü; UV-Vis Spektrofotometre (Beckman Coulter, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

SNP Genotipleme

SNP genotipleme testleri, 5'- nükleaz kimyası ile; saflaştırılmış genomik DNA örneklerinden spesifik polimorfizmlerin saptanması için kullanılmaktadır. Her test, tek bir nükleotid polimorfizmi için bireylerin genotiplenmesine izin vermektedir. Epizodik ve kronik migren hastalarının periferik kan materyallerinden elde edilerek arşivlenmiş olan DNA örneklerinde rs6795970-*SCN10A*, rs6801957-*SCN10A*, rs7595255-*SCN9A*, rs12622743-*SCN9A*, rs11898284-*SCN9A* için SNP genotipleme analizi gerçekleştirilmiştir. Bu doğrultuda; SNP genotipleme tamponu ve yukarıda belirtilen rs kodlarına sahip ilgili genlere spesifik TaqMan® testleri kullanılmıştır. İlk olarak her bir SNP için numaralandırılan tüplere örnek başına 5 mikrolitre genotyping master mix ve 0,5 mikrolitre SNP assay eklenmiştir. Homojen hale gelene kadar pipetajlanan tüpler; 96 kuyucuklu PCR platelerine her bir kuyuda 5,5 mikrolitre olacak şekilde dağıtılmıştır. Daha sonra ilgili DNA'lar bu kuyucuklara 4,5 mikrolitre eklenmiş ve PCR platelerinin üzeri hava almayacak şekilde sealer ile kapatılmıştır. PCR plate santifüjlenmiş ve StepOnePlus™ Real Time-PCR sistemine yüklenerek Tablo-1'de belirtilen reaksiyon koşullarında genotipleme gerçekleştirilmiştir.

Tablo 1. RT-qPCR reaksiyon koşulları.

Aşama	Sıcaklık	Süre	Siklus
Polimeraz Aktivasyonu	95˚C	10 dakika	HOLD
Denatürasyon	95˚C	15 saniye	40
Bağlanma/Uzama	60˚C	1 dakika	

İstatistiksel Analiz

EM ve KM hastalarının genotipik ve klinik verileri "SPSS 22.0" istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. 0,05'den küçük olan *p* değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir. *SCN9A* ve *SCN10A*'daki polimorfizmlerin genotip frekanslarını hesaplamak amacı ile Hardy-Weinberg eşitliği kullanılarak belirlendi. Ek olarak ilgili polimorfizmlerin gruplar arasındaki dağılımının belirlenmesi amacı ile Ki-kare (x^2) testi kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların Klinik Özellikleri

Mevcut çalışmaya toplam 227 migren hastası dahil edildi. Hastaların %91,2'si (n=207) kadın; %8,8'i (n=20) erkekti. Uluslararası baş ağrısı derneğinin 2018 sınıflandırmasına göre hastaların %33,5'i (n=76) kronik migren tanılı iken %66,5'i (n=151) epizodik migren tanılıydı. Hastaların standart sapmalı (SS) ortalama yaşı 41,74 ± 10,33; ortalama hastalık süresi 14,36 ± 9,67; ortalama ağrılı gün sayısı ise 11,34 ± 8,74 idi. Hastaların migren tipine bağlı klinik özellikleri Tablo-2'de sunuldu. Kronik ve epizodik migren tanılı hasta grupları karşılaştırıldığından hastalık süresinin (p=0,01) ve ağrılı gün sayısının (p<0,001) iki grup arasında anlamlı olarak değişkenlik gösterdiği tespit edildi. Total hasta grubu içerisinde 96 ay (30-193 ay) takip süresi içerisinde ulaşılarak; çalışmaya dahil edilen hastalardan (n=152, %67) alınan anamnez bilgilerine göre hastaların migren tipleri ICHD-3'e göre tekrar sınıflandırıldığında hastaların %15'inin (n=34) kronik migrenli ve %52'sinin (n=118) epizodik migrenli olduğu belirlendi. Bu grup içerisinde 26 hastanın (%34,2) kronik migrenden epizodik migrene geçiş yaptığı, 11 hastanın ise (%7,3) epizodik migrenden kronik migrene geçiş yaptığı tespit edildi (p=0,02) (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların migren tipine bağlı klinik özellikleri

Klinik Parametre	**n=227**	**Kronik migren (n=76)**	**Epizodik migren (n=151)**	***p* değeri**
Cinsiyet (n, %)				
Kadın	207 (%91,2)	68 (%89,5)	139 (%92,1)	*0,62*
Erkek	20 (%8,8)	8 (%10,5)	12 (%7,9)	
Hasta yaşı (ortalama ± SS)	41,74 ± 10,33	41,01 ± 10,23	42,10 ± 10,39	*0,46*
Hastalık süresi (ortalama ± SS)	14,36 ± 9,67	16,96 ± 10,65	13,05 ± 8,88	***0,01***
Ağrılı gün sayısı (ortalama ± SS)	11,34 ± 8,74	21,87 ± 6,4	6,05 ± 3,21	***<0,001***
96-aylık takipte migren tipi değişimi (n, %)	152 (%67)	49 (%64,5)	103 (%68,2)	
Epizodik	118 (%52)	26 (%34,2)	92 (%60,9)	***0,02***
Kronik	34 (%15)	23 (%30,3)	11 (%7,3)	

SNP Genotipleme Bulguları

Mevcut tez çalışmasında kronik ve epizodik migren tanılı 227 hastanın periferik kan materyallerinden elde edilen genomik DNA örneklerinde *SCN9A* rs7595255, rs12622743, rs11898284 ve *SCN10A* rs6795970, rs6801957 olmak üzere beş farklı tek nükleotit polimorfizmi (SNP) değerlendirildi. Analiz gerçekleştirilen popülasyonda genotip frekansları *SCN9A* rs7595255 [T/C] için ‘’C/C’’ %69,6 (n=158), ‘’C/T’’ %29,5 (n=67), ‘’T/T’’ için %0,9 (n=2); *SCN9A* rs12622743 [A/G] için ‘’A/A’’ %75,8 (n=172), ‘’A/G’’ %23,3 (n=53), ‘’G/G’’ %0,9 (n=2); *SCN9A* rs11898284 [A/G] için ‘’A/A’’ %74,9 (n=170), ‘’A/G’’ %23,8 (n=54), ‘’G/G’’ %1,3 (n=3); *SCN10A* rs6795970 [A/G] için ‘’A/A’’ %37 (n=84), ‘’A/G’’ %48,9 (n=111), ‘’G/G’’ %14,1 (n=32); *SCN10A* rs6801957 [C/T] için ‘’C/C’’ %36,1 (n=82), ‘’C/T’’ %48,5 (n=110), ‘’T/T’’ %15,4 (n=35) olarak saptandı. Her bir SNP’in allel frekansları değerlendirildiğinde ise *SCN9A* rs7595255 için majör (C) ve minör (T) allel frekansı sırasıyla 0,84 ve 0,16; *SCN9A* rs12622743 için majör (A) ve minör (G) allel frekansları sırasıyla 0,87 ve 0,13; *SCN9A* rs11898284 için majör (A) ve minör (G) allel frekansları sırasıyla 0,86 ve 0,14; *SCN10A* rs6795970 için majör (A) ve minör (G) allel frekansları sırasıyla 0,61 ve 0,39; *SCN10A* rs6801957 için majör (C) ve minör (T) allel frekansları sırasıyla 0,6 ve 0,4

olarak tespit edildi. Genotip ve allel frekansları Hardy-Weinberg eşitliğinden sapma açısından Ki-kare (x^2) test edildiğinde değerlendirilen tüm SNP'ler için popülasyonda beklenen ve gözlenen frekanslar açısından anlamlı bir fark bulunmadığı gözlendi (p>0,05). Genotip ve allel frekansı ile ilgili bulgular Tablo 3'te özetlendi.

Tablo 3: *SCN9A* ve *SCN10A* polimorfizmlerinin genotip ve allel frekansları.

	Genotip frekansı (%)			**Allel frekansı (%)**		***HWE χ^2(p)**
***SCN9A* rs7595255**	**CC (%)**	**CT (%)**	**TT (%)**	**C**	**T**	3,19 *(p>0,05)*
	158 (69,6)	67 (29,5)	2 (0,9)	383 (0,84)	71 (0,16)	
***SCN9A* rs12622743**	**AA (%)**	**AG (%)**	**GG (%)**	**A**	**G**	0,91 (p>0,05)
	172 (75,8)	53 (23,3)	2 (0,9)	397 (0,87)	57 (0,13)	
***SCN9A* rs11898284**	**AA (%)**	**AG (%)**	**GG (%)**	**A**	**G**	0,31 (p>0,05)
	170 (74,9)	54 (23,8)	3 (1,3)	394 (0,86)	60 (0,14)	
***SCN10A* rs6795970**	**AA (%)**	**AG (%)**	**GG (%)**	**A**	**G**	0,23 (p>0,05)
	84 (37)	111 (48,9)	32 (14,1)	279 (0,61)	175 (0,39)	
***SCN10A* rs6801957**	**CC (%)**	**CT (%)**	**TT (%)**	**C**	**T**	0,03 (p>0,05)
	82 (36,1)	110 (48,5)	35 (15,4)	274 (0,6)	180 (0,4)	

*Genotip ve allel frekansları, https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/ adresindeki hesaplayıcı ile Hardy-Weinberg eşitliğinden sapma açısından test edildi.
Ki-kare (χ2) değerleri web sitesinden elde edildi. Daha sonra her bir polimorfizm için serbestlik derecesi (DF) düzeyine göre p değeri değerlendirildi. Biallelik belirteçler için DF 2-1=1 ve 1 serbestlik derecesi için %5 anlamlılık düzeyinde χ2 değeri 3,84'tür. Testten elde edilen χ2'nin 3,84'ün altında olması beklenen ve gözlenen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı anlamına gelir

1000 genom projesinden elde edilen faz 3 haplotip verilerine bağlı oluşturulmuş web bazlı Linkage disequilibrium (LDlink) programından elde edilen sonuçlara göre analiz edilen SNP'lerin tüm dünya popülasyonlarındaki allel frekansları ise *SCN9A* rs7595255 için majör (C) ve minör (T) allel frekansı sırasıyla 0,89 ve 0,11; *SCN9A* rs12622743 majör (A) ve minör (G) allel frekansları sırasıyla 0,83 ve 0,17; *SCN9A* rs11898284; majör (A) ve minör (G) allel frekansları sırasıyla 0,84 ve 0,16 olarak belirlendi. *SCN10A* rs6795970 için majör (G) ve minör (A) allel frekansları sırasıyla 0,76 ve 0,24;

SCN10A rs6801957 için majör (C) ve minör (T) allel frekansları sırasıyla 0,72 ve 0,28 olarak tespit edildi (Şekil-7).

RS Number	Position (GRCh38 High Coverage)	Allele Frequencies	Haplotypes	
rs7595255	chr2:166226468	C=0.891, T=0.109	C	T
		Haplotype Count	4461	547
		Haplotype Frequency	0.8908	0.1092

RS Number	Position (GRCh38 High Coverage)	Allele Frequencies	Haplotypes	
rs12622743	chr2:166337881	A=0.83, G=0.17	A	G
		Haplotype Count	4155	853
		Haplotype Frequency	0.8297	0.1703

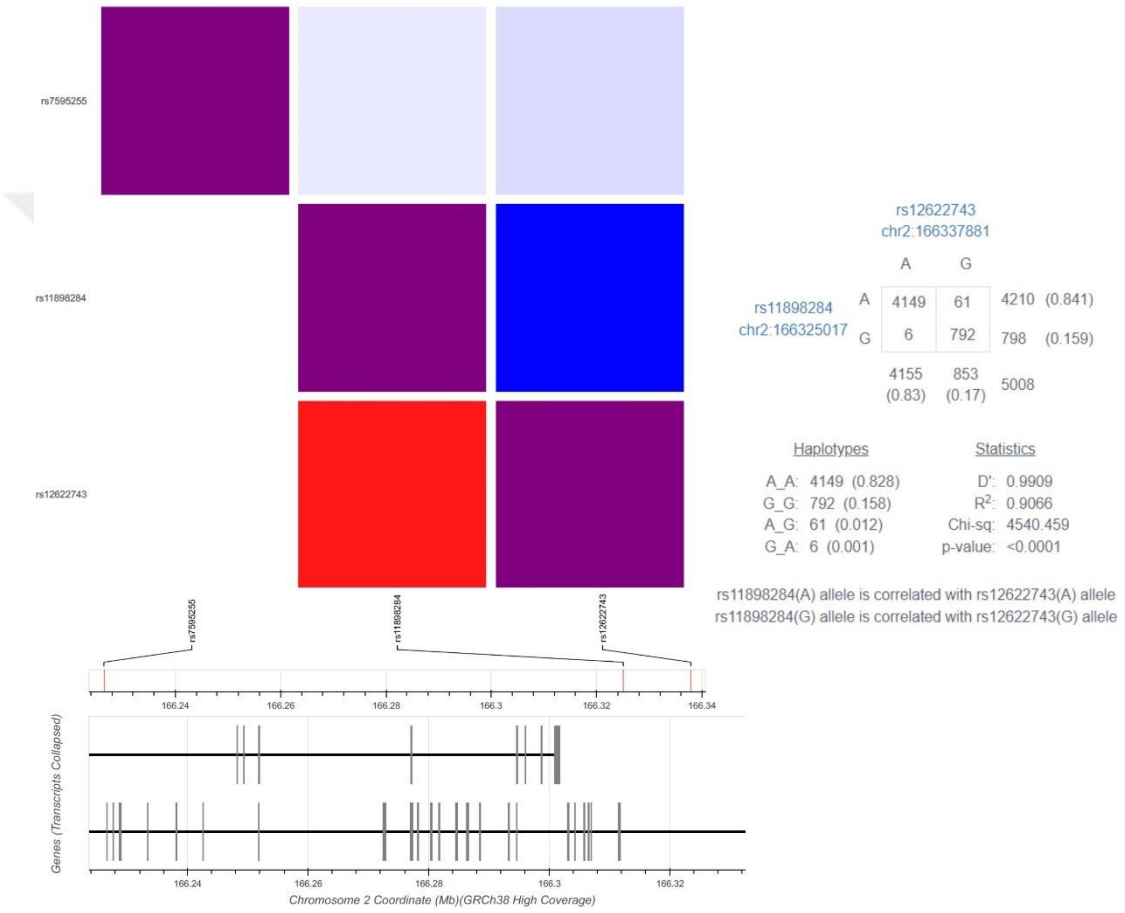
RS Number	Position (GRCh38 High Coverage)	Allele Frequencies	Haplotypes	
rs11898284	chr2:166325017	A=0.841, G=0.159	A	G
		Haplotype Count	4210	798
		Haplotype Frequency	0.8407	0.1593

RS Number	Position (GRCh38 High Coverage)	Allele Frequencies	Haplotypes	
rs6795970	chr3:38725184	G=0.758, A=0.242	G	A
		Haplotype Count	3796	1212
		Haplotype Frequency	0.758	0.242

RS Number	Position (GRCh38 High Coverage)	Allele Frequencies	Haplotypes	
rs6801957	chr3:38725824	C=0.713, T=0.287	C	T
		Haplotype Count	3570	1438
		Haplotype Frequency	0.7129	0.2871

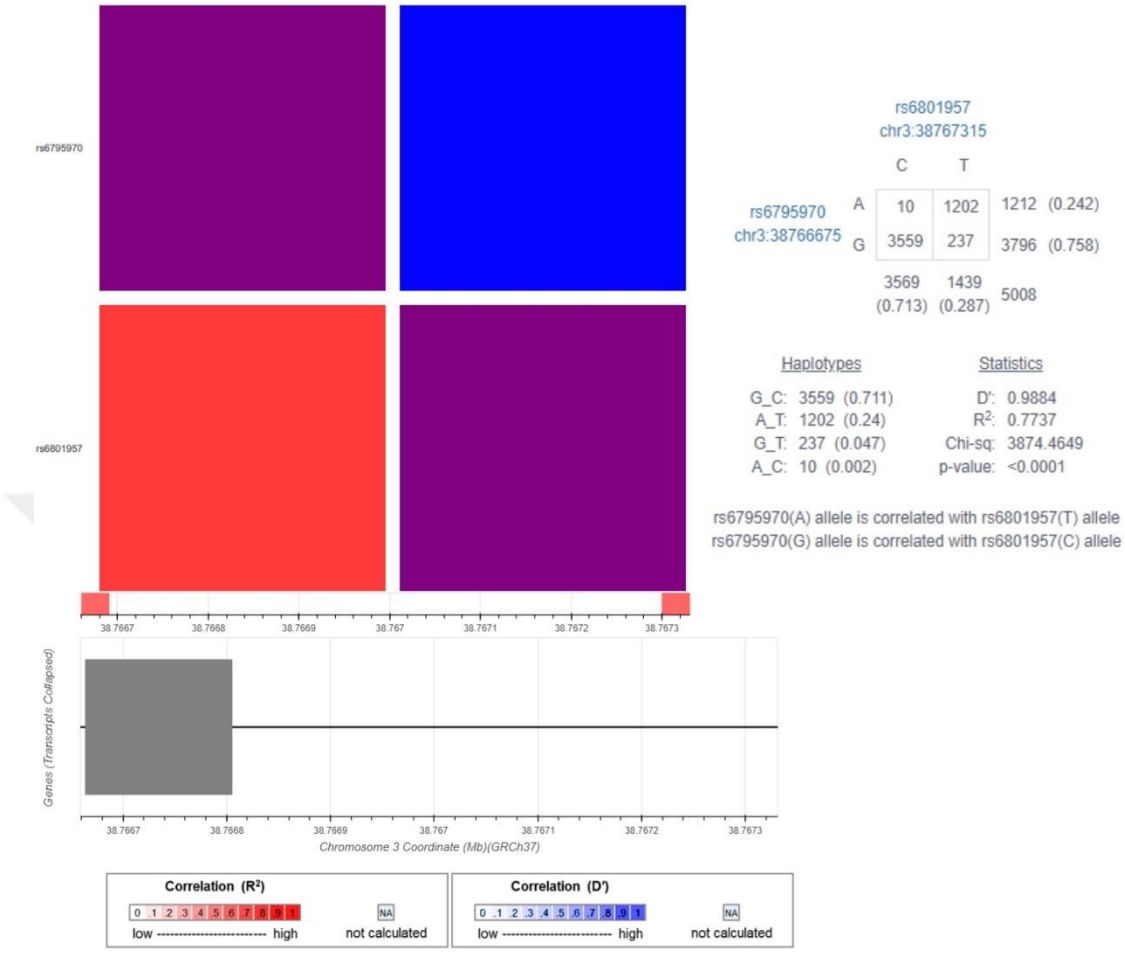
Şekil-7: Linkage disequilibrium programına göre *SCN9A* ve *SCN10A* SNP'lerinin allel frekansları.

Aynı program ile yapılan bağlantı dengesizliği LDlink programının hesaplamasına göre *SCN9A* rs12622743 ve rs11898284 SNP'leri arasındaki birleşme sıklığının beklenen frekanstan anlamlı olarak yüksek olduğu (p<0,0001) ve bu iki polimorfizmin birbirleri üzerindeki etkilerinin korele olduğu belirlendi (Şekil-8).



Şekil-8: *SCN9A* rs12622743 ve rs11898284 SNP'lerinin birleşme sıklığı.

Benzer şekilde *SCN10A* rs6795970 ve rs6801957 SNP'lerinin de anlamlı olarak yüksek birleşme sıklığına sahip olabileceği saptandı (p<0,0001). Analizlere ait bulgular Şekil-9'da şematize edildi.



Şekil-9: *SCN10A* rs6795970 ve rs6801957 SNP'lerinin birleşme sıklığı

Genotipik Bulguların Klinik Parametrelerle Karşılaştırılması

Hastaların *SCN9A* rs7595255, rs12622743, rs11898284 genotipik bulgularına bağlı klinik özellikleri karşılaştırıldığında cinsiyet, hasta yaşı, hastalık süresi ve ağrılı gün sayısı açısından herhangi bir anlamlılık saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların *SCN9A* genotipik bulgularına bağlı klinik özellikleri.

Klinik parametre	***SCN9A* rs7595255**			***SCN9A* rs12622743**			***SCN9A* rs11898284**		
	CC	**CT + TT**	***p* değeri**	**AA**	**AG + GG**	***p* değeri**	**AA**	**AG + GG**	***p* değeri**
Cinsiyet(n, %)									
Erkek	16 (%80)	4 (%20)	*0,445*	12 (%60)	8 (%40)	*0,147*	11 (%55)	9 (%45)	*0,06*
Kadın	142 (%68,5)	65 (%31,5)		160 (%77,3)	47 (%22,7)		159 (%76,8)	48 (%23,2)	
Hasta yaşı (ortalama÷SS)	41,82 ±10,87	41,55 ±9,05	*0,859*	41,91 ±10,32	41,18 ±10,43	*0,649*	42,05 ±10,09	40,79 ±11,04	*0,426*
Hastalık süresi (ortalama÷SS)	14,64 ± 9,92	13,72 ±9,10	*0,513*	14,42 ± 9,54	14,18 ±10,14	*0,875*	14,28 ± 9,48	14,60 ±10,30	*0,832*
Ağrılı gün sayısı (ortalama÷SS)	11,31 ± 8,80	11,42 ± 8,67	*0,931*	11,19 ± 8,82	11,84 ± 8,55	*0,632*	10,97 ± 8,66	12,46 ± 8,97	*0,268*

Benzer şekilde *SCN10A* rs6795970, rs6801957 genotipik bulgularına bağlı cinsiyet, hasta yaşı, hastalık süresi ve ağrılı gün sayısı klinik parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların *SCN10A* genotipik bulgularına bağlı klinik özellikleri

Klinik parametre	***SCN10A* rs6795970**				***SCN10A* rs6801957**			
	AA	**AG**	**GG**	***p* değeri**	**CC**	**CT**	**TT**	***p* değeri**
Cinsiyet (n,%)								
Erkek	11 (%55)	9 (%45)	0	*0,079*	10 (%50)	9 (%45)	1 (%5)	*0,251*
Kadın	73 (%35,2)	102 (%49,3)	32 (%15,5)		72 (%34,8)	101 (%48,8)	34 (%16,4)	
Hasta yaşı (ortalama÷ SS)	42,01 ±10,96	41,70 ±9,72	41,13 ±10,98	*0,918*	42,09 ±10,99	41,76 ±9,91	40,83 ±10,24	*0,835*
Hastalık süresi (ortalama÷ SS)	15,70 ±10,49	13,30 ±8,89	14,53 ± 9,85	*0,227*	15,44 ±10,59	13,50 ±8,98	14,54 ± 9,48	*0,388*
Ağrılı gün sayısı (ortalama÷SS)	11,88 ±8,09	11,31 ±8,80	10,06 ±8,23	*0,607*	11,85 ±8,64	11,47 ±9,05	9,74 ±8,02	*0,48*

Genotip ve allel bulguları hastaların tanı anındaki migren tipleriyle karşılaştırıldığında *SCN9A* rs7595255 SNP için kronik migren tanılı hastaların %68,5 'i (n=52) CC ve %31,5'i (n=24) CT+TT genotipine sahipken; epizodik migren tanılı hastaların %70,2'si (n=106) CC ve %29,8'i (n=45) CT+TT genotipine sahipti (*p*=0,783). *SCN9A* rs12622743 SNP için kronik migren tanılı hastaların %72,4'ü (n=55) AA ve %27,6'sı (n=21) AG genotipine sahipken; epizodik migren tanılı hastaların %77,5'i (n=117) AA ve %22,5'i (n=34) AG+GG genotipine sahipti (*p*=0,395). *SCN9A* rs11898284 SNP için kronik migrenli tanılı hastaların %69,7'si (n=53) AA, %30,3'ü (n=23) AG+GG genotipine sahipken; epizodik migren tanılı hastaların %77,5'i (n=117) AA ve %22,5'i (n=34) AG+GG genotipine sahipti (*p*=0,204). *SCN10A* rs6795970 SNP için kronik migren tanılı hastaların %38,1'i (n=29) AA, %47,4'ü (n=36) AG ve %14,5'i (n=11) GG genotipine sahipken; epizodik migren tanılı hastaların %36,4'ü (n=55) AA, %49,7'si (n=75) AG ve %13,9'u (n=21) GG genotipine sahipti (*p*=0,948). *SCN10A* rs6801957 SNP için kronik migren tanılı hastaların %36,8'i (n=28) CC, %48,7'si (n=37) CT ve %14,5'i (n=11) TT genotipine sahipken; epizodik migren tanılı hastaların %35,8'i (n=54) CC, %48,3'ü (n=73) CT ve %15,9'u (n=24) TT genotipine sahipti (*p*=0,959). Bulgular özetlendiğinde hastalarda tanı anındaki migren tipine bağlı *SCN9A* ve *SCN10A* genotipik bulgularının anlamlı olmadığı tespit edildi (Tablo 6-7).

Tablo 6: Hastaların tanı anındaki migren tipine bağlı *SCN9A* genotipik bulguları.

Klinik parametre	***SCN9A* rs7595255**			***SCN9A* rs12622743**			***SCN9A* rs11889284**		
	CC	**CT + TT**	***p* değeri**	**AA**	**AG + GG**	***p* değeri**	**AA**	**AG + GG**	***p* değeri**
Tanı anında migren tipi (n %)									
Kronik	52 (%68,5)	24 (%31,5)	*0,783*	55 (%72,4)	21 (%27,6)	*0,395*	53 (%69,7)	23 (%30,3)	*0,204*
Epizodik	106 (%70,2)	45 (%29,8)		117 (%77,5)	34 (%22,5)		117 (%77,5)	34 (%22,5)	

Tablo 7: Hastaların tanı anındaki migren tipine bağlı *SCN10A* genotipik bulguları.

Klinik parametre	***SCN10A* rs6795970**				***SCN10A* rs6801957**			
	AA	**AG**	**GG**	***p* değeri**	**CC**	**CT**	**TT**	***p* değeri**
Tanı anında migren tipi (n, %)								
Kronik	29 (%38,1)	36 (%47,4)	11 (%14,5)	*0,948*	28 (%36,8)	37 (%48,7)	11 (%14,5)	*0,959*
Epizodik	55 (%36,4)	75 (%49,7)	21 (%13,9)		54 (%35,8)	73 (%48,3)	24 (%15,9)	

Migren tanısı olan 227 hastadan 152 hastanın 96 aylık (30-193 ay) takibi sonrasında %77,6'sının (n=118) epizodik migren tanısı bulunduğu; %22,4'ünün (n=34) kronik migren tanısı bulunduğu belirlendi.

Epizodik migren tanılı olup takip sonrasında kronik migrene geçiş yapan %7,3 (n=11) hasta olduğu, kronik migren tanısı olup takip sonrasında epizodik migrene geçiş yapan hasta yüzdesinin %34,2 (n=26) olduğu belirlendi. Başlangıçta epizodik migren tanısı alan hastaların takip sonrasındaki migren tipleriyle *SCN9A* ve *SCN10A* SNP'leri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde genotipik bulgulara bağlı takip sonrası migren tiplerinde anlamlı bir değişim olmadığı tespit edildi (Tablo 8-9).

Tablo 8: Hastaların takip sonrasındaki migren tipine bağlı *SCN9A* genotipik bulguları.

Klinik parametre	***SCN9A* rs7595255**			***SCN9A* rs12622743**			***SCN9A* rs11889284**		
	CC	**CT + TT**	***p* değeri**	**AA**	**AG + GG**	***p* değeri**	**AA**	**AG + GG**	***p* değeri**
Takip sonrası migren tipi (n, %)									
Kronik	23 (%67,6)	11 (%32,4)	*0,69*	26 (%76,5)	8, (%23,5)	*0,9*	26 (%76,5)	8 (%23,5)	*0,822*
Epizodik	84, %71,2	34 (%28,8)		89 (%75,4)	29 (%24,6)		88 (%74,5)	30 (%25,4)	

Tablo 9: Hastaların takip sonrasındaki migren tipine bağlı *SCN10A* genotipik bulguları.

Klinik parametre	***SCN10A* rs6795970**				***SCN10A* rs6801957**			
	AA	**AG**	**GG**	***p* değeri**	**CC**	**CT**	**TT**	***p* değeri**
Takip sonrası migren tipi (n, %)								
Kronik	13 (%38,3)	18 (%52,9)	3 (%8,8)	*0,824*	13 (%38,2)	17 (%50)	4 (%11,8)	*0,923*
Epizodik	44 (%37,3)	59 (%50)	15 (%12,7)		43 (%36,4)	58 (%49,2)	17 (%14,4)	

Takibi bulunan ve tanı anında epizodik migrenli olan hastalardan %68,2 (n=103) takip sonrasında kronik migrene geçiş gösteren %10,7 (n=11) ve göstermeyen %89,3 (n=92) hastaların *SCN9A* ve *SCN10A* SNP'lerine bağlı genotipik bulguları incelendiğinde analiz edilen SNP'lerin epizodik migren tipinden kronik migren tipine geçişte bir risk faktörü olmadığı tespit edildi (Tablo 10-11).

Tablo 10: Epizodik migren hastalarının takip sonrası değişen migren tipine bağlı *SCN9A* genotipik bulguları.

Klinik parametre		***SCN9A* rs7595255**			***SCN9A* rs12622743**			***SCN9A* rs11889284**		
		CC	**CT + TT**	***p* değeri**	**AA**	**AG + GG**	***p* değeri**	**AA**	**AG + GG**	***p* değeri**
Takip sonrası migren tipi (n, %)	n=103									
Kronik	11 (%10,7)	9 (%81,8)	2 (%18,4)	*0,568*	11 (%100)	0	*0.188*	11 (%100)	0	*0,17*
Epizodik	92 (%89,3)	68 (%82,9)	24, (%17,1)		70 (%76,1)	22, %23,9		69 (%75,8)	22 (%14,2)	

Tablo 11: Epizodik migren hastalarının takip sonrası değişen migren tipine bağlı *SCN10A* genotipik bulguları.

Klinik parametre		***SCN10A* rs6795970**				***SCN10A* rs6801957**			
		AA	**AG**	**GG**	***p* değeri**	**CC**	**CT**	**TT**	***p* değeri**
Takip sonrası migren tipi (n, %)	n=103								
Kronik	11 (%10,7)	6 (%54,5)	4 (%36,4)	1 (%9,1)	*0,439*	7 (%63,6)	3 (%27,3)	1 (%9,1)	*0,15*
Epizodik	92 (%89,3)	32 (%34,8)	48 (%52,2)	12 (%13)		31 (%33,7)	47 (%51,1)	14 (%15,2)	

Takibi bulunan ve tanı anında kronik migrenli olan hastalardan %64,55 (n=49) takip sonrasında epizodik migrene geçiş gösteren %53,1 (n=26) ve göstermeyen %46,9 (n=23) hastaların *SCN9A* ve *SCN10A* SNP'lerine bağlı genotipik bulguları incelendiğinde analiz edilen SNP'lerin kronik migren tipinden epizodik migren tipine geçişte bir risk faktörü olmadığı tespit edildi (Tablo 12-13).

Tablo 12: Kronik migren tanılı hastaların takip sonrası değişen migren tipine bağlı *SCN9A* genotipik bulguları.

Klinik parametre	***SCN9A* rs7595255**				***SCN9A* rs12622743**			***SCN9A* rs11889284**		
		CC	**CT + TT**	***p* değeri**	**AA**	**AG + GG**	***p* değeri**	**AA**	**AG + GG**	***p* değeri**
Takip sonrası migren tipi (n, %)	n=49									
Kronik	23, %46,9	14, %60.9	9, %39.1	*0,961*	15, %65.2	8, %34.8	*0,551*	15, %65.2	8, %34.8	*0,551*
Epizodik	26, %53,1	16, %61,5	10, %38,5		19, %73,1	7, %26,9		19, %73,1	7, %26,9	

Tablo 13: Kronik migren tanılı hastaların takip sonrası değişen migren tipine bağlı *SCN10A* genotipik bulguları.

Klinik parametre	***SCN10A* rs6795970**					***SCN10A* rs6801957**			
		AA	**AG**	**GG**	***p* değeri**	**CC**	**CT**	**TT**	***p* değeri**
Takip sonrası migren tipi (n, %)	n=49								
Kronik	23, % 46,9	7, %30,4	14, %60,9	2, %8,7	*0,428*	6, %26,1	14, %60,9	3, %13	*0,335*
Epizodik	26, %53,1	12, %46,2	11, %42,3	3, %11,5		12, %46,2	11, %42,3	3, %11,5	

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda 227 migren hastası ve bu hastalardan ulaştığımız 152 hastanın migren sınıflaması yapıldı. Hastalar epizodik ve kronik migren olarak iki alt gruba ayrıldı ve kronifikasyonda etkilerini değerlendirmek için *SCN9A* ve *SCN10A* gen polimorfizmleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

Literatürdeki mevcut çalışmalar, *SCN9A* ve *SCN10A* gen polimofizmlerinin merkezi sinir sistemi ve kas-iskelet sistemi kaynaklı ağrılardan sorumlu olabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda *SCN9A* ve *SCN10A* gen polimofizmlerinin kronik migrende ve migrenin kronikleşmesindeki etkisini araştırmak amaçlandı. Çalışmamızda elde edilen bulgular, çeşitli ağrı fenotipleri ile ilişkilendirilen *SCN9A* ve *SCN10A* gen polimorfizmlerinin epizodik ve kronik migren hasta grupları arasında ve epizodik migrenin kronikleşmesinde belirleyici bir rol oynamadığını düşündürmüştür. Literatürde SCN9A ve *SCN10A* gen polimorfizmlerini migren hastalarında araştıran ve prospektif olarak migrenin kronifikasyonundaki rolünü araştıran bir çalışma henüz yoktur ve bu nedenle araştırmamız önem kazanmaktadır. Daha fazla hastaya, farklı gen polimorfizmlerinin dahil ederek yapılacak çalışmalar migren hastalarında kronifikasyonun etyolojisinin aydınlatılması açısından yol gösterici olacaktır.

Geçmişteki çalışmalarda migren hastalarının ağrıya karşı duyarlı oldukları gösterilmiş ve KM ve EM hastaları arasında ağrı sensitivitesinde farklılık olduğu tespit edilerek; KM hastalarındaki ağrıya duyarlılığın daha fazla olduğu gözlenmiştir.

SCN9A'da **(rs7595255, rs12622743, rs11898284**) ve *SCN10A*-**rs6795970** ve **rs6801957**) SNP'lerinin migrenin kronikleşmesiyle ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda, bu SNP'lerin kronifikasyonda etkisi gözlenmemiştir.

Migren birden fazla evre ile karakterize edilen; özürlülük yaratan şiddetli baş ağrısı, mide bulantısı gibi farklı sistemik semptomlar ile seyreden

nörolojik bir bozukluktur (1). Özellikle, boyun ağrısı, depresyon ve anksiyete dahil olmak üzere yaygın olarak migrenle birlikte görülen bozukluklar dünya çapında engellilik nedeni arasında yer almaktadır. Küresel Hastalık Yükü, Yaralanmalar ve Risk Faktörleri Çalışması, migreni dünya çapında, özellikle 50 yaşın altındaki bireylerde, engelliliğin önde gelen bir nedeni olarak tanımlamaya devam etmektedir (236).

Migren atak sıklığına göre epizodik ve kronik olarak ayrılmaktadır. 3 aydan uzun süredir devam eden ayda en az 15 gün ve üzerinde ağrılı gün sayısı ve bu ağrıların da en az 8'i migren özelliğinde ise kronik migren, ağrılı gün sayısının daha az olması durumunda epizodik migren olarak tanımlanmaktadır (6). Bazı durumlarda epizodik form kronik forma ilerlemekte ve çeşitli karakteristik özellikler göstermektedir. İki form arası geçiş birdenbire olmamakla birlikte basamaklı bir seyir izlemektedir. Bu süreçte müdahale edilebilir ise kronikleşmenin önüne geçilebilmektedir. Bu nedenle iki migren türü arasındaki geçişin aydınlatılması hastalığın seyrinin kontrolünde ve tedavi sürecinin şekillenmesinde büyük önem teşkil etmektedir.

Santral sensitizasyon migren ağrısındaki en önemli mekanizmalardan biridir ve ağrı eşiği değişikliklerinin ana nedenidir. Ayrıca ağrı hipersensitivitesinde majör rolü üstlenmektedir (237). Bu sensitizasyon iki migren türü arasında farklılık göstermektedir. Kronik migrende epizodik migrene kıyasla ağrı olmayan dönemlerde dahi bu duyarlılığın daha fazla ve ağrı eşiğinin daha düşük olduğu belirlenmiştir (143, 144). Literatürdeki bir çalışmada 20 epizodik 20 kronik migren hastasının termal ve mekanik ağrı eşiği kontrol grubu ile karşılaştırıldığında epizodik ve kronik migren hastalarının termal stimülasyona daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (238). Hope Pan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 28 kronik migren 64 epizodik migren ve 32 kontrol çalışmaya dahil edilmiş ve çeşitli ağrı duyarlılıkları test edilmiştir. Buna bağlı olarak nosiseptif ağrı türü olan mekanik ağrı eşiğinin baş ağrısı frekansına ve migrenin fazına göre değiştiği gösterilmiştir (239). Sand ve meslektaşlarının ağrı fizyolojisini değerlendirmek için prodrom döneminin interiktal dönemle karşılaştırıldığı 41 migren hastası

üzerinde yaptığı çalışmada prodrom fazında döngüsel bir termal ağrı aşırı duyarlılığının mevcut olduğunu, ancak interiktal dönemde bu duyarlılığın olmadığı gösterilmiştir (240). Madeleine ve ark.'nın 40 epizodik ve 41 kronik migren hastasında farklı ağrı fenotiplerini test ettiği ve bu duyuların kantitatif duyusal test (QST) ve Semmes-Weinstein Monofilaments (SW) testi ile değerlendirildiği çalışmada; kronik migrenli hastalarda hem QST hem de SW testleri ile ölçülen ağrı eşiklerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (241). Russo ve ark. migrenin iktal fazındaki basınç, soğuk ve sıcak ağrı eşiğinin interiktal fazdan ve sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (242).

Literatür verileri göz önüne alındığında migren hastalarında ağrı duyarlılığının sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu, iki migren türü karşılaştırıldığında baş ağrısı frekansının daha fazla olduğu kronik migrende; mekanik ve termal ağrı eşiklerinin daha düşük olduğu ve buna bağlı olarak kronifikasyon sürecini belirleyebilecek faktörlerin ağrı duyarlılığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

SCN9A ve *SCN10*A'da görülen çeşitli SNP'lerin farklı ağrı fenotiplerine (mekanik, enflamatuar, nöropatik, postoperatif ağrı vb.) karşı duyarlılık ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Geçmiş yıllarda yapılan bir çalışmada Çin popülasyonunda bazal ağrı duyarlılığının değerlendirilmesinde 28 SNP'in yanında dört aday SNP değerlendirilmiş ve bu çalışmada rs6746030 ve **rs7595255**'in mekanik ağrıya karşı artan duyarlılıkla ilişkili olduğu, **rs12622743**, **rs11898284**'ün ise termal ağrı duyarlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (221). Başka bir çalışmada ise *SCN9A* polimorfizmlerinin kronik ağrı duyarlılığında rol alabileceği ve $Na_v1.7$'nin ağrı tedavisinde hedeflenebilirliğinin önemini göstermiştir (243). Greenbaum ve ark.'nın parkinson hastalığındaki nonmotor semptomlardan olan ağrının genetik polimorfizmle ilişkisini inceledikleri bir çalışmada *SCN9A* rs6746030 polimorfizmi merkezi sinir sistemi (karıncalanma, yanma, gibi) ve kas-iskelet sistemi kaynaklı (miyalji, kramp, artralji gibi) kronik ağrılar ile ilişkilendirilmiştir (222). Reimann ve ark.'nın *SCN9A* polimorfizmlerinin farklı ağrılar ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada 5 farklı ağrı türü incelenmiş ve *SCN9A*

rs6746030'daki minör A allelinin kronik ağrı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (218). Duan ve ark.'nın çalışmasında Çin popülasyonundaki 496 sağlıklı gönüllüde ısı ve mekanik ağrı duyarlılığı ile *SCN10A*'nın beş farklı SNP'i arasındaki ilişki taranmış; **rs6795970** ve rs12632942'nin mekanik ağrı duyarlılığı ile önemli bir ilişkisi olduğunu gösterirken, termal ağrı ile ilgili ilişki gözlenmemiştir. İncelenen *SCN10A*'nın diğer rs74717885, rs7630989 ve rs57326399 SNP'leri ağrı duyarlılığında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Yine örneklem daha da genişletilerek (1005 sağlıklı gönüllüde) yapılan çalışmada ise sadece **rs6795970** SNP'in mekanik ağrı duyarlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (233). Çin kökenli 1025 sağlıklı kadında yapılan başka bir çalışmada *SCN10A* transkripsiyonu arttıran enhancer (Enh-A) bölgesinde bulunan **rs6801957** SNP'in ağrı duyarlılığını etkileyebileceği saptanmıştır (235). Daha önce literatürde ağrı sensivitesi açısından KM ve EM hastaları arasında farklılık olduğu bildirilmesine ve ağrı sensivitesi ile ilişkisi doğrulanan **rs7595255**, **rs12622743**, **rs11898284, rs6795970** ve **rs6801957;** Türk popülasyonunda değerlendirildiğinde, bu polimorfizmlerin migren tanısında ve kronikleşmesinde rol almadığı görülmektedir.

Mevcut tezde *SCN9A*'da (**rs7595255**, **rs12622743**, **rs11898284)** ve *SCN10A***'**da **(rs6795970** ve **rs6801957)** çeşitli ağrı fenotipleri ilişkili SNP'ler değerlendirildi. Literatürde daha önce bu konu ilişkili bir çalışma bulunmamakla birlikte, bu SNP'lerin epizodik/kronik migren tanısında ve kronifikasyonda istatiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak değerlendirilen polimorfizmler tanıda ve kronifikasyonda istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun nedenlerinden biri olarak, hastaların migren sınıflamasının değişiminde genetik faktörlerin yanında; başta hormonal ve psikolojik faktörler olmak üzere çevresel faktörlerin de etkili olmasıdır (146). Diğer bir neden mevcut SNP'lerle ilgili yapılan çalışmaların çoğu periferik sinir sistemi kaynaklı ağrı duyarlılığında etkili olduğundan; ön planda merkezi sinir sistemi kaynaklı bir ağrı türü olan migrende bu polimorfizmlerin etkisinin olmayabileceği düşünülmüştür (244). Ayrıca çalışmanın anlamlı bulunmaması; Türk popülasyonundaki değişken etnik kökenler, çalışma popülasyonlarındaki oran farklılığı ve örneklem

büyüklüğünden kaynaklanabileceğinden, gelecekteki çalışmalarda bu polimorfizmlerle birlikte farklı *SCN9A* ve *SCN10A* polimorfizmlerinin de daha geniş popülasyonlarda değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ruschel M, De Jesus O. Migraine Headache. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022.
2. Maurice-Williams RS. Aneurysm surgery after the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT), J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75(6):807–8.
3. Arulmozhi DK, Veeranjaneyulu A, Bodhankar SL. Migraine: current therapeutic targets and future avenues. Curr Vasc Pharmacol 2006;4(2):117-28.
4. Yeh WZ, Blizzard L, Taylor BV. What is the actual prevalence of migraine? Brain Behav 2018;8(6):50.
5. Sutherland HG, Griffiths LR. Genetics of Migraine: Insights into the Molecular Basis of Migraine Disorders. Headache 2017;57(4):537-69.
6. Lipton RB. Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology. Headache 2011;51:77-83.
7. Liu TH, Wang Z, Xie F, et al. Contributions of aversive environmental stress to migraine chronification: Research update of migraine pathophysiology. World J Clin Cases 2021;9(9):2136-45.
8. Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. Neurology 2008;71(11):848-55.
9. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine progression: A systematic review. Headache 2019;59(3):306-38.
10. Yakubova A, Davidyuk Y, Tohka J, et al. Searching for predictors of migraine chronification: A pilot study of 1911A>G polymorphism of TRPV1 gene in episodic versus chronic migraine. J Mol Neurosci 2021;71(3):618-24.
11. Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, et al. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. Headache 1995;35(2):70-8.
12. Spillane J, Kullmann DM, Hanna MG. Genetic neurological channelopathies: molecular genetics and clinical phenotypes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87(1):37-48.
13. Yu FH, Catterall WA. Overview of the voltage-gated sodium channel family. Genome Biol 2003;4(3):207.
14. Brookes AJ. The essence of SNPs. Gene 1999;234(2):177-86.
15. Aerts J, Wetzels Y, Cohen N, Aerssens J. Data mining of public SNP databases for the selection of intragenic SNPs. Hum Mutat 2002;20(3):162-73.
16. Chanock S. Candidate genes and single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the study of human disease. Dis Markers 2001;17(2):89-98.
17. Bali S, Robinson BR, Sathuvalli V, Bamberg J, Goyer A. Single Nucleotide Polymorphism (SNP) markers associated with high folate content in wild potato species. PLoS One 2018;13(2):e0193415.
18. Taylor JG, Choi EH, Foster CB, Chanock SJ. Using genetic variation to study human disease. Trends Mol Med 2001;7(11):507-12.
19. Foadi N. Modulation of sodium channels as pharmacological tool for

pain therapy- highlights and gaps. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2018;391(5):481-8.
20. Popko L. Some Notes on Papyrus Ebers, Ancient Egyptian Treatments of Migraine, and a Crocodile on the Patient's Head. Bull Hist Med 2018;92(2) 352-66.
21. Breitenfeld T, Jurasic MJ, Breitenfeld D. Hippocrates: The forefather of neurology.Neurol Sci 2014;35(9):1349-52.
22. McCrory P. Headaches and exercise. Sports Med 2000;30(3):221-9.
23. Bille BS. Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls. Acta Paediatr Suppl (Upps) 1962;136:1-151.
24. Graham JR, Wolff HG. Mechanısm of mıgraıne headache and actıon of ergotamıne tartrate. Journal of Nervous and Mental Disease 1938;39:737-63.
25. Leao AAP. Spreading depressın, of actıvıty ın the cerebral kortex. J Neurophysiol 1944;7(6):359-90.
26. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain 2010;11(4):289-99.
27. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: A nationwide home-based study in adults. J Headache Pain 2012;13(2):147-57.
28. Araştırma Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı, Migren Klinik Protokolü. 2020.
29. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population-a prevalence study. J Clin Epidemiol 1991;44(11):1147-57.
30. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. Cephalalgia 2008;28(11):1170-8.
31. 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;267(1):64-9.
32. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache 2001;41(7):646-57.
33. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. Headache 2005;45(1):3-13.
34. Diamond S, Migraine Headaches. Med Clin North Am. 1991;75(3):545-66.
35. Peatfield R, Campbell JK: Headaches, 1st edition, ŞEHİR: Health press LTD; 2002. 20-4.
36. Dodick DW. Migraine. Lancet 2018;391(10127):1315-30.
37. Karli N, Akiş N, Zarifoğlu M, et al. Headache prevalence in adolescents aged 12 to 17: A student-based epidemiological study in Bursa. Headache 2006;46(4):649-55.
38. Baykan B, Ertas M, Karlı N, et al. Migraine incidence in 5 years: a population- based prospective longitudinal study in Turkey. J

Headache Pain 2015;16:103.
39. Blau JN. Migraine: theories of pathogenesis. Lancet 1992; 339(8803):1202-7.
40. Ashina M. Vascular changes have a primary role in migraine. Cephalalgia 2012;32(5):428-30.
41. Bolay H, Vuralli D, Goadsby PJ. Aura and Head pain: relationship and gaps in the translational models. J Headache Pain 2019;20(1):94.
42. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. N Engl J Med 1994;331(25):1689-92.
43. Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, et al. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. Ann Neurol 1998;43(1):25-31.
44. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. Ann Neurol 1990;28(6):791-8.
45. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. J Cereb Blood Flow Metab 1999;19(2):115-27.
46. Cutrer FM, Charles A. The neurogenic basis of migraine. Headache 2008;48(9):1411-4.
47. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. Headache 2019;59(5):659-81.
48. Ashina M, Terwindt GM, Al-Karagholi MA, et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. Lancet 2021;397(10283):1496-504.
49. Boran HE, Bolay H. Pathophysiology of Migraine. Noro Psikiyatr Ars 2013;50(Suppl 1):S1-7.
50. Noordhout AMD, Pepin JL, Schoenen J, Delwaide PJ. Percutaneous magnetic stimulation of the motor cortex in migraine. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1992;85(2):110-5.
51. Schwedt TJ. Multisensory integration in migraine. Curr Opin Neurol 2013;26(3):248-53.
52. Schulte LH, Menz MM, Haaker J, May A. The migraineur's brain networks: Continuous resting state fMRI over 30 days. Cephalalgia 2020;40(14):1614-21.
53. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. Brain 2014;137(Pt 1):232-41.
54. Meylakh N, Marciszewski KK, Di Pietro F, et al. Brainstem functional oscillations across the migraine cycle: A longitudinal investigation. Neuroimage Clin 2021;30:102630.
55. Borsook D, Maleki N, Burstein R. Migraine. Neurobiol. Brain Disord Biol Basis Neurol Psychiatr Disord 2015;CİLT(SAYI): 693–708.
56. Somjen GG. Aristides Leão's discovery of cortical spreading depression. J Neurophysiol 2005;94(1):2-4.
57. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of

migraine. J Headache Pain 2019;20(1):72.
58. Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine. Cephalalgia 2001;21(7): 757-60.
59. Gasparini CF, Smith RA, Griffiths LR. Genetic insights into migraine and glutamate: a protagonist driving the headache. J Neurol Sci 2016;367:258-68.
60. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. Ann Indian Acad Neurol 2012;15(Suppl 1):S15-22.
61. Domitrz I, Cegielska J. Magnesium as an Important Factor in the Pathogenesis and Treatment of Migraine-From Theory to Practice. Nutrients 2022;14(5):1089.
62. Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CL. Physiological studies of cortical spreading depression. Biol Rev Camb Philos Soc 2006;81(4):457-81.
63. Tozzi A, de Iure A, Di Filippo M, et al. Critical role of calcitonin gene-related peptide receptors in cortical spreading depression. Proc Natl Acad Sci 2012;109(46):18985-90.
64. Pietrobon D. Ion channels in migraine disorders. Curr Opin Physiol 2018;2:98-108.
65. Costa C, Tozzi A, Rainero I, et al. Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents. J Headache Pain 2013;14(1):62.
66. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. Headache 2018;58(Suppl1):4-16.
67. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98(8):4687-92.
68. Granziera C, DaSilva AF, Snyder J, Tuch DS, Hadjikhani N. Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. PLoS Med 2006;3(10):e402.
69. Fu X, Chen M, Lu J, et al. Cortical spreading depression induces propagating activation of the thalamus ventral posteromedial nucleus in awake mice. J Headache Pain 2022;23(1):15.
70. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. Ann Neurol 1981;9(4):344-52.
71. Mason BN, Russo AF. Vascular Contributions to Migraine: Time to Revisit?. Front Cell Neurosci 2018;12:233.
72. McCleskey, Edwin W, Michael S. Gold. Ion channels of nociception. Annu Rev Physiol 1999;61(1):835-56.
73. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. Brain 1984;107(Pt 2):447-61.
74. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. Annu Rev Physiol 2013;75:365-91.
75. Zhang X, Levy D, Noseda R, et al. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. J Neurosci 2010;30(26):8807-14.
76. Boes CJ. Bayard Horton's clinicopathological description of giant cell

(temporal) arteritis. Cephalalgia 2007;27(1):68-75.
77. Buture A, Gooriah R, Nimeri R, Ahmed F. Current understanding on pain mechanism in migraine and cluster headache. Anesth Pain Med 2016;6(3):e35190.
78. Bu F, Nie L, Quinn JP, Wang M. Sarcoma Family Kinase-Dependent Pannexin-1 Activation after Cortical Spreading Depression is Mediated by NR2A-Containing Receptors. Int J Mol Sci 2020;21(4):1269.
79. Seo JH, Dalal MS, Contreras JE. Pannexin-1 Channels as Mediators of Neuroinflammation. Int J Mol Sci 2021;22(10):5189.
80. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. Science 2013;339(6123):1092-5.
81. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. Physiol Rev 2017;97(2):553-622.
82. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: Current concepts and synthesis. Curr Pain Headache Rep 2003;7:371-6.
83. Bernstein C, Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. J Clin Neurol 2012;8(2):89-99.
84. Watson DH, Drummond PD. Cervical referral of head pain in migraineurs: effects on the nociceptive blink reflex. Headache 2014;54(6):1035-45.
85. Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. J Neurophysiol 1998;79(2):964-82.
86. Malick A, Strassman RM, Burstein R. Trigeminohypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. J Neurophysiol 2000;84:2078-112.
87. Brennan KC, Pietrobon D. A Systems Neuroscience Approach to Migraine. Neuron 2018;97(5):1004-21.
88. Bolay H. Thalamocortical network interruption: A fresh view for migraine symptoms. Turk J Med Sci 2020;50(SI-2):1651-4.
89. Moulton EA, Becerra L, Johnson A, Burstein R, Borsook D. Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. PLoS One 2014;9(4):e95508.
90. Ashina M, Hansen JM, Do TP, et al. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. Lancet Neurol 2019;18(8):795-804.
91. Messlinger K, Fischer MJ, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. Keio J Med 2011;60(3):82-9.
92. Kursun O, Yemisci M, van den Maagdenberg AMJM, Karatas H. Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective. J Headache Pain 2021;22(1):55.
93. Erdener SE, Dalkara T. Modelling headache and migraine and its

pharmacological manipulation. Br J Pharmacol 2014;171(20):4575-94.
94. Dunn AK, Bolay H, Moskowitz MA, Boas DA. Dynamic imaging of cerebral blood flow using laser speckle. J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab 2001;21(3):195-201.
95. Messlinger K. Migraine: where and how does the pain originate? Exp Brain Res 2009;196(1):179-93.
96. Zakharov A, Vitale C, Kilinc E, et al. Hunting for origins of migraine pain: cluster analysis of spontaneous and capsaicin-induced firing in meningeal trigeminal nerve fibers. Front Cell Neurosci 2015;9:287.
97. Noseda R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. Pain 2013;154(Suppl 1):S44-53.
98. Lai TH, Fuh JL, Wang SJ. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80(10):1116-9.
99. Akerman S, Holland PR, Summ O, et al. A translational in vivo model of trigeminal autonomic cephalalgias: therapeutic characterization. Brain 2012;135(Pt 12):3664-75.
100. Mikhailov N, Mamontov OV, Kamshilin AA, Giniatullin R. Parasympathetic cholinergic and neuropeptide mechanisms of migraine. Anesth Pain Med 2016;7(1):e42210.
101. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nat Med 2002;8(2):136-42.
102. Bellamy JL, Cady RK, Durham PL. Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients. Headache 2006;46(1):24-33.
103. Waldenlind E, Sjöstrand C. Pathophysiology of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias. Handb Clin Neurol 2010;97:389-411.
104. Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, et al Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. Cephalalgia 2008;28(3):226-36.
105. Hansen JM, Sitarz J, Birk S, et al. Vasoactive intestinal polypeptide evokes only a minimal headache in healthy volunteers. Cephalalgia 2006;26(8):992-1003.
106. Haanes KA, Edvinsson L. Pathophysiological mechanisms in migraine and the identification of new therapeutic targets. CNS Drugs 2019;33(6):525-37.
107. Kruuse C, Thomsen LL, Birk S, Olesen J. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. Brain 2003;126(Pt 1):241-7.
108. Albrecht DS, Mainero C, Ichijo E, et al. Imaging of neuroinflammation in migraine with aura: A [11C]PBR28 PET/MRI study. Neurology 2019;92(17):e2038-50.
109. Hadjikhani N, Albrecht DS, Mainero C, et al. Extra-Axial Inflammatory Signal in Parameninges in Migraine with Visual Aura. Ann Neurol 2020;87(6):939-49.

110. Vincent M, Wang S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38(1):1-211.
111. Di Lorenzo C, Grieco GS, Santorelli FM. Migraine headache: a review of the molecular genetics of a common disorder. J Headache Pain 2012;13(7):571-80.
112. Russell MB. Is migraine a genetic illness? The various forms of migraine share a common genetic cause. Neurol Sci 2008;29(Suppl 1):S52-4.
113. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. J Headache Pain 2019;20(1):117.
114. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, et al. Premonitory symptoms in migraine. Neurology 2003;60(6):935-40.
115. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. Headache 2004;44(9):865-72.
116. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. Neurology 2003;60(6):935-40.
117. Goadsby PJ. Migraine. Compr Med Chem II 2007; CİLT(SAYI):369-79.
118. Sunil S, Zilpelwar S, Boas DA, et al. Guidelines for obtaining an absolute blood flow index with laser speckle contrast imaging. bioRxiv 2021.
119. Viana M, Sances G, Linde M, et al. Clinical features of migraine aura: Results from a prospective diary-aided study. Cephalalgia 2017;37(10):979-89.
120. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. Cephalalgia 2016;36(3):216-24.
121. Sanchez Del Rio M, Silberstein S. Migraine. In: Ramachandran VS. Encyclopedia of the Human Brain. 1st edition. New York: Academic Press; 2002. 69–80.
122. Migraine Headache. https://emedicine.medscape.com/article/1142556-overview (Erişim tarihi:04.04.2022).
123. Neuhauser H, Lempert T. Vertigo and dizziness related to migraine: a diagnostic challenge. Cephalalgia 2004;24(2):83-91.
124. Kim J, Cho SJ, Kim WJ, et al. Insufficient sleep is prevalent among migraineurs: a population-based study. J Headache Pain 2017;18(1):50.
125. Barnes NP. Migraine headache in children. BMJ Clin Evid 2015;2015:1-33.
126. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, et al. The migraine postdrome: An electronic diary study. Neurology 2016;87(3):309-13.
127. Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. Cephalalgia 2006;26(2):214-20.
128. Manzoni GC, Torelli P. Epidemiology of migraine. J Headache Pain 2001;2(Suppl 1):s11-3.
129. Kikkeri N, Nagalli S. Migraine with Aura. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022.
130. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general

population. Cephalalgia 1996;16(4):239-45.
131. Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Self-reported menstrual migraine in the general population. J Headache Pain 2010;11(2):87-92.
132. Dzoljic E, Sipetic S, Vlajinac H, et al. Prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Belgrade University. Headache 2002;42(3):185-93.
133. Cupini LM, Matteis M, Troisi E, et al. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. Cephalalgia 1995;15(2):140-4.
134. Liu K, Wang BZ, Hao Y, et al. The Correlation Between Migraine and Patent Foramen Ovale. Front Neurol 2020;11:543485.
135. Queiroz LP, Rapoport AM, Weeks RE, et al. Characteristics of migraine visual aura. Headache 1997;37(3):137-41.
136. Jackson TP, Stabile VS, McQueen KAK. The global burden of chronic pain. ASA Newsletter 2014; 78:24–7.
137. Özge A, Uludüz D, Yalın OÖ, et al. Chronic migraine: Burden, comorbidities and treatment. Turkish J Neurol 2018;24(2):117-25.
138. Natoli JL, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. Cephalalgia 2010;30(5):599-609.
139. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. Headache 2006;46(9):1334-43.
140. Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. Headache 2008;48(8):1157-68.
141. Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. J Headache Pain 2008;9(5):295-300.
142. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. Pain 2001;89(2-3):107-10.
143. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2000;47(5):614-24.
144. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness?. Headache 2001;41(7):629-37.
145. Aurora SK, Brin MF. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. Headache 2017;57(1):109-25.
146. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. Nat Rev Neurol 2016;12(8):455-64.
147. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, et al. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. Neurology 2013;81(14):1191-6.
148. Coste J, Voisin DL, Luccarini P, Dallel R. A role for wind-up in trigeminal sensory processing: intensity coding of nociceptive stimuli in the rat. Cephalalgia 2008;28(6):631-9.
149. Domínguez C, López A, Ramos-Cabrer P, et al. Iron deposition in

periaqueductal gray matter as a potential biomarker for chronic migraine. Neurology 2019;92(10):e1076-85.
150. Matthew NT. Pathophysiology of Chronic Migraine and Mode of Action of Preventive Medications. Headache: The Journal of Head and Face Pain 2011;51:84-92.
151. Mungoven TJ, Henderson LA, Meylakh N. Chronic Migraine Pathophysiology and Treatment: A Review of Current Perspectives. Front Pain Res (Lausanne) 2021;2:705276.
152. Manzoni GC, Russo M, Taga A, Torelli P. Neurobiology of chronicization. Neurol Sci 2017;38(Suppl 1):81-4.
153. Yalın OÖ, Uluduz D, Özge A, et al. Phenotypic features of chronic migraine. J Headache Pain 2016;17(1):1-6.
154. Benatto MT, Florencio LL, Carvalho GF, et al. Cutaneous allodynia is more frequent in chronic migraine, and its presence and severity seems to be more associated with the duration of the disease. Arq Neuropsiquiatr 2017;75(3):153-9.
155. Lovati C, Giani L, Castoldi D, et al. Osmophobia in allodynic migraineurs: cause or consequence of central sensitization?. Neurol Sci 2015;36(Suppl 1):145-7.
156. Bron C, Sutherland HG, Griffiths LR. Exploring the Hereditary Nature of Migraine. Neuropsychiatr Dis Treat 2021;17:1183-94.
157. Scher AI, Buse DC, Fanning KM, et al. Comorbid pain and migraine chronicity: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study. Neurology 2017;89(5):461-8.
158. Filippi M, Messina R. The Chronic Migraine Brain: What Have We Learned From Neuroimaging? Front Neurol 2020;10:1356.
159. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. Curr Pain Headache Rep 2012;16(1):86-92.
160. Martínez M, Pareja J, Hernández M, et al. Chronic migraine with medication overuse: Clinical pattern and evolution from a retrospective cohort in Seville, Spain. SN Compr Clin Med 2020;2:1514-25.
161. Fischer MA, Jan A. Medication-overuse Headache. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022.
162. Seok JI, Cho HI, Chung CS. From transformed migraine to episodic migraine: reversion factors. Headache 2006;46(7):1186-90.
163. Schwedt TJ. Migraine, Medication Overuse Headache. In: Aminoff MJ, Daroff RF (eds.) Encyclopedia of the Neurological Sciences. 2nd edition. Oxford: Academic Press; 2014. 53-7.
164. Rammohan K, Mundayadan SM, Das S, Shaji CV. Migraine and Mood Disorders: Prevalence, Clinical Correlations and Disability. J Neurosci Rural Pract 2019;10(1):28-33.
165. Seng EK, Buse DC, Klepper JE, et al. psychological factors associated with chronic migraine and severe migraine-related disability: An observational study in a tertiary headache center. Headache 2017;57(4):593-604.
166. Mollaoğlu M. Trigger factors in migraine patients. J Health Psychol 2013;18(7):984-94.

167. Lipton RB, Buse DC, Hall CB, et al. Reduction in perceived stress as a migraine trigger: testing the 'let-down headache' hypothesis. Neurology 2014;82(16):1395-401.
168. Manack AN, Serrano D, Turkel CC, et al. Major life events, stress appraisal, and migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. J Headache Pain 2013;14(Suppl 1):P9.
169. Kilic K, Karatas H, Dönmez-Demir B, et al. Inadequate brain glycogen or sleep increases spreading depression susceptibility. Ann Neurol 2018;83(1):61-73.
170. Odegård SS, Sand T, Engstrøm M, et al. The long-term effect of insomnia on primary headaches: a prospective population-based cohort study (HUNT-2 and HUNT-3). Headache 2011;51(4):570-80.
171. Peris F, Donoghue S, Torres F, Mian A, Wöber C. Towards improved migraine management: Determining potential trigger factors in individual patients. Cephalalgia 2017;37(5):452-63.
172. Smitherman TA, Kuka AJ, Calhoun AH, et al. Cognitive-behavioral therapy for insomnia to reduce chronic migraine: A sequential bayesian analysis. Headache 2018;58(7):1052-9.
173. Kitamura E, Kanazawa N, Hamada J. Hyperleptinemia increases the susceptibility of the cortex to generate cortical spreading depression. Cephalalgia 2015;35(4):327-34.
174. Bond DS, Vithiananthan S, Nash JM, et al. Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery. Neurology 2011;76(13):1135-8.
175. Paemeleire K, Louis P, Magis D, et al. Diagnosis, pathophysiology and management of chronic migraine: a proposal of the Belgian Headache Society. Acta Neurol Belg 2015;115(1):1-17.
176. Yalug I, Selekler M, Erdogan A, et al. Correlations between alexithymia and pain severity, depression, and anxiety among patients with chronic and episodic migraine. Psychiatry Clin Neurosci 2010;64(3):231-8.
177. De Simone R, Ranieri A. Commentary: Idiopathic Intracranial Hypertension Without Papilledema (IIHWOP) in Chronic Refractory Headache. Front Neurol 2019;10:39.
178. De Simone R, Ranieri A, Montella S, et al. Intracranial pressure in unresponsive chronic migraine. J Neurol 2014;261(7):1365-73.
179. Graves TD, Hanna MG. Neurological channelopathies. Postgrad Med J 2005;81(951):20-32.
180. Kim JB. Channelopathies. Korean J Pediatr 2014;57(1):1-18.
181. Kullmann DM, Waxman SG. Neurological channelopathies: new insights into disease mechanisms and ion channel function. J Physiol 2010;588(Pt 11):1823-7.
182. Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, et al. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. Lancet Neurol 2015;14(1):65-80.
183. Eijkelkamp N, Linley JE, Baker MD, et al. Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. Brain 2012;135(Pt 9):2585-612.
184. Wang J, Ou SW, Wang YJ. Distribution and function of voltage-gated sodium channels in the nervous system. Channels (Austin)

2017;11(6):534-54.
185. Domitrz I, Kosiorek M, Żekanowski C, Kamińska A. Genetic studies of Polish migraine patients: screening for causative mutations in four migraine-associated genes. Hum Genomics 2016;10:3.
186. Guo Z , Qiu CS, Jiang X, et al. TRESK K(+) Channel Activity Regulates Trigeminal Nociception and Headache. eNeuro 2019;6(4).
187. Chanda ML, Tuttle AH, Baran I, et al. Behavioral evidence for photophobia and stress-related ipsilateral head pain in transgenic Cacna1a mutant mice. Pain 2013;154(8):1254-62.
188. Cox HC, Lea RA, Bellis C, et al. Variants in the human potassium channel gene (KCNN3) are associated with migraine in a high risk genetic isolate. J Headache Pain 2011;12(6):603-8.
189. Wood JN, Boorman JP, Okuse K, Baker MD. Voltage-gated sodium channels and pain pathways. J Neurobiol 2004;61(1):55-71.
190. Laedermann CJ, Abriel H, Decosterd I. Post-translational modifications of voltage-gated sodium channels in chronic pain syndromes. Front Pharmacol 2015;6:263.
191. Meisler MH, Hill SF, Yu W. Sodium channelopathies in neurodevelopmental disorders. Nat Rev Neurosci 2021;22(3):152-66.
192. Savio-Galimberti E, Gollob MH, Darbar D. Voltage-gated sodium channels: biophysics, pharmacology, and related channelopathies. Front Pharmacol 2012;3:124.
193. Sula A, Wallace BA. Interpreting the functional role of a novel interaction motif in prokaryotic sodium channels. J Gen Physiol 2017;149(6):613-22.
194. Namadurai S, Balasuriya D, Rajappa R, et al. Crystal structure and molecular imaging of the Nav channel β3 subunit indicates a trimeric assembly. J Biol Chem 2014;289(15):10797-811.
195. Bennett DL, Clark AJ, Huang J, et al. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. Physiol Rev 2019;99(2):1079-151.
196. Enomoto A, Seki S, Tanaka S, et al. Development of resurgent and persistent sodium currents in mesencephalic trigeminal neurons. J Neurosci Res 2018;96(2):305-12.
197. Cummins TR, Sheets PL, Waxman SG. The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain. Pain 2007;131(3):243-57.
198. Dib-Hajj SD, Binshtok AM, Cummins TR, et al. Voltage-gated sodium channels in pain states: role in pathophysiology and targets for treatment. Brain Res Rev 2009;60(1):65-83.
199. Waxman SG, Cummins TR, Dib-Hajj S, et al. Sodium channels, excitability of primary sensory neurons, and the molecular basis of pain. Muscle Nerve 1999;22(9):1177-87.
200. Scheuer T. Regulation of sodium channel activity by phosphorylation. Semin Cell Dev Biol 2011;22(2):160-5.
201. Goodwin G, McMahon SB. The physiological function of different voltage-gated sodium channels in pain. Nat Rev Neurosci 2021;22(5):263-74.
202. Erickson A, Deiteren A, Harrington AM, et al. Voltage-gated sodium

channels: (NaV)igating the field to determine their contribution to visceral nociception. J Physiol 2018;596(5):785-807.
203. Waxman SG, Merkies ISJ, Gerrits MM, et al. Sodium channel genes in pain-related disorders: phenotype-genotype associations and recommendations for clinical use. Lancet Neurol 2014;13(11):1152-60.
204. Dabby R, Sadeh M, Gilad R, et al. Chronic non-paroxysmal neuropathic pain - Novel phenotype of mutation in the sodium channel SCN9A gene. J Neurol Sci 2011;301(1-2):90-2.
205. Hameed S. Nav1.7 and Nav1.8: Role in the pathophysiology of pain. Mol Pain 2019;15:1744806919858801.
206. Laird JM, Souslova V, Wood JN, Cervero F. Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN3)-null mice. J Neurosci 2002;22(19):8352-6.
207. Nassar MA, Levato A, Stirling LC, Wood JN. Neuropathic pain develops normally in mice lacking both Na(v)1.7 and Na(v)1.8. Mol Pain 2005;1:24.
208. Drenth JP, Waxman SG. Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders. J Clin Invest 2007;117(12):3603-9.
209. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Mechanically-induced cortical spreading depression associated regional cerebral blood flow changes are blocked by Na+ ion channel blockade. Brain Research 2008;1229:27-36.
210. Somjen GG. Mechanisms of Spreading Depression and Hypoxic Spreading Depression-Like Depolarization. Physiological Reviews 2001;81(3):1065-96.
211. Charles A, Brennan K. Cortical spreading depression-new insights and persistent questions. Cephalalgia 2009;29(10):1115-24.
212. Yan J, Dussor G. Ion channels and migraine. Headache 2014;54(4):619-39.
213. Harriot A. Dural Afferent Mechanisms of Migraine Pain. (Doctoral Thesis). USA: University of Maryland; 2010.
214. Vaughn AH, Gold MS. Ionic mechanisms underlying inflammatory mediator-induced sensitization of dural afferents. J Neurosci 2010;30(23):7878-88.
215. Vargas-Alarcon G, Alvarez-Leon E, Fragoso JM, et al. A SCN9A gene-encoded dorsal root ganglia sodium channel polymorphism associated with severe fibromyalgia. BMC Musculoskelet Disord 2012;13:23.
216. Simbro CM, Analgesic Potential Sodium Channel SCN9A. Open Access J Biomed Sci 2022;4(1):1471-4.
217. Chew LA, Bellampalli SS, Dustrude ET, Khanna R. Mining the Nav1.7 interactome: opportunities for chronic pain therapeutics. Biochem Pharmacol 2019;163:9-20.
218. Reimann F, Cox JJ, Belfer I, et al. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107(11):5148-53.
219. Yang Y, Wang Y, Li S, et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythermalgia. J Med

Genet 2004;41(3):171-4.
220. Xue Y, Chidiac C, Herault Y, Gaveriaux-Ruff C. Pain behavior in SCN9A (Nav1.7) and SCN10A (Nav1.8) mutant rodent models. Neurosci Lett 2021;753:135844.
221. Duan G, Guo S, Zhang Y, et al. The Effect of SCN9A Variation on Basal Pain Sensitivity in the General Population: An Experimental Study in Young Women. J Pain 2015;16(10):971-80.
222. Greenbaum L, Tegeder I, Barhum Y, et al. Contribution of genetic variants to pain susceptibility in Parkinson disease. Eur J Pain 2012;16(9):1243-50.
223. Reeder JE, Byler TK, Foster DC, et al. Polymorphism in the SCN9A voltage-gated sodium channel gene associated with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Urology 2013;81(1):210.
224. Duan G, Xiang G, Guo S, et al. Genotypic Analysis of SCN9A for Prediction of Postoperative Pain in Female Patients Undergoing Gynecological Laparoscopic Surgery. Pain Physician 2016;19(1):E151-62.
225. Akbıyık N. Gen polimorfizmi ile kök kanal tedavisi sonrası görülen postoperatif ağrı yoğunluğu arasındaki ilişki (Uzmanlık tezi). Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2020.
226. Nyholt DR, LaForge KS, Kallela M, et al. A high-density association screen of 155 ion transport genes for involvement with common migraine. Hum Mol Genet 2008;17(21):3318-31.
227. Shields SD, Ahn HS, Yang Y, et al. Nav1.8 expression is not restricted to nociceptors in mouse peripheral nervous system. Pain 2012;153(10):2017-30.
228. Verkerk AO, Remme CA, Schumacher CA, et al. Functional Nav1.8 channels in intracardiac neurons: the link between SCN10A and cardiac electrophysiology. Circ Res 2012;111(3):333-43.
229. Klein AH, Vyshnevska A, Hartke TV, et al. Sodium Channel Nav1.8 Underlies TTX-Resistant Axonal Action Potential Conduction in Somatosensory C-Fibers of Distal Cutaneous Nerves. J Neurosci 2017;37(20):5204-14.
230. Zimmermann K, Leffler A, Babes A, et al. Sensory neuron sodium channel Nav1.8 is essential for pain at low temperatures. Nature 2007;447(7146):855-8.
231. Abrahamsen B, Zhao J, Asante CO, et al. The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. Science 2008;321(5889):702-5.
232. Faber CG, Lauria G, Merkies IS, et al. Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. Proc Natl Acad Sci 2012;109(47):19444-9.
233. Duan G, Han C, Wang Q, et al. A SCN10A SNP biases human pain sensitivity. Mol Pain 2016;12:1-16.
234. Chandrashekhar S, Pasnoor M, Farmakidis C, et al. Novel Pathogenic Variant in the SCN10A Gene Associated with Autosomal Dominant Small Fiber Neuropathy (2349). Neurology 2020;94(15 Supplement).
235. Duan G, Sun J, Li N, et al. A variant in the SCN10A enhancer may

affect human mechanical pain sensitivity. Mol Pain 2018;14.
236. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. J Headache Pain 2016;17(1):104.
237. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain 2009;10(9):895-926.
238. Schwedt TJ, Krauss MJ, Frey K, et al. Episodic and chronic migraineurs are hypersensitive to thermal stimuli between migraine attacks. Cephalalgia 2011;31(1):6-12.
239. Pan LH, Wang YF, Lai KL, et al. Mechanical punctate pain threshold is associated with headache frequency and phase in patients with migraine. Cephalalgia 2020;40(9):990-7.
240. Sand T, Zhitniy N, Nilsen KB, et al. Thermal pain thresholds are decreased in the migraine preattack phase. Eur J Neurol 2008;15(11):1199-205.
241. Kitaj MB, Klink M. Pain thresholds in daily transformed migraine versus episodic migraine headache patients. Headache 2005;45(8):992-8.
242. Russo A, Coppola G, Pierelli F, et al. Pain Perception and Migraine. Front Neurol 2018;9:576.
243. Estacion M, Harty TP, Choi JS, et al. A sodium channel gene SCN9A polymorphism that increases nociceptor excitability. Ann Neurol. 2009;66:862-6.
244. Levy D. Migraine pain and nociceptor activation--where do we stand?. Headache 2010;50(5):909-16.

EKLER

EK-1: Baş Ağrısı Formu

Merkez Adı:	Doktor ad soyadı:		
Ad Soyad:	Tarih:……/……/…….		
Boy (cm):	Kilo (Kg):		
Doğum tarihi (yaşı):			
1. Ne kadar zamandır baş ağrılarınız oluyor?	……. ay ……... yıl ……. aydır/ yıldır olmuyor		
2. Baş ağrınız tüm yaşamınız boyunca 5 (auralı migren yani ön belirtili migren için 2) defadan fazla tekrar etti mi?	Evet	Hayır	
3. Ne kadar sıklıkla baş ağrısı çekersiniz? (Lütfen kutulardan birini işaretleyin)	1) Hemen her gün 2) Haftada 2-3 kez 3) Haftada 1 kez 4) Ayda 1 5) Ayda 1'den seyrek		
4. En son ne zaman başınız ağrıdı?	1) ……. ay önce 2)……... yıl önce		
5. Geçen ay kaç kez baş ağrısı oldu?	1)……..kez 2) Hiç olmadı		
6. Başınız ağrıdığında ilaç ya da şurup içer misiniz?	Evet	Anımsamıyor	Hayır
7. Baş ağrısı için **son 3 ayda** hangi ilaçları kullandınız? (isimleri)			
8.Başınız ağrıdığında ne sıklıkla ilaç ya da şurup içersiniz?	1) Her gün 2) Haftada 2–3 kez 3) Haftada 1 kez 4) Ayda 1-3 kez 5) Çok seyrek (ayda birden az) 6) Aydan 14 ten daha sık ama hergün değil 7) Anımsamıyor 8)Diğer		
9. Baş ağrıları ilaç almazsanız ne kadar sürer?	1) 1 saatten kısa 2) 1-4 saat		

	3) 4 saatten uzun 4) 24 saatten uzun
10. Baş ağrınızı en iyi hangisi anlatıyor? (Lütfen kutulardan birini işaretleyin)	1) Zonkluyor (güm güm vuruyormuş gibi) 2) Bıçak saplanıyor-şimşek çakar gibi 3) Sıkıştırıyormuş gibi/basınç oluyor gibi 4) Ağırlık var gibi 5) Daha farklı (açıklayın):

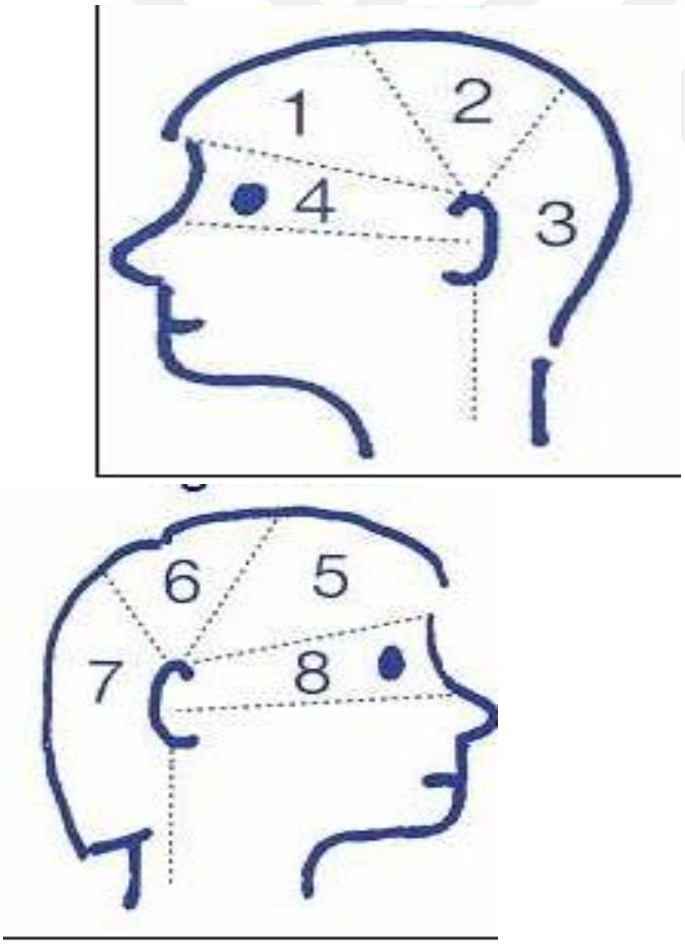
11. Aşağıdaki cetvelde “0” hiç baş ağrısı olmamasını, “10” ise dayanılmayacak şiddetteki baş ağrısını ifade etmektedir. Bu durumda sizin baş ağrınızın şiddeti <u>genellikle</u> hangisine uymaktadır?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

12- Baş ağrınız genellikle başın neresinde olur? (işaretleyiniz)

Sol taraf

Sağ taraf



13. Baş ağrısı başınızın bir yanında daha belirgin midir?	Evet	Hayır
14. Bu baş ağrılarınız okul, iş, çalışma veya sosyal	Evet	Hayır

yaşantınızı en az bir gün kısıtlar mı?		
15. Baş ağrısı hareket edince artar mı?	Evet	Hayır
16. Baş ağrısı sırasında mide bulantısı da olur mu?	Evet	Hayır
17. Baş ağrısı sırasında kustuğunuz oldu mu?	Evet	Hayır
18. Baş ağrınız sırasında ışık rahatsız eder mi?	Evet	Hayır
19. Baş ağrınız sırasında karanlık bir ortam ister misiniz?	Evet	Hayır
20. Baş ağrınız sırasında-yoğun ve parlak ışık ağrıyı daha da kötüleştirir mi?	Evet	Hayır
21. Baş ağrısı sırasında sesten rahatsız olur musunuz?	Evet	Hayır
22. Baş ağrısı sırasında kokulardan rahatsız olur musunuz?	Evet	Hayır
23.Baş ağrısı sırasında baş dönmesi ve dengesizlik hissi olur mu?	Evet	Hayır
24 Baş ağrısı başlamadan önce, 4-60 dk süreyle aşağıdakilerden herhangi birini yaşadınız mı?		
a.Görme alanında siyah noktalar veya zikzaklar	Evet	Hayır
b.Belli bir alanda görme kaybı	Evet	Hayır
c.Yüz, kol ve bacakta uyuşma	Evet	Hayır
d.Yüz, kol ve bacakta güçsüzlük	Evet	Hayır
e.Baş dönmesi	Evet	Hayır
f.Konuşamama	Evet	Hayır
g.Vücudun iki yanında uyuşukluk ve güçsüzlük	Evet	Hayır
h.Gözüm yaşarıyor	Evet	Hayır
ı.Bulanık görüyorum	Evet	Hayır
i.Gözüm kızarıyor	Evet	Hayır
j.Gördüğüm şeylerin üzerinde ışık çakıyor	Evet	Hayır
k.Yüzüm kızarıyor	Evet	Hayır
l.Çift görüyorum	Evet	Hayır
m. Burnum akıyor	Evet	Hayır
24. Ailede (akrabalarda) şiddetli baş ağrısı atakları yaşayan var mı? (Birden fazla işaretleyebilirsiniz)	1)Yok 2) Annem 3) Babam 4) Kardeşim 5) Teyze veya dayım 6) Hala veya amcam 7) Büyük anne veya büyükbabam	
25. Ailede (akrabalarda) migren tanısı alan var mı?	1) Yok 2) Annem 3) Babam 4) Kardeşim 5) Teyze veya dayım 6) Hala veya amcam 7) Büyük anne veya büyükbabam	

26. Nöbetle baş ağrınız arasında zamansal ilişki var mı?	1-Nöbetten önceki 24 saatte ***(preiktal)*** baş ağrısı 2-Nöbet sırasında ***(iktal)*** baş ağrısı 3-Nöbetten sonra ilk 3 saatte ***(postiktal***) baş ağrısı 4-Nöbet ve baş ağrısı arasında zamansal ilişki yok ***(interiktal***) baş ağrısı				
27. Nöbet sırasında olan baş ağrınız nöbetle birlikte geçer mi?	Evet	Hayır			
28. Nöbetten sonra başlayan baş ağrısı kaç saat sürer?	……. Saat				
29. Nöbet sırasında olan baş ağrısı ile birlikte hangileri olur?	1)Yüz, kol ve bacakta güçsüzlük 2)Yüz, kol ve bacakta uyuşma 3)Çarpıntı, terleme, açlık, aşırı su içme, sık idrar çıkma, kabızlık veya ishal şikayetlerinden biri veya birkaçı (otonom bulgu) 4)Hiçbiri 5)Diğer				
30- Baş ağrını geçirmek için ne yaparsınız? (Birden fazla işaretleyebilirsiniz)	1-Yatıyorum 2- Yemek yiyorum 3- Ağrı kesici içiyorum (son 1 ayda ….. adet ağrı kesici içtim) 4- Kusuyorum 5- Masaj yaptırıyorum 6- Diğer				
31- Yandaki sorunlardan hangileri sizde var? (Birden fazla işaretleyebilirsiniz)	1- Bahar nezlesi (ilkbaharda sık hapşırmak) 2- Sürekli göz yaşarması (göz nezlesi) 3- Astım 4- Taşıt tutması veya lunaparkta oyuncaklara binememek 5- Ateşli havale veya sara hastalığı 6 Dikkat eksikliği ve hiperaktivite 7- Uyurgezerlik 8- Gece uykuda çok hareket etmek, kalkıp yürüyünce rahatlamak				
32- Hayatınızda önce hangisi başladı?	1-Baş ağrılarım 2-Bayılmalarım 3- Birlikte başladılar				
33. En şiddetli baş ağrınız sırasında aşağıdakilerden her	Bunu yapmadım	Hiç bir Za	Nadiren	Atakların yarısı	Atakların yarısından Çoğunda

birini yaparken deriniz üzerinde ne sıklıkla artmış ağrı veya nahoş bir his oluşuyor?	0	man 0	0	ndan Azında 1	2
a. Saçınızı tarama					
b. Saçınızı toplama (at kuyruğu)					
c. Traş olma					
d. Gözlük takma					
e. Kontakt lens takma					
f. Küpe takma					
g. Kolye takma					
h. Dar giysiler giyme					
i. Duş alma (su yüzünüze çarptığı sırada)					
j. Dinlenirken başınızı ya da yüzünüzü yastığa değdirme					
k. Sıcağa maruziyet (yemek yaparken, sıcak suyla yüz yıkama)					
l. Soğuğa maruziyet (soğuk suyla yüz yıkama, buz torbası kullanma gibi)					
TOPLAM					

(Allodinisiz (0-2), Hafif Allodini (3-5), Orta Allodini (6-8) Ciddi Allodini(≥9)

34- Aşağıdakiler hangisi ile baş ağrınız ya da nöbetiniz ortaya çıkar? (Birden fazla işaretleyebilirsin)	NÖBET		BAŞ AĞRISI	
a. Zihinsel aktivite (Düşünme, hesap yapma vb)	Evet	Hayır	Evet	Hayır
b. Sigara	Evet	Hayır	Evet	Hayır
c. Aç kalmak	Evet	Hayır	Evet	Hayır
d. Belli/Bazı Yiyecekler (kahve, çikolata)	Evet	Hayır	Evet	Hayır
e. Kokular (parfüm, yemek vb)	Evet	Hayır	Evet	Hayır
f. Güneşli havalar / Parlak	Ev	Hayır	Evet	Hayır

ışıklı ortamlar	et			
g. Lodoslu havalar	Evet	Hayır	Evet	Hayır
h. Gürültülü ortamlar	Evet	Hayır	Evet	Hayır
i. Fiziksel aktivite, (spor vb)	Evet	Hayır	Evet	Hayır
j. Az uyumak	Evet	Hayır	Evet	Hayır
k. Fazla uyumak	Evet	Hayır	Evet	Hayır
l. Stres	Evet	Hayır	Evet	Hayır
m. Yorgunluk	Evet	Hayır	Evet	Hayır
n. Adet Dönemi (-2, +3 gün)	Evet	Hayır	Evet	Hayır
o. Yazılı veya sözlü sınav günleri	Evet	Hayır	Evet	Hayır
p. Uzun süre ders çalışmak, okumak	Evet	Hayır	Evet	Hayır
q. Uzun süre TV izlemek	Evet	Hayır	Evet	Hayır
r. Uzun süre PC veya telefonda oyun oynamak	Evet	Hayır	Evet	Hayır
s. Diğer uyaran varsa not ediniz	Evet	Hayır	Evet	Hayır

35- Şu anda (son 1 aydır) baş ağrısı için ve diğer amaçla kullanmakta olduğunuz tüm ilaçları yazınız:

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübeleri ile hem eğitim hem de tez sürecimde bilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanı, değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet ZARİFOĞLU ve Prof. Dr. Hamdi Necdet Karlı'ya,

Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Sevda Erer Özbek'e, Doç. Dr. Emel OĞUZ AKARSU'ya, Prof. Dr. Hacı Mustafa BAKAR'a, Doç. Dr. Aylin BİCAN DEMİR'e, Prof. Dr. Ömer Faruk TURAN'a, Doç. Dr. Emine Rabia KOÇ'a, Uzm. Dr. Yasemin DİNÇ'e ve Uzm. Dr. Furkan SARIDAŞ'a,

Tezimde büyük katkısı olan Doktora öğrencisi Ceyda ÇOLAKOĞLU ve Tıbbi genetik öğretim üyesi Işıl Ezgi ERYILMAZ'a,

Bu süreçte hep beraber çalıştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelerimize, teknisyenlerimize ve diğer sağlık personellerimize,

Bugünlere gelmemi sağlayan, her daim desteklerini hissettiğim, tezimdeki şekilleri çizen canım annem Ayfer KILIÇ'a, canım babam Çetin KILIÇ'a,

Ömürlük arkadaşım, sevdiğim Rahime KILIÇ'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

[redacted]'da doğdum. İlkokulu Adnan Menderes İlköğretim okulunda, liseyi Atatürk Anadolu Lisesi'nde okudum. 2009 yılında Konya Meram Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2016'da üniversiteden mezun oldum. 2016'da mecburi hizmetimi Artvin Merkez Toplum Sağlığı Merkezi'nde yaptım. 2017 yılının Ekim ayında ise Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. 2021 yılında sevgili eşim Rahime KILIÇ ile evlendim.