



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE  
HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**MİGREN TANILI ÇOCUKLARDA SİRKADİYEN RİTİM  
PROTEİNLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI  
ÇOCUKLARLA KARŐILAŐTIRILMASI**

Dr. Eralp Gökso

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

İstanbul/2024





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ ÇOCUK SAĞLIğI VE  
HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**MİGREN TANILI ÇOCUKLARDA SİRKADİYEN RİTİM  
PROTEİNLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI  
ÇOCUKLARLA KARŐILAŐTIRILMASI**

**Dr. Eralp GÖKSU**

**Tez DanıŐmanı**

**Prof. Dr. Derya BÜYÜKKAYHAN  
Dr. Öğr. Üyesi Feyza KELLEÇİ ÇELİK**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İstanbul/2024**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hem klinik yaklaşımını hem de hocalık becerilerini örnek aldığım, değerli hocam Prof. Dr. Murat ELEVLİ'ye teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Tez hazırlık ve yazma sürecinde bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, bu zorlu süreci birlikte atlattığımız sayın hocalarım Prof. Dr. Derya Büyükkayhan ve Dr. Öğr. Üyesi Feyza Kelleci Çelik'e en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Hem manevi destekleri hem de sunduğu bilgi birikimi için sayın hocam Doç. Dr. Kamil Şahin'e sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Hem bir abi hem bir hoca olarak her zaman yanımda hissettiğim, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sayın Dr. Öğr. Gör. Halil Uğur Hatipoğlu'na hem bana hem kliniğimize değerli katkıları için teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Emekli olmasıyla bizleri üzen, birlikte kısa süre çalışabilmiş olsak da kendisinden öğrendiklerim sayısız olan değerli hocam Doç. Dr. Hatice Nilgün Selçuk Duru'ya saygılarımı ve sevgilerimi sunuyorum.

Hem anne anaçlığı hem de neonatolojiye verdiği gönül ile bizlerin de gönüllerinde taht kuran, vefatıyla hepimizi derinden yaralayan sevgili Uzm. Dr. Emel Ataoğlu'nu saygı, sevgi ve özlemlerle anıyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren Doç. Dr. Gülşen Akkoç'a, Doç. Dr. Süleyman Bayraktar'a, Dr. Öğr. Gör. Burcu Cebeci'ye, Dr. Öğr. Gör. Canan Yolcu'ya, Doç. Dr. Senem Ayça'ya, Uzm. Dr. Dilek Kurnaz'a, Uzm. Dr. Seniha Kiremitçi Yılmaz'a, Uzm. Dr. Hakan Çakır'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunuyorum.

Bu zorlu süreçte birlikte olmanın birbirimize güç verdiği ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma; kendilerinden öğrendiklerim sonsuz olan, adlarını saymadığım uzman abi ve ablalarım, tüm çalışma arkadaşlarıma sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Her zaman yanımda olduklarını hissettiren, sevgi ve desteklerini her zaman en yakınımnda hissettiğim annem Gülden Göksu'ya, babam İsmail Süha Göksu'ya ve sevgili eşim Uzm. Dr. Ayşenur İşler Göksu'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Eralp Göksu  
İstanbul/2024



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ .....	vii
ŞEKİL LİSTESİ .....	viii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	x
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
GEREÇ VE YÖNTEM .....	19
BULGULAR .....	24
TARTIŞMA .....	38
SONUÇLAR .....	51
KAYNAKLAR .....	55

## KISALTMALAR

**ASTN2:** Astrotactin 2/Astroaktin 2

**ATP1A2:** ATPase, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> Transporting, Alpha-2 Polypeptide/ATPaz Na<sup>+</sup>/K Taşıyıcı, Alfa-2 Polipeptid

**BMAL1:** Brain And Muscle Arnt-Like Protein 1/Beyin ve Kas Arnt-Benzeri Protein 1

**CACNA1A:** Calcium Channel, Voltage-Dependent, P/Q Type, Alpha-1a Subunit/Kalsiyum Kanalı, Voltaj-Kapılı, P/Q Tipi, Alfa-1a Altgrubu

**CLOCK:** Circadian Locomotor Output Cycles Kaput/Sirkadiyen Lokomotor Üretim Döngüsü Kaput

**CRY1:** Cryptochrome 1/Kriptokrom 1

**CRY2:** Cryptochrome 2/Kriptokrom 2

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**ELISA:** Enzyme Linked Immune Sorbent Assay/Enzim Bağımlı İmmün Sorbent Testi

**FGF6:** Fibroblast Growth Factor 6/Fibroblast Büyüme Faktörü 6

**FHL5:** Four-And-A-Half Lim Domains 5/Dört-ve-Yarım Lim Sahası

**ICHD-I:** International Classification of Headache Disorders-I/Baş ağrısı Hastalıklarının Uluslararası Sınıflaması-I

**ICHD-II:** International Classification of Headache Disorders-II/Baş ağrısı Hastalıklarının Uluslararası Sınıflaması-II

**ICHD-III:** International Classification of Headache Disorders-III/Baş ağrısı Hastalıklarının Uluslararası Sınıflaması-III

**IHS:** International Headache Society/Uluslararası Baş ağrısı Cemiyeti

**LRP1:** Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1/Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptör İlişkili Protein 1

**PER1:** Period Circadian Regulator 1/Periyot Sirkadiyen Düzenleyici 1

**PER2:** Period Circadian Regulator 2/Periyot Sirkadiyen Düzenleyici 2

**PHACTR1:** Phosphatase And Actin Regulator 1/Fosfataz Ve Aktin Düzenleyici 1

**REV-ERBA:** Reverse Erythroblastosis Virus  $\alpha$ /Ters Eritroblastoz Virüsü  $\alpha$

**ROR:** Retinoic Acid-Related Orphan Receptor/Retinoik Asit İlişkili Yetim Reseptör

**SCN:** Suprachiasmatic Nucleus/Suprakiazmatik Çekirdek

**SCN1A:** Sodium Voltage-Gated Channel, Alpha Subunit 1/Voltaj Kapılı Sodyum Kanalı, Alfa Altünite 1

**SNP:** Single Nucleotide Polymorphism/Tek Gen Polimorfizmi

**TRPM8:** Transient Receptor Potential Cation Channel 8/Geçici Reseptör Potansiyel Katyon Kanalı 8

**TSPAN2:** Tetraspanin 2

**TTFL:** Transcription Translation Feedback Loop/Transkripsiyon Translasyon Geribesleme Döngüsü



## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1.** ICHD-III'e göre baş ağrısı bozukluklarının sınıflandırılması

**Tablo 2.** Çocuklarda aurasız migren tanı kriterleri (ICHD-III'e göre)

**Tablo 3.** Çocuklarda auralı migren tanı kriterleri (ICHD-III'e göre)

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş ortalamaları

**Tablo 5.** Hasta grubunun ek hastalık, hastalık öyküsü ve hava durumundan etkilenme durumları

**Tablo 6.** CRY1 protein düzeyi ve aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. derece akraba öyküsü değerleri arasındaki korelasyon

**Tablo 7.** CRY2 protein düzeyi ve aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. derece akraba öyküsü değerleri arasındaki korelasyon

**Tablo 8.** PER1 protein düzeyi ve aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. derece akraba öyküsü değerleri arasındaki korelasyon

**Tablo 9.** PER2 protein düzeyi ve aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. derece akraba öyküsü değerleri arasındaki korelasyon

**Tablo 10.** CLOCK protein düzeyi ve aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. derece akraba öyküsü değerleri arasındaki korelasyon

**Tablo 11.** Plazmada BMAL1 protein düzeyi ve aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. derece akraba öyküsü değerleri arasındaki korelasyon

**Tablo 12.** Plazma örneklerindeki sirkadiyen ritim proteinleri seviyeleri

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.** Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımları

**Şekil 2.** Hasta Grubunda Baş Ağrısına En Sık Eşlik Eden Semptomlar

**Şekil 3.** Hasta ve Kontrol Grubunun CRY1 Protein Düzeyleri

**Şekil 4.** Hasta ve Kontrol Grubunun CRY2 Protein Düzeyleri

**Şekil 5.** Hasta ve Kontrol Grubunun PER1 Protein Düzeyleri

**Şekil 6.** Hasta ve Kontrol Grubunun PER2 Protein Düzeyleri

**Şekil 7.** Hasta ve Kontrol Grubunun CLOCK Protein Düzeyleri

**Şekil 8.** Hasta ve Kontrol Grubunun BMAL1 Protein Düzeyleri



## ÖZET

**Amaç:** Çocuklarda en sık görülen baş ağrısı tipleri gerilim tipi baş ağrısı ve migrendir. Migren, ataklarla seyreden ve ataklar arasında asemptomatik olan kronik tekrarlayıcı bir bozukluktur. Migren patofizyolojisi hakkında pek çok çalışma olmasına rağmen patofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Migrenin uyku bozukluklarıyla ilişkilendirilmiş olması nedeniyle sirkadiyen ritim bozukluklarının migren ile ilişkili olabileceği düşünülerek çalışmamız planlanmıştır. Bu ilişkinin ortaya çıkarılması hem migrenin patofizyolojisinin aydınlatılmasında hem de migren hastalığının tedavisinde yol gösterici olacaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza çocuk nörolojisi polikliniğine Ocak 2023-Şubat 2023 tarihleri arasında başvuran, Uluslararası Baş Ağrısı Cemiyeti (International Headache Society-3 (IHS-3)) beta kriterlerine göre migren tanısı almış olan 7-17 yaş aralığında 32 hasta, genel pediatri polikliniğine non spesifik şikayetlerle başvuran 30 kontrol grubu dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubundan alınan kanlarda sirkadiyen ritim proteinleri (CRY1, CRY2, CLOCK, BMAL1, PER1, PER2) ölçülmüş ve iki grubun değerleri karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda hasta grubuna yapılan anket verileri (ek hastalık, infantil kolik öyküsü, ilaç kullanımı, baş ağrısının hava durumundan etkilenme durumu, baş ağrısız aura, baş dönmesi, gözlerde kararma, bulantı, aralıklı kusma, aura, ağrının yeri, zonklama, ağrı süresi, ağrının şiddeti, bugüne kadar geçirilen atak sayısı, uyku süresi, gece uyanma sıklığı, karın ağrısı, kafein tüketimi, fiziksel aktivite ile baş ağrısında artış, kusma, fotofobi, fonofobi, ailede migren tanılı hasta varlığı, taşıt tutması, analjezik yanıtı ve hastaların migren tedavisi alıp almadıkları) ile sirkadiyen ritim protein düzeylerinin ilişkisi incelenmiş, korelasyon analizleri yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Hasta grubunda CRY1, CRY2, CLOCK ve BMAL1 proteinleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır (sırasıyla;  $p<0,0001$ ,  $p=0,0002$ ,  $p<0,0001$ ,  $p=0,0453$ ). PER1 ve PER2 proteinlerinin düzeylerinde ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. CRY1 protein seviyesi ile migren atağının şiddeti arasında orta derece pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,465$ ,  $p=0,007$ ).

CRY1 protein seviyesi ile atak sayısı ve infantil kolik öyküsü arasında ise orta derecede negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur (**sırasıyla  $r=-0,414$ ,  $p=0,026$  ve  $r=0,405$ ,  $p=0,021$** ). CRY2 protein seviyesi ile migren atağının şiddeti arasında zayıf derece pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur ( **$r=0,365$ ,  $p=0,047$** ). CRY2 protein seviyesi ile atak sayısı arasında zayıf derecede negatif yönde ilişki saptanmıştır ( **$r=-0,379$ ,  $p=0,043$** ). CRY2 protein seviyesi ile infantil kolik öyküsü arasında ise orta derecede negatif bir korelasyon saptanmıştır ( **$r=-0,419$ ,  $p=0,017$** ). PER1 ve PER2 protein seviyesi ile aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. derece akkraba öyküsü değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. CLOCK protein seviyesi ile migren atağı şiddeti arasında zayıf düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ( **$r=0,354$ ,  $p=0,047$** ). CLOCK protein seviyesi ile infantil kolik öyküsü arasında ise orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır ( **$r=-0,461$ ,  $p=0,008$** ). BMAL1 protein seviyesi ile migren atağı süresi arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ( **$r=0,426$ ,  $p=0,017$** ).

**Sonuç:** Migren hastalığında sirkadiyen ritim protein seviyelerinde saptanmış olan farklılıklar patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılması açısından yol gösterici olabilir. Bu bağlamda, hastalığın tedavisi ve takibinde sirkadiyen ritim proteinlerinin kullanımı potansiyel bir avantaj sağlayabilir. Ancak, bu proteinlerin sentetik formlarının rutin kullanımdaki standartlarının belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Sonuç olarak, migren gibi etiyojisi tam olarak aydınlatılmamış hastalıklar için sirkadiyen ritim proteinlerinin rolünü ve kullanımını kapsamlı bir şekilde değerlendiren araştırmalar, klinik uygulamalarda önemli bir ilerleme sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Migren, Baş Ağrısı, Sirkadiyen Ritim, Sirkadiyen Ritim Proteinleri

## ABSTRACT

### EVALUATION OF CIRCADIAN RHYTHM PROTEINS IN CHILDREN DIAGNOSED WITH MIGRAINE AND COMPARISON WITH HEALTHY CHILDREN

**Aim:** The most common types of headaches in children are tension-type headaches and migraines. Migraine is a chronic, recurrent disorder characterized by attacks with asymptomatic periods in between. Despite numerous studies on the pathophysiology of migraines, the pathophysiological mechanisms have not been fully elucidated. Due to the association of migraines with sleep disorders, our study was planned to investigate whether circadian rhythm disturbances could be associated with migraines. Revealing this relationship will not only shed light on the pathophysiology of migraines but also provide guidance for the treatment of migraine disease.

**Materials and Methods:** Thirty-two patients aged 7-17 years diagnosed with migraines according to the International Headache Society-3 (IHS-3) beta criteria who presented to the pediatric neurology outpatient clinic between January 2023 and February 2023, and 30 control subjects presenting to the general pediatric outpatient clinic with nonspecific complaints were included in our study. Circadian rhythm proteins (CRY1, CRY2, CLOCK, BMAL1, PER1, PER2) were measured in the blood samples obtained from the patient and control groups, and the values of the two groups were compared. Additionally, correlation analyses were performed to examine the relationship between the levels of circadian rhythm proteins and questionnaire data from the patient group (including comorbidities, history of infantile colic, medication use, sensitivity to weather conditions, painless aura, dizziness, vision darkening, nausea, intermittent vomiting, aura, location of pain, throbbing, duration of pain, severity of pain, number of attacks experienced to date, sleep duration, frequency of nocturnal awakenings, abdominal pain, caffeine consumption, increase in headache with physical activity, vomiting, photophobia, phonophobia, presence of migraine diagnosis in the family, motion sickness, analgesic response, and whether patients received migraine treatment).

**Results:** There was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of gender and age distribution. In the patient group, CRY1,

CRY2, CLOCK, and BMAL1 proteins were found to be significantly lower compared to the control group ( $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0002$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0453$ , respectively). There was no significant difference in the levels of PER1 and PER2 proteins between the patient and control groups. A moderate positive correlation was found between CRY1 protein level and the severity of migraine attacks ( $r = 0,465$ ,  $p = 0,007$ ). A moderate negative correlation was found between CRY1 protein level and the number of attacks and a history of infantile colic ( $r = -0,414$ ,  $p = 0,026$ ;  $r = 0,405$ ,  $p = 0,021$ , respectively). A weak positive correlation was found between CRY2 protein level and the severity of migraine attacks ( $r = 0,365$ ,  $p = 0,047$ ), while a weak negative correlation was found between CRY2 protein level and the number of attacks ( $r = -0,379$ ,  $p = 0,043$ ). A moderate negative correlation was found between CRY2 protein level and a history of infantile colic ( $r = -0,419$ ,  $p = 0,017$ ). No significant relationship was found between PER1 and PER2 protein levels and aura, severity, number of attacks, motion sickness, history of infantile colic, duration, or family history of first-degree relatives. A weak positive correlation was found between CLOCK protein level and the severity of migraine attacks ( $r = 0,354$ ,  $p = 0,047$ ), while a moderate negative correlation was found between CLOCK protein level and a history of infantile colic ( $r = -0,461$ ,  $p = 0,008$ ). A moderate positive correlation was found between BMAL1 protein level and the duration of migraine attacks ( $r = 0,426$ ,  $p = 0,017$ ).

**Conclusion:** Differences in circadian rhythm protein levels observed in migraine patients may provide guidance for elucidating the pathophysiological mechanisms. In this context, the use of circadian rhythm proteins in the treatment and monitoring of the disease may offer a potential advantage. However, further studies are needed to determine the standards for the routine use of synthetic forms of these proteins. Ultimately, research evaluating the role and use of circadian rhythm proteins comprehensively for diseases with unclear etiologies like migraines could lead to significant progress in clinical practice.

**Key Words:** Migraine, Headache, Circadian Rhythm, Circadian Rhythm Proteins

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ağrısı, toplumun yaklaşık %90'ında yaşamın herhangi bir döneminde görülen, en sık sağlık sorunlarından biridir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), baş ağrısını en çok işgücü kaybına sebep olan 10 hastalıktan biri olarak kabul etmektedir (2). Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu (International Headache Society (IHS)) baş ağrılarını primer baş ağrıları ve sekonder baş ağrıları olarak iki gruba ayırmıştır. Birincil baş ağrıları grubunda migren, gerilim tipi baş ağrısı, trigeminal otonomik sefalji ve diğer primer baş ağrıları yer almaktadır. İkincil baş ağrıları grubunda ise travma veya yaralanma ile ilişkili baş ağrısı, kraniyal veya servikal vasküler hastalıklar ile ilişkili baş ağrısı, nonvasküler intrakranial hastalıklarla ilişkili baş ağrısı, madde kullanımı veya yoksunluk ile ilişkili baş ağrısı, enfeksiyonlarla ilişkili baş ağrısı, homeostaz bozukluklarıyla ilişkili baş ağrısı, yüz ve servikal organlarla ilişkili baş ağrısı ve psikiyatrik hastalıklar ile ilişkili baş ağrısı yer almaktadır (1)

Migren, çoğunlukla unilateral, zonklayıcı vasıfta, tekrarlayan baş ağrısı ataklarıyla ortaya çıkan bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi gibi ek semptomların eşlik edebileceği primer bir baş ağrısı tipidir. Patofizyolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte en çok kabul gören mekanizma nörovasküler kuramdır. Baş ağrısının oluşumunda nöronal inflamasyon, kortikal aşırı uyarılma, beyin sapı organları ve trigeminovasküler sistem gibi yapıların etkisi olduğu düşünülmektedir (3-6).

Çocukluk yaş grubunda baş ağrısı sıklığı %25 ila % 93 olarak saptanmıştır (7). Okula giden çocuklarda baş ağrısı daha sık görülmekte, çocuğun akademik başarısını olumsuz yönde etkilemekte, ailelere hem maddi hem de manevi açıdan yük oluşturmaktadır. Çocukluk çağı baş ağrılarının sınıflandırılması IHS tarafından erişkinler için kullanılan tanı kriterlerinin çocuklara uyarlanmasıyla oluşturulan Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması-III (International Classification of Headache Disorders-III=ICHD- III) ile yapılmaktadır (4).

Çocukluk çağında en sık görülen baş ağrısı tipleri migren ve gerilim tipi baş ağrılarıdır (8). Çocukluk çağı migreninin sıklığı toplumsal farklar göstermekle birlikte %4 ile %10 arasındadır. Çocuklarda beş yaşından önce nadiren migren tanısı konur.

Prepubertal dönemde kız ve erkeklerde yaklaşık olarak aynı sıklıkta görülürken postpubertal dönemde kızlarda daha sık görülmektedir (9).

Sirkadiyen terimi, Latince yaklaşık anlamında “circa” ve gün anlamındaki “dien” kelimelerinden oluşan birleşik bir kelimedir. Canlıda gün içinde meydana gelen ve bir döngü halinde tekrarlanan fizyolojik ve biyolojik değişimler sirkadiyen ritim olarak adlandırılır. Bu ritim memeliler için yaklaşık 24 saat sürer. İnsanlar için en belirleyici sirkadiyen ritim düzenleyicisi uyku-uyanıklık döngüsüdür (10).

Sirkadiyen ritmin oluşumundaki ana düzenleyici merkez hipotalamustaki suprakiazmatik nükleustur (SCN). Ayrıca, periferik doku ve organlar bu düzenlemeye katkıda bulunur. SCN'deki ana belirleyici uyarıcı ışıktır. Periferik dokularda ise besinler ve SCN'den gelen uyarılar aracılığıyla sirkadiyen ritmin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Sirkadiyen saat, transkripsiyon, translasyon ve posttranslasyonel modifikasyonlarla feedback ve feedforward mekanizmalarla oluşmaktadır. Bu mekanizmaların sorumlu elemanları Circadian Locomotor Output Cycles Kaput (CLOCK), Brain and Muscle Arnt-Like Protein 1 (BMAL1), Period Circadian Regulator 1 (PER1), Period Circadian Regulator 2 (PER2), Period Circadian Regulator 3 (PER3), Cryptochrome 1 (CRY1), Cryptochrome 2 (CRY2), Reverse Erythroblastosis Virus  $\alpha$  (REV-ERBA) genleri ve aynı isme sahip bu genler tarafından sentezlenen proteinlerdir (11).

Migren hastalığının patofizyolojisini aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalarda patofizyolojinin kesin olarak ortaya çıkarılmasındaki güçlükler hastalığın birden fazla etken sebebiyle ortaya çıktığını düşündürmektedir (12). Baş ağrılarının gün içi döngülerden, uyku-uykusuzluk durumundan, psikolojik stres düzeyinden etkilendiğini, bazı baş ağrılarının, özellikle migren tipi baş ağrılarının uyku ile ortadan kaybolduğunu, az uyunan günlerde daha sık ağrının ortaya çıktığını klinik pratiğimizde sıklıkla deneyimlemekteyiz. Bu deneyimlerden yola çıkarak çocukluk çağı migreninin uyku uyanıklığının temel belirleyicisi olduğu sirkadiyen ritim ile ilişkili olup olmadığını sirkadiyen ritim proteinlerinin düzeylerini karşılaştırarak ortaya koymayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 4.1. BAŞ AĞRISI

#### 4.1.1 Baş Ağrısının Tanımı

Baş ağrısı, kranium içinde veya dışında bulunan ağrıya duyarlı yapıların inflamasyonu, yer değişikliği, gerilmesi, gevşemesi, irritasyonu veya invazyonu nedeniyle ortaya çıkan bir belirtidir (13). Baş ağrısı merkezi sinir sistemiyle veya vücudun diğer sistemleriyle ilişkili olabilir (14). Baş ağrısı ağrıya duyarlı intra ve ekstrakraniyal yapıların uyarılmasıyla ortaya çıkar. Ağrıya duyarlı intrakraniyal yapılar dura mater (falks serebri, tentorium serebelli), dura mater üzerindeki venöz sinüsler ve büyük arterler, meningeal arterler ve büyük arterler, 5. kraniyal sinir (n. trigeminus), 9. kraniyal sinir (n. glossopharyngeus), 10. kraniyal sinir (n. vagus), üst servikal sinirlerin ekstra ve intrakraniyal bölümleri olarak sıralanmaktadır. Ağrıya duyarlı ekstrakraniyal yapılar ekstrakraniyal arter ve arterioller, saçlı deri, çizgili kaslar, dişler ve diş çevresi yapılar, mukozalar, göz ve orbita olarak sıralanmaktadır. Ağrıya duyarsız yapılar ise dura mater ve pia materin büyük kısmı, beyin parankimi, kranium, koroid pleksus ve ventriküllerin ependimal yüzüdür (15).

Baş ağrısı çocukluk çağında sık karşılaşılan bir şikayettir (16). Genellikle iyi huylu nedenlere bağlı olmasına rağmen özellikle ebeveynleri endişelendiren bir durumdur. Bu nedenle polikliniklere başvuruların yanında acil servislere başvurular da oldukça sıktır (17).

#### 4.1.2 Baş Ağrısının Epidemiyolojisi

Çocukluk yaş grubunda baş ağrısı sıklığı yaşa ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Yaş ilerledikçe sıklık artmakta, adölesan dönemde diğer yaş gruplarına göre daha sık görülmektedir. Yapılan bir çalışmada çocukların 7 yaşına kadar  $\frac{1}{3}$ 'ünün, 15 yaşına kadar ise kabaca yarısının hayatlarında minimum bir kere baş ağrısı şikayetleri olduğu gösterilmiştir (18). Baş ağrısının cinsiyet ve yaşa göre sıklığının araştırıldığı bir çalışmada sıklığın 7 yaşından önce erkeklerde daha fazla, 7-11 yaş arasında ise erkek ve kızlarda eşit, 11 yaş sonrasında kızlarda daha fazla olduğu saptanmıştır. Adölesan dönemde de kızlarda daha sık görüldüğü gösterilmiş ve bunda menstrüasyon döngüsünün sebep olduğu hormonal değişikliklerinin katkısı da olduğu

düşünülmektedir (19). Yapılan bir başka çalışmada 7 yaş grubunda tekrarlayan baş ağrısı sıklığı %2,5 iken 15 yaş grubunda %15 düzeyine arttığı rapor edilmiştir (20).

Yapılan çalışmalarda, çocuk ve adölesan yaş grubunda bir yıl içinde en az bir kere baş ağrısı şikayeti meydana gelme sıklığı %90 civarındadır. Adölesan yaş grubunda haftada en az bir kere baş ağrısı meydana gelme sıklığı %26 ila %32 olarak tespit edilmiştir. (21,22). Almanya'da 8800 çocuk ile yapılan bir çalışmada tekrarlayan baş ağrısı sıklığı %53,2 olarak saptanmıştır (23). Amerika'da 6072 adölesan ile yapılan bir başka çalışmada ise tekrarlayan baş ağrısı sıklığı %30 olarak bulunmuştur (24). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Mersin'de 5562 çocuk taranmış ve baş ağrısı sıklığı %49,2, Menderes bölgesinde 7721 çocuk taranmış ve baş ağrısı sıklığı %83,3 olarak saptanmıştır (25,26).

Çocukluk ve adölesan yaş grubunda migren ve gerilim tipi baş ağrıları en sık baş ağrısı tipleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde yapılan bir prevalans çalışmasında çocuk ve adölesan yaş grubunda migrenin sıklığı %14,5, gerilim tipi baş ağrısının sıklığı %24 olarak saptanmıştır (25). DSÖ verilerinde ise çocuk ve adölesan yaş grubunda gerilim tipi baş ağrısı sıklığı %31, migren sıklığı ise %7 olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Almanya'da yapılan bir çalışmada çocukluk çağında tekrarlayan ağrılar arasında baş ağrısının %60,5 oran ile en sık ağrı tipi olduğu gösterilmiştir (27).

#### **4.1.3 Baş Ağrısının Patofizyolojisi**

Baş ağrısı patofizyolojisinde temel olarak 3 mekanizma karşımıza çıkmaktadır.

**Vasküler Sebepler:** Vazodilatasyona sebep olan birçok etken bu mekanizma üzerinden baş ağrısına neden olabilmektedir. Bu etkenler arasında ateş, sıcak hava, stres faktörleri, vazoaaktif maddeler ve içeren besinler, yüksek irtifa ve bazı ilaçlar sayılabilir.

**Musküler Sebepler:** Kas kontraksiyonlarına sebep olabilecek birçok neden bu mekanizma üzerinden baş ağrısına neden olabilmektedir. Gerilim tipi baş ağrısı bu gruba giren bir baş ağrısı şeklidir.

**İnflamasyon ve Traksiyona Bağlı Sebepler:** Yer kaplayan lezyonlar (ör: tümör, kanama vb), kafa içi basıncı arttıran durumlar (ör: psödotümör serebri vb),

enfeksiyonlar, bazı sistemik hastalıklar, vasküler malformasyonlar ve nevraljiler bu mekanizma üzerinden baş ağrısına neden olabilmektedir.

Baş ağrılarının yaklaşık %90'ı vasküler ve müsküler sebeplerden kaynaklanmaktayken %10'u diğer nedenlerden kaynaklanmaktadır (28).

#### **4.1.4 Baş Ağrısının Sınıflandırılması**

Baş ağrılarının sınıflandırılmasında IHS tarafından erişkin hastalar için oluşturulan sınıflama kullanılmaktadır. Bu sınıflama çocuklar için uyarlanmış olup çocuk hastalar için bu uyarlanmış form kullanılmaktadır (29).

IHS tarafından yapılan ilk sınıflandırma 1988 yılında yayınlanmış olup 13 başlıktan oluşmaktaydı. Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması-I (International Classification of Headache Disorders-I=ICHD-I) olarak adlandırılan bu sınıflama yayınlandığı yıllarda baş ağrısı sınıflandırması için altın standart olarak kabul edilmiştir (30). IHS tarafından 2004 yılında bu sınıflama 14 başlığa çıkarılarak ve revize edilerek Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması-II (International Classification of Headache Disorders-II=ICHD-II) sınıflaması yayınlanmıştır (31). 2011 yılında yeniden revize edilerek Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması-III (International Classification of Headache Disorders-III=ICHD-III) sınıflaması yayınlanmış, 2013 yılında genişletilerek ICHD-III beta sınıflaması yayınlanmıştır (31). Sınıflamanın son şekli ise 2018 yılında yayınlanmış olup halen kullanılmaktadır.

ICHD-III beta sınıflamasına göre baş ağrıları primer, sekonder, nöropatiler, yüz ağrıları ve diğer ağrılar olarak 3 ana gruba ayrılmaktadır (4). Sınıflandırma Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** ICHD-III'e göre baş ağrısı bozukluklarının sınıflandırılmasında ana başlıklar (4).

### **Primer baş ağrıları**

1. Migren Hastalığı
2. Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA)
3. Trigeminal otonomik baş ağrıları (TOBA)
4. Diğer primer baş ağrısı bozuklukları

### **Sekonder baş ağrıları**

1. Baş/boyun travmaları ile ilgili baş ağrıları
2. Kranial/servikal vasküler bozukluklar ile ilgili baş ağrıları
3. İntrakranial nonvasküler bozukluklarla ilgili baş ağrıları
4. İlaçların etki ya da kesilmesi ile ilgili baş ağrıları
5. Enfeksiyon ile ilgili baş ağrıları
6. Homeostaz bozuklukları ile ilgili baş ağrıları
7. Kranium, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, dişler, ağız ve diğer fasiyal veya kranial yapılarla ilgili baş ağrıları
8. Psikiyatrik bozukluklar ile ilgili baş ağrıları

### **Nöropatiler, yüz ağrıları ve diğer ağrılar**

1. Kranial nevraljiler, santral ve primer yüz ağrıları
2. Diğer baş ağrısı bozuklukları

## **4.2 MİGREN**

### **4.2.1 Migren Hastalığının Tanımı ve Epidemiyolojisi**

ICHD-3 beta'ya göre migren, ataklar halinde meydana gelen, 2-72 saat civarında süren, unilateral, zonklayıcı, orta şiddette veya şiddetli, fiziksel aktivite ile artan, bulantı ve/veya kusmanın eşlik edebildiği, fotofobi ve/veya fonofobinin eşlik edebildiği tekrarlayıcı vasıfta bir baş ağrısı hastalığıdır (32). Ataklar halinde ortaya çıkmaktadır ve genelde ataklar arası dönemde herhangi bir şikayete neden olmaz (33).

Çocukluk yaş grubu migreninde ağrı genellikle frontotemporal bölgededir. Ağrı diğer bölgelerde de nadiren ortaya çıkabilir ancak mutlaka diğer baş ağrısı nedenleri akılda tutulmalıdır. Küçük çocuklar ışık ve sestten rahatsız oluşlarını tam

olarak ifade edemeyeceklerinden davranış değişiklikleri meydana gelebilir, bu bulgu da migren için anlamlı kabul edilmelidir.

Migren, çocukluk çağında tekrarlayan baş ağrısının en sık sebebidir. Pediatrik yaş grubunda görülen en sık beş hastalıktan biridir. Yapılan çalışmalarda görülme sıklığı %3-23 olarak saptanmıştır. Yaş arttıkça görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir (34). Çocukluk çağında yaklaşık %7, adolesan çağda yaklaşık %17 sıklıkta ortaya çıkmaktadır (35).

Prepubertal dönemde migren sıklığı cinsiyete göre farklılık göstermemektedir (36). Pubertal dönemde görülme sıklığı artarak erkeklerde %6 civarında, kızlarda %18 civarında saptanmaktadır (2). Kızlarda migren baş ağrısının tekrarlama sıklığı ve baş ağrısının süresi erkeklerden daha uzundur. Bu cinsiyet farkının meydana gelmesinde dişi seks hormonlarının etkileri ve menstrüel endokrin değişiklikler sorumlu tutulmaktadır (37).

Migrende ailesel yatkınlık ortaya konmuştur. Ailelerinde migren hastası olan kişilerde migren görülme sıklığı daha fazladır. Ülkemizde 2009 yılında yapılan bir çalışmada migren tanısı ile takip edilen hastaların %26,3'ünün annesinde, %11,8'inin babasında, %15,8'inin akrabalarında migren hastalığı olduğu saptanmıştır (35).

Migrenin bazı başka hastalıklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Migren tanılı hastalarda multipl skleroz, inme, huzursuz bacak sendromu ve epilepsi sıklığının normal popülasyondan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (38). Bazı psikiyatrik hastalıklar ile de migrenin ilişkisi ortaya konmuştur. Majör depresyon, bipolar bozukluk, panik bozukluk ve sosyal fobiler migren tanılı hastalarda daha sık görülmektedir (39,40). İnfantil kolik öyküsü olan hastaların ileriki hayatlarında migren tanısı alma sıklıkları normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (41). Bir başka çalışmada ise migren tanılı annelerin çocuklarında infantil kolik görülme sıklığının arttığı görülmektedir (42).

Migren tanılı hastalarda uykunun sık bölündüğü, toplam uyku süresinin normal popülasyondan daha kısa olduğu ve bu durumun baş ağrısı görülme sıklığını arttırdığı saptanmıştır (43). Narkolepsi tanılı hastalarda da migren tanısının normal popülasyondan 2 ila 4 kat daha sık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (44).

#### 4.2.2 Migren Hastalığının Sınıflandırılması

Migren hastalığı, IHS tarafından 2018 yılında ICHD-3'e göre sınıflandırılmıştır (4).

##### 1. Migren

###### 1.1. Aurasız migren

###### 1.2. Auralı migren

###### 1.2.1. Tipik auralı migren

###### 1.2.1.1. Baş ağrılı tipik aura

###### 1.2.1.2. Baş ağrısız tipik aura

###### 1.2.2. Beyin sapı auralı migren

###### 1.2.3. Hemiplejik migren

###### 1.2.3.1. Ailesel hemiplejik migren

###### 1.2.3.1.1. Ailesel hemiplejik migren tip 1

###### 1.2.3.1.2. Ailesel hemiplejik migren tip 2

###### 1.2.3.1.3. Ailesel hemiplejik migren tip 3

###### 1.2.3.1.4. Ailesel hemiplejik migren, diğer lokuslar

###### 1.2.3.2. Sporadik hemiplejik migren

###### 1.2.4. Retinal migren

###### 1.3. Kronik migren

###### 1.4. Migren komplikasyonları

###### 1.4.1. Status migrenozus

###### 1.4.2. İnfarkt olmaksızın kalıcı aura

###### 1.4.3. Migrenöz infarkt

###### 1.4.4. Migren aurasıyla tetiklenen nöbet

###### 1.5. Olası migren

###### 1.5.1. Aurasız olası migren

###### 1.5.2. Auralı olası migren

###### 1.6. Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar

###### 1.6.1. Tekrarlayan gastrointestinal bozukluklar

###### 1.6.1.1. Siklik kusma sendromu

###### 1.6.1.2. Abdominal migren

###### 1.6.2. Benign paroksizmal vertigo

###### 1.6.3. Benign paroksizmal tortikollis

Migren semptomları dört döneme ayrılır:

1. Prodrom Dönemi: Baş ağrısından üç gün önce ortaya çıkabilen halsizlik, fotofobi, iştah artışı, kas hassasiyeti, esneme gibi semptomlardan oluşur (45).
2. Aura Dönemi: Geri dönüşümlü olarak meydana gelen genellikle görsel ve işitsel öğelerden oluşan belirtilerdir. Migren ağrılarının yaklaşık  $\frac{1}{3}$ 'ünde aura görülür. Genellikle bir saati aşmaz (4).
3. Baş Ağrısı Dönemi: Baş ağrısının en belirgin olarak görüldüğü dönemdir. Çocukluk çağı migreninde yaklaşık 2 ila 72 saat civarında sürer (46).
4. Ağrı Sonlanma Dönemi: Ağrının azaldığı ve sonlandığı dönemdir. Hastalar tarafından ağrıyı sonlandırmak için en sık tercih edilen yöntemler ağrı kesici kullanımı ve uykudur (47).
5. Postdrom Dönemi: Ağrı sonlanma döneminden sonra 24 saate kadar uzayabilen huzursuzluk veya neşelilik, yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, iştahsızlık veya iştah artışı gibi semptomlarla ortaya çıkabilen dönemdir (45).

#### 4.2.3 Aurasız Migren

Çocukluk çağından en sık görülen migren tipidir. Ağrı öncesinde huzursuzluk, halsizlik, duygu durum değişiklikleri gibi belirtiler görülebilir.

Ağrı genellikle frontal, temporal, frontotemporal bölgede, bilateral, bulantı kusmanın eşlik ettiği, karın ağrısının eşlik ettiği ve zonklayıcı tarzdadır. Fotofobi ve fonofobi eşlik edebildiğinden hastalar karanlık ve sessiz ortamlarda bulunmayı tercih ederler (48). Çocukluk çağı aurasız migreni tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Çocuklarda aurasız migren tanı kriterleri (ICHD-III'e göre) (4)

- A. B-D ölçütlerini karşılayan en az 5 atak
- B. Baş ağrısı süresi 2-72 saat arasında olmalı
- C. Aşağıdaki baş ağrısı özelliklerinden en az ikisinin olması
  1. Tek veya çift taraflı frontotemporal yerleşimli (oksipital değil)
  2. Zonklayıcı özellikte
  3. Orta/ağır şiddette ağrı

4. Yürümek, merdiven çıkmak gibi günlük hareketler ile ağrının artması veya bu hareketlerden kaçınmak

D. Baş ağrısına aşağıdaki özelliklerden en az birinin eşlik etmesi

1. Bulantı ve/veya kusma (çocuklarda yemek yiyememe, mide rahatsızlığı)
2. Fotofobi ve/veya fonofobi (çocuklarda televizyon seyredememe veya bilgisayar gibi diğer elektronik eşyalardan kaçınma)

E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması.

Baş ağrısı, aurasız migren tanı kriterlerini karşılıyor ancak beş kereden az atak meydana geldiyse “olası aurasız migren” olarak adlandırılır ve klinik izleme devam edilir (4).

#### **4.2.4 Auralı Migren**

Migren tipi baş ağrısından önce sıklıkla görsel ve işitsel olarak ortaya çıkan auların görüldüğü ve sonrasında baş ağrısının olduğu migren türüdür. Aular genellikle tek taraflı olarak ortaya çıkar. Baş ağrısı genellikle auralardan 15 ila 30 dakika sonra başlamakla birlikte nadiren auralardan önce veya aura ile aynı anda da başlayabilir. Aular reversibl semptomlardır.

Çocukluk yaş grubunda görsel aulara işitsel aulardan daha sık rastlanmaktadır. Hastalarda halsizlik, kas güçsüzlüğü gibi şikayetlere sebep olabilir ancak nörolojik muayenede kas gücü kaybı saptanmaz. Aura semptomları konuşma bozuklukları şeklinde de ortaya çıkabilir (15). Çocukluk çağı auralı migren tanı kriterleri Tablo 3’te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Çocuklarda auralı migren tanı kriterleri (ICHD-III'e göre) (4)

- A. B-C kriterlerini kapsayan en az 2 atak
- B. Aşağıdakilerden en az birini kapsayan aura
  - a. Görsel
  - b. Duyusal
  - c. Konuşma ve/veya dil
  - d. Motor
  - e. Beyin sapı
  - f. Retina
- C. Aşağıdakilerden en az ikisi
  - a. en az bir aura tipi 5 dakika içinde tedrici olarak gelişir
  - b. art arda iki veya daha fazla aura semptomu ortaya çıkar
  - c. her bireysel aura semptomu 5-60 dakika sürer
  - d. en az bir aura semptomu tek taraflıdır (Afazi tek taraflı kabul edilir)
  - e. en az bir aura semptomu pozitif
  - f. auraya baş ağrısı eşlik eder veya 60 dakika içerisinde ortaya çıkar
- D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

**Auralı migren alt tipleri:**

1. **Tipik Auralı Migren:** Görsel, duyuşsal veya konuşma semptomlarının olduğu ancak motor güçsüzlüğün olmadığı tamamiyla reversibl aura semptomlarından oluşan auralı migren tipidir.
2. **Tipik Baş Ağrılı Aura:** Baş ağrısının aurayla birlikte veya aura başlangıcından sonra en fazla altmış dakika içinde ortaya çıkan, baş ağrısının migren tipinde olduğu veya olmadığı auralı migren tipidir.
3. **Tipik Baş Ağrısız Aura:** Aura semptomlarının olduğu ancak baş ağrısının eşlik etmediği auralı migren tipidir.
4. **Beyin Sapı Auralı Migren:** Daha önceleri baziler migren olarak adlandırılan beyin sapı kaynaklı auralarla karakterize olan, kas güçsüzlüğünün görülmediği auralı migren tipidir. Dizartri, vertigo, kulak çınlaması, işitme azalması, çift görme, duyuşsal olmayan ataksi, bilinç düzeyinde azalma gibi aura semptomları eşlik eder.

Tipik aura semptomları da beyin sapı aura semptomlarına sıklıkla eşlik eder. Semptomlar anksiyete ve hiperventilasyon ile tetiklenebilir.

Baziler arter tutulumu nadiren görüldüğünden baziler migren yerine beyin sapı auralı migren terimi tercih edilmektedir.

5. Hemiplejik Migren: Motor güçsüzlüğün eşlik ettiği auralı migren tipidir. Motor güçsüzlük sıklıkla 72 saatten kısa sürer ancak nadiren haftalarca sürebilir. Ailesel hemiplejik migren formları tanımlanmıştır. Tanı alabilmek için birinci veya ikinci derece akrabaların en az birinde hemiplejik migren atağı öyküsü mevcut olan bir bireyin varlığı gerekmektedir.

Üç tipi tanımlanmıştır.

- a. Familial Hemiplejik Migren 1: CACNA1A geninde,
  - b. Familial Hemiplejik Migren 2: ATP1A2 geninde,
  - c. Familial Hemiplejik Migren 3: SCN1A geninde mutasyonlar tespit edilmiştir.
  - ç. Familial Hemiplejik Migren Diğer Loküsler: Henüz tespit edilmemiş genetik mutasyonlar sonucu oluşan familial hemiplejik migren tipidir.
6. Retinal Migren: Migren tipi baş ağrısına eşlik eden tek gözde meydana gelen ışık parıldamaları, fokal görme alanı defektleri ve körlük gibi semptomlarla ortaya çıkan tipik auralı migren tipidir (4).

#### **4.2.5 Kronik Migren**

3 aydan uzun süreyle, ayda en az 15 gün baş ağrısının mevcut olduğu, en az 8 gün migren baş ağrısı özellikleri gösteren ağrının bulunduğu migren tipidir (4).

#### **4.2.6 Migren Komplikasyonları**

1. Migren Statusu: Aralıksız 72 saatten uzun süren migren tarzda baş ağrısı mevcuttur. Bu ağrı veya ilişkili olduğu semptomlar hastayı güçten düşürür.
2. Enfarktsız Israrlı Aura: Nörolojik görüntülemelerde herhangi bir enfarkt alanı olmamakla birlikte bir hafta ve daha uzun süren aura semptomlarının varlığı ile karakterizedir. Bu auralar hastanın önceki auraları ile aynı özellikte olmalıdır. Sıklıkla bilateral olup aylarca hatta yıllarca devam edebilir.

3. Migrenöz Enfarkt: Nörolojik görüntülemelerde uygun alanda tespit edilen enfarkt alanı varlığıyla birlikte tipik bir auralı migren atağı ile başlayan bir veya daha çok aura semptomunun varlığı ile karakterizedir. Enfarkta bağlanabilen başka semptomlar da ortaya çıkabilir.

Auralı migren hastalarında iskemik inme riskinin normal popülasyondan iki kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu enfarktlar migrenöz enfarkt tipinde değil iskemik enfarkt tipindedir. Bu ilişkinin mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Aurasız migren ile iskemik enfarkt sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

4. Migren Aurasıyla Tetiklenen Nöbet: Auralı migren tanılı bir hastada aura semptomlarıyla birlikte veya aura semptomları başlamasından sonra bir saat içinde gerçekleşen epileptik nöbettir. Epilepsi hastalarında da postiktal dönemde migren baş ağrıları meydana gelebilmektedir. Bu karşılıklı ilişki bazı yazarlar tarafından “migralepsi” olarak adlandırılmaktadır. Epileptik nöbetlerin aurasız migren ile herhangi bir ilişkisi tanımlanmamıştır (4).

#### **4.2.7 Olası Migren**

Migren baş ağrısı özelliklerini taşıyan ancak herhangi bir migren tipinin tüm özelliklerini karşılamayan, diğer baş ağrısı tipleriyle açıklanamayan baş ağrısı tipidir. Olası auralı migren ve olası aurasız migren olarak iki tipi mevcuttur (4).

#### **4.2.8 Migrenle İlişkili Olabilecek Epizodik Sendromlar**

Bu sendromlar tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluk, siklik kusma sendromu, abdominal migren, benign paroksizmal vertigo, benign paroksizmal tortikollis olarak sıralanabilir. Geçmişte “çocukluk çağı periyodik sendromları” olarak adlandırılmış olsalar da yetişkinlerde de görülebilmektedir.

1. Tekrarlayıcı Gastrointestinal Bozukluk: Migrenle ilişkilendirilebilen tekrarlayıcı karın ağrısı veya rahatsızlığı, bulantı veya kusma ataklarıyla ortaya çıkan klinik durumdur. Tanı için en az beş atak gerçekleşmiş olmalıdır. Gastrointestinal sistem muayenesinde patolojik bulgu bulunmaz.
2. Siklik Kusma Sendromu: Tekrarlayıcı, tahmin edilebilir aralıklarla gerçekleşen yoğun bulantı ve kusma ataklarıyla ortaya çıkan klinik durumdur. Ataklar

sırasında solukluk ve uykuya meyil görülebilir. Ataklar dışındaki zamanda herhangi bir şikayet yoktur. Sıklıkla çocuklarda görülür. Migren ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ancak ataklar sırasında baş ağrısı sıklığında artış yoktur.

3. Abdominal Migren: Orta abdominal bölgede 2 ila 72 saat süren, tekrarlayıcı karın ağrısı ataklarıyla ortaya çıkan klinik durumdur. Ağrı şiddeti günlük aktiviteleri kısıtlayacak şiddettedir. Sıklıkla çocuklarda görülür. Karın ağrısına vazomotor semptomlar, bulantı, kusma eşlik edebilir. Ağrı epizotları dışında herhangi bir şikayet yoktur. Ataklar sırasında baş ağrısı görülmez. Abdominal migren tanılı çocukların çoğunda ileriki dönemlerde migren baş ağrısı gelişir.
4. Benign Paroksizmal Vertigo: Herhangi bir hastalığı olmayan çocuklarda herhangi bir ön belirti olmadan ortaya çıkan ve kendiliğinden sonlanan tekrarlayıcı vertigo ataklarıyla ortaya çıkan klinik durumdur. Dakikalar, saatler içinde kendiliğinden sonlanır. Nistagmus, ataksi, kusma, solukluk ve ürkeklik gibi semptomlar eşlik edebilir. Ataklar arasında nörolojik ve vestibüler sistem muayeneleri doğaldır.
5. Benign Paroksizmal Tortikollis: Bir yaşından itibaren ortaya çıkan, başın hafif bir rotasyon eşliğinde bir tarafa eğilmesi ile karakterize olan ve kendiliğinden sonlanan ataklarla ortaya çıkan klinik durumdur. Başın bir yana eğilme durumu kendiliğinden dakikalar veya günler içerisinde ortadan kalkar. Solukluk, irritabilite, halsizlik, kusma ve ataksi eşlik edebilir. Ataklar arasında nörolojik muayene doğaldır. Ataklar yaklaşık olarak ayda bir kere meydana gelir. Ataksi daha büyük çocuklarda meydana gelir (4).

## **4.2 Sirkadiyen Ritim**

### **4.2.1 Sirkadiyen Ritmin Tanımı**

Sirkadiyen ritim, biyolojik süreçlerin yaklaşık olarak 24 saatlik döngüler halinde düzenli bir şekilde değiştiği biyolojik saatlerdir (49). Bu döngüler, canlı organizmaların fizyolojik ve davranışsal süreçlerini düzenlemekte önemli roller üstlenirler (50). Uyku-uyanıklık döngüsü, vücut sıcaklığı düzenlenmesi, endokrin mekanizmalar ve sindirim gibi birçok temel fonksiyonun yönetiminde sirkadiyen ritim önemli belirleyicilerdendir (51).

Sirkadiyen ve sirkannual ritimler, uyku-uyanıklık döngüleri, hormon salınımı, metabolizma ve immün fonksiyonlar dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik fonksiyonları

düzenler. Bu ritimler, vücudun çeşitli dokularında ve organlarında bulunan endojen biyolojik saatler tarafından yönlendirilir. Bu ritimlerin merkezi zamanlayıcısı, memelilerde sirkadiyen ritimleri üreten ve senkronize eden SCN'dir (52)

İnsanlar için sirkadiyen ritmin en belirleyici düzenleyicisi uyku-uyanıklık döngüsüdür (10). Sirkadiyen ritmin oluşmasında hipotalamustaki SCN ve periferel organlar görev almaktadır. SCN'nin ana uyararı ışık, periferel dokuların ana uyarıları ise besinler ve SCN'den gelen uyarılardır (51).

Optik sinirler aracılığıyla iletilen ışık miktarı SCN tarafından algılanır ve bu bilgi vücut saatinin ayarlanmasında kullanılır. Işık gözler tarafından algılandığında, optik sinirler aracılığıyla SCN aktive olur ve pineal bezde melatonin üretimi azalır. Işık miktarı azaldığında ise SCN daha az aktiftir. Bu nedenle, pineal bezde melatonin üretimi artar, bu da rahavete ve sonunda uyku haline geçilmesine neden olur (52)

#### **4.2.2 Sirkadiyen Ritmin Moleküler Mekanizması**

SCN, dış uyarılar olmadan da kendi sirkadiyen ritmini sürdürebilir. Bu durum, bölge mevcut olan moleküler saat nedeniyle "endojen ritmisite" olarak bilinir. Bu saat, birbirleriyle ritmik bir şekilde etkileşen bir grup proteinden oluşur, her bir proteinin seviyeleri günün belirli zamanlarında zirve yapar ve azalır. Bu proteinler, CLOCK, BMAL1, PER1, PER2, PER3, CRY1, CRY2, REV-ERBA olarak sıralanabilir (52)

Moleküler saat yalnızca SCN ile sınırlı değildir, vücutta birçok hücre ve dokuda bulunur. Ancak, SCN'deki moleküler saat özellikle önemlidir çünkü vücudun geri kalanındaki ritimleri senkronize eden bir "esas saat" olarak işlev görür. SCN, vücudun diğer bölgelerine ve beyindeki diğer bölgelere sinyaller göndererek hormon üretimi ve metabolizma gibi fizyolojik süreçlerin zamanlamasını düzenler (52).

Bir başka nörotransmitter olan serotonin, uyku-uyanıklık döngüsünü ve SCN aktivitesinin zamanlamasını düzenlemede kritik bir rol oynar. Uyanıklık fazında serotonin salınımının daha fazla, uyku fazında ise daha az olduğu gösterilmiştir. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu serotonin salınımını artırır. Serotonin salınımı aynı zamanda endojen steroid miktarından da etkilenir. Endojen steroid miktarının azalması serotonin salınımını azaltırken eksojen steroidler ile vücut steroid dengesinin tekrar sağlanması durumunda serotonin düzeyleri tekrar yükselir. Serotonerjik

sistemdeki düzensizlikler, insomnia ve hipersomni gibi birkaç uyku bozukluğu ile depresyon ve anksiyete gibi duygudurum bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (52)

Sirkadiyen ritimler hücresele düzeyde ise Transkripsiyon Translasyon Geribesleme Döngüsü (Transcription Translation Feedback Loop (TTFL)) ve posttranslasyonel modifikasyon olarak adlandırılan iki ana mekanizma ile yönlendirilir. TTFL'nin pozitif tarafında aktivatör protein BMAL1 CLOCK ile kompleks oluşturarak bir heterodimer oluşturur. Bu heterodimer E-box denen promotör bölgeye bağlanarak PER1, PER2, CRY1, CRY2 genlerini aktive eder. Bu aktivasyon sonucunda TTFL'nin negatif tarafı aktive olarak PER1, PER2 ve CRY1, CRY2 heterodimerleri oluşur. Bu heterodimerler CLOCK:BMAL1 kompleksine bağlanarak çekirdeğe girer ve transkripsiyonu inhibe eder (53).

CLOCK:BMAL1 aktivasyonu gündüz saatlerinde meydana gelerek günün ilerleyen saatlerinde hücre içinde PER ve CRY proteinlerinin kademeli olarak birikmesine neden olur. Günün geç saatlerinde biriken PER ve CRY proteinleri çekirdeğe girerek CLOCK:BMAL1 kompleksi ile etkileşir ve kendi transkripsiyonlarını inhibe ederler. Bu negatif geri beslemenin elemanları gece boyunca hücre içinde azalır. Böylece CLOCK:BMAL1 kompleksi yeni bir sirkadiyen ritim döngüsü başlatmak için yeniden aktive olur (49).

CLOCK:BMAL1 heterodimerleri, retinoik asit ilişkili orphan reseptör (ROR)  $\alpha/\beta/\gamma$  ve REV-ERB $\alpha/\beta$  genlerinin transkripsiyonunu düzenleyen bir süreci yönlendirir. CLOCK:BMAL1 heterodimerleri, ROR  $\alpha/\beta/\gamma$  ile etkileşime geçerek REV-ERB $\alpha/\beta$  genlerini aktive eder, bu da BMAL1 ve diğer saat kontrollü genlerin (Clock-Controlled Genes=CCG) transkripsiyonunu artırır. Öte yandan, REV-ERB $\alpha/\beta$ , CCG'lerin transkripsiyonunu baskılar. REV-ERB- $\alpha/\beta$  ve ROR- $\alpha/\beta/\gamma$ , BMAL1 promotöründeki ROR Yanıt Element'lerine (RRE) bağlanma konusunda bir rekabet içindedir. Bu bağlanma rekabeti, transkripsiyonun inhibitör bir etki göstermesine veya devam etmesine yol açar, bu da hücre içi saat mekanizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (54).

Farelerde CLOCK geni yokluğunda diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların meydana geldiği ortaya konmuştur. CLOCK geni pankreasın endokrin fonksiyonları ile doğrudan ilişkilidir. CLOCK gen veya proteini eksikliği durumunda farelerde obezite, metabolik sendrom, hiperfaji, hiperlipidemi ve karaciğer yağlanması

görüldüğü bildirilmiştir. CLOCK geni lipid metabolizması, glukoz metabolizması ve hücre döngüsü düzenlenmesinde oldukça önemli bir role sahiptir (55).

Farelerde BMAL1 eksikliğinde ise hipoglisemi, azalmış yaşam süresi, erken yaşlanma, steroid sentez bozuklukları, azalmış fertilité, yağ sentez bozukluklarının ortaya çıktığı saptanmıştır. BMAL1 geninin de lipid metabolizması, glukoz metabolizması ve hücre döngüsü düzenlenmesinde oldukça önemli bir role sahip olduğu görülmektedir (55).

Farelerde CRY eksikliğinde aldosteron üretiminin arttığı ve hipertansiyon meydana geldiği görülmüştür. Aynı zamanda glukoneogenezde bozulma, insülin direncinde artış ve diyabet sıklığında artış gözlemlenmiştir. Farelerde CRY protein eksikliğinde tümör ve kanser oluşumunda azalma meydana gelmiştir. CRY geni aynı zamanda xenobiyotik detoksifikasyonundan da sorumludur. Sitokrom P450 2E1 enzimi de CRY geninin hedefleri arasındadır (55).

PER geninin PER1, PER2 ve PER3 olmak üzere üç alt grubu vardır. PER geni BMAL1'in aktivatörüdür. PER geni retina ve çevresel dokularda ışık tarafından aktive edilir (56). PER2 eksikliğinin artmış miyokard enfarktüsü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (57). Buna ek olarak farelerde PER eksikliğinde kanser riskinde artış ve stres altında kas gücünde azalma gösterilmiştir (55).

Bütün bu moleküler mekanizmalar uyku uyanıklık durumu, ışık ve diğer etkenlerden etkilenerék organizmanın sirkadiyen ritmini düzenlemekte görev alır.

Yapılan çalışmalar uykusuzluk, artmış uykudan uyanmalar ve yavaş dalga uykusunun miktarındaki azalmaların migren atağı sıklığında artışa sebep olduğunu göstermektedir (58). Migren tanılı hastalarda daha düşük plazma melatonin seviyeleri bildirilmiştir. Bu hastalarda melatoninin profilaktik etkisi üzerine yapılan araştırmaların çelişkili sonuçları mevcuttur. Bazı çalışmalarda melatonin kullanımının migren atak sıklığını azalttığı, bazı çalışmalarda ise etkilemediği gösterilmiştir. Bu bulgular, biyolojik ve çevresel faktörlerle birlikte sirkadiyen faktörlerin, migren gelişimi ve tedavisinde rol oynayabileceğini ve melatoninin migren profilaksisinde bir hedef olabileceğini öne sürmektedir (52)

Serotoninin migren patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan birçok çalışma migren atakları sırasında serotonin düzeylerinin aurasız migren patofizyolojisinde serotoninin önemli rolünü ortaya koymaktadır (59).

Yapılan bir anket çalışmasında migrenlilerle baş ağrısı olmayan kontrol grubu kıyaslandığında sirkadiyen ritim değişikliklerine migrenli grubun daha az uyum sağlayabildiği gösterilmiştir. PER2 proteinin fosforilasyonu ile ilişkili olan casein kinase Iδ gen (CKIδ) mutasyonunun migren tanılı hastalarda baş ağrısı olmayan kontrol grubuyla kıyaslandığında daha sık görülmesi sirkadiyen ritim ile migren arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (59).

Migren tanılı hastaların uyku paternlerinde değişiklikler olması veya düzensiz uyku durumlarında baş ağrıların tetiklendiğini bildirdiği, bu nedenle migren gelişiminde sirkadiyen ritimlerin rol oynadığını düşündüren çalışmalar mevcuttur (60–62)



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 GEREÇLER

##### Gereç

Biotinlenmiş İnsan BMAL1 Antikoru	BT LAB Bioassay Technology Laboratory, Çin
Biotinlenmiş İnsan CLOCK Antikoru	BT LAB Bioassay Technology Laboratory, Çin
Biotinlenmiş İnsan CRY1 Antikoru	BT LAB Bioassay Technology Laboratory, Çin
Biotinlenmiş İnsan CRY2 Antikoru	BT LAB Bioassay Technology Laboratory, Çin
Biotinlenmiş İnsan PER1 Antikoru	BT LAB Bioassay Technology Laboratory, Çin
Biotinlenmiş İnsan PER2 Antikoru	BT LAB Bioassay Technology Laboratory, Çin
Buzdolabı Nüve DF490 (-80°C)	Nüve Laboratuvar ve Sterilizasyon, Türkiye
Durdurma Solüsyonu	BIO-TEK, Amerika
Microplate Okuyucu	BIO-TEK ELx50, Amerika
Microplate Yıkayıcı	BIO-TEK ELx800, Amerika
Ön Kaplamalı ELISA Plakası	BIO-TEK, Amerika
Spektrofotometre	Roche Cobas, İsviçre
Standart Seyreltici	BIO-TEK, Amerika
Standart Solüsyonu	BIO-TEK, Amerika
Streptavidin – HRP	BIO-TEK, Amerika
Substrat Solüsyonu A	BIO-TEK, Amerika
Substrat Solüsyonu B	BIO-TEK, Amerika
Total Protein Kiti	Roche Cobas, İsviçre
Yıkama Tamponu Konstantresi	BIO-TEK, Amerika

#### 3.2 Çalışmanın Yöntemi

Çalışmamız prospektif, tek merkezli, vaka kontrol çalışmasıdır.

### **3.3 Hasta Seçimi**

Çalışmamıza, S.B.Ü. Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine Ocak 2023-Şubat 2023 tarihleri arasında başvuran ve migren hastalığı tanısı alan 7-17 yaşları arasındaki 32 hasta vaka grubu olarak dahil edildi. Kontrol grubu olarak ise aynı hastanenin çocuk sağlığı ve hastalıkları sağlam çocuk polikliniklerine başvuran aktif şikayeti olmayan, migren tanısı olmayan 7-17 yaş arası hastalardan 30 hasta dahil edildi.

Çocuk nöroloji polikliniğine baş ağrısı şikayeti ile başvuran hastalar arasında ICHD-III tanı kriterlerine göre migren tanısı konan 7-17 yaş arasındaki hastalar belirlendi. Bu hastalara ve ailelerine çalışmamız hakkında bilgi verilerek katılmak isteyip istemedikleri soruldu. Katılmak isteyen hastalardan ve velilerinden aydınlatılmış onam formları alınarak çalışmaya dahil edildi. Katılmak istemeyen hastalar ise çalışma dışı bırakıldı.

Çocuk sağlığı ve hastalıkları sağlam çocuk polikliniklerinde aktif şikayeti ve baş ağrısı olmayan 7-17 yaş arası hastalara çalışmamız hakkında bilgi verildi. Bu hastalara ve ailelerine çalışmamız hakkında bilgi verilerek katılmak isteyip istemedikleri soruldu. Katılmak isteyen hastalardan ve velilerinden aydınlatılmış onam formları alınarak çalışmaya dahil edildi. Katılmak istemeyen hastalar ise çalışma dışı bırakıldı.

### **3.4 Dahil Olma ve Olmama Kriterleri**

7-17 yaş arasında olan, ICHD-III tanı kriterlerine göre migren tanısı alan, çalışmaya katılmayı kendisi ve velisi kabul etmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 7 yaşından küçük olan, 17 yaşından büyük olan, baş ağrısına sebep olabilecek herhangi bir başka tıbbi probleme sahip olan, son 6 ay içinde ameliyat geçirmiş olan, prematüre doğum öyküsü olan, son bir ay içinde enfeksiyon geçirmiş olan, genetik, metabolik veya herhangi bir kronik hastalığa sahip olan, çalışmaya katılmak için onam vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### **3.5 Numunelerin Toplanması**

Sirkadiyen ritim proteinlerinin gün içindeki değişkenliği göz önüne alınarak kontrol grubu ve hasta grubu kan örnekleri aynı saat diliminde toplanmıştır. Hasta ve kontrol grubundan etilen diamin tetra asetik asitli (K2EDTA) plastik tüplere venöz kan örnekleri alınıp 10 dk süreyle 4500 devirde santrifüj edilerek elde edilen plazma 7 eppendorf tüpüne eşit şekilde dağıtılarak numunelerin analiz edileceği tarihe kadar - 80 °C’de saklanmıştır (SBÜ Haseki SUAM Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı).

### **3.6 Protein Analizleri**

Dahil olma kriterlerine uyan, hedeflenen sayıdaki olguların gruplara dahil edilmesi sonrasında plazma örneklerinden Enzyme Linked Immune Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle CLOCK, BMAL1, CRY1, CRY2, PER1, PER2 isimli sirkadiyen ritim proteinleri düzeyi çalışılmıştır (CRY1, CRY2 ve CLOCK proteinleri; Aktif Kimyasal ve Tıbbi Ürünler Paz. San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara firmasında çalışılmıştır). (PER1, PER2, BMAL1 proteinleri; Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. ve Dış Tic. Ltd. Şti., İstanbul firmasında çalışılmıştır). Protein düzeylerinin anlamlı olarak analiz edilebilmesi için total protein ölçümü de yapılması gerekmekte olup biüret yöntemiyle total protein ölçümü SBÜ Haseki SUAM Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştır (Roche COBAS c501, İsviçre).

#### **3.5.1 Sirkadiyen Ritim Proteinlerinin Analizi**

Plazmada sirkadiyen ritim protein düzeylerinin belirlenmesinde ELISA test kiti prosedürü takip edildi. Tüm plazma örneklerinin analiz öncesinde oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Kit içerisinden çıkan hazır konsantre standart solüsyonundan (2400 ng/L) dilüsyonlar yapılarak standartlar oluşturuldu. Mikropleyitin ilk ve son 6 kuyucuğuna 50 µl standart dilüsyonları, diğer kuyucuklara da 40 µl örnek ve 10µl biotin antikoru konuldu. Birer kuyucuk da boş olarak ayrıldı ve bu kuyucuklara bir solüsyon konulmadı. Boş olarak ayrılan kuyucuklar dışında kalan diğer tüm kuyucukların üzerine 50µl Horseradish Peroxidase (HRP)-konjugat eklendi. Mikropleyt 37°C’de 1 saat süresince inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi bitiminde yıkama 30 solüsyonu ile 5 kere yıkama gerçekleştirildi. Daha sonra tüm kuyucuklara 50 µl Substrat A ve 50 µl Substrat B solüsyonları eklendi. Bu kuyucuklar

karanlık ortamda 37°C'de 10 dakika süresince inkübasyona tabi tutuldu. Süre bitiminde bütün kuyucuklara 50 µl durdurma solüsyonu eklendi. 10 dakika içerisinde 450 nm'ye ayarlanan ELISA okuyucuda okuma işlemi gerçekleştirildi. Optic Density450 (OD450) değerleri Magellan Standard Tracker (V7-2) yazılımı kullanılarak OD450 değerlerinden faydalanılarak hesaplandı.

### **3.5.2 Total Protein Analizi**

Plazma örneklerinin total protein düzeyleri biüret yöntemiyle analiz edildi (63). Alkali bir ortamda, bakır (Cu<sup>+2</sup>) iyonları proteinlerdeki peptit bağlarıyla bir kompleks oluşturur ve Cu<sup>+1</sup>'e indirgenir. Bu kompleks, Folin reaktifini indirgeyerek renk oluşumuna neden olur. Oluşan rengin yoğunluğunun 540-560 nm'deki absorbasından yararlanılıp spektrofotometrik olarak ölçülerek total protein düzeyleri elde edildi. (Roche COBAS Hitachi c501 cihazında (İsviçre), Roche COBAS total protein kiti ile çalışılmıştır). Total protein düzeyleri, plazma örneklerindeki sirkadiyen ritim proteini düzeylerinin doğru yorumlanmasında gereklidir.

### **3.6 İstatistiksel Analiz**

Hasta ve Kontrol Grupları arasında geniş etki büyüklüğündeki farkın (effect size=0,8) fark kabul edilmesi öngörülerek %90 Power, alfa anlamlılık seviyesi 0,05 için örneklem büyüklüğü toplam 56 vaka (yarısı vaka yarısı kontrol grubu olmak üzere) olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel analiz için GraphPad Prism 6.00 (GraphPad Software, ABD) programı kullanılmıştır. Analizlerde tüm datalar için tanımlayıcı istatistikler sunulmuştur. Normalite, Shapiro-Wilk normalite testi ile incelenmiş ve verilerin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulunu sağlamadığından dolayı Mann Whitney U testi ardından Dunn's post-hoc testi uygulanmıştır. Spearman's rho korelasyon analizi kullanılmıştır. Temel istatistik verileri ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Non-parametrik veriler medyan (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. p<0,05 değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

### **3.7 Etik Kurul Onayı**

Çalışmamızın etik kurul onayı S.B.Ü Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan alınmıştır. Etik Kurul No: 187-2023 (EK-2).

### **3.8 Proje Desteği**

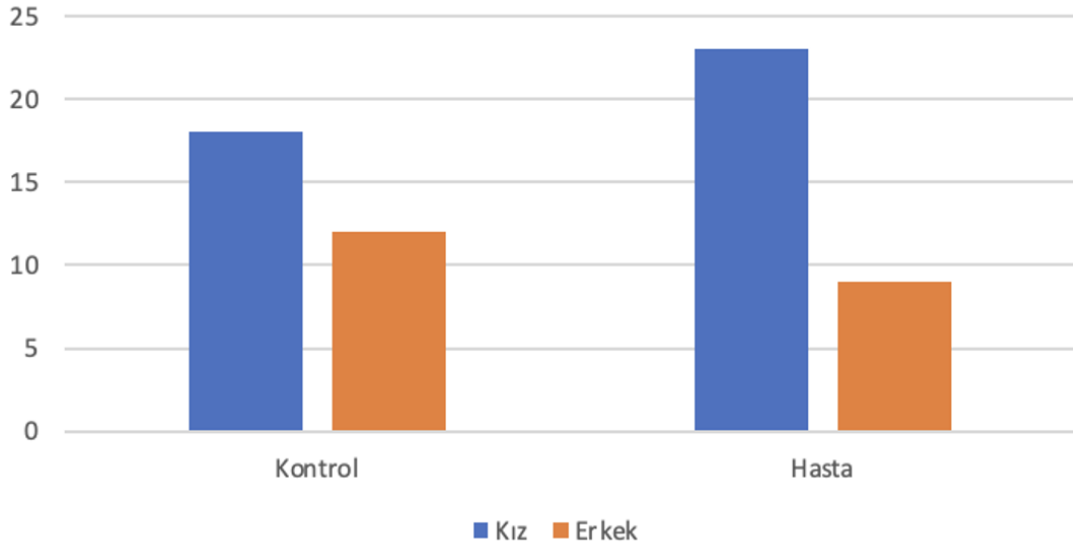
Bu tez çalışması için herhangi bir proje desteği bulunmamaktadır. Çalışmamızda kullandığımız tüm kimyasal maddeler, sarf malzemeleri ve sirkadiyen ritim protein kitleri ve protein ölçümlerinin bedeli araştırmacılar tarafından karşılanmıştır. Total protein ölçümü kitleri Detay Laboratuvar Cihazları Sanayi ve Ticaret A.Ş. firması tarafından hibe edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Demografik ve İstatistiksel Veriler

Çalışmamıza, S.B.Ü. Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine Ocak 2023 – Şubat 2023 tarihleri arasında başvuran ve migren hastalığı tanısı alan 7-17 yaşları arasındaki 32 hasta vaka grubu olarak dahil edildi. Kontrol grubu olarak ise çocuk sağlığı ve hastalıkları sağlam çocuk polikliniklerine başvurusunda aktif şikayeti olmayan, migren tanısı olmayan 7-17 yaş arası hastalardan 30 hasta dahil edilerek toplam 62 katılımcıya ulaşıldı.

Hasta grubundaki katılımcıların %71'i kız (n=23), %29'u erkek (n=9) iken kontrol grubu katılımcılarının %60'ı kız (n=18), %40'ı erkek (n=12) idi. Hasta ve kontrol grubunun tamamına bakıldığında %66 kız (n=41), %34 erkek (n=21) olarak dağıldığı görüldü. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,33). Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımları

Hasta grubundaki katılımcıların yaş ortalaması  $12 \pm 2,9$  yıl, kontrol grubundaki katılımcıların yaş ortalaması  $10 \pm 3,9$  yıl olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,05).

Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş ortalamaları Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş ortalamaları

	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	<b>P değeri</b>
<b>Cinsiyet</b>	23 kız, 9 erkek	18 kız, 12 erkek	0,33
<b>Yaş Ortalaması</b>	12±2,9	10±3,9	0,05

Hasta grubuna ve ailelerine hastalardan kan numuneleri alınmadan önce anket şeklinde çeşitli sorular sorulmuştur. Bu sorular; ek hastalık, infantil kolik öyküsü, ilaç kullanımı, baş ağrısının hava durumundan etkilenme durumu, baş ağrısız aura, baş dönmesi, gözlerde kararma, bulantı, aralıklı kusma, aura, ağrının yeri, zonklama, ağrı süresi, ağrının şiddeti, bugüne kadar geçirilen atak sayısı, uyku süresi, gece uyanma sıklığı, karın ağrısı, kafein tüketimi, fiziksel aktivite ile baş ağrısında artış, kusma, fotofobi, fonofobi, ailede migren tanılı hasta varlığı, taşıt tutması, analjezik yanıtı ve hastaların migren tedavisi alıp almadıkları şeklindedir.

Hasta grubundaki 32 hastadan 4'ünde (%12,5) mevsimsel alerjik rinit, 1'inde alerjik astım ve 1'inde faktör V eksikliği olmak üzere 6 hastada ek hastalık mevcuttu. 12 hastada (%37,5) infantil kolik öyküsü mevcuttu. Hiçbir hastada ek ilaç kullanımı, baş ağrısız aura ve aralıklı kusma yoktu. 18 hasta (%56,2) baş ağrısının hava durumundan etkilendiğini, özellikle daha sıcak veya soğuk havalarda baş ağrısının şiddetlendiğini ifade etti. Hasta grubunun ek hastalık, hastalık öyküsü ve hava durumundan etkilenme durumları Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Hasta grubunun ek hastalık, hastalık öyküsü ve hava durumundan etkilenme durumları

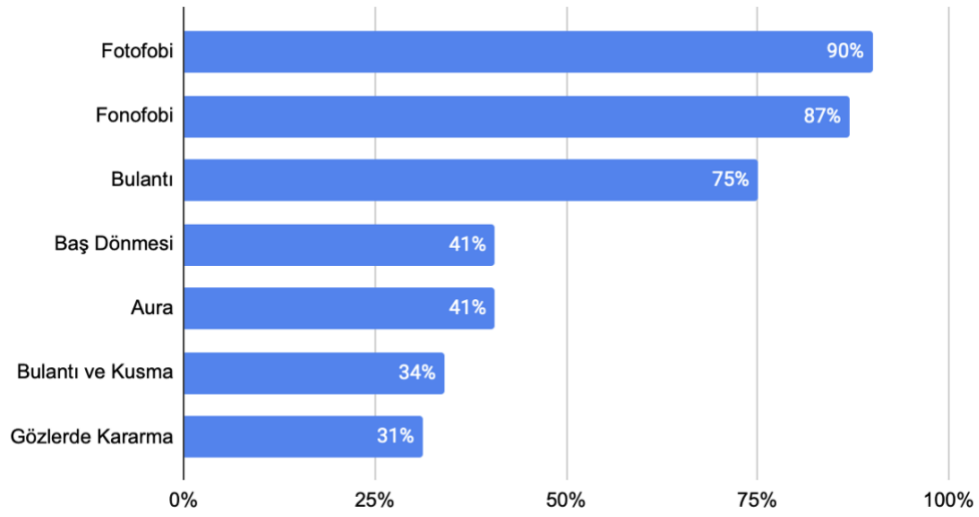
<b>Ek Hastalık, Öykü ve Hava Durumu</b>	<b>Etkilenen Hasta Sayısı (%)</b>
Alerjik Rinit	4 (%12,5)
Alerjik Astım	1 (%3)
Faktör V Eksikliği	1 (%3)
İnfantil Kolik Öyküsü	12 (%37,5)
Hava Durumundan Etkilenme	18 (%56,2)

Hasta grubundaki 32 hastanın 25'i (%78,1) ağrının zonklayıcı karakterde olduğunu, 13'ü (%40,6) baş ağrısı ile birlikte baş dönmesi olduğunu, 13'ü (%40,6) auranın eşlik ettiğini [4'ü erkek (%12), 9'u kız (%28) olmak üzere], 10'u (%31,2) gözlerde kararma olduğunu belirtti. Ağrının lokalizasyonu değerlendirildiğinde 25 hasta (%78,1) frontal bölgede, 1 hasta (%3,1) temporal bölgede, 3 hasta (%9,3) hem frontal hem temporal bölgede, 1 hasta (%3,1) hem oksipital hem temporal bölgede, 2 hasta (%6,2) ise başın tamamında ağrı olduğunu bildirdi.

Hastaların atak süreleri 1 saat ile 24 saat arasında değişmekte olup ortalama 7,75 saat olarak saptandı. Baş ağrılarının şiddetini 0 en hafif 10 en şiddetli olacak şekilde 10 üzerinden puanlamaları istendiğinde 4 ile 10 arasında değiştiği ve ortalama 6,65 olduğu görüldü. Hastaların uyku süreleri sorulduğunda 5 saat ile 13 saat arasında değiştiği ve ortalama sürenin 8,37 saat olduğu görüldü. 11 hastanın gece deliksiz uyuyamadığı; 2 hastanın baş ağrısı, 1 hastanın susama, 3 hastanın tuvalete gitme ihtiyacı, 2 hastanın uyurgezerlik, 1 hastanın idrar kaçırma gibi sebeplerle uyandığı görüldü. 6 hastanın (%18) aralıklı karın ağrısı şikayetleri olduğu saptandı.

Hastaların geçirmiş oldukları toplam migren atağı sayısı sorulduğunda 10 ile 500 arasında olduğu ortalama atak sayısının 97,5 olduğu saptandı. 19 hastamızın gün içinde en çok çay olmak üzere kafein içeren ürün alımı olduğu görüldü. 21 hasta (%65) migren atağının fiziksel aktivite ile tetiklendiğini belirtti. 16 hasta (%50) ise taşıt tutması semptomları tarifledi.

24 hasta (%75) migren atağı ile birlikte bulantı, 11 hasta (%34) kusma, 29 hasta (%90) fotofobi ve 28 hasta (%87) fonofobi tarifledi. 15 hastanın (%46) birinci derece akrabalarında da migren hastalığı tanısı mevcut iken 5 hastanın (%15) ikinci derece akrabalarında migren hastalığı tanısı mevcuttu. Hastalarımızda migren baş ağrısına en sık eşlik eden semptomlar Şekil 2'de gösterilmiştir.

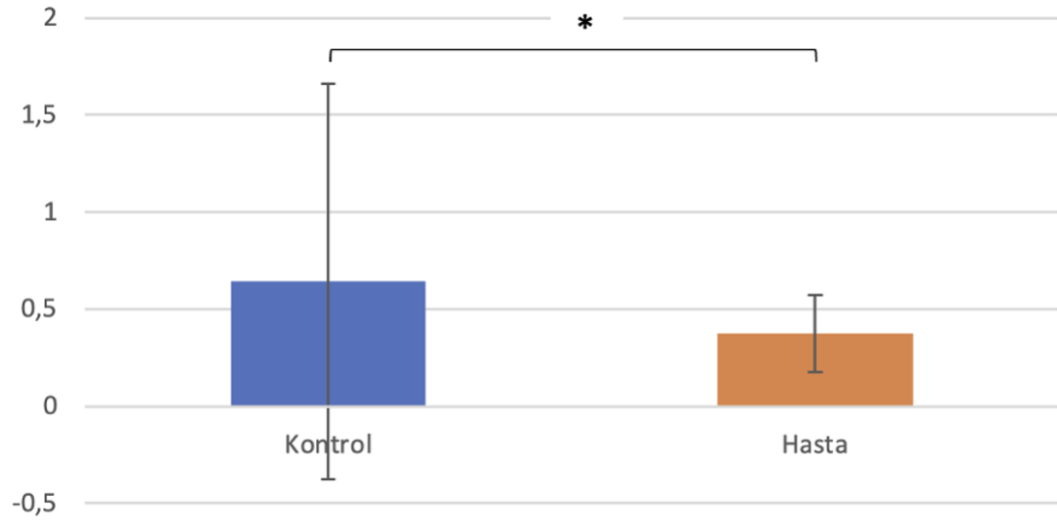


**Şekil 2.** Hasta Grubunda Baş Ağrısına En Sık Eşlik Eden Semptomlar

26 hastanın (%81) migren atağı analjeziklere yanıtlyken 6 hastanın (%18) yanıtıydı. Migren tedavisi olarak 5 hasta (%15) flunarizin tedavisi alırken 1 hasta (%0,3) topiramamat tedavisi alıyordu.

## 4.2 Sirkadiyen Protein Seviyeleri ve Klinik Bulgular ile Korelasyonları

### 4.2.1 CRY1 Seviyeleri



**Şekil 3.** Hasta ve Kontrol Grubunun CRY1 Protein Düzeyleri

\* $p < 0,0001$

CRY1 protein seviyeleri ng/L cinsinden belirtilmiştir.

CRY1 proteini medyan değeri hasta grubunda 0,30 (0,02-1,30) ng/mL, kontrol grubunda 0,26 (0,09-5,06) ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta grubu ortalama değeri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak tespit edilmiştir (**p<0,0001**). Hasta ve kontrol grubunun CRY1 protein düzeyleri Şekil 3'te gösterilmiştir.

#### 4.2.1.1 CRY1 protein seviyesi ve klinik bulgular arasındaki korelasyon

CRY1 protein seviyesi ile migren atağının şiddeti arasında orta derece pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur (**r=0,465, p=0,007**). CRY1 protein seviyesi ile atak sayısı ve infantil kolik öyküsü arasında ise orta derecede negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur (sırasıyla **r=- 0,414, p=0,026** ve **r=0,405, p=0,021**). Aura, taşıt tutması, süre ve 1. derece akraba öyküsü ile CRY1 protein düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır. Korelasyon analizine ait veriler Tablo 6'da gösterilmiştir.

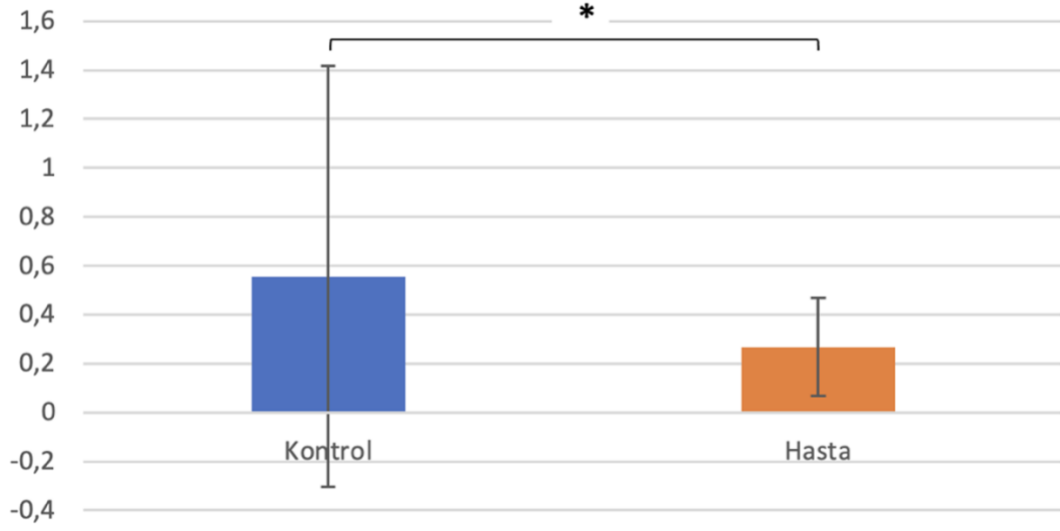
**Tablo 6.** CRY1 protein düzeyi ve aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. Derece akraba öyküsü değerleri arasındaki korelasyon

	CRY1	
	Spearman's $r_s$	p
<b>Aura</b>	0,097	0,610
<b>Şiddet</b>	<b>0,465</b>	<b>0,007*</b>
<b>Atak sayısı</b>	<b>- 0,414</b>	<b>0,026*</b>
<b>Taşıt Tutması</b>	0,465	0,335
<b>İnfantil Kolik Öyküsü</b>	<b>- 0,405</b>	<b>0,021*</b>
<b>Süre</b>	0,099	0,412
<b>1.Derece Akraba Öyküsü</b>	0,159	0,384

Veriler Spearman'ın rho korelasyon katsayıları ( $r_s$ ) ve p değerleri olarak temsil edilmiştir.

\* Korelasyon,  $p<0,05$  seviyesinde anlamlıdır.

#### 4.2.2 CRY2 Seviyeleri



**Şekil 4.** Hasta ve Kontrol Grubunun CRY2 Protein Düzeyleri

\* $p = 0,0002$

CRY2 protein seviyeleri ng/L cinsinden belirtilmiştir.

CRY2 proteini medyan değeri hasta grubunda 0,19 (0,07-0,91) ng/mL, kontrol grubunda 0,19 (0,10-4,18) ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta grubu ortalama değeri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak tespit edilmiştir ( $p=0,0002$ ). Hasta ve kontrol grubunun CRY2 protein düzeyleri Şekil 4'te gösterilmiştir.

##### 4.2.2.1 CRY2 protein seviyesi ve klinik bulgular arasındaki korelasyon

CRY2 protein seviyesi ile migren atağının şiddeti arasında zayıf derece pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,365$ ,  $p=0,047$ ). CRY2 protein seviyesi ile atak sayısı ile zayıf derecede negatif yönde ilişki saptanmıştır ( $r=-0,379$ ,  $p=0,043$ ). CRY2 protein seviyesi ile infantil kolik öyküsü arasında ise orta derecede negatif bir korelasyon saptanmıştır. Aura, taşıt tutması, süre ve 1. derece akraba öyküsü ile CRY2 protein düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır. Korelasyon analizine ait veriler Tablo 7'de gösterilmiştir.

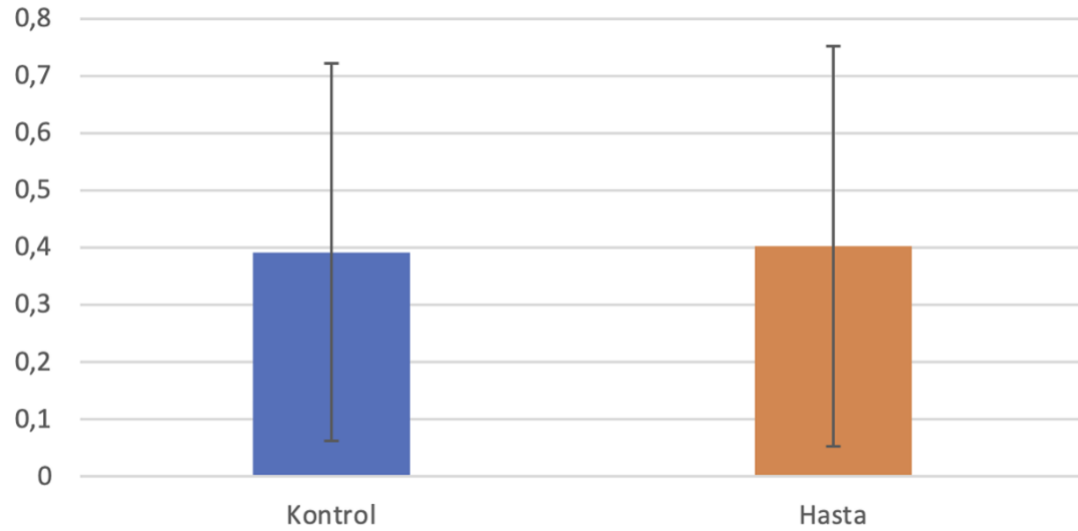
**Tablo 7.** CRY2 protein düzeyi ve aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. derece akraba öyküsü değerleri arasındaki korelasyon

	CRY2	
	Spearman's $r_s$	p
Aura	-0,052	0,779
Şiddet	<b>0,365</b>	<b>0,047*</b>
Atak sayısı	<b>-0,379</b>	<b>0,043*</b>
Taşıt Tutması	0,156	0,395
İnfantil Kolik Öyküsü	<b>- 0,419</b>	<b>0,017*</b>
Süre	0,239	0,187
1.Derece Akraba Öyküsü	0,187	0,307

Veriler Spearman'ın rho korelasyon katsayıları ( $r_s$ ) ve p değerleri olarak temsil edilmiştir.

\* Korelasyon,  $p < 0,05$  seviyesinde anlamlıdır.

#### 4.2.3 PER1 Seviyeleri



**Şekil 5.** Hasta ve Kontrol Grubunun PER1 Protein Düzeyleri

PER1 protein seviyeleri ng/L cinsinden belirtilmiştir.

PER1 proteini medyan değeri hasta grubunda 0,29 (0,14-1,63) ng/mL, kontrol grubunda 0,27 (0,10-1,55) ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta grubu ve kontrol grubu

ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,0972). Hasta ve kontrol grubunun PER1 protein düzeyleri Şekil 5'te gösterilmiştir.

#### 4.2.3.1 PER1 protein seviyesi ve klinik bulgular arasındaki korelasyon

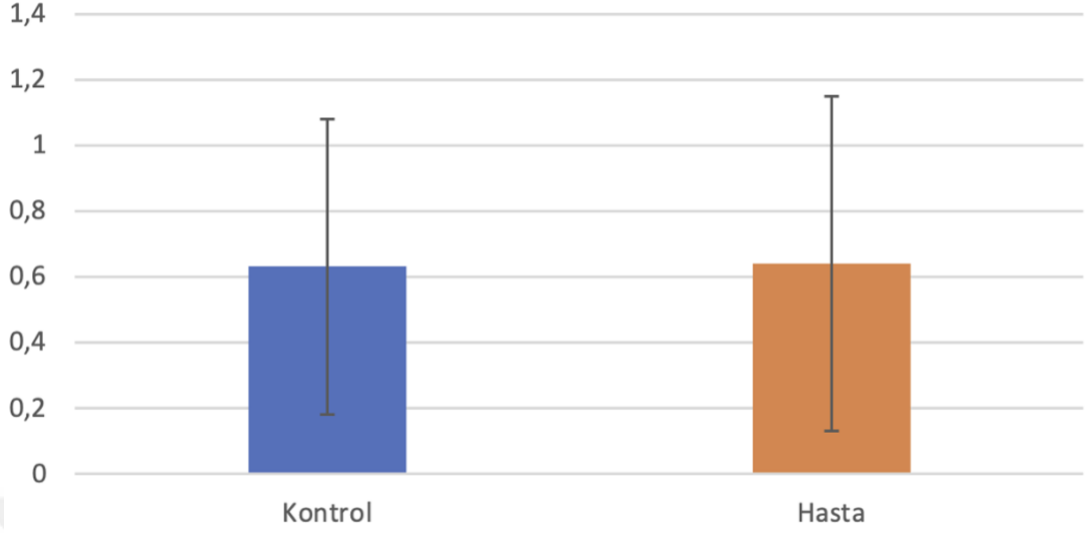
PER1 protein seviyesi ile aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. derece akraba öyküsü değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. PER1 protein düzeyi ve aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. derece akraba öyküsü değerleri arasındaki korelasyon Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** PER1 protein düzeyi ve aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. derece akraba öyküsü değerleri arasındaki korelasyon

	PER1	
	Spearman's $r_s$	p
<b>Aura</b>	-0,067	0,731
<b>Şiddet</b>	0,175	0,372
<b>Atak sayısı</b>	-0,204	0,308
<b>Taşıt Tutması</b>	-0,009	0,964
<b>İnfantil Kolik Öyküsü</b>	0,168	0,359
<b>Süre</b>	0,225	0,215
<b>1.Derece Akraba Öyküsü</b>	-0,040	0,840

Veriler Spearman'ın rho korelasyon katsayıları ( $r_s$ ) ve p değerleri olarak temsil edilmiştir.

#### 4.2.4 PER2 Seviyeleri



**Şekil 6.** Hasta ve Kontrol Grubunun PER2 Protein Düzeyleri

PER2 protein seviyeleri ng/L cinsinden belirtilmiştir.

PER2 proteini medyan değeri hasta grubunda 0,45 (0,27-2,36) ng/mL, kontrol grubunda 0,46 (0,23-2,25) ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta grubu ve kontrol grubu ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,2267$ ). Hasta ve kontrol grubunun PER2 protein düzeyleri Şekil 6'da gösterilmiştir.

##### 4.2.4.1 PER2 protein seviyesi ve klinik bulgular arasındaki korelasyon

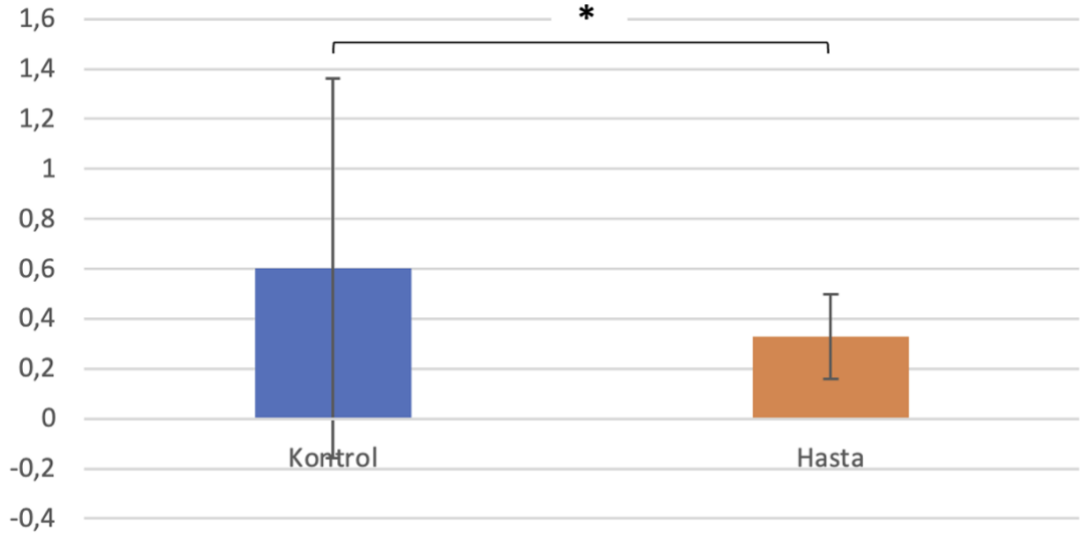
PER2 protein seviyesi ile aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. derece akraba öyküsü değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. PER2 protein düzeyi ve aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. derece akraba öyküsü değerleri arasındaki korelasyon Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** PER2 protein düzeyi ve aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. derece akraba öyküsü değerleri arasındaki korelasyon

	PER2	
	Spearman's $r_s$	p
<b>Aura</b>	-0,079	0,563
<b>Şiddet</b>	-0,064	0,726
<b>Atak sayısı</b>	-0,343	0,086
<b>Taşıt Tutması</b>	-0,057	0,777
<b>İnfantil Kolik Öyküsü</b>	0,126	0,493
<b>Süre</b>	0,146	0,425
<b>1.Derece Akraba Öyküsü</b>	-0,051	0,782

Veriler Spearman'ın rho korelasyon katsayıları ( $r_s$ ) ve p değerleri olarak temsil edilmiştir.

#### 4.2.5 CLOCK Seviyeleri



**Şekil 7.** Hasta ve Kontrol Grubunun CLOCK Protein Düzeyleri

\* $p < 0,0001$

CLOCK protein seviyeleri ng/L cinsinden belirtilmiştir.

CLOCK proteini medyan değeri hasta grubunda 0,28 (0,10-0,79) ng/mL, kontrol grubunda 0,33 (0,14-3,44) ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta grubu ortalama

değeri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak tespit edilmiştir ( $p<0,0001$ ). Hasta ve kontrol grubunun CLOCK protein düzeyleri Şekil 7’de gösterilmiştir.

#### 4.2.5.1 CLOCK protein seviyesi ve klinik bulgular arasındaki korelasyon

CLOCK protein seviyesi ile migren atağı şiddeti arasında zayıf düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ( $r=0,354$ ,  $p=0,047$ ). CLOCK protein seviyesi ile infantil kolik öyküsü arasında ise orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır ( $r=-0,461$ ,  $p=0,008$ ). CLOCK protein seviyesi ile aura, atak sayısı, taşıt tutması, süre ve 1. derece akraba öyküsü arasında korelasyon saptanmamıştır. Korelasyon analizine ait veriler Tablo 10’da gösterilmiştir.

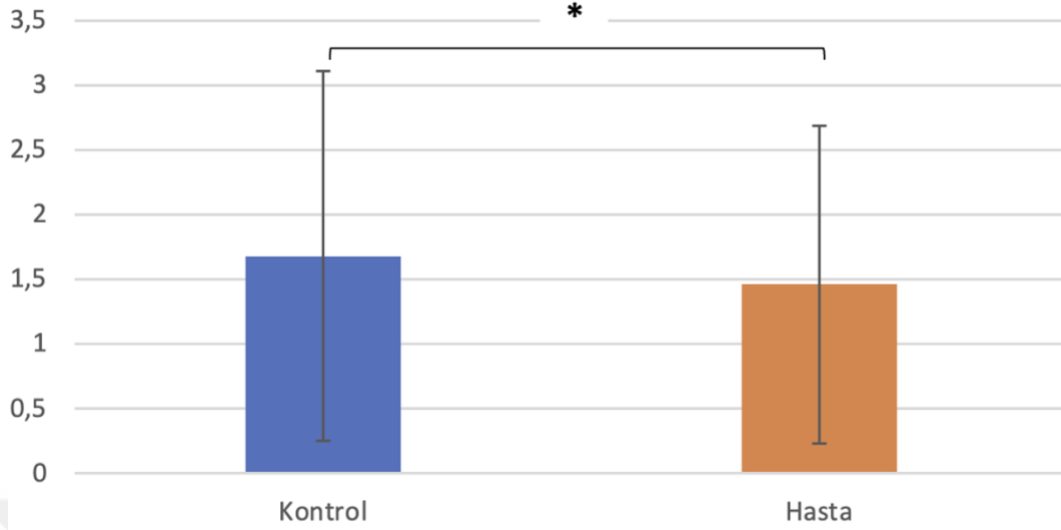
**Tablo 10.** CLOCK protein düzeyi ve aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. Derece akraba öyküsü değerleri arasındaki korelasyon

	CLOCK	
	Spearman’s $r_s$	p
<b>Aura</b>	-0,064	0,722
<b>Şiddet</b>	<b>0,354</b>	<b>0,047*</b>
<b>Atak sayısı</b>	-0,305	0,095
<b>Taşıt Tutması</b>	0,095	0,606
<b>İnfanıl Kolik Öyküsü</b>	<b>- 0,461</b>	<b>0,008*</b>
<b>Süre</b>	0,256	0,158
<b>1.Derece Akraba Öyküsü</b>	0,078	0,671

Veriler Spearman’ın rho korelasyon katsayıları ( $r_s$ ) ve p değerleri olarak temsil edilmiştir.

\* Korelasyon,  $p<0,05$  seviyesinde anlamlıdır.

#### 4.2.6 BMAL1 Seviyeleri



Şekil 8. Hasta ve Kontrol Grubunun BMAL1 Protein Düzeyleri

\*p= 0,0453

BMAL1 protein seviyeleri ng/L cinsinden belirtilmiştir.

BMAL1 proteini medyan değeri hasta grubunda 0,93 (0,36-5,57) ng/mL, kontrol grubunda 1,00 (0,18-5,54) ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta grubu ortalama değeri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak tespit edilmiştir (**p=0,0453**). Hasta ve kontrol grubunun BMAL1 protein düzeyleri Şekil 8’de gösterilmiştir.

##### 4.2.6.1 BMAL1 protein seviyesi ve klinik bulgular arasındaki korelasyon

BMAL1 protein seviyesi ile migren atağı süresi arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır (**r=0,426**, **p=0,017**). BMAL1 protein seviyesi ile aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü ve 1. Derece akraba öyküsü arasında korelasyon saptanmamıştır. Korelasyon analizine ait veriler Tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** BMAL1 protein düzeyi ve aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. Derece akraba öyküsü değerleri arasındaki korelasyon

	<b>BMAL1</b>	
	Spearman's $r_s$	p
<b>Aura</b>	-0,122	0,536
<b>Şiddet</b>	0,146	0,457
<b>Atak sayısı</b>	-0,201	0,314
<b>Taşıt Tutması</b>	0,088	0,655
<b>İnfantil Kolik Öyküsü</b>	0,098	0,594
<b>Süre</b>	<b>0,426</b>	<b>0,017*</b>
<b>1.Derece Akraba Öyküsü</b>	-0,084	0,670

Veriler Spearman'ın rho korelasyon katsayıları ( $r_s$ ) ve p değerleri olarak temsil edilmiştir.

\* Korelasyon,  $p < 0,05$  seviyesinde anlamlıdır.

Hasta ve kontrol gruplarının sirkadiyen ritim protein düzeyleri Tablo 12’de toplu halde gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Plazma örneklerindeki sirkadiyen ritim proteinleri seviyeleri

<b>Sirkadiyen ritim proteinleri</b>	<b>Kontrol grubu (ng/L) medyan (minimum-maksimum)</b>	<b>Hasta grubu (ng/L) medyan (minimum-maksimum)</b>	<b>P Değeri</b>	<b>Test İstatistiği</b>
CRY1	0,2696 (0,0995-5,0670)	0,3031 (0,0229-1,3040)	<b>&lt;0,0001*</b>	140
CRY2	0,1980 (0,1021-4,1850)	0,1949 (0,0774-0,9142)	<b>0,0002*</b>	225
PER1	0,2771 (0,1011-1,5570)	0,2901 (0,1443-1,6390)	0,0972	290,5
PER2	0,4659 (0,2369-2,2580)	0,4539 (0,2729-2,3620)	0,2267	282,5
CLOCK	0,3355 (0,1498-3,4440)	0,2805 (0,1000-0,7961)	<b>&lt;0,0001*</b>	185
BMAL1	1,0030 (0,1806-5,5410)	0,9332 (0,3698-5,5770)	<b>0,0453*</b>	248,5

Sonuçlar medyan (minimum-maksimum) olarak sunuldu.

Sirkadiyen ritim protein seviyeleri ng/L cinsinden ifade edildi.

\*p<0,05 seviyesinde anlamlıdır.

## 5. TARTIŞMA

Migren tüm dünyada primer baş ağrılarının en sık görülen sebeplerinden birisidir (1). Yoğun iş gücü kaybına sebep olmakta ve hayatın akışını negatif olarak etkilemektedir (2). Çocukluk yaş grubunda sıklığı %7 ila %10,4 arasında değişmektedir (2,25). Çocukluk yaş grubunda tekrarlayan baş ağrısının en sık sebebi migren olarak karşımıza çıkmaktadır (34). Migren tanılı hastalarda uyku ile ilişkili sorunların ve sirkadiyen ritimle ilişkilendirilen problemlerin daha sık görüldüğü saptanmış (43), bu durum migren ile sirkadiyen ritim arasında bir ilişki olup olmadığı sorusunu doğurmuştur. Biz de bu çalışmamızı pediatrik migren ile sirkadiyen ritim proteinleri arasında bir ilişki olup olmadığının ortaya konması amacıyla planladık. Migren tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu kıyaslayarak yaptığımız sirkadiyen ritim protein analizlerinde CRY1, CRY2, CLOCK, BMAL1 proteinlerinin hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu gösterdik. PER1 ve PER2 protein düzeylerinde ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını saptadık.

Kadınların erkeklerden daha sık olarak uykusuzluk ve uyku problemleri yaşadıkları bilinmektedir. Östrojenin sirkadiyen ritim için önemli bir hormon olduğu ve sirkadiyen ritimleri sürdürmede kritik bir rol oynayan saat genlerinin ekspresyonlarını etkileyebileceği gösterilmiştir. Menstrüel döngü boyunca östrojen seviyelerindeki dalgalanmalar, gebelik ve menopoz sırasında sirkadiyen ritimlerde değişikliklere ve kadınlarda migrenlere daha duyarlı hale gelmesine katkıda bulunabilir (52)

Hancı ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları obezite ve D vitamini düzeylerinin baş ağrılarına etkilerini araştırdığı çalışmada, migrenli hasta grubunun %72,7'sini kızların %27,3'ünü erkeklerin oluşturduğunu belirtilmiştir (64). Genizi ve arkadaşlarının 2015 yılında pediatrik yaş grubunda auralı migren sıklığını araştırdığı bir çalışmada migren sıklığının 12 yaş öncesinde cinsiyetler arasında anlamlı fark göstermediği ancak 12 yaşından sonra kızlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Migren tanılı grubun cinsiyet dağılımı 12 yaşından önce %53 erkek, %47 kız şeklindeyken 12 yaşından sonra %62 kız, %38 erkek şeklinde olduğu görülmüştür (65). Bizim çalışmamızda ise hasta grubundaki katılımcıların %71'i kız (n=23), %29'u

erkek (n=9) idi. Kızların sayısı erkeklerin sayısından 2.5 kat fazla olarak saptandı. Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızın cinsiyet dağılımının diğer çalışmalara benzer olduğu görüldü.

Çalışmamızda hasta grubundaki katılımcılarda ek hastalık olarak en sık alerjik hastalıklar görülmüştür. 4 hastada mevsimsel alerjik rinit, 1 hastada alerjik astım saptanmıştır. Literatür tarandığında migren ile alerjik hastalıklar arasında hem epidemiyolojik hem de patofizyolojik olarak yakın ilişkinin mevcut olduğu görülmektedir. Histamin bir nörotransmitter olarak santral sinir sisteminde vazodilatasyona neden olup migren patogenezinde rol oynamaktadır. Histamin aynı zamanda hipotalamik fonksiyonlar üzerinde de etkili olarak yine migren ataklarının tetiklenmesinde rol oynayabilir. Hem alerjik hastalıkların hem de migrenin patofizyolojisinde inflamasyon ve immün disfonksiyon rol oynadığından alerjik hastalıklar ve migren klinik pratikte sıklıkla beraberlik göstermektedirler. Aynı zamanda alerjik hastalıklarda sık görülen ve paranazal sinüsler ile ilişkili baş ağrısı mevcut olan hastaların migren baş ağrısı kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir. Bu durum hem alerjik baş ağrılarının migren baş ağrısına benzer özellikler gösterdiğini hem de alerjik hastalarda migren benzeri baş ağrılarının sıklıkla görüldüğünü ortaya koymaktadır (66). Lateef ve arkadaşlarının 6843 adölesan hastada yaptığı çalışmada astım ve mevsimsel alerjilerin migrenli hastalarda diğer baş ağrılı hastalardan çok daha sık olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir (67). Graif ve arkadaşlarının 113671 astım tanılı ve astım tanılı olmayan adölesan hastayı tarayarak yaptıkları çalışmada astım tanılı hastalarda migrenin astım tanısı olmayan hastalardan daha sık ortaya çıktığı belirtilmiştir (68). Wei ve arkadaşlarının 80650 alerjik semptomu olan çocuk hastayı taradığı, gelecekteki migren riskini araştırdıkları çalışmada alerjik semptomu olan çocukların ileriki hayatlarında migren tanısı alma ihtimallerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (69). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak alerjik hastalıkların migren ile yakın ilişkisi ortaya konmuştur (Tablo 5).

Çalışmamızda hasta grubu infantil kolik öyküsü sorgulandığında 12 hastada (%37,5) mevcut olduğu görülmüştür. IHS, infantil koliği migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlardan biri olarak tanımlamaktadır (4). Literatürde de migren ile infantil kolik öyküsünün ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Sillanpaa ve arkadaşlarının 1267 infantı doğumundan 18 yaşına kadar izlediği bir çalışmada infantil

kolik öyküsü olan hastaların ileriki hayatlarında aurasız migren tanısı alma oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Aynı ilişkinin auralı migren için geçerli olmadığı saptanmıştır. Bu durumun auralı ve aurasız migrenin patofizyolojisindeki genetik farklılıklar ile alakalı olduğu düşünülmektedir (70). Levinsky ve arkadaşlarının 219 pediatrik baş ağrısı tanılı hasta ile yaptığı bir çalışmada migren tanılı hastalarda infantil koliğin %26,5, migren dışı primer baş ağrısı tanılı hastalarda %10,7 sıklıkta olduğu, infantil kolik öyküsünün migren tanılı hastalarda daha sık olduğu gösterilmiştir (71). Çalışmamızda da infantil kolik öyküsünün migren ile yakın ilişkisi gösterilmiş, literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur (%37,5) (Tablo 5).

Çalışmamızdaki 18 hasta (%56,2) migren atak sıklıklarının hava durumundan etkilendiğini, özellikle sıcak ve soğuk havaya maruziyetin migren ataklarını tetiklediğini ifade etmiştir. 14 hasta (%43,7) ise migren atak sıklıklarının hava durumundan etkilenmediğini belirtmişlerdir (Tablo 5). Chabriet ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hava durumu değişikliklerinin migren tanılı hasta grubunda %35 migren dışı baş ağrıları tanılı hasta grubunda %18 olduğunu göstermişlerdir (72). Scharff ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise migren tanılı hastaların hava durumu değişikliklerinden %45,5 oranında, gerilim tipi baş ağrısı tanılı hastaların hava durumu değişikliklerinden %48 oranında baş ağrısını arttırma şeklinde etkilendikleri saptanmıştır (73). Çalışmamızda hava durumu değişikliklerinin migren atağı sıklığını arttırdığı gösterilmekle birlikte literatürdeki çelişkili veriler hava durumunun migren ve diğer baş ağrıları nasıl etkilediğinin aydınlatılması için daha geniş hasta gruplarıyla ve daha fazla sayıda çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızdaki 13 hasta (%40,6) baş ağrısı ile birlikte baş dönmesi şikayetinin de olduğunu ifade etmiştir. Bisdorff ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada migren tanılı hastalarda baş dönmesinin %51,1 sıklıkta migren ataklarına eşlik ettiği gösterilmiştir (74). Menon ve arkadaşlarının Hindistan'da öğrencileri tarayarak yaptıkları bir başka çalışmada ise migren atakları sırasında baş dönmesi %60 sıklıkta gösterilmiş, fotofobi, fonofobi ve bulantı-kusmadan sonra en sık görülen 4. ek semptom olarak tespit edilmiştir (75). İkinci çalışmada saptanan oranın çalışmamızda saptadığımız orandan daha yüksek olmasının daha fazla sayıda hasta taramış olmaları ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Literatüre bakıldığında baş dönmesinin migren

tanılı hastalarda oldukça sık görülen bir semptom olduğunu, çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildiğini ifade edebiliriz (Şekil 2).

Çalışmamızdaki 25 hasta (%78,1) baş ağrısının zonklayıcı karakterde olduğunu ifade etmiştir. Özge ve arkadaşlarının okul çocuklarında yaptığı bir çalışmada migren tanılı çocuklarda zonklayıcı karakterde baş ağrısı sıklığı %54 (76), Güçtürk'ün Denizli'de ilköğretim okulu çocuklarında yaptıkları bir tez çalışmasında %80,4 (77), Alp ve arkadaşlarının Türkiye'nin doğu illerindeki okul çocuklarında primer baş ağrılarının epidemiyolojisini inceledikleri bir çalışmada %76,8 (78), Poyrazoğlu ve arkadaşlarının Kayseri'de yaptıkları okul çağı çocuklarında migren ve gerilim tipi baş ağrısının prevalansını inceledikleri bir çalışmada %55,4 olarak saptanmıştır (79).

Çalışmamızda 9 tanesi kız (%28) 4 tanesi erkek (%12) olmak üzere 13 hasta (%40,6) migren atağı sırasında veya öncesine aura semptomları yaşadığını ifade etmiştir (Şekil 2). Alp ve arkadaşlarının Türkiye'nin doğu illerindeki okul çocuklarında primer baş ağrılarının epidemiyolojisini inceledikleri bir çalışmada auralı migren sıklığı %5,1 olarak saptanmıştır (78). Genizi ve arkadaşları migren tanılı 260 çocuğu taramış hastaların %26,2'sinde aura semptomları saptamıştır. Aura sıklığını kızlarda %32,6 erkeklerde %18,9 olarak saptamıştır (65). Çalışmamızdaki aura sıklığı literatürdeki diğer çalışmalardan daha sık olarak bulunmuş olmakla birlikte cinsiyet dağılımı literatür ile uyumludur. Aura sıklığının çalışmamızda daha yüksek saptanmasının nedenini hasta sayısının diğer çalışmalardan daha az olması olarak değerlendirebiliriz.

Çalışmamızda 10 hasta (%31,2) migren atağı sırasında veya atak dışı zamanlarda ara ara gözlerde kararma şikayeti olduğunu ifade etti (Şekil 2). Hastaların şikayetleri detaylı sorgulandığında klasik aura semptomları ile uyuşmadığı, ortostatik hipotansiyon bulgusu olarak değerlendirilebileceği saptandı. Literatür tarandığında migren tanılı pediatrik hastalarda gözlerde kararma ile alakalı herhangi bir istatistiksel veriye ulaşamamıştır.

Çalışmamızdaki hastalara migren atağı sırasındaki baş ağrılarının lokalizasyonu sorgulandığında 25 hasta (%78,1) frontal bölgede, 1 hasta (%3,1) temporal bölgede, 3 hasta (%9,3) hem frontal hem temporal bölgede, 1 hasta (%3,1) hem oksipital hem temporal bölgede, 2 hasta (%6,2) ise başın tamamında ağrı

olduğunu ifade etti. Alp ve arkadaşlarının pediatrik yaş grubunda yaptığı bir çalışmada hastaların %36,8'si bilateral, %28,2'si unilateral, %4'ü oksipital veya temporal, %20,7'sinde frontal lokalizasyon saptanmıştır (78). Çalışmamızdaki hastaların baş ağrısı lokalizasyonları literatür ile tam olarak uyuşmamakta bunu da hasta sayımızın kısıtlılığına bağlamaktayız.

Çalışmamızdaki hastaların migren atak süreleri 1 saat ile 24 saat arasında değişmekte olup ortalama 7,75 saat olarak saptanmıştır. ICHD-3 tanı kriterlerine göre 15 yaşın altındaki çocuklarda atak süresi 2-72 saat, 15 yaşın üstündeki çocuklarda atak süresi 4-72 saat olarak belirtilmiştir (4). Hastalarımızın ortalama atak süresi migren tanısında esas belirleyici olan ICHD-3 kriterleri ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızdaki 9 hastanın (%28) atak süresi 2 saat ve altında sürmektedir. ICHD-3 kriterlerine göre alt sınır 2 saat olarak belirtilmiş olsa da 2017'de Özge ve arkadaşları tarafından ICHD-3 kriterleri ile ilgili uzman görüşlerini içeren bir çalışmada baş ağrısı süresinin en az 30 dakika olmasının migren tanısı için yeterli olduğu belirtilmiştir (80).

Çalışmamızdaki hasta grubunun ağrı şiddeti 0 ile 10 arasında ortalama 6,65 olarak saptandı. Öztop ve arkadaşlarının 35 migrenli çocukta yaptığı bir çalışmada ağrı şiddeti ortalama olarak 6,31 olarak saptanmıştır (81). Kılıç ve arkadaşlarının migren ve D vitamini ilişkisini araştırdıkları bir başka çalışmada ise iki ayrı migren tanılı hasta grubunda ağrı şiddeti ölçülmüş, 42 kişilik olan grupta ortalama 6,5, 52 kişilik olan grupta ortalama 6 olarak saptanmıştır (82). Çalışmamızdaki ağrı şiddeti ortalaması literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Hasta grubumuzdaki 6 hastanın (%18) aralıklı karın ağrısı şikayetleri olduğu saptanmıştır. Bu hastalardaki karın ağrısının vasfı, süresi ve hastaların yaşı dikkate alındığında bu ağrıların abdominal migren ile ilişkili olmadığı, diğer karın ağrısı sebepleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. ICHD-3 kriterlerine göre abdominal migren çoğunlukla 3-10 yaş arası çocukları etkilemektedir, hasta grubumuzun yaş ortalaması 12'dir. ICHD-3 kriterlerine göre abdominal migren tanılı çocukların ileriki yaşamlarında migren hastalığı geliştiği bildirilmekte, hasta grubumuzda hali hazırda migren tanısı mevcuttur (4).

Çalışma grubumuzdaki 21 hasta (%65) migren atağının fiziksel aktivite ile tetiklendiğini belirtmiştir. Güçtürk ve arkadaşlarının Denizli'de yaptığı bir çalışmada migren tanılı çocukların %46,6'sında migren ataklarının fiziksel aktivite ile

tetiklendiği gösterilmiştir (77). Amouroux ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise migren tanılı çocukların %61,2'sinde migren ataklarının fiziksel aktivite ile tetiklendiği saptanmıştır (83). Poyrazoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da migren tanılı çocukların %49,4'ünün migren ataklarının fiziksel aktivite ile tetiklendiği belirtilmiştir (79). Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında çalışmamızda saptadığımız orandan hem daha yüksek hem daha düşük oranlar saptanmış olup her çalışmada fiziksel aktivitenin migren ataklarını tetiklediği ortaya konmuştur.

Çalışma grubumuzdaki 16 hastada (%50) taşıt tutması semptomları mevcuttur. Barabas ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada migren tanılı ve migren tanılı olmayan çocuklarda taşıt tutması sıklığına bakılmış, migren tanılı çocuklarda sıklık %45 migren tanılı olmayanlarda ise sıklık %5 ve %7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada taşıt tutmasının pediatrik migren tanısında minör kriter olarak kullanılması önerilmiştir (84). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak migren tanılı hastalarda taşıt tutmasının oldukça sık görüldüğü saptanmıştır.

Çalışma grubumuzdaki 24 hastada (%75) baş ağrısı ile birlikte bulantı mevcuttur (şekil 2). Alp ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada migren tanılı çocuklarda baş ağrısı ile birlikte bulantı hastaların %92,4'ünde (78), Amouroux ve arkadaşlarının çalışmasında %60 (83), Poyrazoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında %33 (79) olarak saptanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında çalışmamızda saptadığımız orandan hem daha yüksek hem daha düşük oranlar saptanmış olup birçok çalışmada bulantının migren ataklarına en sık eşlik eden semptomlardan biri olduğu gösterilmiştir.

Çalışma grubumuzdaki 11 hastada (%34) baş ağrısı ile birlikte kusma mevcuttur (şekil 2). Poyrazoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kusma sıklığı %12,5 olarak saptanmıştır (79). Balestri ve arkadaşlarının 164 migren tanılı çocuğu tarayarak yaptıkları bir başka çalışmada ise baş ağrısı ile birlikte kusma sıklığı %30,5 olarak saptanmıştır (85). Literatürdeki çalışmalarda da çalışmamızla uyumlu olarak kusmanın migren baş ağrısına sık eşlik eden semptomlardan biri olduğu görülmektedir.

Çalışmamızdaki hastalardan 29 tanesi (%90) baş ağrısıyla birlikte fotofobi tanımlamaktadır (şekil 2). Alp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fotofobi sıklığı

%83,8 (78), Poyrazoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında %63,1 (79), Zencir ve arkadaşlarının çalışmasında %75 (86), Ünalp ve arkadaşlarının çalışmasında ise %69,8 (87) olarak saptanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarda da çalışmamızla uyumlu olarak fotofobi migrene en sık eşlik eden semptomlardan biridir.

Çalışmamızdaki hastalardan 28 tanesi (%87) baş ağrısıyla birlikte fonofobi tanımlamaktadır (şekil 2). Alp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fonofobi sıklığı %91,4 (78), Poyrazoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında %88,4 (79), Zencir ve arkadaşlarının çalışmasında %86,8 (86), Ünalp ve arkadaşlarının çalışmasında ise %89,4 olarak saptanmıştır (87). Literatürdeki diğer çalışmalarda da çalışmamızla uyumlu olarak fonofobi migrene en sık eşlik eden semptomlardan biridir.

Çalışmamızdaki hastalardan 15 tanesinin (%46) birinci derece akrabalarında da migren hastalığı tanısı mevcuttu. Aydın ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada birinci derece akraba öyküsü %38,1 oranında saptanmıştır (35). Ekici ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada aile öyküsü pozitifliği %38,9 olarak saptanmıştır (88). Migren tanılı 8970 hastanın tarandığı geniş kapsamlı bir çalışmada hastaların %21,8'inin annesinde, %10,1'inin babasında migren tanısı olduğu saptanmış, annede migren tanısı varlığının hastanın migren tanısı alma ihtimalini 2,9 kat arttırdığı, babada migren tanısı varlığının ise 1,5 kat arttırdığı belirtilmiştir (89). Çalışmamızda saptadığımız aile öyküsü sıklığı literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur. Bu bilgiler ışığında aile öyküsü varlığının migren tanısını destekleyici bir bulgu olduğu dikkate alınmalı, hastalar değerlendirilirken bu durum akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda yapılan sirkadiyen ritim protein analizlerinde CRY1 ve CRY2 protein medyan değerleri migren tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak saptanmıştır. Hasta grubu CRY1 protein düzeyi 0,30 (0,02-1,30) ng/mL iken kontrol grubu düzeyi 0,26 (0,09-5,06) ng/mL olarak saptanmıştır (**p<0,0001**) (şekil 3). Hasta grubu CRY2 protein düzeyi ise 0,19 (0,07-0,91) ng/mL iken kontrol grubu düzeyi 0,19 (0,10-4,18) ng/mL olarak saptanmıştır (**p=0,0002**) (şekil 4). İsveç'te Fourier ve arkadaşları tarafından 2021 yılında 628 kişilik hasta grubu ve 681 kişilik kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada CRY1 ve CRY2 protein düzeylerinin ve genetik varyantlarının küme tipi baş ağrısı ile ilişkisine bakılmış, CRY1 protein düzeyleri küme tipi baş ağrısı hastalarında kontrol

grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ancak CRY2 protein düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı zamanda CRY1 geninde saptanan bir genetik varyantın küme tipi baş ağrısına duyarlılığı arttırdığı saptanmıştır. Saptanan bu varyant aynı zamanda baş ağrılarının günün belirli saatlerinde daha sık olduğunu bildiren grupta daha sık olarak görülmüştür. Bu birliktelik CRY1 geninin küme tipi baş ağrısında periyodisite ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (90). Çalışmamızdaki hasta grubunda bahsedilen çalışmadan farklı olarak CRY1 ve CRY2 protein düzeylerinin kontrol grubundan düşük bulunmasının migren ve küme tipi baş ağrılarının patofizyolojik farklılıklarından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Diğer taraftan küme tipi baş ağrısı tanılı hastalarda saptanan CRY1 varyantı ilişkili periyodisitenin migren tanılı hastalarda mevcut olup olmadığı konusunda literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Tayvan'da 2023 yılında yapılan bir *in vivo* bir çalışmada uyku yoksunluğuna maruz bırakılan farelerde CRY1 ve BMAL1 protein seviyelerinin uyku yoksunluğu olmayan farelere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (91). Uykusuzluğun serotonin düzeylerini azalttığı, migren tanılı hastalarda da serotonin düzeylerinin daha düşük olduğu bilinmektedir (52). Bizim çalışmamızda da CRY1 ve BMAL1 seviyelerinin hasta grubunda kontrol grubundan daha düşük saptanmasında serotonerjik mekanizmaların etkisi olabilir.

Çalışmamızda yapılan protein analizlerinde PER1 ve PER2 protein düzeyleri incelendiğinde migren tanılı hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 5 ve Şekil 6). Hasta grubu PER1 protein düzeyi 0,29 (0,14-1,63) ng/mL iken kontrol grubu düzeyi 0,27 (0,10-1,55) ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta grubu PER2 protein düzeyi ise 0,45 (0,27-2,36) ng/mL iken kontrol grubu düzeyi 0,46 (0,23-2,25) ng/mL olarak saptanmıştır. Olofsgard ve arkadaşlarının İsveç'te 2021 yılında 524 hasta ve 680 kişilik kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada PER1, PER2 ve PER3 genlerinin küme tipi baş ağrısı ile ilişkili olabilecek alelleri taranmış ancak bu alellerin ekspresyon düzeylerinde hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada PER1, PER2 ve PER3 genlerinin ilişkili olabileceği düşünülen alelleri ile küme tipi baş ağrısı atağının meydana gelişindeki diüurnal ritim incelenmiş ve yine anlamlı ilişki saptanmamıştır (92). Literatürde doğrudan PER1 ve PER2 proteinleri ile migren

ilişkinin araştırılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Migren ve küme tipi baş ağrıların klinik olarak sirkadiyen özellikler gösterdiği bilinmekte olup bu ilişkinin genetik ve biyokimyasal mekanizmalarının açıklığa kavuşturulması için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda kapsamında gerçekleştirdiğimiz analizlerde CLOCK protein düzeyleri hasta grubunda 0,28 (0,10-0,79) ng/mL, kontrol grubunda 0,33 (0,14-3,44) ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta grubu değeri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak tespit edilmiştir ( $p<0,0001$ ) (Şekil 7). BMAL1 proteini ekspresyon düzeyi ise hasta grubunda 0,93 (0,36-5,57) ng/mL, kontrol grubunda 1,00 (0,18-5,54) ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta grubu değeri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak tespit edilmiştir ( $p=0,0453$ ) (Şekil 8).

Melatoninin sirkadiyen ritmin ana düzenleyicilerinden olan BMAL1'in güçlü aktivatörlerinden biri olduğu bilinmektedir (93). Hasta grubumuzda BMAL1 düzeylerinin düşük saptanması BMAL1'in melatonin düşüklüğüne sekonder olarak düşük saptanmış olabileceğini düşündürmektedir. Hasta grubumuzda eş zamanlı melatonin düşüklüğü olup olmadığını melatonin ölçümü yapmadığımızdan dolayı bilmemekteyiz. Ancak migren tanılı hastalarda melatonin düzeylerinin düşük olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (52). Bu bulgular sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde ana bileşenlerden olan melatoninin migren patogenezi içindeki rolünü bir kez daha ortaya koymakta, migren ve sirkadiyen ritim ilişkisini güçlendirmektedir.

Bipolar bozukluğun BMAL1 ile yakın ilişkisi gösterilmiştir (94). Migren tanılı hastalarda bipolar bozukluk sıklığının toplumdan daha sık olduğu bilinmektedir (95). Çalışmamızda hasta grubunda BMAL1 protein düzeyinin düşük bulunması duygudurum bozuklukları ve migren arasındaki patofizyolojik yakınlığı düşündürmektedir. Serotonin ve melatoninin duygudurum ve migren üzerindeki güçlü etkisi de göz önüne alındığında bu yakın patofizyolojik ilişki içinde sirkadiyen ritmin önemi ortaya çıkmaktadır.

CLOCK geni BMAL1 ile birlikte sirkadiyen ritim düzenlenmesinde ana düzenleyici olarak görev yapmaktadır (96). Hasta grubumuzda CLOCK ve BMAL1 protein düzeyinin anlamlı olarak düşük saptanması migren hastalığı patofizyolojisinde sirkadiyen ritmin olası rolünü desteklemektedir (Şekil 7 ve Şekil 8). Fourier ve

arkadaşlarının 2017 yılında 449 küme tipi baş ağrısı tanılı hasta ve 677 kontrol ile yaptıkları bir çalışmada CLOCK proteininin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek şekilde eksprese olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda CLOCK geninin bir bölümünde Rs12649507 isimli bir tek nükleotid polimorfizmi (SNP) saptanmış ve bu tek nükleotid polimorfizminin baş ağrısının daha ritmik olduğunu belirten hastalarda daha sık saptandığını tespit etmişlerdir (97). Literatürde küme tipi baş ağrısının sirkadiyen ritim genleri ile ilişkisini inceleyen ve anlamlı sonuçlar elde eden oldukça fazla sayıda çalışma olmasına rağmen migren ile sirkadiyen ritim genleri arasında ilişki yeterince araştırılmamıştır. Bu olası ilişkinin genetik, moleküler ve patofizyolojik mekanizmalarının ortaya konması ve bu mekanizmalar üzerinden tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için bu konuda çok daha fazla sayıda çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda CRY1 protein seviyesi ile migren atağının şiddeti arasında orta derece pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,465$ ,  $p=0,007$ ) (Tablo 6). Diğer taraftan, CRY2 protein seviyesi ile migren atağının şiddeti arasında ise zayıf derece pozitif yönde ilişki saptanmıştır ( $r=0,365$ ,  $p=0,047$ ) (Tablo 7). CLOCK protein seviyesi ile migren atağının şiddeti arasında ise zayıf derece pozitif yönde ilişki saptanmıştır ( $r=0,354$ ,  $p=0,047$ ) (Tablo 10). PER1, PER2 ve BMAL1 proteinleri arasında ise migren atağının şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 8, Tablo 9 ve Tablo 11). Endojen opioidlerin ve opioid reseptörlerinin içinde bulunulan sirkadiyen ritim evrelerine göre çalışma farklılıkları gösterdiği bilinmektedir. (98,99). Bu sirkadiyen ritimler ağrının algılanmasında da etkili olabilir. Sirkadiyen ritimlerin farklı evrelerinde hastalar ağrıyı daha şiddetli veya daha hafif olarak hissedebilir. Aynı zamanda sirkadiyen protein düzeylerindeki değişiklikler de endojen opioid sistemi üzerinden ağrı şiddetinin daha güçlü veya hafif hissedilmesine neden olabilir. Yapılan birçok çalışmada migren ataklarının sabah erken saatlerde günün kalan kısmına göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (100). Melatoninin sabahın erken saatlerinde en düşük düzeylerinde olduğu bilinmektedir. Migren hastalarının melatonin düzeylerinin normal popülasyondan daha düşük olduğu da (52) göz önüne alındığında migren ataklarının sabah erken saatlerde daha sık görülmesinde melatonin düşüklüğünün etkisi olabilir. Diüurnal ritimden belirgin şekilde etkilenen bir başka hormon olan kortizol ise sabah erken saatlerde en yüksek seviyelerinde ölçülmektedir (101). Migren

ataklarını stresin tetiklediği bilinmekte (102), stres anında ise kortizol hormon miktarı artmaktadır. Migren ataklarının sabah erken saatlerde daha sık görülmesinde kortizol yüksekliğinin katkısı olabilir. Hem migren atak sıklığının sirkadiyen ritimlerden etkilenmesinin hem de ağrının algılanmasının sirkadiyen ritim elemanlarından etkilenmesinin de bu zamansal farka yol açabileceğini düşünmekteyiz.

CRY1 protein seviyesi ile atak sayısı arasında orta derecede negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur ( $r=-0,414$ ,  $p=0,026$ ) (Tablo 6). CRY2 protein seviyesi ile atak sayısı arasında ise zayıf derecede negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,379$ ,  $p=0,043$ ) (Tablo 7). PER1, PER2, CLOCK, BMAL1 protein seviyesi ile atak sayısı arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Atak sayısının fazla olması migren hastalığının genel olarak daha şiddetli şekilde geçirilmesi şeklinde yorumlanabileceğinden bu negatif korelasyon migren hastalarında CRY1 ve CRY2 protein düzeylerinin daha düşük saptanması ile benzer şekilde yorumlanabilir. CRY1 ve CRY2 protein düzeylerinin düşüklüğünün atak sıklığını arttırıp arttırmadığı konusunda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Literatürde doğrudan sirkadiyen ritim genleri ile migren atak sayısının ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

CRY1 ve CRY2 protein seviyesi ve infantil kolik öyküsü arasında orta derecede negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur (sırasıyla  $r=-0,405$ ,  $p=0,021$ ,  $r= - 0,419$ ,  $p=0,017$ ) (Tablo 6 ve Tablo 7). Aynı zamanda CLOCK protein seviyesi ile infantil kolik öyküsü arasında da orta derece negatif ilişki saptanmıştır ( $r= - 0,461$ ,  $p=0,008$ ) (Tablo 10). Migren tanılı hastalarda infantil kolik öyküsünün toplumdan daha sık görüldüğünü gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (4,70,71). Bu birliktelik göz önüne alındığında CRY1, CRY2 ve CLOCK proteinleri ile infantil kolik öyküsü arasındaki negatif korelasyon daha önce yapılan migren ve infantil kolik öyküsünün sıklığını gösteren çalışmaları destekler niteliktedir. Literatürde infantil kolikli hastalarda veya infantil kolik öyküsü olan bireylerde sirkadiyen protein düzeylerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

İnfanfil kolikğin serotonin ve melatonininden etkilendiği bilinmektedir. Serotonin bağırsak düz kaslarındaki kasılmayı arttırır, melatonin ise bağırsak düz kaslarını gevşetir. Serotonin ve melatonin akşam saatlerinde en yüksek seviyelerinde bulunur ancak yaşamın ilk üç ayında melatoninin sirkadiyen ritmi henüz oluşmamıştır. Yani

yaşamın ilk 3 ayında serotoninin etkisi daha belirgindir. Bu durum da infantil kolik ataklarının akşam saatlerinde daha sık oluşunun sebeplerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanında melatoninin sirkadiyen ritmi 3 ay civarında oluşmakta ve melatoninin gevşetici etkisinin de katkısıyla infantil kolik atakları sıklıkla 3 ay civarında kaybolmaktadır (103). İnfantil kolik ve migrenin uyku-uyanıklık durumlarından yakından etkilendiği bilinmekte olup sirkadiyen ritim ile olan ilişkilerinin detaylarının açığa çıkarılması için daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki CRY1, CRY2, PER1, PER2, BMAL, CLOCK protein düzeyleri ile aura varlığı arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Gormley ve arkadaşlarının yaptığı 375.000 hastanın meta analizini içeren çok merkezli bir çalışmada auralı migren ile ilişkili 7 gen lokusu saptanmıştır. Bu lokuslar TSPAN2, TRPM8, PHACTR1, FHL5, ASTN2, FGF6 ve LRP1 isimli genlerin yakınlarında bulunmaktadır (104). Bu genlerin direkt olarak sirkadiyen ritim ile ilişkileri bulunmamaktadır. Auralı migren ile sirkadiyen ritim proteinlerinin ilişkisini inceleyen bir araştırmaya literatürde rastlanmamıştır.

Çalışmamızdaki CRY1, CRY2, PER1, PER2, CLOCK, BMAL1 protein düzeyleri ile taşıt tutması semptomları yaşayan hastalar arasında korelasyon saptanmamıştır. Kaplan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 4 saat ve 8 saat uyuyan bireyler karşılaştırılmış, 4 saat uyuyan grubun taşıt tutmasına daha yatkın oldukları gösterilmiştir (105). Yetersiz uykunun taşıt tutması semptomlarını arttırması veya taşıt tutmasına yatkınlığı arttırması sirkadiyen mekanizmalar ile ilişkili olabilir. Bu ilişkinin açığa çıkarılması için daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Literatür tarandığında sirkadiyen ritim protein düzeyleri ile taşıt tutması arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızdaki CRY1, CRY2, PER1, PER2 ve CLOCK protein düzeyleri ile migren atağı sırasındaki baş ağrısının süresi arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. BMAL1 protein düzeyi ile migren atağı sırasındaki baş ağrısı süresi arasında orta derece pozitif yönde ilişki saptanmıştır ( $r=0,426$ ,  $p=0,017$ ) (Tablo 11). Literatür incelendiğinde uyku değişikliklerinin (az uyumak, fazla uyumak, sirkadiyen ritim ile uyumsuz saatlerde uyumak vb) migren atak sıklığı ve baş ağrısı süresini

etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur ancak bunun sirkadiyen ritim elemanları ile ilişkisi henüz net olarak açıklanamamıştır (106).

Çalışmamızdaki CRY1, CRY2, PER1, PER2, CLOCK ve BMAL1 protein düzeyleri ile birinci derece akraba öyküsü arasında korelasyon saptanamamıştır. Literatüre bakıldığında migrende aile öyküsü yukarıda da belirtildiği üzere oldukça sık görülmektedir (35,88,89). Sirkadiyen ritim protein düzeyleri ile birinci derece akraba öyküsü arasında bir korelasyon bulunmaması migrenin genetik komponentlerinin genomun diğer bölgelerinden kaynaklandığını düşündürülebilir. Aynı zamanda çalışmamızdaki hasta sayısının az sayıda olması da belki de mevcut olan bir korelasyonun saptanamamasına neden olmuş olabilir.

### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Çalışmamızdaki ölçümler, kan örneklerinin alındığı belirli saat dilimlerindeki seviyeleri yansıtmaktadır. Sirkadiyen ritim proteinlerinin gün içinde değişen düzeylerde olduğu bilinmektedir. Belirli saat aralıklarında birden fazla kez kan örnekleri toplamak ve ölçümleri ortalamaya dayalı olarak değerlendirmek daha doğru sonuçlar sağlayacaktır. Kan alma sürecinin getirdiği zorluklar ve çalışmanın pediatrik yaş grubunda yapılması gibi etmenler göz önüne alındığında, kan alma süreci ideal şekilde gerçekleşmemiştir. Bu problemi aşabilmek için, sirkadiyen ritim proteinlerinin gün içindeki değişkenliği göz önüne alınarak kontrol grubu ve hasta grubu kan örnekleri aynı saat diliminde toplanmıştır. Bu, sirkadiyen ritmin etkisini nispeten standardize ederek sonuçların daha güvenilir olmasını sağlamıştır. Çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması, hasta sayısının kısıtlı olması, sirkadiyen ritim proteinlerinin tek bir kan örneği ile elde edilen numunelerde çalışılması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

## 6. SONUÇLAR

1. Çocuk nöroloji polikliniğine Ocak 2023 – Şubat 2023 tarihleri arasında başvuran ve migren hastalığı tanısı alan 7-17 yaşları arasındaki 32 hasta hasta grubu olarak çalışmaya dahil edildi
2. Kontrol grubu olarak ise çocuk sağlığı ve hastalıkları sağlam çocuk polikliniklerine başvurusunda aktif şikayeti olmayan, migren tanısı olmayan 7-17 yaş arası hastalardan 30 hasta dahil edilerek toplam 62 katılımcıya ulaşıldı.
3. Hasta grubundaki katılımcıların %71'i kız (n=23), %29'u erkek (n=9) iken kontrol grubu katılımcılarının %60'ı kız (n=18), %40'ı erkek (n=12) idi. Hasta ve kontrol grubunun tamamına bakıldığında %66 kız (n=41), %34 erkek (n=21) olarak dağıldığı görüldü (Şekil 1).
4. Hasta grubundaki katılımcıların yaş ortalaması  $12\pm 2,9$  yıl, kontrol grubundaki katılımcıların yaş ortalaması  $10\pm 3,9$  yıl olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,05$ ) (Tablo 4).
5. Hasta grubundaki 32 hastadan 4'ünde (%12,5) mevsimsel alerjik rinit, 1'inde alerjik astım ve 1'inde faktör V eksikliği olmak üzere 6 hastada ek hastalık mevcuttu. 12 hastada (%37,5) infantil kolik öyküsü mevcuttu. Hiçbir hastada ek ilaç kullanımı, baş ağrısız aura ve aralıklı kusma yoktu. 18 hasta (%56,2) baş ağrısının hava durumundan etkilendiğini, özellikle daha sıcak veya soğuk havalarda baş ağrısının şiddetlendiğini ifade etti.
6. Hasta grubundaki 32 hastanın 25'i (%78,1) ağrının zonklayıcı karakterde olduğunu, 13'ü (%40,6) baş ağrısı ile birlikte baş dönmesi olduğunu, 13'ü (%40,6) auranın eşlik ettiğini (4'ü erkek (%12) 9'u kız (%28) olmak üzere), 10'u (%31,2) gözlerde kararma olduğunu, ifade etti. Ağrının lokalizasyonu değerlendirildiğinde 25 hasta (%78,1) frontal bölgede, 1 hasta (%3,1) temporal bölgede, 3 hasta (%9,3) hem frontal hem temporal bölgede, 1 hasta (%3,1) hem oksipital hem temporal bölgede, 2 hasta (%6,2) ise başın tamamında ağrı olduğunu ifade etti.
7. Hastaların atak süreleri 1 saat ile 24 saat arasında değişmekte olup ortalama 7,75 saat olarak saptandı. Baş ağrılarının şiddetini 0 en hafif; 10 en şiddetli olacak şekilde 10 üzerinden puanlamaları istendiğinde 4 ile 10 arasında değiştiği ve

ortalama 6,65 olduğu görüldü. Hastaların uyku süreleri sorulduğunda 5 saat ile 13 saat arasında değiştiği ve ortalama sürenin 8,37 saat olduğu görüldü. 11 hastanın gece deliksiz uyuyamadığı; 2 hastanın baş ağrısı, 1 hastanın susama, 3 hastanın tuvalete gitme ihtiyacı, 2 hastanın uyurgezerlik, 1 hastanın idrar kaçırma gibi sebeplerle uyandığı görüldü. 6 hastanın (%18) aralıklı karın ağrısı şikayetleri olduğu saptandı.

8. Hastaların geçirmiş oldukları toplam migren atağı sayısı sorulduğunda 10 ile 500 arasında olduğu ortalama atak sayısının 97,5 olduğu saptandı. 19 hastamızın gün içinde en çok çay olmak üzere kafein içeren ürün alımı olduğu görüldü. 21 hasta (%65) migren atağının fiziksel aktivite ile tetiklendiğini belirtti. 16 hasta (%50) ise taşıt tutması semptomları tarifledi.
9. 24 hasta (%75) migren atağı ile birlikte bulantı, 11 hasta (%34) kusma, 29 hasta (%90) fotofobi ve 28 hasta (%87) fonofobi tarifledi. 15 hastanın (%46) birinci derece akrabalarında da migren hastalığı tanısı mevcut iken 5 hastanın (%15) ikinci derece akrabalarında migren hastalığı tanısı mevcuttu (Şekil 2).
10. 26 hastanın (%81) migren atağı analjeziklere yanıtlıyken 6 hastanın (%18) yanıtsızdı. Migren tedavisi olarak 5 hasta (%15) flunarizin tedavisi alırken 1 hasta (%0,3) topiramet tedavisi alıyordu.
11. CRY1 proteini ekspresyon düzeyi hasta grubunda 0,30 (0,02-1,30) ng/mL, kontrol grubunda 0,26 (0,09-5,06) ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta grubu değeri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ) (Şekil 3).
12. CRY1 protein seviyesi ile migren atağının şiddeti arasında orta derece pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,465$ ,  $p=0,007$ ). CRY1 protein seviyesi ile atak sayısı ve infantil kolik öyküsü arasında ise orta derecede negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur (Sırasıyla  $r=-0,414$ ,  $p=0,026$ ,  $r=0,405$ ,  $p=0,021$ ). Aura, taşıt tutması, süre ve 1. derece akraba öyküsü ile CRY1 protein düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 6).
13. CRY2 proteini ekspresyon düzeyi hasta grubunda 0,19 (0,07-0,91) ng/mL, kontrol grubunda 0,19 (0,10-4,18) ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta grubu değeri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak tespit edilmiştir ( $p=0,0002$ ) (Şekil 4).

14. CRY2 protein seviyesi ile migren atağının şiddeti arasında zayıf derece pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur (**r=0,365, p=0,047**). CRY2 protein seviyesi ile atak sayısı ile zayıf derecede negatif yönde ilişki saptanmıştır (**r=-0,379, p=0,043**). CRY2 protein seviyesi ile infantil kolik öyküsü arasında ise orta derecede negatif bir korelasyon saptanmıştır. Aura, taşıt tutması, süre ve 1. derece akraba öyküsü ile CRY2 protein düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 7).
15. PER1 proteini ekspresyon düzeyi hasta grubunda 0,29 (0,14-1,63) ng/mL, kontrol grubunda 0,27 (0,10-1,55) ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta grubu ve kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 5).
16. PER1 protein seviyesi ile aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. derece akraba öyküsü değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
17. PER2 proteini ekspresyon düzeyi hasta grubunda 0,45 (0,27-2,36) ng/mL, kontrol grubunda 0,46 (0,23-2,25) ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta grubu ve kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 6).
18. PER2 protein seviyesi ile aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü, süre, 1. derece akraba öyküsü değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 8).
19. CLOCK proteini ekspresyon düzeyi hasta grubunda 0,28 (0,10-0,79) ng/mL, kontrol grubunda 0,33 (0,14-3,44) ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta grubu değeri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak tespit edilmiştir. (**p<0,0001**) (Şekil 7).
20. CLOCK protein seviyesi ile migren atağı şiddeti arasında zayıf düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır (**r=0,354, p=0,047**). CLOCK protein seviyesi ile infantil kolik öyküsü arasında ise orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır (**r=-0,461, p=0,008**).CLOCK protein seviyesi ile aura, atak sayısı, taşıt tutması, süre ve 1. derece akraba öyküsü arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 10).
21. BMAL1 proteini ekspresyon düzeyi hasta grubunda 0,93 (0,36-5,57) ng/mL, kontrol grubunda 1,00 (0,18-5,54) ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta grubu değeri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak tespit edilmiştir (**p=0,0453**) (Şekil 8).

22. BMAL1 protein seviyesi ile migren atağı süresi arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ( $r=0,426$ ,  $p=0,017$ ). BMAL1 protein seviyesi ile aura, şiddet, atak sayısı, taşıt tutması, infantil kolik öyküsü ve 1. derece akraba öyküsü arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 11).
23. Çalışmamızda sirkadiyen ritim genlerinden CRY1, CRY2, CLOCK ve BMAL1 protein düzeyleri migren tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır (Tablo 12).
24. Sonuç olarak bakıldığında migren tanılı hastalarda CRY1, CRY2, CLOCK ve BMAL1 protein düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan düşük olarak saptanmıştır. Bu bulgu sirkadiyen ritim genlerinin migren patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla bahsi geçen sirkadiyen ritim proteinlerinin sentetik formlarının migren tedavisinde veya profilaksisinde kullanılıp kullanılmayacağı sorusu akla gelmektedir.
25. Sirkadiyen ritim proteinlerinin tedavi veya profilakside kullanılıp kullanılmayacağına araştırılmasında çalışmamız referans olarak alınarak ileri çalışmaların planlanmasına ışık tutacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Hayran, O., M. Zarifoğlu, A. Siva, Başağrısı Epidemiyolojisi. Erdine S (ed). Ağrı, 2000:181-183.
2. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher AI, et al. The Global Burden Of Headache: A Documentation Of Headache Prevalence And Disability Worldwide. Cephalalgia [Internet]. 2007 Mar [Cited 2024 Mar 12];27(3):193–210. Available From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17381554>
3. Silberstein S, Lipton R, Goadsby P. Klinik Uygulamada Baş Ağrısı. Ertaş M, Akman-Demir G, Editors. Istanbul: Yelkovan Yayıncılık; 2004:140-142
4. Headache Classification Committee Of The International Headache Society (IHS) The International Classification Of Disorders, 3rd Edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211.
5. Fenichel G. Clinical Pediatric Neurology: A Signs And Symptoms Approach. 8th Edition. In: Chapter 3, Headache. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2019:80-2.
6. Goadsby P. Pathophysiology Of Migraine. Ann Indian Acad Neurol. 2012;15(5):15.
7. Yılmaz U, Çeleğen M, Yılmaz TS, Gürçınar M, Unalp A. Childhood Headaches And Brain Magnetic Resonance Imaging Findings. European Journal Of Paediatric Neurology. 2014;18(2):163–70.
8. Kliegman RM S, Geme J, Blum N. Nelson Textbook Of Pediatrics. In: Twenty-First Edition. Philadelphia: Elsevier Inc.; Chapter 613, 2020;2039–46.
9. Lipton R, Maytal J, Winner P. Epidemiology And Classification Of Headache. London: BC Decker; 2001;87–115.
10. Buttgerit F, Smolen JS, Coogan AN, Cajothen C. Clocking In: Chronobiology In Rheumatoid Arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2015;24;11(6):349–56.
11. Roenneberg T, Meroow M. The Circadian Clock And Human Health. Current Biology. 2016;26(10):432–43.
12. Tripathi GM, Kalita J, Misra UK. A Study Of Oxidative Stress In Migraine With Special Reference To Prophylactic Therapy. International Journal Of Neuroscience. 2018;128(4):318–24.

13. Kunkle EC, Ray BS, Wolff HG. Studies On Headache: The Mechanisms And Significance Of The Headache Associated With Brain Tumor. *Bull N Y Acad Med.* 1942;18(6):400–22.
14. Aydın M, Bozdağ S, Kabakuş N. Headaches In Childhood. *Turkiye Klinikleri Journal Of Medical Sciences.* 2010;30(6):1928–36.
15. Menkes J, Sarnat H, Maria B. *Child Neurology In:Headaches.* Lippincott Williams & Wilkins;2006;1150-1183.
16. Brna PM, Dooley JM. Headaches In The Pediatric Population. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(4):222–30.
17. Vural O. Bas Agrili Hastaya Yaklasim. *Turkiye Klinikleri Journal Of Neurology.* 2003;2(3):83–4.
18. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, Dorbad D, Hirtz D, Prensky A, et al. Practice Parameter: Evaluation Of Children And Adolescents With Recurrent Headaches. *Neurology.* 2002;59(4):490–8.
19. Silberstein SD. The Role Of Sex Hormones In Headache. *Neurology.* 1992;42(3 Suppl 2):37–42.
20. Lewis DW. Toward The Definition Of Childhood Migraine. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16(6):628–36.
21. King S, Chambers CT, Huguet A, Macnevin RC, Mcgrath PJ, Parker L, et al. The Epidemiology Of Chronic Pain In Children And Adolescents Revisited: A Systematic Review. *Pain.* 2011;152(12):2729–38.
22. Stanford EA, Chambers CT, Biesanz JC, Chen E. The Frequency, Trajectories And Predictors Of Adolescent Recurrent Pain: A Population-Based Approach. *Pain.* 2008;138(1):11–21.
23. Kroner-Herwig B, Heinrich M, Morris L. Headache In German Children And Adolescents: A Population-Based Epidemiological Study. *Cephalalgia.* 2007;27(6):519–27.
24. Rhee H. Prevalence And Predictors Of Headaches In US Adolescents. *Headache: The Journal Of Head And Face Pain.* 2000;40(7):528–38.
25. Kaynak Key F, Donmez S, Tuzun U. Epidemiological And Clinical Characteristics With Psychosocial Aspects Of Tension-Type Headache In Turkish College Students. *Cephalalgia.* 2004;24(8):669–74.

26. Akyol A, Kiylioglu N, Aydin I, Erturk A, Kaya E, Telli E, et al. Epidemiology And Clinical Characteristics Of Migraine Among School Children In The Menderes Region. *Cephalalgia*. 2007;27(7):781–7.
27. Roth-Isigkeit A, Thyen U, Stöven H, Schwarzenberger J, Schmucker P. Pain Among Children And Adolescents: Restrictions In Daily Living And Triggering Factors. *Pediatrics*. 2005;115(2):152–62.
28. Cady R, Schreiber C, Farmer K, Sheftell F. Primary Headaches: A Convergence Hypothesis. *Headache: The Journal Of Head And Face Pain*. 2002;42(3):204–16.
29. Senbil N, Gurer Y. Cocukluk Cagi Bas Agrilari: Genel Yaklasim. *Turkiye Klin J Pediatr*. 2004;1(3):55-76.
30. Classification And Diagnostic Criteria For Headache Disorders, Cranial Neuralgias And Facial Pain. Headache Classification Committee Of The International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988;8 Suppl 7:1–96.
31. Olesen J. The International Classification Of Headache Disorders, 2nd Edn (ICDH-II). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(6):808–11.
32. The International Classification Of Headache Disorders (Beta Version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808.
33. Schoenen J. Clinical Neurophysiology of Headache. *Neurol Clin*. 1997;15(1):85–105.
34. Swaiman K, Ashwal S, Ferriero DS. Headache In Children And Adolescents. In: Swaiman’s Pediatric Neurology. 6th Edition. Minneapolis. Elsevier; 2017;648–55.
35. Aydin M, Kabakus N, Bozdog S, Ertugrul S. Profile Of Children With Migraine. *The Indian Journal Of Pediatrics*. 2010;77(11):1247–51.
36. Bille B. A 40-Year Follow-Up Of School Children With Migraine. *Cephalalgia*. 1997;17(4):488–91.
37. Vetvik KG, Macgregor EA. Sex Differences In The Epidemiology, Clinical Features, And Pathophysiology Of Migraine. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):76–87.
38. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, And Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019;37(4):631–49.
39. Yaşar H, Balibey H, Alay S, Tekeli H, Türker T, Bayar N. The Levels Of Anxiety, Depression And Obsessive-Compulsive Symptoms In Migraine Patients. *Journal Of Mood Disorders*. 2013;3(4):156.

40. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, Quality Of Life, And Depression: A Population-Based Case-Control Study. *Neurology*. 2000;1(2):629–35.
41. Qubty W, Gelfand AA. The Link Between Infantile Colic And Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(5):31.
42. Gelfand AA, Buse DC, Cabana MD, Grimes B, Goadsby PJ, Allen IE. The Association Between Parental Migraine And Infant Colic: A Cross-Sectional, Web-Based, U.S. Survey Study. *Headache: The Journal Of Head And Face Pain*. 2019;59(7):988–1001.
43. Houle TT, Butschek RA, Turner DP, Smitherman TA, Rains JC, Penzien DB. Stress And Sleep Duration Predict Headache Severity In Chronic Headache Sufferers. *Pain*. 2012;153(12):2432–40.
44. Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RCAP, Bigal ME. Childhood Periodic Syndromes: A Population-Based Study. *Pediatr Neurol*. 2010;43(6):420–4.
45. Dodick DW. A Phase-By-Phase Review Of Migraine Pathophysiology. *Headache: The Journal Of Head And Face Pain*. 2018;58(1):4–16.
46. Deda G, Caksen H, Ocal A. Headache Etiology In Children: A Retrospective Study Of 125 Cases. *Pediatrics International*. 2000;42(6):668–73.
47. Ong JC, Park M. Chronic Headaches And Insomnia: Working Toward A Biobehavioral Model. *Cephalalgia*. 2012;32(5):1059–70.
48. Senbil N, Gurer YKY, Aydin OF, Rezaki B, Inan L. Diagnostic Criteria Of Pediatric Migraine Without Aura. *Turk J Pediatr*. 2006;48(1):31–7.
49. Takahashi JS. Transcriptional Architecture Of The Mammalian Circadian Clock. *Nat Rev Genet*. 2017;18(3):164–79.
50. Panda S. Circadian Physiology Of Metabolism. *Science* (1979). 2016;354(5):1008–15.
51. Fishbein AB, Knutson KL, Zee PC. Circadian Disruption And Human Health. *Journal Of Clinical Investigation*. 2021;131(1):12-17.
52. Imai N. Molecular And Cellular Neurobiology Of Circadian And Circannual Rhythms In Migraine: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10092.

53. Albrecht U. Timing To Perfection: The Biology Of Central And Peripheral Circadian Clocks. *Neuron*. 2012;74(2):246–60.
54. Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, Hughes ME, Hogenesch JB. A Circadian Gene Expression Atlas In Mammals: Implications For Biology And Medicine. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*. 2014;111(4):16219–24.
55. Sukumaran S, Almon RR, Dubois DC, Jusko WJ. Circadian Rhythms In Gene Expression: Relationship To Physiology, Disease, Drug Disposition And Drug Action. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62(9–10):904–17.
56. Panda S, Hogenesch JB, Kay SA. Circadian Rhythms From Flies To Human. *Nature*. 2002;417(6):329–35.
57. Brainard J, Gobel M, Bartels K, Scott B, Koeppen M, Eckle T. Circadian Rhythms In Anesthesia And Critical Care Medicine. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;19(1):49–60.
58. Baksa D, Gecse K, Kumar S, Toth Z, Gal Z, Gonda X, et al. Circadian Variation Of Migraine Attack Onset: A Review Of Clinical Studies. *Biomed Res Int*. 2019;20(3):1–9.
59. Brennan KC, Bates EA, Shapiro RE, Zyuzin J, Hallows WC, Huang Y, et al. Casein Kinase I $\delta$  Mutations In Familial Migraine And Advanced Sleep Phase. *Sci Transl Med*. 2013;5(2):1-5.
60. Vgontzas A, Pavlovic JM. Sleep Disorders And Migraine: Review Of Literature And Potential Pathophysiology Mechanisms. *Headache: The Journal Of Head And Face Pain*. 2018;58(7):1030–9.
61. De Tommaso M, Delussi M. Circadian Rhythms Of Migraine Attacks In Episodic And Chronic Patients: A Cross Sectional Study In A Headache Center Population. *BMC Neurol*. 2018;18(1):94-99.
62. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, et al. Migraine And Sleep Disorders: A Systematic Review. *J Headache Pain*. 2020;21(1):126-8.
63. Lowry O, Roesbrough N, Farr A, Randall R. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193(1):265–75.
64. Hanci F, Kabakus N, Turay S, Bala KA, Dilek M. The Role Of Obesity And Vitamin D Deficiency In Primary Headaches In Childhood. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(5):1123–31.

65. Genizi J, Khourieh Matar A, Zelnik N, Schertz M, Srugo I. Frequency Of Pediatric Migraine With Aura In A Clinic-Based Sample. *Headache: The Journal Of Head And Face Pain*. 2016;56(1):113–7.
66. Ferretti A, Gatto M, Velardi M, Di Nardo G, Foadelli T, Terrin G, et al. Migraine, Allergy, And Histamine: Is There A Link? *J Clin Med*. 2023;12(10):3566.
67. Lateef TM, Cui L, Nelson KB, Nakamura EF, Merikangas KR. Physical Comorbidity Of Migraine And Other Headaches In US Adolescents. *J Pediatr*. 2012;161(2):308-313.
68. Graif Y, Shohat T, Machluf Y, Farkash R, Chaiter Y. Association Between Asthma And Migraine: A Cross-Sectional Study Of Over 110 000 Adolescents. *Clin Respir J*. 2018;12(10):2491–6.
69. Wei CC, Lin CL, Shen TC, Chen AC. Children With Allergic Diseases Have An Increased Subsequent Risk Of Migraine Upon Reaching School Age. *Journal Of Investigative Medicine*. 2018;66(7):1064–8.
70. Sillanpaa M, Saarinen M. Infantile Colic Associated With Childhood Migraine: A Prospective Cohort Study. *Cephalalgia*. 2015;35(4):1246–51.
71. Levinsky Y, Eidlitz-Markus T. Comparison Of The Prevalence Of Infantile Colic Between Pediatric Migraine And Other Types Of Pediatric Headache. *J Child Neurol*. 2020;35(9):607–11.
72. Chabriat H, Danchot J, Michel P, Joire JE, Henry P. Precipitating Factors Of Headache. A Prospective Study In A National Control-Matched Survey In Migraineurs And Nonmigraineurs. *Headache: The Journal Of Head And Face Pain*. 1999;39(5):335–8.
73. Scharff L, Turk DC, Marcus DA. Triggers Of Headache Episodes And Coping Responses Of Headache Diagnostic Groups. *Headache: The Journal Of Head And Face Pain*. 1995;35(7):397–403.
74. Bisdorff A, Andrée C, Vaillant M, Sándor PS. Headache-Associated Dizziness In A Headache Population: Prevalence And Impact. *Cephalalgia*. 2010;30(7):815–20.
75. Menon B, Kinnera N. Prevalence And Characteristics Of Migraine In Medical Students And Its Impact On Their Daily Activities. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16(2):221.

76. Ozge A, Buğdaycı R, Şaşmaz T, Kaleağası H, Kurt O, Karakelle A, et al. The Linear Trend Of Headache Prevalence And Some Headache Features In School Children. *The Journal of the Turkish Society of Algology*. 2007;19(2):20–32.
77. Güçtürk I. Denizli’de İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Baş Ağrısı Sıklığı, Eşlik Eden Faktörler ve Sağlık Hizmeti Kullanımı. [Uzmanlık Tezi]. [Denizli]: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
78. Alp R, Alp SI, Palancı Y, Sur H, Boru UT, Özge A, et al. Use Of The International Classification Of Headache Disorders, Second Edition, Criteria In The Diagnosis Of Primary Headache In Schoolchildren: Epidemiology Study From Eastern Turkey. *Cephalalgia*. 2010;30(7):868–77.
79. Poyrazoğlu HG, Kumandas S, Canpolat M, Gümüş H, Elmalı F, Kara A, et al. The Prevalence Of Migraine And Tension-Type Headache Among Schoolchildren In Kayseri, Turkey. *J Child Neurol*. 2015;30(7):889–95.
80. Ozge A, Abu-Arafeh I, Gelfand AA, Goadsby PJ, Cuvelier JC, Valeriani M, et al. Experts’ Opinion About The Pediatric Secondary Headaches Diagnostic Criteria Of The ICHD-3 Beta. *J Headache Pain*. 2017;18(1):113.
81. Oztop DB, Tasdelen BI, Poyrazoglu HG, Ozsoy S, Yilmaz R, Sahin N, et al. Assessment Of Psychopathology And Quality Of Life In Children And Adolescents With Migraine. *J Child Neurol*. 2016;31(7):837–42.
82. Kilic B, Kilic M. Evaluation Of Vitamin D Levels And Response To Therapy Of Childhood Migraine. *Medicina (B Aires)*. 2019;55(7):321.
83. Amouroux R, Rousseau-Salvador C, Pillant M, Antonietti J, Tourniaire B, Annequin D. Longitudinal Study Shows That Depression In Childhood Is Associated With A Worse Evolution Of Headaches In Adolescence. *Acta Paediatr*. 2017;106(12):1961–5.
84. Barabas G, Matthews WS, Ferrari M. Childhood Migraine And Motion Sickness. *Pediatrics*. 1983;72(2):188–90.
85. Balestri M, Papetti L, Maiorani D, Capuano A, Tarantino S, Battan B, et al. Features Of Aura In Paediatric Migraine Diagnosed Using The ICHD 3 Beta Criteria. *Cephalalgia*. 2018;38(11):1742–7.

86. Zencir M, Ergin H, Sahiner T, Kilic I, Alkis E, Ozdel L, et al. Epidemiology And Symptomatology Of Migraine Among School Children: Denizli Urban Area In Turkey. *Headache: The Journal Of Head And Face Pain*. 2004;44(8):780–5.
87. Unalp A, Dırık E, Kurul S. Prevalence And Clinical Findings Of Migraine And Tension-Type Headache In Adolescents. *Pediatrics International*. 2007;49(6):943–9.
88. Ekici B, Abalı S, Sütçü M, Bozkurt B, Tatlı B, Aydın N. Çocukluk Migren Hastalarının Değerlendirilmesi. *Jinekoloji, Obstetrik Pediatri ve Pediatrik Cerrahi Dergisi*. 2011;2(5):74–8.
89. Borte S, Zwart JA, Stensland SO, Hagen K, Winsvold BS. Parental Migraine In Relation To Migraine In Offspring: Family Linkage Analyses From The HUNT Study. *Cephalalgia*. 2019;39(7):854–62.
90. Fourier C, Ran C, Sjostrand C, Waldenlind E, Steinberg A, Belin AC. The Molecular Clock Gene Cryptochrome 1 (CRY1) And Its Role In Cluster Headache. *Cephalalgia*. 2021;41(13):1374–81.
91. Yang DF, Huang WC, Wu CW, Huang CY, Yang YCSH, Tung YT. Acute Sleep Deprivation Exacerbates Systemic Inflammation And Psychiatry Disorders Through Gut Microbiota Dysbiosis And Disruption Of Circadian Rhythms. *Microbiol Res*. 2023;268(5):127292-3.
92. Jennysdotter Olofsgård F, Ran C, Fourier C, Wirth C, Sjostrand C, Waldenlind E, et al. PER Gene Family Polymorphisms In Relation To Cluster Headache And Circadian Rhythm In Sweden. *Brain Sci*. 2021;11(8):1108.
93. Anderson G, Reiter RJ. Melatonin: Roles In Influenza, Covid-19, And Other Viral Infections. *Rev Med Virol*. 2020;30(3):5-8.
94. Kato T. Molecular Genetics Of Bipolar Disorder And Depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61(1):3–19.
95. Duan J, Yang R, Lu W, Zhao L, Hu S, Hu C. Comorbid Bipolar Disorder And Migraine: From Mechanisms To Treatment. *Front Psychiatry*. 2021;11(2):11-5.
96. Ko CH, Takahashi JS. Molecular Components Of The Mammalian Circadian Clock. *Hum Mol Genet*. 2006;15(Suppl\_2):271–7.

97. Fourier C, Ran C, Zinnegger M, Johansson AS, Sjostrand C, Waldenlind E, et al. A Genetic CLOCK Variant Associated With Cluster Headache Causing Increased Mrna Levels. *Cephalalgia*. 2018;38(3):496–502.
98. Oliverio A, Castellano C, Puglisi-Allegra S. Opiate Analgesia: Evidence For Circadian Rhythms In Mice. *Brain Res*. 1982;249(2):265–70.
99. Sandoval R. Circadian Variation Of Pain As A Measure Of The Analgesia Requirements During The First 24-Postoperative Hours In Patients Using An Opioid Patient Controlled Analgesia Delivery System. *Journal Of Current Medical Research And Opinion*. 2017;1(2):22-7.
100. Van Oosterhout W, Van Someren E, Schoonman G, Louter M, Lammers G, Ferrari M, et al. Chronotypes And Circadian Timing In Migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(4):617–25.
101. Mohd Azmi NAS, Juliana N, Azmani S, Mohd Effendy N, Abu IF, Mohd Fahmi Teng NI, et al. Cortisol On Circadian Rhythm And Its Effect On Cardiovascular System. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):676.
102. Radat F. Stress Et Migraine. *Rev Neurol*. 2013;169(5):406–12.
103. Weissbluth L, Weissbluth M. Infant Colic: The Effect Of Serotonin And Melatonin Circadian Rhythms On The Intestinal Smooth Muscle. *Med Hypotheses*. 1992;39(2):164–7.
104. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, et al. Meta Analysis Of 375,000 Individuals Identifies 38 Susceptibility Loci For Migraine. *Nat Genet*. 2016;48(8):856–66.
105. Kaplan J, Ventura J, Bakshi A, Pierobon A, Lackner JR, Dizio P. The Influence Of Sleep Deprivation And Oscillating Motion On Sleepiness, Motion Sickness, And Cognitive And Motor Performance. *Autonomic Neuroscience*. 2017;202(7):86–96.
106. Bellini B, Panunzi S, Bruni O, Guidetti V. Headache And Sleep In Children. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(6):335.