



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MİGREN VE GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRILI HASTALARIN BARSAK
MİKROBİYOTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

HAZIRLAYAN

DR. AYŞE ŞENER İNAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. ALİ AKYOL

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından VTF-22029 nolu proje ile desteklenmiştir.

AYDIN – 2023

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MİGREN VE GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRILI HASTALARIN BARSAK
MİKROBİYOTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

HAZIRLAYAN
DR. AYŞE ŞENER İNAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. ALİ AKYOL

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından VTF-22029 nolu proje ile desteklenmiştir.

AYDIN – 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden yararlandığım asistanı olmaktan büyük mutluluk duyduğum çok değerli hocam Prof. Dr. Ali Akyol'a, ayrıca örneklerin çalışılmasında ve tez yazım sürecinde desteklerini esirgemeyen Veteriner Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. K. Serdar Diker'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Nöroloji uzmanlık eğitimim süresince, üzerimdeki emeklerini hayatım boyunca unutamayacağım, değerli hocalarım; sayın Prof. Dr. Mehmet Cengiz TATAROĞLU, sayın Prof. Dr. Nefati KIYLIOĞLU, sayın Doç. Dr. Ahmet ŞAİR, sayın Dr. Utku Oğan AKYILDIZ, sayın Prof. Dr. Ayça ÖZKUL'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca uyumla ve zevkle birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, nöroloji servis hemşirelerine, nöroloji yoğun bakım hemşirelerine, EEG, EMG, uyku laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte sevgisini, desteğini, özverisini hep hissettiğim, canım annem Perihan ŞENER'e, önce meslektaş olup şimdi bölümdeş olacağımız canım babam Dr. Erdoğan ŞENER'e, hayattaki en büyük şanslarımdan olan pozitif enerji kaynağım hayattaki rol modelim canım ablam Sevim ŞENER'e, sevgili eşim Akın Öğünç İnan'a, ailemin geri kalan güzel insanlarına, canım arkadaşlarıma çok teşekkürler.

Dr. Ayşe Şener İnan

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Migren.....	2
2.1.1. Migren Tanımı	2
2.1.2. Migrenin Tarihçesi	2
2.1.3. Migren Epidemiyolojisi	3
2.1.4. Migren Kliniği.....	3
2.1.4.1. Prodrom Fazı	4
2.1.4.2. Aura Fazı	4
2.1.4.3. Baş Ağrısı Fazı	4
2.1.4.4. Postdrom Fazı.....	5
2.1.5 Migren tanı kriterleri ve Sınıflandırılması	5
2.1.5.1 Aurasız Migren Tanı Kriterleri.....	6
2.1.5.2. Tipik Auralı Migren Tanı Kriterleri	7
2.1.5.3. Beyin Sapı Auralı Migren	8
2.1.5.4. Hemiplejik Migren	8

2.1.5.5. Retinal Migren.....	9
2.1.5.6. Kronik Migren Tanı Kriterleri.....	9
2.1.6. Migren Patofizyolojisi.....	10
2.1.7. Migren Genetiği	11
2.1.8. Migren Tedavisi	12
2.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı	16
2.2.1. GTBA Tanımı ve Sınıflandırılması.....	16
2.2.2. GTBA Patofizyolojisi	18
2.2.3. GTBA Tedavisi	19
2.3. Mikrobiyota	19
2.3.1. Mikrobiyota Tanımı	19
2.3.2. Mikrobiyotanın Nörolojik Hastalıklar ile İlişkisi.....	23
2.3.2.1. Parkinson Hastalığı ve Mikrobiyota.....	23
2.3.2.2. Duygudurum - Anksiyete Bozuklukları ve Mikrobiyota	23
2.3.2.3. Alzheimer Hastalığı ve Mikrobiyota.....	24
2.3.2.4. Migren ve Mikrobiyota	24
3. MATERYAL VE METOD	26
3.1. Amaç.....	26
3.2. Çalışma Popülasyonunun Belirlenmesi	26
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri	26
3.2.2. Dışlama Kriterleri	26
3.3. Metod.....	27
3.3.1. 16 S rRNA Çalışma Metodu	27
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	73

KAYNAKLAR.....	78
-----------------------	-----------



TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 3.1. 16S rRNA geni tam-okuma için kullanılan primerler.	27
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.	33
Tablo 4.2. Hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi.	34
Tablo 4.3. Migren, gerilim ve kontrol grupları arasında cins düzeyinde karşılaştırılma....	40
Tablo 4.4. Migren, gerilim ve kontrol grupları arasında familya düzeyinde karşılaştırılma.	52
Tablo 4.5. Olguların Filum bazında dağılımı.	60
Tablo 4.6. Migren ve kontrol grubunun cins ve familya çeşit sayılarının karşılaştırılması	61
Tablo 4.7. GTBA ve kontrol grubunun cins ve familya çeşit sayılarının karşılaştırılması	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 4.1. Taksonomik sınıflamaya ait bir örnek.	35
Şekil 4.2. Migren örneklerinin cins seviyesinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktarlarını yüzdesel olarak gösteren relatif abundance grafiği. Her renk farklı bir cinsi göstermektedir.	36
Şekil 4.3. GTBA örneklerinin cins seviyesinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktarlarını yüzdesel olarak gösteren relatif abundance grafiği.....	37
Şekil 4.4. Kontrol örneklerinin cins seviyesinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktarlarını yüzdesel olarak gösteren relatif abundance grafiği.....	38
Şekil 4.5. Migren, GTBA ve kontrol grubunun cins düzeyinde taksonomik sınıflandırılmasının karşılaştırılması.	39
Şekil 4.6. Migren grubunun familya düzeyinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktarlarını yüzdesel olarak gösteren relatif abundance grafiği.....	48
Şekil 4.7. GTBA grubunun familya düzeyinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktarlarını yüzdesel olarak gösteren relatif abundance grafiği.....	49
Şekil 4.8. Kontrol grubunun familya düzeyinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktarlarını yüzdesel olarak gösteren relatif abundance grafiği.....	50
Şekil 4.9. Migren, GTBA ve Kontrol grubunun familya düzeyinde taksonomik sınıflandırılmasının karşılaştırılmasına ait grafik.	51
Şekil 4.10. Migren grubunun filum düzeyinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktarlarını yüzdesel olarak gösteren relatif abundance grafiği.....	56
Şekil 4.11. GTBA grubunun filum düzeyinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktarlarını yüzdesel olarak gösteren relatif abundance grafiği.....	57
Şekil 4.12. Kontrol grubunun filum düzeyinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktarlarını yüzdesel olarak gösteren relatif abundance grafiği.....	58
Şekil 4.13. Migren, GTBA ve Kontrol grubunun filum düzeyinde taksonomik sınıflandırılmasının karşılaştırılmasına ait grafik.	59

Şekil 4.14. Kontrol, Migren ve GTBA grubunda görülen cins ve familya çeşit sayılarının karşılaştırması	62
Şekil 4.15. Tüm Taksonlar Düzeyinde 3 boyutlu Temel Komponent Analizi.....	63
Şekil 4.16. Olguların Tüm Cins Düzeyinde 3 boyutlu Temel Komponent Analizi.	64
Şekil 4.17. Bray-Curtis ile 2 boyutlu Temel Koordinat Analizi.	65
Şekil 4.18. Chao'ya göre alfa çeşitlilik.	66
Şekil 4.19. Shannon'a göre alfa çeşitlilik.....	66
Şekil 4.20. Simpson'a göre alfa çeşitlilik.....	67
Şekil 4.21. Örneklerin çeşitliliğine ve bu çeşitliliğin miktarına göre oluşturulan Dendrogram.	68
Şekil 4.22. LEFSE analizi ile cins düzeyinde bakteri taksonlarını gösteren klodogram.....	69
Şekil 4.23. Olgularda cins düzeyinde Lefse plot grafiği.	71
Şekil 4.24. GTBA olan 1 numaralı hastada saptanan bakterilerin takson düzeyinde oransal dağılımını gösteren interaktif kronagraf.....	72

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Angiotensin Converting Enzim
CCB	: Kalsiyum Kanal Blokörü
CGRP	: Calsitonin Gen Related Peptid
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FHM	: Familial Hemiplejik Migren
GTBA	: Gerilim Tipi Baş Ağrısı
İCHD	: International Classification of Headache
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KYD	: Kortikal Yayılan Depresyon
KZYA	: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
NO	: Nitrik Oksit
NSAİİ	: Non Steroid Anti-inflamatuar İlaç
OTU	: Operasyonel Taksonomik Unit
PCA	: Principl Komponent Analizi
PCoA	: Principl Koordinat Anali
PCR	: Polymerase Chain Reaction
RNA	: Ribo Nükleik Asit
SNRİ	: Serotonin Nöradrenalin Reuptake İnhibitör
SSRİ	: Selektive Serotonin Reuptake İnhibitor
TCA	: Trisiklik Antidepresan
TNC	: Trigeminal Nükleus Caudalis
VİP	: Vazoaktif İntestinal Peptid

ÖZET

MİGREN VE GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRILI HASTALARIN BARSAK MİKROBİYOTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Migren ve gerilim tipi baş ağrısı sık görülen hastalıklar olup hala patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Barsak beyin aksı terimi, gastrointestinal sistem ve beyin arasındaki çift yönlü ilişkiyi işaret eder. Barsak mikrobiyotası barsakta yaşayan trilyonlarca mikroorganizmayı, mikrobiyom ise bu barsak mikroplarının genlerinin tam koleksiyonunu ifade eder. Çalışmamızda migren ve gerilim tipi baş ağrılı hastaların barsak mikrobiyotalarının sağlıklı gönüllülerle karşılaştırarak değerlendirilmesi, migren ve gerilim tipi baş ağrılı hastaların patogenezi aydınlatabilmek ayrıca yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi için zemin oluşturabilmek hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif kohort olup etik kurul onayını takiben, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran 30-40 yaş arası ICHD-3'e göre migren ve GTBA tanısı alan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilememeye kriterleri ise ek nörolojik hastalığın olması, malignite öyküsü, otoimmün hastalık öyküsü, aktif enfeksiyon varlığı, DM tanısı almış olmak, VKİ>30 olması, son 1 ay içerisinde antibiyotik, probiyotik, prebiyotik kullanmış olmak olarak belirlendi. Migren grubuna 27, GTBA grubuna 29 olgu, kontrol grubuna ise 28 olgu dahil edildi. Hastalardan steril gaita tüplerinde örnekler alınarak -80 santigrad derecede muhafaza edildi. 16 S rRNA metagenomik analizleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda yaş ve cinsiyet bakımından örtüşen Migren grubu, GTBA grubu ve kontrol grubunun barsak mikrobiyomu değerlendirildiğinde; en düşük düzeyde alfa çeşitliliğin migren grubunda olduğu belirlendi. Migren grubunda toplam 9 filum, 47 familya ve 102 çeşit cins belirlenirken, bu sayı GTBA grubunda sırasıyla 10, 51 ve 115, kontrol grubunda 10,52 ve 119 Olarak belirlendi. Buna göre migren grubu ile kontrol grubunun alfa çeşitliliği arasında önemli fark olduğu ve migrenli hastalarda takson düzeyinde bakteriyel çeşitliliğin azaldığı anlaşıldı. GTBA grubunda ise belirgin fark görülmedi. Kontrol ile migren grubu cins düzeyinde karşılaştırıldığında iki grup arasında beta çeşitlilik bakımından fark çok önemli bulundu ($p<0.0001$). Kontrol ile migren grubu aile düzeyinde beta çeşitlilik bakımından karşılaştırıldığında, fark önemli bulundu

($p=0.0219$) Kontrol ile GTBA grubu arasındaki cins düzeyinde beta çeşitlilik karşılaştırıldığında farkın önemli olmadığı bulundu ($p<0.0982$). Kontrol ile GTBA grubu arasındaki aile düzeyinde beta çeşitlilik karşılaştırıldığında fark önemsiz bulundu. ($p<0.315$).

Sonuç: Çalışmamız migren hastalarının barsak mikrobiyotasındaki cins çeşitliliğinde önemli bir azalma olduğunu ortaya çıkardı; bu da barsak mikroekosistem stabilitesini iyileştirmek için cins çeşitliliğini korumanın önemini vurguladı. Ek olarak, migren hastalarına barsak disbiyozlarını tedavi etmek veya barsak bozukluklarını önlemek için uygun spesifik probiyotikler eklenebilir, bu da migren ataklarının oluşumunu azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Migren, Gerilim Tipi Baş Ağrısı, Mikrobiyota, Mikrobiyom.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE INTESTINAL MICROBIOTAS OF PATIENTS WITH MIGRAINE AND TENSION-TYPE HEADACHE

Objectives: Migraine and tension-type headache are common diseases, and their pathogenesis is still not clearly elucidated. The term gut-brain axis refers to the bidirectional relationship between the gastrointestinal tract and the brain. Intestinal microbiota refers to the trillions of microorganisms living in the intestine, and microbiome refers to the complete collection of genes of these intestinal microbes. In our study, it was aimed to evaluate the intestinal microbiota of migraine and tension-type headache patients by comparing them with healthy volunteers, to elucidate the pathogenesis of migraine and tension-type headache patients, and to lay the groundwork for the development of new treatment strategies.

Materials and Methods: Our study is a prospective cohort and following the approval of the ethics committee, patients aged 30-40 years old, diagnosed with migraine and TTH according to ICHD-3, who applied to Aydın Adnan Menderes University Hospital Neurology outpatient clinic were included. Criteria for inclusion in the study were determined as having an additional neurological disease, a history of malignancy, a history of autoimmune disease, the presence of an active infection, being diagnosed with DM, having a BMI>30, and having used antibiotics, probiotics, or prebiotics in the last month. 27 cases were included in the migraine group, 29 cases in the TTH group, and 28 cases in the control group. Samples were taken from the patients in sterile stool tubes and stored at -80 centigrade degrees. 16 S rRNA metagenomic analyzes were performed.

Results: In our study, when the intestinal microbiome of the Migraine group, TTH group and control group, which overlapped in terms of age and gender, was evaluated; It was determined that the lowest level of alpha diversity was in the migraine group. While a total of 9 phyla, 47 families and 102 genera were determined in the migraine group, this number was determined as 10, 51 and 115 in the TTH group, and 10, 52 and 119 in the control group, respectively. Accordingly, it was understood that there was a significant difference between the alpha diversity of the migraine group and the control group and that bacterial diversity at the taxon level decreased in migraine patients. No significant

difference was seen in the TTH group. When the control and migraine groups were compared at the genus level, the difference in beta diversity between the two groups was found to be very significant ($p < 0.0001$). When the control and migraine groups were compared in terms of beta diversity at the family level, the difference was found to be significant ($p = 0.0219$). When the beta diversity between the control and the TTH group was compared at the genus level, the difference was not found to be significant ($p < 0.0982$). When family-level beta diversity was compared between the control and TTH group, the difference was found to be insignificant. ($p < 0.315$).

Conclusion: Our study revealed a significant decrease in the diversity of genera in the intestinal microbiota of migraine patients; this highlighted the importance of maintaining genus diversity to improve intestinal microecosystem stability. In addition, migraine patients can be supplemented with appropriate specific probiotics to treat intestinal dysbiosis or prevent intestinal disorders, which can reduce the occurrence of migraine attacks.

Key words: Migraine, Tension-Type Headache, Microbiota, Microbiome.

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), migreni en çok kısıtlılığa yol açan hastalıklar arasında göstermektedir. Gerilim tipi baş ağrısı ise en sık görülen baş ağrısıdır. Ülkemizde migren görülmesi sıklığı %16.4 iken, GTBA görülme oranı %31,7 saptanmıştır. Migren ve GTBA, hastalarda iş gücü kaybına, yaşam kalitesinde düşmeye neden olur. Aynı zamanda baş ağrısının bu kadar yaygın bir hastalık olması beraberinde sosyoekonomik problemleri getirir. Tek kişi için az bir ekonomik kayıp olabilecekken popülasyonun geneline bakıldığında büyük bir ekonomik kayıba sebep olur.(1) Bu açıdan migrenin tedavisini keşfedebilmek adına migrenin patofizyolojisi için vasküler teori, nöral teori ve trigeminovasküler teori olmak üzere çeşitli açıklamalar önerilmiştir. Ancak bunların hiçbiri tam bir açıklama sağlamamakta ve çeşitli çelişkili ifadeler bulunmaktadır. Migren patofizyolojisinin kapsamlı bir şekilde anlaşılamaması migren araştırma ve tedavisinin ilerlemesindeki en büyük engeldir. (2)

Barsak mikrobiyotası, barsakta yaşayan trilyonlarca mikroorganizmayı ifade eder. Mikrobiyom ise bu barsak mikroplarının genlerinin tam koleksiyonunu ifade eder. Artık mikrobiyotanın insan fizyolojisinde immün sistem, nörolojik, kardiyogenik birçok sistemde önemli bir belirleyici olduğu ortaya çıkmıştır. Diyet düzenlemesi ile beyin-barsak aksına etki edilerek faydalı etkilerde bulunulabilir.(3)

Barsak beyin aksı terimi, gastrointestinal sistem ve beyin arasındaki çift yönlü ilişkiyi işaret eder. Yani beyin gastrointestinal sistemin fonksiyonunu düzenler, gastrointestinal sistemin de beyin üzerinde önemli etkileri vardır. Bu “barsak- beyin eksen” inflamatuvar araçlar, nöropeptitler, diyet, metabolitler ve barsak mikrobiyota profili gibi çeşitli etkenlerden etkilenir. Yani mikrobiyota, barsak-beyin eksen üzerinde önemli rol oynar. İmmün, nöronal, endokrin ve metabolik sinyal yoluyla noisepsisyona etki eder.(4)

Çalışmamızda migren ve gerilim tipi baş ağrılı hastaların barsak mikrobiyotalarını sağlıklı gönüllülerle karşılaştırarak ve saptanan mikrobiyotanın ağrı patogenezi üzerine etkisini araştırarak migren ve gerilim tipi baş ağrılı hastaların patogeneziyi aydınlatabilmek ayrıca yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi için zemin oluşturabilmek hedeflenmiştir

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren

2.1.1. Migren Tanımı

Migren, ataklarla seyreden orta veya şiddetli baş ağrısı olup geçici nörolojik ve sistemik semptomlarla karakterize nörolojik bir hastalıktır. Migrenle ilgili karakteristik özellikler fotofobi, fonofobi, kutanöz allodini ve bulantı kusma gibi gastrointestinal semptomlardır. Buna ek olarak hastalar vertigo, dizziiness tinnitus, kognisyonda bozulma gibi başka nörolojik semptomlar da görülebilmektedir. (5)

2.1.2. Migrenin Tarihçesi

Migren, Antik Yunan döneminden beri bilinmektedir. Migren terimi yunanca tek taraflı baş ağrısı anlamına gelen hemi-crania'dan türetilmiştir. (6) Migrenin diğer sık görülen primer baş ağrılarından ayrımını ise 1783 yılında İsviçreli Fizikçi Tissot yapmıştır ve supraorbital nevrалji olarak isimlendirmiştir. “ Traité des nerfs et de leurs maladies” adlı kitabında migren için 83 sayfalık bir bölüm ayırmıştır. Burada migren ile ilgili klinik gözlemlerini, migren semptomatolojisine ve prodrom dönemine dikkat çekmiştir. (7) Sonrasında migren patogeneze yönelik bazı teoriler öne sürmüştür. Liveing 1873’de migrenin nöral teorisini ortaya koymuştur. Sorunu “sinir fırtınaları” olarak adlandırmış ve otonom sinir sistemindeki bozukluklara bağlamıştır .(8) John Graham ve Harold George Wolff 1930 yılında vasküler teoriyi tanımlamışlardır. Harold George Wolff modern baş ağrısı ve migren araştırmalarının öncüsü olarak kabul edilir. Bu teoriye göre, aura belirtileri intrakraniyal arterlerde vazokonstriksiyona; baş ağrısı ise eksternal ve internal karotis arterinin dallarında vazodilatasyona bağlı oluştuğu belirtilmiştir . (9) 1938 yılında ise ergotamin ilacı verilmesiyle kan damarlarının daraldığı gözlemlenmiştir ve bunun migrenin vasküler teorisi için bir kanıt olduğu düşünülmüştür. 1944 yılında Leao ve geçen dekada Olesen ile Lauritzen tarafından nörojenik teori öne sürülmüştür (10)

2.1.3. Migren Epidemiyolojisi

Migren dünya çapında 1 milyardan fazla insanı etkileyen nörovasküler bir hastalıktır. (11) Migren her yıl ABD nüfusunun yaklaşık %12'sinde, kadın nüfusunun %18'inde, erkek nüfusunun %6'sında görülen yaygın bir hastalıktır. Kronik migren dünya nüfusunun %1- %2'sini etkiler; epizodik migreni olan kişilerin %2,5'u her yıl kronik migrene ilerler. Progresyon açısından risk faktörleri değiştirilebilir veya değiştirilemez olabilir. Migren kardiyovasküler hastalık, psikiyatrik hastalık ve uyku bozuklukları dahil olmak üzere birçok tıbbi komorbidite ile ilişkilidir. Migren dünya çapında 2. en sık dizabilite sebebidir. Mesleki, akademik, sosyal ve kişisel yaşam alanlarını etkileyebilir. (12)

Ülkemizde yapılan çok merkezli epidemiyolojik çalışmalarda migren görülme sıklığı %16 civarında saptanmıştır. En çok 35-40 yaş arasındaki kadınlarda görülmektedir. (13) Baş ağrısı yakınması ile hastaneye başvuran hastaların yaklaşık %95'inde sebep primer baş ağrılarıdır. Diğer yandan migren sosyoekonomik yükü yüksek olan bir hastalıktır. Ancak migren sıklığı gelir ve eğitim düzeyi düşük toplumlarda daha yüksek oranda bulunmuştur

Migren sık görülen bir hastalık olup, yaşam boyu kadınlarda %43, erkeklerde %16 oranında görülmektedir. Ergenlik dönemine kadar ise kadın erkek benzer oranlarda görülmektedir, erkeklerde %4, Kadınlarda %5. Ancak ergenlik sonrası kadınlarda görülme oranları en az 2 kat kadar artmaktadır. Bunda östrojenin rol oynadığı düşünülmektedir.(14)

2.1.4. Migren Kliniği

Migren hastalarının %30'unda aura görülmekte olup bu auraları çoğunlukla görsel semptomlar oluşturmaktadır. Genelde baş ağrısı başlamadan 5-20 dk önce başlar. Hastalar bulanık görme, skotom, zig zag görme gibi görsel yakınmalarda bulunabilirler. Bazen 60 dk'ya kadar uzayabilir ve baş ağrısıyla overlap olabilir. (15) Migren atağı zamansal olarak bazı fazlara ayrılır.

2.1.4.1. Prodrom Fazı

Migrenin prodrom fazı baş ağrısından yaklaşık 3 gün önce başlayabilir ve bazı hastaların migren baş ağrısının başlayacağını 12 saat öncesine kadar doğru tahmin etmesine olanak tanır. (16)

Bu fazda yaygın görülen semptomlar yorgunluk, ruh hali değişiklikleri, yemek yeme isteği, esneme, kas hassasiyeti, fotofobi olup bu durum, atağın erken döneminde hipotalamus, beyin sapı, limbik sistem ve bazı kortikal alanların tutulumuna işaret eder.(17) Migren aynı zamana diurnal ritm gösterir ve homeostazisteki değişikliklerden etkilenir. Bu bulgular kronobiyolojik mekanizmaların migren patogenezinde etkili olduğunu ve hipotalamusun migren atak başlangıcında potansiyel bir orijin olabileceği yönünde yeni araştırmaların yolunu açmıştır. Aynı zamanda yapılan bir Pozitron Emisyon Tomografi çalışmasında da spontan migren atakları sırasında değişen hipotalamik aktivasyon saptanmıştır.(18)

2.1.4.2. Aura Fazı

Ataktan ortalama yarım saat önce ortaya çıkar. 5-60 dk arasında sürer. Görsel, duyuşsal, konuşmada bozulma şeklinde ortaya çıkabilir. Migrenli hastaların yaklaşık %20'sinde görülür. Aura bitiminden yaklaşık 1 saat sonrasında baş ağrısı başlar. Auranın patogenezinde kortikal yayılan depresyon (KYD) yer alır. Nöronların ve glial hücrelerin yavaş yavaş ilerleyen (2-5mm/dk) bir depolarizasyon dalgası ile vasküler tonus değişiklikleri sorumlu tutulmaktadır. Nöronal fonksiyondaki değişikliklere hiperemi ve kortikal oligemi eşlik eder.

2.1.4.3. Baş Ağrısı Fazı

Genellikle saatler içinde veya sonraki gün ortaya çıkar. Baş ağrısı kişiyi uykusundan uyandırabilir. Ağrı tek taraflı zonklayıcı karakterde ve supraorbitaldir. Ve tüm başa yayılabilir. Baş ağrısı eforla şiddetlenebilir. Işık ve sestten etkilenme sıklıdır. Bu yüzden hastalar sıklıkla sessiz karanlık bir ortamda istirahat etmek isterler. Ortalama olarak atak birkaç saat sürer genellikle 24 saat içinde sonlanır.

2.1.4.4. Postdrom Fazı

Ağrı sonrasındaki evrede hasta kendini yorgun hisseder, uyku hali isteksizlik olabilir.(19)

Prospektif elektronik baş ağrısı günlüğü ile yapılan bir çalışmada 120 migren hastası değerlendirilmiş 97'si (%81) postdrom döneminde baş ağrısı olmayan en az 1 semptom bildirmiştir. Bu postdrom semptomları sıklık sırasına göre bakacak olursak yorgun /bitkin hissetme, konsantrasyon güçlüğü ve boyun tutulması olmuştur. Birçok hasta ayrıca hafif rezidüel bir baş ağrısı bildirmiştir. Çoğu atakta (%93) ağrı düzeldikten sonra 24 saat içinde normale dönüş olmuştur. Baş ağrısı için alınan ilaçlar ve postdrom süresi arasında ilişki saptanmamıştır. Migren süresi ve postdrom süresi ilişkili değildir. Genel sağlık durumu puanları postdrom sırasında düşük kalmıştır.(20)

2.1.5 Migren tanı kriterleri ve Sınıflandırılması

Son “The International Classification of Headache Disorders 3rd edition” sınıflamasında migren şu şekilde sınıflandırılmıştır:

1. Migren

1.1. Aurasız migren

1.2. Auralı migren

1.2.1. Tipik auralı migren

1.2.1.1. Tipik baş ağrılı aura

1.2.1.2. Tipik baş ağrısız aura

1.2.2. Beyin sapı auralı migren

1.2.3. Hemiplejik migren

1.2.3.1. Familial hemiplejik migren (FHM)

1.2.3.1.1. Familial hemiplejik migren tip 1 (FHM1)

1.2.3.1.2. Familial hemiplejik migren tip 2 (FHM2)

1.2.3.1.3. Familial hemiplejik migren tip 3 (FHM3)

1.2.3.1.4. Familial hemiplejik migren tip, 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. Migren statusu
 - 1.4.2. Enfarktsız uzamış aura
 - 1.4.3. Migrenöz enfarkt
 - 1.4.4 Migren aurasının başlattığı nöbet
- 1.5. Olası migren
 - 1.5.1. Olası aurasız migren
 - 1.5.2. Olası auralı migren
- 1.6. Migrenle ilişkili epizodik sendromlar
 - 1.6.1. Tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluk
 - 1.6.1.1. Siklik kusma sendromu
 - 1.6.1.2. Abdominal migren
 - 1.6.2. Benign Paroksizmal vertigo
 - 1.6.3. Benign Paroksizmal tortikolis

2.1.5.1. Aurasız Migren Tanı Kriterleri

Tanım: 4-72 saat süren ataklarla kendini gösteren tekrarlayan baş ağrısı. Tek taraflı zonklayıcı tarzda, orta şiddetli veya şiddetli olması, rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ve mide bulantısı ve/veya fotofobi ve fonofobinin eşlik etmesidir.

Tanısal kriterler:

- A. Geçmişte, B ve D kriterlerini dolduran en az 5 atak geçirmiş olmak
- B. Baş ağrısı ataklarının 4-72 saat sürmesi (tedavisiz ya da başarısız tedavi girişimi)
- C. Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerden en azından 2 ve fazlasını içermesi

- 1) Tek taraflı yerleşim
 - 2) Zonklayıcı karakter
 - 3) Orta veya şiddetli ağrı
 - 4) Rutin fizik aktivitelerle ağrının şiddetlenmesi ve aktivitelerden kaçınma
- D. Ağrıya aşağıdaki semptomlardan 1 ya da fazlasının eşlik etmesi
- a. Bulantı ve/veya kusma
 - b. Fotofobi ve fonofobi
- E. Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır.

2.1.5.2. Tipik Auralı Migren Tam Kriterleri

- A. B ve C kriterlerini içeren en az iki atak
- B. i. Tam düzelen aşağıdaki aura semptomlarından bir veya daha fazlası
1. Görsel
 2. Duysal
 3. Konuşma ve/veya lisan
- ii. Motor, beyin sapı ve retinal semptomlar görülmez.
- C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi
1. En az bir aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede ortaya çıkması
 2. İki veya daha fazla aura semptomu birbiri ardısıra görülebilir
 3. Her bir aura semptomu 5-60 dakikada biter
 4. En az bir aura semptomu unilateraldir
 5. En az bir aura semptomu pozitif bulgu içerir
 6. Aura 60 dakika içinde başlayan baş ağrısı ile birlikte olabilir
- D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

2.1.5.3. Beyin Sapı Auralı Migren

Daha önce kullanılmış terimler: Baziller arter migreni, baziller migren, baziller tip migren

Tanısal kriterler:

A. B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak

B. İ. Tam düzelen aşağıdaki beyin sapı sendrolarından en az 2si görülür.

1. Dizartri
2. Vertigo
3. Tinnitus
4. Hipoakuzi
5. Diplopi
6. Duyusal defisit ile ilişkilendirilemeyen ataksi
7. Uyanıklık düzeyinde azalma (GKS<14)
- ii. Motor ve retinal semptomlar görülmez

C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi

1. 5 dakika ya da daha uzun sürede basamaklı ilerleme gösteren en az 1 aura semptomu, ve/veya birbirini izleyen 2 veya daha fazla semptom görülür.

2. Her bir aura semptomu 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer.

3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır.

4. Aura sırasında veya sonrasındaki 60 dakika içinde baş ağrısı başlar.

D. Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır.

2.1.5.4. Hemiplejik Migren

A. B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak

B. İ. Tam düzelen motor güçsüzlük görülür.

ii. Tam düzelen görsel, duyuşal bulgular ve/veya konuşma lisan bozukluğu görölür.

C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi:

1. 5 dakika ya da daha uzun sürede basamaksı ilerleme gösteren en az 1 aura semptomu, ve/veya birbirini izleyen 2 veya daha fazla semptom görölür.

2. Her bir aura semptomu 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer.

3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır.

4. Aura sırasında veya sonrasında 60 dakika içinde baş ağrısı başlar.

D. Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır.

2.1.5.5. Retinal Migren

A. B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak

B. İ. Tam düzelen monookküler, pozitif ve/veya negatif görsel belirtiler (sintilasyonlar, skotom veya körlük), atak sırasında aşağıdakilerden en az biri ile doğrulanmış olmalı:

1. Klinik görme alanı muayenesi

2. Hastanın çizerek ifade ettiği monookküler görme alanı bozukluğu

ii. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi

1. 5 dakika ya da daha uzun sürede basamaksı ilerleme görölür.

2. Semptomlar 5 dakikadan uzun ya da 60 dakikadan kısa sürer.

3. Aura sırasında veya sonrasında 60 dakika içerisinde baş ağrısı başlar.

C. Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır ve diğer amaroşis fugaks nedenleri dışlanmıştır.

2.1.5.6. Kronik Migren Tanı Kriterleri

Tanımı: 3 Aydan daha fazla süre boyunca ve ayda 15 veya daha çok gün olan, ayda en az 8 gün migren özelliklerini taşıyan baş ağrısı

Tanı kriterleri:

A. Migren veya gerilim tipi baş ağrısı benzeri, 3 aydan uzun süre boyunca ayda 15 veya daha çok gün olan, Bve C kriterlerine uyan baş ağrısı

B. Aurasız migren kriterlerine uyan en az 5 veya auralı migren kriterlerine uyan en az 2 atak geçirmiş hastada gelişmesi

C. 3 aydan uzun süreyle, ayda en az 8 gün aşağıdaki özelliklerden herhangi birine uyması

1. Aurasız migren tanı kriterleri

2. Auralı migren tanı kriterleri

3. Hasta tarafından başlangıçta migren olduğu düşünülmesi ve triptan veya ergot türevleri ile iyileşmesi

D. Başka bir İCHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz.

2.1.6. Migren Patofizyolojisi

Migren patofizyolojisine yönelik şu ana kadar pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen halen migren nedeni konusunda bütüncü bir teori bulunamamıştır. Migrenin aile öyküsü olan hastalarda bireysel ve çevresel faktörlerle tetiklenen bazı nörovasküler olaylar neticesinde ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Migren patofizyolojisine ilişkin bazı açıklamalar yapılmıştır. Bunlar: vasküler teori, nöral teori, trigeminovasküler teorilerdir. Ancak hala tam olarak patofizyoloji aydınlatılamamıştır ve bazı çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Patofizyolojinin aydınlatılabilmesi hem migren araştırmaları hem tedavi için önem teşkil etmektedir. (21)

Trigeminal sinirin oftalmik dalı; intrakraniyal damarların proksimal kısmını, pia, araknoid ve duramaterdeki damarları innerve etmektedir. Meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlıdır; çünkü trigeminal sinirin aksonları ve nosiseptörleri perivasküler alanda bulunur. Beyin parankimi ise ağrıya duyarsızdır çünkü trigeminal innervasyonu bulunmamaktadır. Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusu oluşur ve trigeminal gangliona ulaşır. Trigeminal gangliona ise trigeminal sinirin santral aksonlarıyla, trigeminal sinirin ikinci nöronunun yer aldığı trigeminal nükleus kaudalise

(TNC) iletilir. TNC, C2 seviyesinden bulbusa kadar uzanmaktadır. TNC den çıkan ağrı duyusunu taşıyan lifler beyin sapında orta hatta çapraz yapar ve trigeminal lemnisküsü oluşturur ve talamusun ventroposteriomedial (VPM) nükleusunda sonlanır. Sonrasında primer somatosensoriyal korteks ve singulat kortekse ulaşır.

Trigeminal sinirin periferik liflerinin aktive olmasıyla, içerdiği nöropeptidler yani CGRP ve substans P perivasküler alana salınır. Bunun neticesinde vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonu oluşur. Bu bir steril nörojenik inflamasyondur. Vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal sinir uçlarını daha da aktive eder. Bu da daha fazla ağrıya neden olur. (22) Ağrının TNC'e iletimi esnasında beyin sapında bulunan bazı sinaptik bağlantılar nedeniyle superior salivator nükleus uyarılmakta, buna bağlı olarak da pterigopalatin ve otik ganglia aracılığıyla parasempatik aktivasyon oluşmakta, nitrik oksit (NO) ve vazoaaktif intestinal peptit (VIP) salınımı gerçekleşmekte bu da vazodilatasyona neden olmaktadır. (23)

Son yıllarda fonksiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılarak migrenin patogenezi üzerine birçok etkileyici çalışma yapılmıştır. Migrenli hastalara baş ağrısı başladığı anda PET taraması yapılmış ve beyin sapında kan akımı artışı ve artmış metabolik aktivite gözlenmiştir. Bu durum beyin sapının migren jeneratörü olabileceği ihtimalini ortaya çıkarmıştır. (24)

Baş ağrısının vasküler teorisi, auranın vazokonstriksiyonu ve kortikal hipoksiyi temsil ettiğini söylüyordu. Ancak bu görüşün yanlış olduğu daha sonra kanıtlandı. Auranın artık nöronal bir süreci temsil ettiğine inanılıyor. Görsel auranın yayılmasını hesaplayan Lashley'in klasik çalışması,(25) okspital korteks boyunca dakikada 2-3 mm hızla hareket eden bir değişiklik olduğunu belirlemiştir. Bu gözlem, Leao'nun hayvan modelinde yapmış olduğu çalışmayla iyi bir şekilde ilişkilidir. (26) İnsan araştırmaları da korteks boyunca dakikada 2-3 mm hızla hareket eden azalmış aktiviteyi göstermiştir.

2.1.7. Migren Genetiği

Migrende genetiğin yerini sorgulamaya yol açan en önemli kanıt nadir gözükten bir hastalık olan ailesel hemiplejik migrendir. Otozomal dominant tipte genetik geçiş gösteren tek genli (monogenik) bu auralı migren formunun kalsiyum kanalı (*CACNA1A*), Na-K-ATPaz pompası (*ATP1A2*) ve sodyum kanalı (*SCN1A*) ile ilişkili bazı genlerdeki

mutasyonlardan kaynakladığı kesin olarak kanıtlanmıştır.(27) Bu veriler de migrenin bir kanalopati, yani iyon kanal hastalığı olduğu görüşünü desteklemektedir. Yapılan genetik epidemiyoloji çalışmaları göstermiştir ki, auralı migrenlilerde ve erken başlangıçlı migrenlilerde daha yüksek genetik yatkınlık bulunmaktadır. Aurasız migrenlilerin auralı migrenlilerde yapılan bir ikiz çalışmasında monozigot ikizlerin, dizigot ikizlerle karşılaştırıldığında daha yüksek konkordans gösterdiği saptanmıştır.(28)

2.1.8. Migren Tedavisi

Migren tedavisindeki asıl olarak amaçlanan; migren atak sıklığını, atak süresini ve atağın şiddetini azaltarak hastanın yaşam kalitesini arttırmak, migren sebebiyle ortaya çıkan iş gücü kaybını azaltmak ve ilaç aşırı kullanımını önleyebilmektir. Migren tedavisi hastaların atak sıklığına, yaşam kalitesindeki bozulmaya, mevcut komorbid hastalıklara ve tıbbi öyküsüne göre hasta özelinde planlanmalıdır. Migren tedavisi ana olarak non-farmakolojik tedaviler ve farmakolojik tedaviler başlıkları altında incelenebilir.

Non-Farmakolojik Tedaviler

Hastanın bilgilendirilmesi: Hastaya migrenin belirtileri, tedavisi ve klinik gidişatı konusunda ayrıntılı bilgi verilmelidir.

Yaşam Şekli Değişiklikleri:

- Düzenli uyku alışkanlığı
- Düzenli beslenme alışkanlığı
- Egzersiz yapılması
- Kilo verme
- Releksasyon tekniklerini uygulama
- Sigaranın bırakılması gibi birçok yaşam şekli değişikliği migren ataklarını azaltmaktadır.

Tetikleyicilerin farkına varma ve mevcut tetikleyicilerden kaçınma Migren tetikleyicileri kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Bu yüzden tedavi sırasında hastaların kişisel ağrı tetikleyicilerini belirlenmesi ve olabildiğince bu tetikleyicilerden kaçınması önerilir.

- Bazı gıdalar (çikolata, kafein, alkol, peynir, nitritler, aspartam vb.), dış faktörler (parlak ışık, hava değişiklikleri, yüksek rakım, bazı kokular, lodos, sigara dumanı, yüksek ses), hormonal faktörler (menstruasyon, ovülasyon, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavileri), bazı ilaçlar (östrojen, rezerpin, ranitidin, hidralazin gibi), uykusuzluk, aşırı uyku, açlık, stres, üzüntü en sık görülen migren tetikleyicileridir.

Bilişsel-davranışçı terapiler:

Biofeedback, bilişsel-davranışçı terapi, meditasyon, gevşeme çalışmaları bu tedavi yöntemleri arasında sayılabilir.

Farmakolojik tedaviler

Akut ve profilaktik tedavi başlıkları altında değerlendirilebilir.

Akut Atak Tedavisi

Migrenin akut tedavisi ile ilgili birçok plasebo kontrollü çalışma yayınlanmıştır. Çalışmalarda genellikle, migren ataklarının başarılı tedavisi, tedaviden 2 saat sonra ağrının tamamen kesilmesi veya orta-şiddetli ağrının hafif ağrıya dönüşmesi, uygun tedavinin 3 ataktan 2'sinde etkinliği ve baş ağrısının tekrarlamaması ve ağrının olmaması olarak tanımlanmıştır. Triptan gibi akut atak tedavisinde kullanılan ilaçlar, atağın erken döneminde alınması halinde santral sensitizasyon gelişmeden alındığından daha etkili olabilmektedir. (29) Günümüzde akut migren ataklarının tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar, migrene özgül olmayan ilaçlar (antiemetikler, basit analjezikler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI), kombine analjezikler, opioidler) ve migrene özgü ilaçlar (ergot türevleri ve triptanlar) olmak üzere iki alt başlıkta toplanabilir.(30)

1. Basit ve Kombine analjezikler, Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar
2. Migrene özgü ilaçlar (Triptanlar, Ergot türevleri)
3. Anti-emetikler
4. Opioidler
5. Nöroleptikler
6. KGİP reseptör antagonistleri(gepantlar)

Antiemetikler

Dopamin D2 reseptör antagonistleri tek başlarına veya akut atak tedavisindeki diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir. Bununla ilgili herhangi bir randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Antiemetik kullanımı hem migrene bağlı bulantının önlenmesinde hem de gastrik motiliteyi sağlayarak analjezik ve triptanların absorpsiyonunu arttırabilir. 10-20 mg metoklopramid yetişkinde önerilen dozdur. Çocuklar ve metaklopramidin ekstrapiramidal yan etkilerinden dolayı domperidon tercih edilmesi durumunda önerilen doz 10 mg'dır (31)

Opiatlar

Opiatların migrenin atak tedavisinde kullanımıyla ilgili kontrolü bir çalışma bulunmamakta olup akut atak tedavisinde etkinliği minimaldir. En önemli endikasyonu, iskemik kalp hastalığı olan ve migren spesifik tedavileri tolere edemeyen ve diğer non spesifik analjeziklere yanıt vermeyen hastalarda kullanımıdır. Ülkemizde akut atak tedavisi olarak nadir olarak kullanılmaktadır.

Ergot Alkoloidleri

Migren spesifik daha selektif ve daha az yan etkisi bulunan ilaçlar geliştirilmiş olmasına rağmen ergot preperatlarının kullanımı devam etmektedir. Ergotların serotonin reseptörleri üzerindeki agonist etkisi triptanlarla karşılaştırıldığında daha az olup yan etkisi daha fazladır. Ergotların migrenin akut tedavisinde etkinliğiyle ilgili yapılan plasebo kontrolü randomize çalışmalar az olup, akut tedavide yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda triptanlar daha etkin bulunmuştur.(32)

Triptanlar

Triptanlar serotonin agonisti olup 5-HT_{1B/1D}(/1F) reseptörleri üzerinden etki ederek migrenin akut tedavisinde kullanılmaktadır. Vazokonstriktif etkilerini arteriyel düz kaslarda bulunan 5-HT_{1B} üzerinden göstermektedirler. (33) . Trigeminal sinir üzerindeki 5HT_{1D} reseptörüne etki ederek periferik vazoaktif nöropeptit olan substans P ve CGRP salınımını inhibe ederler. Bazı 5-HT_{1F} reseptörüne etki eden triptanlar ise, CGRP salınımını azaltıp muhtemel nosiseptif modülasyonu ve dural nörojenik inflamasyonu inhibe eder.

Triptanlar vasküler kombine etimleri olmayan hastalarda güvenilirdir ve iyi tolere edilir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık öyküsü olanlarda, kontrolsüz hipertansiyonda, hemiplejik migrende, beyin sapı auralı migrende, gebelikte ya da gebelik şüphesi olanlarda ve son 24 saatte triptan kullanımı olanlarda kontrendikedir (34).

KGİP Reseptör Antagonistleri(gepantlar)

Trigeminal nöropeptit kalsitonin gen ilişkili peptidi (CGRP) veya reseptörünü hedef alan ilaçların geliştirilmesi ile migren tedavisinde yeni bir döneme girilmiş olup, CGRP ile ilgili tedaviler trigeminal ağrı sistemi üzerinde hareket etmek üzere tasarlanan ilk ilaçlardır. Daha spesifiktirler ve daha az yan etkiye sahiptirler. Rimegepant, Ubrogapant gibi küçük moleküllü CGRP reseptör antagonistleri migren baş ağrısının akut tedavisinde etkilidir. Aksine CGRP veya CGRP reseptörüne karşı geliştirilen monoklonal antikorlar kronik migrende profilaktik tedavide etkilidirler. (35)

Glukokortikoidler

Migren aynı zamanda inflamasyonla karakterize olup anti inflamatuvar ilaç kullanımı inflamasyon kaskadını inhibe eder ve inflamasyonu hafifletir. Glukokortikoidler ve NSAİD'ler migren hastaları için ekonomik bir tedavi seçeneğidir. (36)

Migrenin Profilaktik Tedavisi

Baş ağrılarının sıklığını, süresini ve şiddetini ve bunları etkileyebilecek tetikleyicileri belirlemek önemlidir. Migren baş ağrısı olan tüm hastalar, baş ağrılarının sıklığını şiddetini ve süresini belirlemek için bir baş ağrısı günlüğü tutmalıdır. Ayrıca migren baş ağrısına neden olabilecek tetikleyicileri belirlemeye yardımcı olur. Bazı yaygın tetikleyiciler, gürültü, koku, ilaçlar (oral doğum kontrol hapları, hormon replasman tedavisi ve H2-reseptör blokerleri gibi), yiyecekler (peynir, şarap, çikolata) ve uykusuzluk veya aşırı uyku gibi davranışsal faktörleri içerir. Tetikleyiciler belirlenip değiştirilebiliyorsa koruyucu ilaç tedavisine gerek olmayabilir. (37)

Migren profilaksisi için artık çok çeşitli seçenekler mevcuttur. Geleneksel tedaviler arasında beta-blokörler, anti-kovülzanlar, antidepresanlar, kalsiyum antagonistleri ve antiserotoninerjik ilaçlar bulunur. ACE inhibitörleri, sartanlar ve besin takviyeleri migren profilaksisi tedavisinde öne çıkmaktadır. Onabotulinum toksin kronik migren tedavisinde umut verici bir tedavidir.(38)

Migrende profilaktik tedaviye hasta bazında karar verilmelidir. Hastanın mevcut komorbiditeleri profilakside verilecek ilacı belirlemede en önemli etkindir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki HT varlığında betablokör kullanımı, depresyon varlığında SSRI veya TCA kullanımı, HBS varlığında antikonvülzan kullanımı (valproat ve topiramet gibi) öne çıkmaktadır.(39)

2.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı

2.2.1. GTBA Tanımı ve Sınıflandırılması

Gerilim tipi baş ağrısı, bilateral lokasyonlu, baskı- sıkıştırıcı tarzda orta-ciddi şiddette olup dünya üzerinde en yaygın görülen nörolojik hastalıktır. Tanı baş ağrısı öyküsü alınarak ICHD-3 kriterleri doğrultusunda konulur. Alternatif tanımlar dışlanmalıdır. Patofizyolojisi hala net olarak aydınlatılamamış olup, ağrının ortaya çıkmasında bazı periferik mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir. Epizodikten kroniğe geçişte santral sensitizasyon etkili olabilir. Tedavisi akut veya profilaktik olarak planlanabilir. Basit analjezikler akut tedavide 1. Basamak tedaviyi oluşturmaktadır. Profilaktik tedavi ise kronik tipte veya sık tekrarlayan epizodik tipte tercih edilebilir. Aynı zamanda analjeziklere intoleransı olan hastalarda, ya da akut atakta zayıf etkinlik gösterilmesi durumunda profilaktik tedavi tercih edilebilir. Tavsiye edilen profilaktik tedavi: amitriptilin, venlafaksin, mirtazapin ve bazı nonfarmakolojik tedavilerdir. (40)

ICHHD-3 kriterleri doğrultusunda gerilim tipi baş ağrısı sınıflandırılması :

1.Sık Olmayan Epizodik Gerilim Tip Baş Ağrısı (GTBA): Dakikalar-günler süren baş ağrısı atakları vardır. Ağrı iki taraflı, basınç ya da sıkıştırıcı vasıflı ve hafif- orta şiddetlidir. Günlük bedensel hareketlerle şiddetlenmez. Bulantı yoktur. Fotofobi ya da fonofobi olabilir. GTBA en sık görülen baş ağrısı tipidir.

A.B-D'yi tam karşılayan ayda 1 günden az (<12 gün/yıl) olan en az 10 atak

B. Baş ağrısı 30 dk-7 günde sonlanacak.

C. Aşağıdakilerden en az 2 tanesinin olması:

1. İki taraflı yerleşim
2. Basınç/sıkıştırıcı vasıflı

3. Hafif-orta şiddetli

4. Günlük bedensel hareketlerle kötüleşmez

D. Aşağıdakilerden 2'sinin olması:

1. Bulantı ya da kusmanın olmaması

2. Fotofobi ya da fonofobinin birden fazlasının olmaması

E. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı

1.1 Perikraniyal Kasların Bozukluğu ile İlişkili Sık Olmayan Epizodik GTBA:

A. Sık olmayan epizodik GTBA için A-E ölçütlerinin olması

B. Manuel olarak muayenede perikranial hassasiyetin olması

1.2 Perikraniyal Kasların Bozukluğu Olmaksızın Sık Olmayan Epizodik GTBA:

A. Sık olmayan epizodik GTBA için A-E ölçütlerinin olması

B. Manuel olarak muayenede perikranial hassasiyetin olmaması

2.Sık Epizodik GTBA:

A. ≥ 1 ve < 15 gün/ay en az 10 baş ağrısı atağı, en az 3 ay boyunca (≥ 12 ve < 180 gün/yıl) olmalıdır ve B-D tam olarak karşılanmalıdır.

B. Baş ağrısı 30 dk-7 günde sonlanır.

C. Aşağıdakilerden en az 2 tanesinin olması:

1. İki taraflı yerleşim

2. Basınç/sıkıştırıcı vasıflı

3. Hafif-orta şiddetli

4. Günlük bedensel hareketlerle kötüleşmeme

D. Aşağıdakilerden 2'sinin olması:

1. Bulantı ya da kusmanın olmaması

2. Fotofobi ya da fonofobinin birden fazlasının olmaması

E. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı

3.Süregen GTBA:

A. Son 3 ayda ayda ≥ 15 gün baş ağrısı atağı olması (≥ 180 gün/yıl) ve B-D tam olarak karşılanmalıdır.

B. Baş ağrısı saatler içinde sonlanır ya da süregendir.

C. Aşağıdakilerden en az 2'sinin olması:

1. İki taraflı yerleşim
2. Basınç/sıkıştırıcı vasıflı
3. Hafif-orta şiddetli
4. Günlük bedensel hareketlerle kötüleşmeme

D. Aşağıdakilerden 2'sinin olması:

1. Hafif bulantı ya da fotofobi ya da fonofobiden bir tanesi
2. Orta ya da ağır bulantı ya da kusma

E. Başka bir hastalığa bağlı değildir.

4. Olası Gerilim Tipi Baş Ağrısı

2.2.2. GTBA Patofizyolojisi

Kronik gerilim tipi baş ağrısında periferik ve santral mekanizmaların birbiriyle ilişkisini açıklamaya çalışan pek çok çalışma bulunmaktadır. Perikranial miyofasyal dokuların palpasyonda artmış hassasiyet, gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda en belirgin anormalliktir. (41) Bunun için en olası mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir;

1. Periferik miyofasiyal nosiseptörlerin sensitizasyonu
2. Spinal dorsal boynuz ya da trigeminal kaudal nükleustaki ikinci sıra nöronların sensitizasyonu
3. Supraspinal nöronların sensitizasyonu
4. Supraspinal yapılardan gelen antinosiseptif aktivitenin azalması (42)

2.2.3. GTBA Tedavisi

Epizodik GTBA ağrılı hastalardaki baş ağrılarının çoğu hafif veya orta şiddettedir ve hastalar genellikle kendileri basit analjezik kullanarak kendi kendilerine idare edebilirler. Basit analjeziklerin etkinliği baş ağrılarının sıklığı arttıkça azalma eğilimindedir. Kronik GTBA'lı hastalarda basit analjezikler genellikle etkisizdir. Basit analjeziklerin ayda 15'ten fazla kullanımı, opiatla kombine analjeziklerin de ayda 9 dan fazla kullanımı İlaç Aşırı Kullanımı Baş Ağrısına neden olabilir. Bu nedenle kronik GTBA'lı hastalarda profilaktik tedavi ve ilaç dışı bazı tedaviler önerilmektedir. (43) Çoğu randomize placebo kontrollü çalışma, 500 ve 1000 mg'lık aspirin ve 1000mg'lık asetaminofenin GTBA'nın akut tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Aspirin ve asetaminofen arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Non- steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİD'ler),200-400 mg dozlarında ibuprofen, 375-550 mg naproksen sodyum, 25-50 mg ketoprofen ve 50-100 mg diklofenak potasyumun tümünün plaseboda daha etkili olduğu gösterilmiştir. Karşılaştırmalı çalışmalarının tamamı olmasa da çoğu, belirtilen NSAİD'lerin asetaminofen ve aspirinden daha etkili olduğunu bildirmektedir.(44)

Basit analjezikler akut GTBA tedavisinin ana basamağını oluştururlar. Asetaminofen 1000 mg aynı zamanda gastrik yan etkisi daha düşük olduğu için ilk seçenek olarak önerilebilir. Eğer asetaminofen efektif olmazsa ibuprofen 400mg bölünmüş dozlarda olacak şekilde verilebilir. (45)

2.3. Mikrobiyota

2.3.1. Mikrobiyota Tanımı

Mikrobiyota terimi insan vücudunda bulunmakta olan mikroorganizmaların önemine dikkat çeken lederberg ve McCray tarafından tanımlanmıştır.(46) Belirli bir ortamda toplanan mikro organizmalara “mikrobiyota” denilmektedir.(47) Mikrobiyom ise mikrobiyotanın çevresel etkileşimlerle oluşturduğu genomu ifade etmektedir.(48) İnsan genomunun 150 katından daha fazla olup, mikrobiyotanın karmaşıklığı ve ilgi çekiciliği 2008 yılında “İnsan Genom Projesi”sini başlatmıştır bu sayede insan mikrobiyotasındaki mikroorganizmalar sınıflandırılmış ve tanımlanmıştır. (49) İnsan vücudunda 100 trilyon

kadar bakteri olduğu düşünölmekte olup %80'i 1000'den fazla türü barındırmakta olan barsaktır. Kolon ve distal ileum mikrobiyotanın en yoğun olarak bulunduğu bölgelerdir. Firmicutes ve Bacteroidetes başta olmak üzere Verrucomicrobia, Lactobacilli, Fusobacteria, Cyanobacteria, Proteobacteria, Actinobacteria, Spirochetes gibi bakteri fenotipleri ve protozoa, mantar ve virüsler de azalan miktarlarda bulunmaktadır. (50)

Barsak mikrobiyotasının sabit bir bileşeni yoktur. İnsan hayatı boyunca çeşitli faktörler nedeniyle değışikliğe uğrar ve benzer etkenler farklı iki insanda farklı değışikliğe yol açabilir. (51) Diyet alışkanlığı, hayat tarzı, genetik, hormonlar, antibiyotik kullanımı gibi faktörler mikrobiyota kompozisyonu etkilemektedir.(52) Barsak mikrobiyotasının oluşumu doğumla başlamakta ve doğum yöntemi, doğum odasının ortamından ve bebeğin beslenme şeklinden (anne sütü/formöl mama) etkilenmektedir. (52) Plasenta, amniyon sıvısı ve göbek kordonunda bulunan mikroorganizmalar aracılığıyla fetüs ilk kez mikroorganizmalarla tanışmaktadır. Daha sonra doğumun vajinal ya da sezaryen olmasına bağılı olarak yenidoğanın mikrobiyotası şekillenmektedir. Vajinal doğumda sonrasında bebeğin mikrobiyotası annenin vajen mikrobiyotasıyla benzerdir ve Laktobasil, Prevotella, Sneathia bakterileri ağırlıktadır. Sezaryen doğum sonrasında ise bebek daha çok annenin deri mikroorganizmalarıyla karşılaşmaktadır ve Stafilokok, Korinobakter ve Propionobakter bakterileri ağırlıktadır. (53) Zamanla mikrobiyota kompozisyonundaki çeşitlilik yetişkin bir insanda maksimum seviyeye gelir ve Bacteroidetes ve Firmicutes filialarının baskın olduğu zengin bir ortam oluşur. (54) Firmicutes filumuna ait ana familyalar: Clostridum, Enterococcus, Lactobacillus ve Ruminococcus'tur. Bacteroidetes filumuna ait ana familyalar: Prevotella ve Bacteriodes'tir. Birçok patolojik durum intestinal mikrobiyotada disbiyozis ile ilişkili bulunmuştur. (55)

Çeşitli mikrobiyal kompozisyonların insan davranışı ve bilişsel özelliklerinde ki değışikliklerle ilişkisinin saptanmasıyla “barsak-beyin aksı”nın uzantısı olarak “mikrobiyota-barsak-beyin aksı” konsepti gelişmiştir. Beyin-barsak aksı enterik ve santral sinir sistemini (SSS) birbirine bağlayan iki yönlü etkileşimi olan bir ağıdır. Bu bağlantı sadece anatomik olarak değil humoral, endokrin, immünolojik ve metabolik yollarla da olmaktadır.(56)

Beyinden gelen sinyaller barsağın motor, sensöriyel ve sekretuar işlevlerini etkilerken, barsaktan gelen visseral uyarılar beynin fonksiyonlarını etkilemektedir. (57)

Bakteriler en fazla kolonda bulunur ve bu bakterilerin fonksiyonları ile ilgili araştırmalar giderek artmakta ve merak konusu olmaktadır. Bu nedenle günümüzde en sık olarak 16S rRNA gen dizi analizi yöntemi kullanılmaktadır ve bu teknik mikrobiyota yapısının ve çeşitliliğinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamaktadır.(57)

Barsak mikrobiyotası beyin ile iletişimini nöroanatomik, nöroendokrin, immünolojik ve nörotransmitterler aracılığı ile direkt ya indirekt yollarla sağlamaktadır.

İnsan barsağı beyin ile iki nöroanatomik yol ile iletişim kurar. Birincisi otonomik sinir sistemi vasıtası ile barsak beyin ile direkt etkileşim kurar, ikinci olarak da barsakta bulunan enterik sinir sistemi ile otonomik sinir sistemi iki yönlü olarak iletişim kurar. (58) Preklinik çalışmalar barsak ile santral aracılı davranışsal etkilerde vagus sinirinin kilit rol oynadığını düşündürmektedir.(59)

HPA aksı stres yanıtının temel yöneticisi olmakla beraber barsak-beyin aksında da önemli rolü bulunmaktadır. Kortizol seviyesi arttıkça barsak permeabilitesi ve bariyer fonksiyonu değişmekte ve mikrobiyota etkilenmektedir. Barsak mikrobiyotası da dolaşımdaki sitokinlerin miktarını modifiye ederek beyin fonksiyonlarını etkilemektedir. (60) (61)

Fare çalışmalarında da annesinden ayrı tutularak strese maruz bırakılan farelerde kontrol grubuna göre mikrobiyotada önemli farklılıklar gözlenmektedir.(62) (63) Bu bilgilere dayanılarak tekrarlayan sosyal hayatla ilişkili stresin de Bacteroides sayısında azalma ve Clostridium sayısında artmaya neden olabileceği düşünülmektedir.

Barsak immün sisteminin gelişimi mikrobiyota bağımlıdır. Bakterisiz farelerde immün aktivite yok denecek seviyede iken, belirli mikrobiyota ile beslenmelerinden sonra immünite geliştirdikleri saptanmıştır. Toll-like reseptörler (TLR) patern tanıma yapısına sahip olmakla beraber immüntenin başlangıç aşamasında rol oynarlar. TLR5 defisitli farelerde metabolik sendrom (hiperlipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, adipoz dokuda artış) görülmüş olup mikrobiyotalarında ki değişikliklerle korele olduğu saptanmıştır. Bu farelerden alınan mikrobiyota sağlıklı farelere transfer edildiğinde onlarda da yağ dokusunda artış saptanmıştır.(64)

Barsakta üretilen sitokinlerin kana geçerek beyni etkilediği düşünülmektedir. Fizyolojik şartlarda sitokinlerin kan-beyin bariyerini(KBB) geçmediği düşünülmekle beraber sitokinlerin KBB'ni geçen sinyaller oluşturduğu ve hipotalamus medyan-orta

eminens gibi KBB'nin olmadığı bölgeleri etkilediği düşünülmektedir. Dolaşımdaki IL-1 ve IL-6 hipotalamusta etki göstererek HPA aksını aktive eder ve kortizol düzeyini arttırarak stres yanıtına neden olur. (65)

Barsak mikrobiyotası aynı zamanda santral sinir sisteminde bulunan önemli nörotransmitterleri regüle etmektedir. Örnek olarak, *Bifidobacterium infantis* plazma triptofan düzeyini arttırarak SSS'nde serotonin düzeyinin artmasına neden olur. (60) Benzer şekilde *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* spp. Γ -aminobütirik asit (GABA); *Escherichia*, *Bacillus* ve *Saccharomyces* spp. Noradrenalin; *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* ve *Enterococcus* spp. Serotonin; *Bacillus* spp. Dopamin; *Lactobacillus* spp. İse asetil kolin sentezlemektedir.(66) Bu nörotransmitterlerin öncelikle barsak mukozasından kana sonra da kandan KBB'ni geçerek beyni etkilemesi zor görünmekle beraber etkilerinin enterik sinir sistemi yoluyla olduğu düşünülmektedir.

KZYA'leri, çekum ve kolonda bulunan anaerobik bakteriler tarafından metabolize edilen diyet polisakkaritlerinin fermantasyonu ile üretilir. Format, asetat, bütirat ve propiyonat bu fermantasyon sürecinin başlıca yan ürünleridir (67). Bunlar ince barsağın hareketliliği arttırmakta, mukus yapımını sağlamakta, tight junction proteinlerini salgılamakta böylelikle epitelyal bütünlüğün korunmasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca kolon hücrelerinin temel enerji molekülü olarak kullanılır (68)

Daha önceki raporlar *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* ve *Roseburia faecis*'in bütirat üretebilen bakteriler olduğunu tanımlamıştı. Benzer şekilde asetat ve piruvat, *Blautia hidrojenotrophica* gibi enterik bakteriler tarafından üretilir; propiyonat ise *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* tarafından üretilmektedir. (69)

Bütiratın iyi bilinen bir etkisi, barsak iltihabının inhibisyonu ve mukozal onarımın arttırılmasıdır. (70)

Bunların dışında bu moleküller klasik nöroaktif maddeler olmasalar bile nöronal aktiviteyi çeşitli yollardan etkilemektedirler. Bunlardan en bilineni histon deasetilazların (HDAC) bütirat tarafından inhibe edilmesidir.(71) Asetat ise asetil koenzim A (asetil KoA) sentezinde substrat olarak kullanılır. Daha sonra asetil KoA histon asetil transferazlar (HATs) vasıtası ile histon kuyruklarının asetilasyonunda kullanılır.

Bu iki sürecin sonunda aktif nöronlarda histon asetilasyonu artmakta ve transkripsiyon stimule olmaktadır. Çeşitli in vitro çalışmalarda bu aktivitenin nöroproteksiyon/-rejenerasyona olanak sağladığı ve denek hayvanı modellerinde öğrenme, hafıza ve nörodejeneratif hastalıklarda etkili olduğu saptanmıştır.(72)

2.3.2. Mikrobiyotanın Nörolojik Hastalıklar ile İlişkisi

2.3.2.1. Parkinson Hastalığı ve Mikrobiyota

Son dönemde nörodejeneratif hastalıklar ve mikrobiyom ilişkisi gündemde olmakla birlikte çalışmalara en sık konu olan ve en detaylı incelenen parkinson hastalığıdır (PD). PD gastrointestinal belirtilerin motor belirtilerden önce başlaması nedeniyle özellikle ilgi çekicidir. Bağırsak disbiyozisine bağlı bağışıklık sisteminin aşırı çalışması ve intestinal permeabilitenin bozulmasının lokal ve sistemik inflamasyonu tetiklediği bunun sonucu olarak da alfa-sinüklein patolojilerine yol açtığı düşünülmektedir. Barsak mikrobiyotasının çeşitli mekanizmalar ile insan sağlığını etkilediğinin keşfedilmesi ile bozulmuş mikrobiyota-barsak-beyin aksının PD’nda rol oynaması mümkündür.(72,73)

Araştırmalarda PD’nda Lactobacillus, Bifidobacterium, Akkermansia ve Verrucomicrobiaceae spp. Artış, Faecalibacterium, Coprococcus, Blautia ve Prevotella spp. İse azalma saptanmıştır. (74) Bu değişikliklerin çoğu hastalık süresi ile ilişkili olmakla beraber, kontrol grubuna göre hastalığın başlangıcından itibaren azaldığı saptanan tek tür Lachnospiraceae olmuştur. Lachnospiraceae türünün azalması ve Lactobacillaceae ve Christensenellaceae miktarlarının artması, daha yüksek oranda kognitif disfonksiyon, yürüme bozukluğu ve postural intabilite ile ilişkili bulunmuştur.(75)

2.3.2.2. Duygudurum - Anksiyete Bozuklukları ve Mikrobiyota

İnsanda depresyon gelişimi ile mikrobiyotada ki değişimi ilişkilendiren hipotezler artmaktadır. Mikrobiyota endokrin, nöroimmün, nörotransmitter ve stres yanıtını etkileyerek SSS gelişimini ve maturasyonunu etkilediğine dair kanıtlar artmaktadır.(76)

Sudo ve ark. barsak mikrobiyotasının HPA aksının uzun dönem modülasyonunda rol oynadığını göstermişlerdir. Yaptıkları deney hayvanı çalışmasına göre kontrol grubuna göre bakterisiz yetiştirilen farelerde adrenokortikotropik hormon artmasına bağlı olarak

stres yanıtında artma saptanmıştır.(77) Erken dönemde Bifidobacterium infantis verilen bakterisiz fareler stres yanıtı kısmen normale dönerken geç dönem uygulamasında bu etki saptanmamıştır.

Coello ve ark. İse ilk defa bipolar bozukluk tanısı alan hastalar ile sağlıklı gönüllülerin mikrobiyotaları arasında anlamlı farklılık saptamışlardır. Bipolar bozukluk tanısı alan hastalarda yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite ve bel çevresine göre düzeltme yapıldıktan sonra Flavonifractor prevalansı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Barsakta Flavonifractor varlığının konakta oksidatif stresi ve inflamasyonu artırarak hastalığın patogenezi etkilediği düşünülmüştür.(78)

2.3.2.3. Alzheimer Hastalığı ve Mikrobiyota

Alzheimer hastalığı ileri yaş insanlarda engellilik ve bağımlılığın majör nedenlerindendir. Yaşlılarda ve Alzheimer hastalarında mikrobiyotadaki çeşitlilik azalmaktadır. Barsak mikrobiyotası ile Alzheimer hastalığının patogenezi birleştiren teoriler; Bakteriyal amiloid ve metabolitlerin santral sinir sisteminde inflamasyonu ve nörodejenerasyonu tetiklemesi, mikrobiyotanın bozulmasının otofaji aracılı protein klirensi inhibe etmesi, mikrobiyotanın vagal afferent lifler aracılığı ile beyinde nörotransmitter seviyesini değiştirmesi olarak sayılabilir.(79)

2.3.2.4. Migren ve Mikrobiyota

Glutamat, kortikal yayılan depresyon, santral sensitizasyon ve trigeminovasküler sistem aktivasyonu gibi yollarla migren patogenezi rol oynamaktadır. Migrenöz hastalarda kontrol grubuna göre plazma ve beyin-omurilik sıvısında glutamat düzeyinin arttığı gösterilmiştir.(22) Ayrıca glutamatın enterik sinir sistemi ve bağırsak-beyin aksında ki etkileri detaylı olarak araştırılmış ve gastrointestinal traktusta inflamasyon ve oksidatif strese etkili olabileceği düşünülmektedir.(80)

Nöropeptid Y (NPY), serebral kan akımının düzenlenmesinde etkilidir. Migrenöz hastalarda iktal dönemde NPY miktarının arttığı tespit edilmiştir. Bu nörotransmitter barsak-beyin aksının pek çok seviyesinde aktivite göstererek gastrointestinal sistemin kan akımının düzenlenmesinde, immünolojik sistem ve inflamasyonda ve kognisyon ve duygulanım gibi beyin fonksiyonlarını etkilemektedir.(81)

Migrenin en önemli biyomarkırlarından olan kalsitonin-gen ilişkili peptid (CGRP), gastrik asit sentezini inhibe eder ve iştahın azalmasında etkili olabilir. Mikrobiyotanın bozulması CGRP seviyesini arttırır. Bu nedenle migrenli hastalarda probiyotik kullanımını savunan görüşler mevcuttur.(82)

Kolesistokinin enteroendokrin hücrelerde, santral sinir siteminde (korteks, talamus, mezolimbik sistem, periakuaduktal gri cevher) ve spinal kordda sentezlenmektedir. Gastrik boşalması ve asit sekresyonunu inhibe eder, safra kesesinin kasılmasını ve pankreatik enzimlerin sekresyonunu stimule eder ve beyinde CCK1 reseptörleri aracılığı ile tokluk hissi oluşmasını sağlar. CGRP gibi periakuaduktal gri cevherde sentezlenerek ağrı iletiminde rol oynar ve migrenlilerde düzeyi artmıştır. Obez hastalarda, kilolu ya da normal kilolu hastalara göre daha sık ve şiddetli migren atakları bildirilmiştir. Bu durumun olası açıklamalarından birinin yağ oranı yüksek diyet alışkanlığının CCK düzeyini arttırması olarak düşünülmektedir.(83)

Substance P (SP) ağrı iletiminin kritik nörotransmitterinden biridir. Antibiyotik kullanımı sonrası gelişen disbiyoziste kolonik konsantrasyonu artmakta ve Lactobacillus paracasei uygulaması ile bu bu yanıt azalmaktadır. (84)

Gerilim tipi baş ağrısı ve barsak mikrobiyotası ile ilişkili literatürde yayın bulunmamaktadır.

Amacımız migren ve gerilim tipi baş ağrılı hastaların barsak mikrobiyotalarını belirlemek ağrı patogenezeine etkinliğini değerlendirmek, ve yeni tedavi stratejileri oluşturmak için zemin oluşturmaktadır.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Amaç

Çalışmamızda migren ve gerilim tipi baş ağrısı hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla barsak mikrobiyotasında görülen değişiklikleri saptamak amaçlanmıştır. Aynı zamanda tespit edilen bakterilerin ağrı fizyopatogenezine etkinliğinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

3.2. Çalışma Popülasyonunun Belirlenmesi

3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri

1. 30-40 yaş arasında olmak
2. Migren ya da gerilim tipi baş ağrısı tanısı almış olmak
3. Aydınlatılmış onam almış olmak

3.2.2. Dışlama Kriterleri

1. 30 yaşından küçük olmak
2. 40 yaşından büyük olmak
3. Son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalar
4. Aktif enfeksiyonu olan hastalar
5. Ek nörolojik hastalığı bulunan hastalar
6. Otoimmün hastalık öyküsü olan
7. Malignite öyküsü olan
8. Diyabetes Mellitus tanısı alanlar
9. VKİ>30 olanlar
10. Son 1 ay içerisinde probiyotik ve prebiyotik kullanımı olanlar

3.3. Metod

Etik kurul onayını takiben geçmişe dönük 1 yıl içerisinde polikliniğimize başvuran migren ve gerilim tipi baş ağrısı tanısı alan hastalarımıza hastanemiz veri tabanında yer alan telefon numaraları üzerinden ulaşıldı. Çalışma hakkında bilgi verilmesinin ardından kabul etmeleri durumunda tarafımızca belirtilen günlerde hastanemize çağırıldı. Hastaneye başvuran hastalardan aydınlatılmış onam alınmasını takiben steril kaplarda gaita örnekleri alınıp -80 santigrad derecelik soğuk dolapta uygun şekillerde muhafaza edildi.

Ardından hedeflenen hasta popülasyonuna ulaşıldığı anda daha önceden muhafaza edilmiş olan gaita örnekleri eş zamanlı olarak Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı.

3.3.1. 16 S rRNA Çalışma Metodu

16S rRNA hedefli metagenomik analiz için daha önce tanımlanmış iş akışları kullanılmıştır. (85) .Amplikon kütüphanelerinin oluşturulması için kullanılacak primer çifti 16S rRNA geninin V1-V9 bölgesini kapsayan yaklaşık 1400 bp'lik bir bölgeyi hedeflemektedir (86). Hedef spesifik primer çiftlerinin 5' ucuna, oluşturulan kütüphanenin Oxford Nanopore Technologies Nanopore barkod DNA dizileri eklenmiştir. 16S rRNA'ya özgü hedef spesifik primer-konnektör sekansları ileri primer için TTTCTGTTGGTGCTGATATTGC - AGRGTTTGATYHTGGCTCAG -3' ve geri primer için 5'- ACTTGCCTGTCGCTCTATCTTC - TACCTTGTTAYGACTT -3' şeklindedir. İlk PCR Proof Reading DNA Polymerase 2x Reaction Mix ve her bir primerden 200 nm kullanılarak uygulanmıştır. PCR cihazında şu ısıl döngü programı izlenmiştir: 95°C'de 3 dakika; 25 döngü 95°C'de 30 saniye, 55°C'de 30 saniye ve 72°C'de 90 saniye; 72°C'de 5 dakika. PCR ürünü agaroz jelde yürütülerek boyutu (~1450 bp) doğrulanmış ve PCR Product Purification Kit kullanılarak saflaştırılmıştır.

Tablo 3.1. 16S rRNA geni tam-okuma için kullanılan primerler.

Oligo name	ONT Universal Tag	Sequence 5' to 3'	Amplicon
16S-27F	TTTCTGTTGGTGCTGATATTGC	AGRGTTTGATYHTGGCTCAG	16S
16S-1492R	ACTTGCCTGTCGCTCTATCTTC	TACCTTGTTAYGACTT	16S

Amplikon kütüphanesi hazırlanması için Ligation sequencing kit (SQK-LSK109; Oxford Nanopore Technologies) ve Native barcoding kit (EXP-NBD104-114; Oxford Nanopore Technologies) protokolleri kullanılmıştır. İlk olarak 60 uL son hacimdeki örneklerin (100-200 fmol) uçları hazırlanıp, dA kuyruk eklenmiş ve tamir edilmiştir. sonrasında saflaştırma işlemi için 0.5X MagBeads (MobioX) kiti kullanılmıştır. Native barkodların, hazırlanmış uçlara bağlanması için oda sıcaklığında 10 dakika boyunca bekletilmiştir. Numuneler daha sonra saflaştırılmış ve spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

Barkodlanmış numunelerin her birinden eşit miktarda DNA alınarak tek bir tüpte 35 uL nihai hacime ulaşılacak şekilde birleştirilmiştir. Adaptörler, barkodlu numunelerin uçlarına bağlanmış, saflaştırılmış ve ölçümü yapılmıştır. Hazırlama işlemlerinden sonra 50 fmol kütüphane bir Spot-On akış hücresine (FLO-MIN106D) yüklenmiştir. Sekanslama çalışması, Mk1C™ cihazında (Oxford Nanopore Technologies) MinKNOW™ yazılımı kullanılarak başlatılmıştır. Yeterli veri elde edildiğinde veya 72 saatlik maksimum çalışma süresi tamamlandığında sekanslama durdurulmuştur.

Sekanslama işleminden sonra fast5 formatında elde edilen sonuçlar guppy yazılımı (base-calling ve de-multiplexing) kullanılarak fastq formatına dönüştürüldü. 16S rRNA bölgesi ortalama 1500 bp olduğundan dolayı, 1250-1750 bp uzunluğundaki okumalar Trimmomatic kullanılarak filtrelendi ve geri kalan okumalar analizin dışında tutuldu. Temizlenen okumalar, python programlama dili kullanılarak özelleştirilmiş bir iş akışıyla analiz edildi. Bu iş akışı ile filtreleme işlemi sırasında her sekans BLAST algoritması ile eşleştirildi. Eşleştirme sonuçlarında %60'tan fazla referansı kapsama ve %80 ikili benzerliğe sahip dizilerin taksonomik verileri alınarak bir OTU'lar oluşturuldu.

Oluşturulan OTU (.biom) dosyası ile filogenetik analizlerin yapılabilmesi için qiime2 platformunun sağladığı araçlarla birlikte farklı indexler kullanılarak alfa çeşitlilik analizi, PCA, PCoA, beta çeşitlilik analizleri, biyobelirteç ve fenotip analizleri yapılmıştır. Taksonomik sınıflandırmaları düzenlemek ve dinamik krona çizelgeleri hazırlamak için Mothur platformu kullanıldı. Analizlerde yer alan grafik ve tablolar python programlama dilinin kütüphaneleri ile yapılmıştır.

Bioinformatik Analizler

Karşılaştırmalı metagenomik analizlerin sonuçları sırasıyla aşağıda verilmiştir. Yapılan analizler sırasıyla Krona Analizi, Genus Bazında Analizler, Benzerlik Analizleri, Alpha Çeşitlilik Analizleri, PCA Bazında Analizler, Beta Çeşitlilik Analizleri ve son olarak LEfSe Analizidir. Örneklerin analiz sonuçlarına yönelik detaylı bilgiler, tablolar ve grafikler ekte verilen dosyalarda mevcuttur. Bu raporda bulunan her bir tabloya ve şekile ilgili analizin klasöründen ulaşabilirsiniz.

Krona Analizi

Krona analizinde metagenom, bir daire oluşturan iç içe geçmiş ve eşmerkezli halkalar olarak temsil edilir. Halkaların her biri tek bir taksonomik seviyeye karşılık gelir, halka merkezden ne kadar uzaktaysa taksonomik seviye o kadar düşük olur. Her bir seviyedeki taksonlar, örnekte bulunan o taksonomik seviyeye ait bolluk ile orantılı olarak halkanın bir parçası olarak gösterilir. Böylece, bu görselleştirme topluluk yapısının çok seviyeli bir görünümünü verir. Krona, hiyerarşik etkileşime sahiptir: bir daire dilimine veya segmente tıkladığında, bu parçanın gömülü taksonomik hiyerarşisini gösteren başka bir pasta grafiği görüntülenir. Böylece bir metagenomdaki her taksonu ayrıntılı olarak incelemek ve üye taksonlarının seviyelerini görmek mümkün hale gelir.

Genus Bazında Analizler

Örneklerin cins seviyesinde farklılaşmasının gösterimi için yapılan grafikler Genus bazında analizlerdir. Analizin sonucu aşağıdaki grafiklerde verilmiştir. Bu grafikler, örneklerin sahip olduğu çeşitliliği yüzdesel olarak göstererek belirgin organizmaların değişimini vurgulamaktadır.

Benzerlik Analizleri

Örneklerin birbirlerine olan yakınlıkları, sahip oldukları çeşitlilik ve miktara göre analiz edilerek dendrogram oluşturulmuştur. Yakınlık hesabı için “Pearson” benzerlik methodu ve Tek bağlantı (Single-linkage) hiyerarşi kümeleme yöntemi kullanılmıştır. Örneklerden biri “mean” olarak belirtilmiştir. Bu örnek, tüm Otu’ların ortalaması alınarak, yüzdesel olarak ifade edilmesiyle oluşturulmuştur ve ortalama çeşitliliği temsil etmesi için eklenmiştir.

Grafğin yatay ve dikey ekseninde bulunan örneklerin, diğer örnekler ile olan benzerlik oranı 0 ile 1 arasında olacak şekilde renklendirilmiştir. Benzerlik oranı yükseldikçe renk koyulaşır, böylece 1'e yaklaşır bunun tam tersi durumda ise örnekler birbirinden uzaklaşmaktadır. Bu analiz yapılırken örneklerin sahip olduğu tüm taksonomik seviyeleri hesaba katılır.

Alfa Çeşitlilik Analizleri

Alfa çeşitliliği, belirli bir örnek veya ekosistem içerisinde bulunan türlerin çeşitliliğini ifade eder. Alfa çeşitliliğin hesaplanmasında farklı indexler kullanılmaktadır. Bunlardan biri olan Shannon's index ile alfa çeşitliliği tür zenginliği ve çeşitliliği açısından ölçülür. Bir numunedeki çeşitli türlerin sayısına tür zenginliği, mikroorganizmaların bir numunedeki dağılımına tür çeşitliliği denir. Chao1 index ise, bulunan verideki çeşitliliği ve yetersiz veri sebebiyle gözden kaçabilecek türleri tahmin eder. Bir diğer index ise Simpson's index'tir. Bu index, örneği oluşturan farklı türlerin göreceli bolluğu ile örneğin zenginliğini hesaplar.

PCA Bazında Analizler

PCA analizi, çok boyutlu verilerde değişkenler arasındaki ilişkiyi tespit etmek için maksimum varyansı bularak boyut indirgeme yöntemine dayanır. Bu analizde amaç verileri 2 veya 3 boyutlu düzlemlere indirmek ve bu sayede veriler arasında bulunan paternleri gözlemlemektir. PCA analizinin temel özelliği minimum değişken ile mümkün olduğunca fazla varyansın ortaya çıkarılmasıdır. Bu analizde oluşacak patterni gözlemlemek amacıyla veriler ve verilerin ait oldukları gruplar 3 boyutlu olarak analiz edilmiştir. Aşağıda şekillerde, bu amaç doğrultusunda örneklerin bütün seviyelerde ve sadece cins seviyesinde temel komponent analizi gerçekleştirilmiştir.

Beta Çeşitlilik Analizleri

Beta çeşitlilik analizinin temel amacı örnekleri hem kendi içinde hem bulundukları grupları birbirleriyle karşılaştırılarak, gruplar veya örnekler arası yapısal durumu gözlemlemektir. Bunun için, örneklerin sahip oldukları bakteriler ile de karşılaştırılması amaçlandığından, PCoA analizleri yani temel koordinat analizi yapılmıştır. PCoA analizleri PCA analizlerinden farklı olarak örneklerin sahip olduğu bakterilerin birbiri arasındaki uzaklıklar da hesaba katılmaktadır.

Bunun yanında örneklerin bulunduğu metagruplar da bu analizin bir başka ayağını oluşturmaktadır. PCoA analizleri için aşağıdaki grafiklerde Weighted-Unifrac ve Bray-Curtis analizleri ile yapılmıştır. Bray-Curtis PCoA, analizi örneklerdeki bakterilerin oranlarını dikkate alarak ortak paylaşılan bakterilerin bulunma hesabına dayalı bir istatistik kullanılarak oluşturulmaktadır. Diğer yanda Weighted-Unifrac ise örneklerin içerisindeki bakterilere ait genomların sekansları ile bir filogenetik ağaç oluşturarak uzaklık hesabı yapar ve bakterilerin bulunma oranları ile birlikte analiz eder. Örneklerin 3 boyutlu PCoA analizlerine “Qiime” klasörünün altında ilgili istatistik analizine ait klasöründeki index.html dosyasından interaktif ve 3 boyutlu olarak erişilebilir.

Lefse Analizi

LEfSe analizinde, örneklerde tanımlanan bakterilerin ait oldukları metagruplar arasındaki farklılıklar göreceli abundance tablosu yoluyla karşılaştırılır. LEfSe, metagruplar arasındaki farklılıkları karakterize eden genomik özellikleri (genler, yollar veya taksonlar) tanımlayan, biyomarker keşfi için kullanılan bir algoritmadır. LEfSe önce metagruplar arasında istatistiksel olarak farklı olan özellikleri sağlam bir şekilde tanımlar. Ardından, bu farklılıkların beklenen biyolojik davranışa göre tutarlı olup olmadığını değerlendirmek için ek testler gerçekleştirir. LEfSe, diferansiyel olarak bol olan her özelliğin etki büyüklüğünü tahmin etmek için LDA'yı kullanır. Bununla beraber metagruplara ait biyomarker keşfi için yine genus ve tüm veri seviyesinde cladogramlar gösterilmiştir

Üretilen Şekiller

Analiz süresince üretilen bütün grafiklere ve şekillere Graphs klasörünün içinden ulaşabilirsiniz.

İstatiksel Analiz

Araştırma verileri SPSS 21.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak araştırılmıştır. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri için normal dağılıma uyan verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan verilerde ortanca, minimum ve maksimum kullanılarak gösterilmiştir. Araştırmada kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığını göstermek için Ki Kare Testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplarda sürekli

değişkenlerin parametrik özellikleri taşıyanlarının karşılaştırılmasında Student-t Testi veya One Way ANOVA, bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşımayanlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi veya Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'den küçük saptanması koşulu aranmıştır.



4. BULGULAR

Tablo 4.1’de hastaların demografik özellikleri değerlendirilmiştir. Kontrol grubundaki hastaların %82’i kadın %17,9’u erkek, gerilim grubundaki hastaların %79,3’ü kadın, %20,7’si erkek, migren grubundaki hastaların %88,9’u kadın, %11,1’i erkek bulunmuş ve gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır. Yaş ortanca değeri kontrol grubunda 31,0(30,0-40,0), gerilim grubunda 33,0(30,0-43,0), migren grubunda 34,0(30,0-40,0) bulunmuş ve gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. Ek hastalık kontrol grubundaki hastaların %0,0’ında, gerilim grubundaki hastaların %6,9’unda, migren grubundaki hastaların %3,7’sinde saptanmış ve gruplar arasında ek hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir. Sigarayı kontrol grubundaki hastaların %10,7’sinin, gerilim grubundaki hastaların %34,5’inin, migren grubundaki hastaların %14,8’inin tükettiği görülmüş ve gruplar arasında sigara tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır. VKİ ortanca değeri kontrol grubundaki hastalarda 22,0(20,0-29,0), gerilim grubundaki hastalarda 24,0(20,0-30,0), migren grubundaki hastalarda 23,0(20,0-29,0) bulunmuş ve gerilim grubundaki hastalarda kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.

		Grup			p
		Kontrol	Gerilim	Migren	
Cinsiyet	Kadın	23(82,1)	23(79,3)	24(88,9)	0,617
	Erkek	5(17,9)	6(20,7)	3(11,1)	
Yaş Ortanca(min-maks)		31,0(30,0-40,0)	33,0(30,0-43,0)	34,0(30,0-40,0)	0,065*
Ek hastalık	Yok	28(100,0)	27(93,1)	26(96,3)	0,374
	Var	0(0)	2(6,9)	1(3,7)	
Sigara	Kullanmıyor	25(89,3)	19(65,5)	23(85,2)	0,058
	Kullanıyor	3(10,7)	10(34,5)	4(14,8)	
VKİ Ortanca(min-maks)		22,0(20,0-29,0)	24,0(20,0-30,0)	23,0(20,0-29,0)	0,012¹*

*Non parametrik test

¹ Kontrol grubu ile Gerilim grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

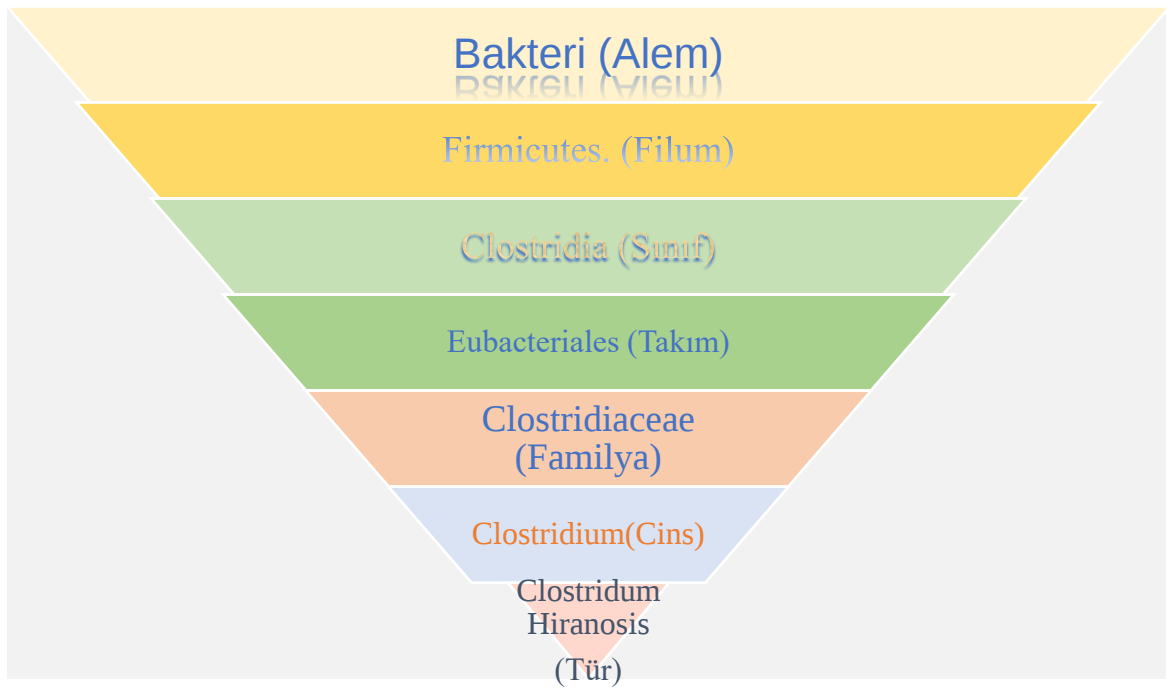
Tablo 4.2’de hastaların klinik özellikleri değerlendirilmiştir. Migren tanılı hastaların %48,1’inin aurasız, %51,9’unun auralı migren olduğu görülmüştür. Gruplar arasında klinik özellikler karşılaştırıldığında gon blokajı yaptırma durumunun, kullanılan atak ilacının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu tespit edilmiştir. Gerilim grubundaki hastaların %3,4’üne, migren grubundaki hastaların %29,6’sına gon blokajı yapıldığı görülmüş ve migren grubundaki hastalara istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla gon blokajı yapıldığı saptanmıştır. Atak ilaçları değerlendirildiğinde gerilim grubundaki hastaların %66,7’sine NSAİİ, %0,0’ına Triptan, %33,3’üne parasetamol, migren grubundaki hastaların ise %60,0’ına NSAİİ, %36,0’ına Triptan, %4,0’ına parasetamol uygulandığı görülmüş ve migren grubunda Triptan tedavisinin, gerilim grubunda parasetamol tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla uygulandığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi.

		Grup			p
		Kontrol	Gerilim	Migren	
Tanı	Aurasız Migren	-	-	13(48,1)	-
	Auralı Migren	-	-	14(51,9)	
Sıklık Ortanca(min-maks)			5,0(2,0-30,0)	4,0(1,0-10,0)	0,062*
VAS Ortanca(min-maks)			7,0(4,0-10,0)	8,0(6,0-10,0)	0,262*
Profilaktik ilaç	Kullanmıyor	-	21(72,4)	14(51,9)	0,112
	Kullanıyor	-	8(27,6)	13(48,1)	
Profilaktik ilaç	SSRİ	-	4(50,0)	2(14,3)	0,265
	SNRİ	-	1(12,5)	5(35,7)	
	TSA	-	3(37,5)	4(28,6)	
	CCB	-	0(,0)	2(14,3)	
	Topiramat	-	0(,0)	1(7,1)	
		-	0(,0)	1(7,1)	
Gon blokajı	Yaptırmamış	-	28(96,6)	19(70,4)	0,010
	Yaptırmış	-	1(3,4)	8(29,6)	
Atak ilacı	Kullanmıyor	-	2(6,9)	2(7,4)	1,000
	Kullanıyor	-	27(93,1)	25(92,6)	
Atak ilacı	NSAİİ	-	18(66,7)	15(60,0)	<0,001
	Triptan	-	0(,0)	9(36,0)	
	Parasetamol	-	9(33,3)	1(4,0)	
Beslenme tipi	Sebze ağırlıklı	7(25,0)	13(44,8)	13(48,1)	0,077
	Et ağırlıklı	6(21,4)	8(27,6)	9(33,3)	
	Sebze ve Et ağırlıklı	15(53,6)	8(27,6)	5(18,5)	

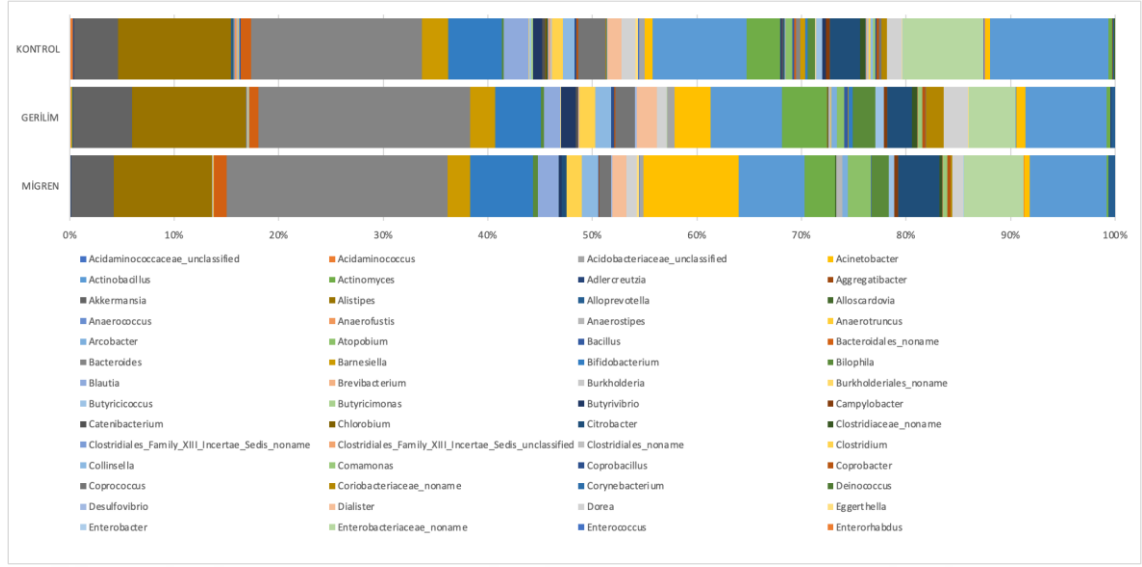
Taksonomi mikroorganizmaların ortak özellikleri göz önüne alınarak sınıflandırmadır. Domain en geniş taksonomi birimi olarak kabul edilmekte olup en fazla

canlıyı kapsamaktadır. Günümüzde üç temel domain sınıflandırması mevcuttur: Bu sınıflamada bakteriler, arkealar ve ökaryotlar bulunmaktadır. Domainden sonraki bir alt grup filumdur. Sınıflama alt gruplara doğru sırasıyla sınıf, takım, familya, cins ve tür olarak adlandırılmaktadır. Çalışmamıza katılan gönüllülerin gaita örnekleri bu taksonomik sınıflandırma doğrultusunda sınıflandırılmıştır. Olgu örnekleri filum, familya ve cins düzeyinde değerlendirilmiştir.



Şekil 4.1. Taksonomik sınıflamaya ait bir örnek.

Tüm örnekler taksonomik olarak hasta bazında incelenmiştir ve tüm örneklerin cins, familya, filum olarak analizleri yapılmıştır. Analiz sonuçları grafikler şeklinde gösterilmiştir. Bu grafiklere ait örnek aşağıda sunulmuştur.



Şekil 4.5. Migren, GTBA ve kontrol grubunun cins düzeyinde taksonomik sınıflandırılmasının karşılaştırılması.

Hastalara ait yüzdesel olarak cinslerin görülme oranları ek olarak excel dosyası halinde çalışmanın sonunda sunulacaktır.

Tablo 4.3. Migren, gerilim ve kontrol grupları arasında cins düzeyinde karşılaştırılma.

	Grup						p
	Kontrol grubu (n=28)		Gerilim (n=29)		Migren (n=27)		
	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	
Acidaminococcaceae unclassified	,093±,231	,000(,000-1,010)	,008±,030	,000(,000-,153)	,002±,007	,000(,000-,035)	,003 ^{1,2,*}
Acidaminococcus	,221±,463	,009(,000-1,868)	,146±,692	,000(,000-3,720)	,068±,190	,000(,000-,847)	,006 ^{1,2,*}
Acidobacteriaceae unclassified	,001±,002	,000(,000-,009)	,006±,023	,000(,000-,106)	,000±,000	,000(,000-,000)	,251*
Acinetobacter	,000±,000	,000(,000-,001)	,026±,114	,000(,000-,615)	,001±,003	,000(,000-,012)	,013 ^{1,*}
Actinobacillus	,000±,000	,000(,000-,002)	,036±,128	,000(,000-,683)	,001±,003	,000(,000-,014)	,000 ^{1,3,*}
Actinomyces	,019±,077	,000(,000-,408)	,013±,022	,001(,000-,074)	,013±,027	,001(,000-,104)	,803*
Adlercreutzia	,093±,139	,032(,000-,637)	,050±,065	,023(,000-,280)	,076±,137	,028(,000-,610)	,745*
Aggregatibacter	,000±,000	,000(,000-,000)	,007±,024	,000(,000-,127)	,001±,005	,000(,000-,025)	,001 ^{1,3,*}
Akkermansia	4,182±3,829	3,276(,000-12,043)	5,705±11,275	1,050(,000-44,471)	4,080±5,440	2,109(,000-21,190)	,624*
Alistipes	10,821±6,347	10,429(,468-26,500)	10,909±9,083	8,854(,010-43,263)	9,370±7,057	8,612(,004-26,218)	,573*
Alloprevotella	,206±,499	,000(,000-1,970)	,000±,001	,000(,000-,003)	,000±,000	,000(,000-,000)	,002 ^{1,2,*}
Alloscardovia	,046±,210	,000(,000-1,110)	,002±,008	,000(,000-,032)	,001±,003	,000(,000-,013)	,513*
Anaerococcus	,139±,369	,000(,000-1,683)	,031±,145	,000(,000-,780)	,000±,002	,000(,000-,007)	,003 ^{2,*}
Anaerofustis	,135±,296	,000(,000-1,145)	,001±,002	,000(,000-,013)	,000±,001	,000(,000-,006)	,000 ^{1,2,*}
Anaerostipes	,204±,399	,054(,008-1,869)	,122±,166	,068(,008-,688)	,133±,236	,033(,000-,882)	,323*
Anaerotruncus	,061±,070	,033(,006-,285)	,082±,180	,026(,000-,955)	,042±,038	,026(,000-,126)	,602*
Arcobacter	,012±,062	,000(,000-,327)	,022±,104	,000(,000-,554)	,001±,008	,000(,000-,039)	,789*
Atopobium	,023±,095	,000(,000-,500)	,006±,028	,000(,000-,150)	,000±,002	,000(,000-,008)	,845*
Bacillus	,120±,300	,000(,000-1,231)	,001±,003	,000(,000-,018)	,000±,000	,000(,000-,000)	,000 ^{1,2,*}
Bacteroidales noname	,995±,938	,813(,000-3,785)	,873±1,287	,379(,000-5,232)	1,257±1,525	1,046(,000-5,593)	,369*
Bacteroides	16,376±8,168	18,162(,014-33,744)	20,268±12,971	19,785(1,946-57,378)	21,124±14,517	18,880(1,273-60,213)	,519*
Barnesiella	2,501±2,565	1,325(,005-8,844)	2,384±2,329	1,937(,002-8,798)	2,130±2,557	1,058(,000-8,308)	,458*
Bifidobacterium	5,098±5,605	3,395(,000-24,902)	4,355±6,612	2,404(,020-33,904)	5,997±10,696	2,379(,007-55,139)	,821*
Bilophila	,199±,200	,122(,000-,765)	,345±,439	,187(,000-2,051)	,475±1,142	,195(,000-5,942)	,610*
Blautia	2,413±2,739	1,676(,430-13,471)	1,544±1,198	1,120(,339-5,614)	1,945±1,262	1,785(,309-5,614)	,204*

Tablo 4.3. Migren, gerilim ve kontrol grupları arasında cins düzeyinde karşılaştırılma (Devamı).

	Grup						p
	Kontrol grubu (n=28)		Gerilim (n=29)		Migren (n=27)		
	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	
Brevibacterium	,000±,001	,000(,000-,007)	,000±,002	,000(,000-,011)	,000±,000	,000(,000-,000)	,619*
Burkholderia	,000±,001	,000(,000-,006)	,026±,136	,000(,000-,733)	,000±,000	,000(,000-,000)	,376*
Burkholderiales noname	,018±,053	,000(,000-,268)	,028±,065	,003(,000-,314)	,028±,077	,000(,000-,377)	,443*
Butyricococcus	,220±,512	,000(,000-2,300)	,000±,000	,000(,000-,000)	,026±,106	,000(,000-,523)	,000 ^{1,2,*}
Butyricimonas	,175±,338	,000(,000-1,204)	,000±,001	,000(,000-,006)	,000±,001	,000(,000-,007)	,000 ^{1,2,*}
Butyriovibrio	,870±1,953	,018(,000-9,163)	1,431±2,632	,013(,000-8,958)	,311±1,518	,000(,000-7,899)	,000 ^{2,3,*}
Campylobacter	,001±,004	,000(,000-,022)	,005±,011	,000(,000-,050)	,000±,001	,000(,000-,003)	,054*
Catenibacterium	,257±,536	,005(,000-2,111)	,188±,674	,000(,000-3,471)	,003±,012	,000(,000-,061)	,001 ^{2,3,*}
Chlorobium	,145±,385	,000(,000-1,400)	,000±,000	,000(,000-,000)	,000±,000	,000(,000-,000)	,000 ^{1,2,*}
Citrobacter	,007±,027	,000(,000-,145)	,025±,068	,000(,000-,267)	,430±1,367	,000(,000-6,172)	,844*
Clostridiaceae noname	,104±,259	,017(,000-1,221)	,018±,047	,001(,000-,219)	,004±,009	,000(,000-,039)	,002 ^{1,2,*}
Clostridiales Family XIII Incertae Sedis noname	,069±,253	,000(,000-1,234)	,001±,002	,000(,000-,010)	,000±,000	,000(,000-,001)	,361*
Clostridiales Family XIII Incertae Sedis unclassified	,129±,533	,000 (,000-2,724)	,008±,036	,000(,000-,197)	,001±,003	,000(,000-,015)	,411*
Clostridiales noname	,198±,713	,000(,000-3,598)	,101±,410	,000(,000-2,200)	,026±,082	,000(,000-,362)	,597*
Clostridium	1,041±1,429	,326(,000-5,675)	1,529±2,670	,153(,001-9,184)	1,425±1,821	,460(,004-5,850)	,644*
Collinsella	1,110±1,301	,708(,000-4,868)	1,485±1,402	1,048(,000-6,675)	1,590±1,766	1,175(,000-8,483)	,206*
Comamonas	,000±,001	,000(,000-,003)	,003±,014	,000(,000-,072)	,000±,000	,000(,000-,000)	,138*
Coprobacillus	,214±,701	,009 (,000-3,551)	,310±1,076	,002(,000-5,360)	,093±,268	,004(,000-1,269)	,708*
Coprobacter	,153±,343	,020(,000-1,300)	,079±,176	,005(,000-,697)	,049±,108	,004(,000-,484)	,255*
Coprococcus	2,633±3,630	1,280 (,000-16,357)	1,907±2,197	,919(,000-9,798)	1,084±1,439	,617(,000-6,513)	,007 ^{2,*}
Coriobacteriaceae noname	,039±,148	,000(,000-,702)	,001±,004	,000(,000-,020)	,014±,044	,000(,000-,205)	,110*
Corynebacterium	,001±,003	,000(,000-,016)	,001±,006	,000(,000-,030)	,000±,001	,000(,000-,004)	,515*
Deinococcus	,057±,196	,003(,000-,750)	,001±,002	,000(,000-,008)	,001±,003	,000(,000-,012)	,000 ^{1,2,*}
Desulfovibrio	,085±,167	,002(,000-,687)	,154±,221	,056(,000-,937)	,082±,267	,000(,000-1,383)	,021 ^{1,3,*}

Tablo 4.3. Migren, gerilim ve kontrol grupları arasında cins düzeyinde karşılaştırılma (Devamı).

	Grup						p
	Kontrol grubu (n=28)		Gerilim (n=29)		Migren (n=27)		
	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	
Dialister	1,343±3,761	,022 (,000-18,490)	1,952±6,282	,002(,000-28,444)	1,364±2,782	,054(,000-13,142)	,130*
Dorea	1,344±,929	1,080 (,071-3,850)	,894±,783	,641(,020-2,867)	,974±,858	,749(,017-2,899)	,082*
Eggerthella	,203±,489	,014(,000-2,324)	,039±,102	,007(,000-,535)	,259±,874	,028(,000-4,577)	,278*
Enterobacter	,005±,026	,000(,000-,138)	,002±,010	,000(,000-,052)	,005±,022	,000(,000-,115)	,528*
Enterobacteriaceae noname	,000±,000	,000(,000-,002)	,025±,127	,000(,000-,684)	,000±,000	,000(,000-,000)	,376*
Enterococcus	,114±,233	,000 (,000-,996)	,034±,113	,000(,000-,592)	,057±,135	,000(,000-,476)	,071*
Enterorhabdus	,000±,000	,000(,000-,000)	,001±,008	,000(,000-,043)	,000±,000	,000(,000-,000)	,619*
Erysipelotrichaceae noname	,546±,930	,135 (,000-3,155)	,673±,785	,339(,001-2,871)	,342±,440	,077(,004-1,554)	,189*
Escherichia	,762±1,177	,255(,000-5,429)	3,433±7,437	,461(,017-32,969)	9,090±12,220	1,487(,000-41,088)	,070*
Eubacterium	8,975±4,772	8,727(2,138-18,709)	6,858±5,793	5,358(,011-24,284)	6,330±5,373	4,739(,087-18,393)	,057*
Faecalibacterium	3,232±2,672	2,521(,117-10,406)	4,303±3,150	4,165(,077-12,149)	2,892±3,645	1,695(,007-18,172)	,082*
Finegoldia	,178±,351	,000(,000-1,112)	,000±,001	,000(,000-,004)	,000±,002	,000(,000-,009)	,000 ^{1,2,*}
Flavonifractor	,047±,170	,004(,000-,878)	,042±,137	,002(,000-,685)	,023±,077	,003(,000-,400)	,748*
Fusobacterium	,001±,006	,000(,000-,028)	,019±,070	,000(,000-,376)	,000±,001	,000(,000-,004)	,002 ^{1,3,*}
Gardnerella	,000±,001	,000(,000-,007)	,007±,026	,000(,000-,106)	,000±,000	,000(,000-,000)	,029 ^{3,*}
Gemella	,095±,253	,000(,000-1,016)	,003±,016	,000(,000-,085)	,001±,004	,000(,000-,014)	,035 ^{1,2,*}
Gordonibacter	,074±,114	,030(,000-,515)	,018±,040	,001(,000-,204)	,084±,179	,004(,000-,771)	,004 ^{1,2,*}
Granulicatella	,054±,245	,001(,000-1,300)	,002±,003	,000(,000-,011)	,002±,004	,000(,000-,018)	,126*
Granulicella	,002±,003	,000(,000-,013)	,031±,149	,000(,000-,803)	,000±,001	,000(,000-,003)	,018 ^{2,3,*}
Haemophilus	,041±,080	,013(,000-,390)	,224±,317	,049(,000-,979)	,585±1,825	,021(,000-7,132)	,086*
Holdemania	,045±,042	,030(,004-,153)	,043±,062	,025(,000-,265)	,048±,061	,022(,000-,281)	,677*
Klebsiella	,000±,001	,000(,000-,007)	,555±2,241	,000(,000-11,351)	,488±2,392	,000(,000-12,450)	,034 ^{1,2,*}
Lachnospiraceae noname	,610±,564	,401(,036-2,213)	,709±,954	,458(,030-4,819)	2,242±6,587	,621(,059-34,783)	,372*
Lactobacillus	,161±,517	,023(,000-2,724)	,326±1,600	,000(,000-8,638)	,070±,193	,003(,000-,870)	,062*
Lactococcus	,172±,340	,017(,000-1,150)	,007±,020	,000(,000-,096)	,002±,005	,000(,000-,025)	,000 ^{1,2,*}

Tablo 4.3. Migren, gerilim ve kontrol grupları arasında cins düzeyinde karşılaştırılma (Devamı).

	Grup						p
	Kontrol grubu (n=28)		Gerilim (n=29)		Migren (n=27)		
	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	
Lysinibacillus	,430±,834	,002(,000-3,266)	,017±,064	,000(,000-,327)	,000±,000	,000(,000-,000)	,000 1,2,3,*
Marvinbryantia	,445±,938	,013(,000-4,562)	,023±,110	,000(,000-,592)	,000±,000	,000(,000-,000)	,000 1,2,3,*
Megasphaera	,248±,529	,030(,000-2,154)	,417±1,828	,000(,000-9,818)	,001±,003	,000(,000-,013)	,000 1,2,*
Methanobrevibacter	,701±1,283	,048(,000-4,847)	2,177±4,553	,476(,000-23,239)	1,599±2,577	,014(,000-9,998)	,500*
Methanocaldococcaceae unclassified	,000±,001	,000(,000-,003)	,000±,000	,000(,000-,000)	,000±,001	,000(,000-,004)	,100*
Methanosphaera	,000±,002	,000(,000-,010)	,000±,000	,000(,000-,000)	,000±,000	,000(,000-,000)	,368*
Mitsuokella	,097±,285	,007(,000-1,168)	,006±,008	,004(,000-,033)	,004±,007	,000(,000-,023)	,004 1,2,*
Mobiluncus	,011±,041	,000(,000-,176)	,002±,006	,000(,000-,030)	,000±,000	,000(,000-,000)	,146*
Odoribacter	,605±,553	,516(,016-2,188)	,793±,741	,563(,000-2,411)	,506±,468	,437(,000-1,504)	,383*
Olsenella	,023±,099	,001(,000-,526)	,008±,023	,000(,000-,115)	,006±,023	,000(,000-,121)	,026 2,3,*
Oribacterium	,335±,871	,000(,000-3,346)	,000±,000	,000(,000-,000)	,000±,000	,000(,000-,000)	,000 1,2,*
Oscillibacter	,333±,419	,201(,014-1,996)	,267±,373	,116(,017-1,567)	,394±,431	,286(,011-2,149)	,097*
Oxalobacter	,053±,161	,004(,000-,838)	,054±,146	,000(,000-,706)	,012±,028	,000(,000-,139)	,568*
Pantoea	,000±,001	,000(,000-,005)	,005±,017	,000(,000-,090)	,006±,013	,000(,000-,051)	,028 1,2,*
Parabacteroides	2,866±2,221	2,590(,002-10,514)	2,366±1,985	1,864(,201-9,131)	3,948±9,760	1,707(,004-51,665)	,219*
Paraprevotella	,520±,979	,036(,000-3,714)	,498±,905	,000(,000-3,039)	,265±,817	,000(,000-4,002)	,050 2,*
Parascardovia	,092±,284	,000(,000-1,243)	,034±,114	,000(,000-,502)	,000±,000	,000(,000-,001)	,021 2,3,*
Parasutterella	,038±,095	,003(,000-,491)	,026±,080	,004(,000-,435)	,041±,117	,001(,000-,576)	,671*
Parvimonas	,149±,421	,000(,000-1,914)	,002±,007	,000(,000-,034)	,000±,001	,000(,000-,005)	,001 1,2,*
Pediococcus	,173±,359	,000(,000-1,318)	,010±,039	,000(,000-,200)	,000±,000	,000(,000-,000)	,000 1,2,3,*
Peptoniphilus	,261±,540	,000(,000-2,211)	,000±,000	,000(,000-,002)	,000±,001	,000(,000-,003)	,000 1,2,*
Peptostreptococcaceae noname	,243±,234	,148(,026-1,193)	,404±,902	,057(,000-4,369)	,456±,672	,130(,000-2,338)	,164*
Peptostreptococcus	,100±,202	,000(,000-,796)	,000±,001	,000(,000-,003)	,000±,000	,000(,000-,002)	,000 1,2,*
Phascolarctobacterium	,256±,374	,017(,000-1,132)	,282±,701	,000(,000-2,920)	,255±1,266	,000(,000-6,581)	,002 1,2,*
Porphyromonas	,231±,475	,021(,000-2,018)	,065±,203	,000(,000-,985)	,001±,002	,000(,000-,005)	,000 1,2,*
Prevotella	,512±1,801	,009(,000-9,432)	1,680±4,588	,021(,000-22,564)	,183±,633	,001(,000-3,147)	,034 2,3,*

Tablo 4.3. Migren, gerilim ve kontrol grupları arasında cins düzeyinde karşılaştırılma (Devamı).

	Grup						p
	Kontrol grubu (n=28)		Gerilim (n=29)		Migren (n=27)		
	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	
Propionibacterium	,001±,004	,000(,000-,020)	,026±,128	,000(,000-,689)	,000±,000	,000(,000-,001)	,184*
Pseudoflavonifractor	,012±,014	,006(,000-,057)	,007±,010	,002(,000-,038)	,010±,018	,005(,000-,093)	,254*
Pseudomonas	,006±,022	,000(,000-,112)	,001±,004	,000(,000-,017)	,001±,003	,000(,000-,012)	,484*
Raoultella	,001±,005	,000(,000-,028)	,007±,027	,000(,000-,117)	,004±,017	,000(,000-,081)	,529*
Roseburia	1,392±1,447	,928(,067-6,327)	2,339±2,024	1,662(,013-6,061)	1,056±1,613	,466(,047-6,687)	,016 ^{2,3,*}
Rothia	,023±,063	,001(,000-,312)	,017±,037	,003(,000-,153)	,013±,035	,001(,000-,175)	,490*
Ruminococcaceae noname	,064±,208	,002(,000-,990)	,006±,021	,001(,000-,110)	,007±,012	,002(,000-,045)	,083*
Ruminococcus	7,755±6,211	7,953(,171-22,529)	4,485±4,677	2,600(,200-18,050)	5,746±4,703	4,494(,012-19,033)	,085*
Scardovia	,051±,155	,000(,000-,800)	,056±,186	,000(,000-,899)	,003±,014	,000(,000-,075)	,252*
Slackia	,028±,099	,000(,000-,492)	,007±,018	,000(,000-,085)	,026±,108	,000(,000-,540)	,213*
Solobacterium	,065±,179	,000(,000-,665)	,001±,002	,000(,000-,013)	,000±,001	,000(,000-,003)	,012 ^{1,2,*}
Streptococcus	,469±,950	,125(,008-4,950)	,882±2,023	,141(,000-9,277)	,571±,944	,158(,000-3,130)	,993*
Subdoligranulum	11,341±8,852	9,646(1,284-39,036)	7,746±7,238	4,575(,550-25,926)	7,326±6,972	4,973(1,120-32,430)	,045 ^{1,2,*}
Sutterella	,323±,811	,010(,000-3,731)	,358±,627	,021(,000-2,426)	,155±,405	,000(,000-1,967)	,063*
Sutterellaceae unclassified	,043±,179	,000(,000-,948)	,114±,446	,000(,000-2,418)	,023±,103	,000(,000-,538)	,031 ^{3,*}
Synergistes	,018±,057	,000(,000-,239)	,026±,142	,000(,000-,765)	,000±,000	,000(,000-,000)	,175*
Turicibacter	,006±,009	,000(,000-,040)	,012±,027	,000(,000-,118)	,013±,030	,002(,000-,148)	,425*
Varibaculum	,006±,020	,000(,000-,077)	,001±,003	,000(,000-,011)	,000±,000	,000(,000-,000)	,146*
Veillonella	,140±,317	,031(,001-1,616)	,324±,716	,059(,000-3,342)	,628±1,730	,063(,000-7,784)	,732*
Weissella	,096±,299	,000(,000-1,498)	,000±,001	,000(,000-,004)	,000±,001	,000(,000-,005)	,001 ^{1,2,*}
Toplam cins sayısı	65,286±9,132	63,000(52,000-86,000)	56,862±8,197	58,000(39,000-69,000)	48,815±5,602	50,000(33,000-59,000)	,000 ^{1,2,3,*}

*Non parametrik test **Parametrik test

¹ Kontrol grubu ile Gerilim grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

² Kontrol grubu ile Migren grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

³ Gerilim grubu ile Migren grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

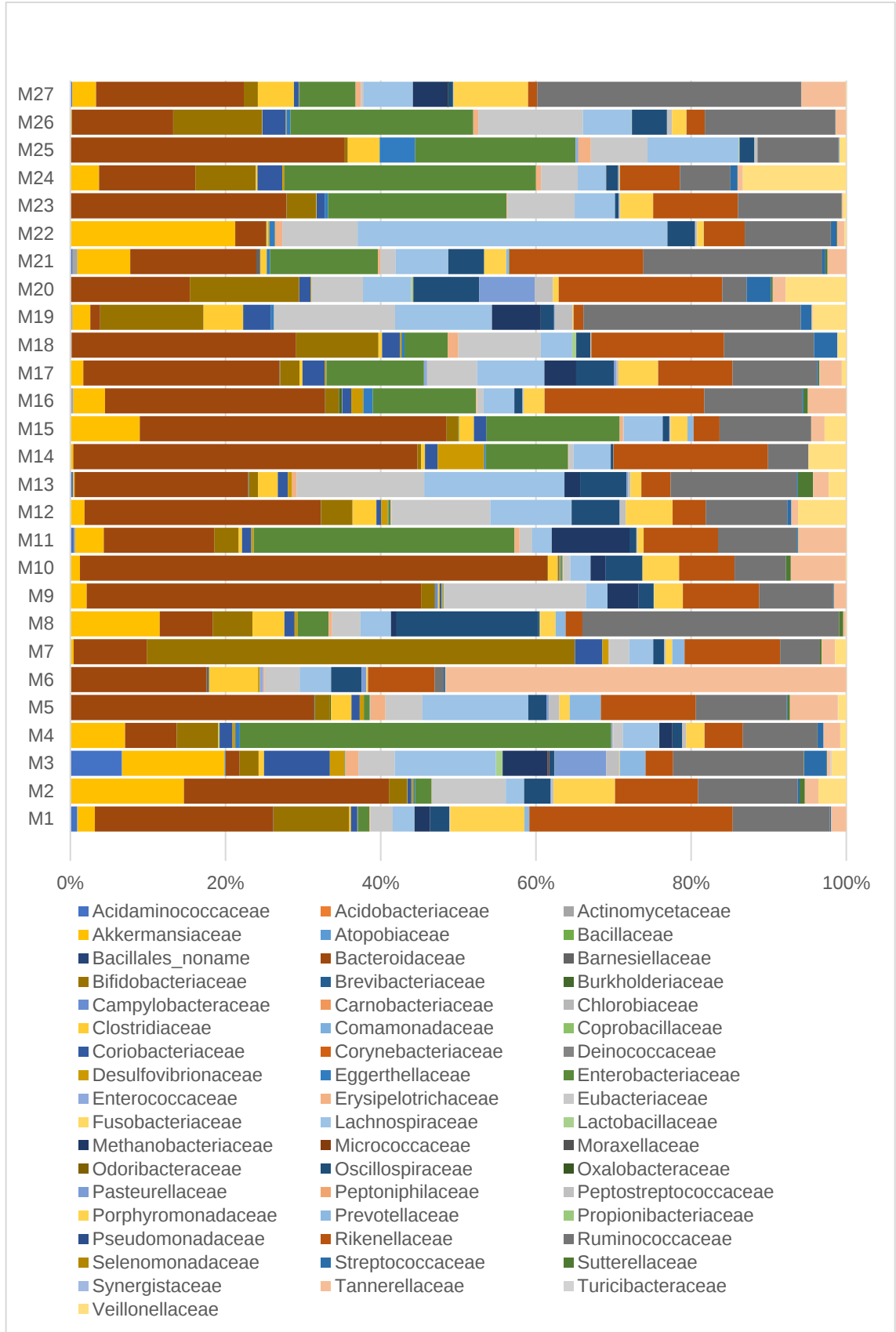
Tablo 4.3'te Migren, Gerilim ve Kontrol grupları arasında cins düzeyinde karşılaştırma yapılmıştır. Acidaminococcaceae unclassified, Acidaminococcus, Acinetobacter, Actinobacillus, Aggregatibacter, Alloprevotella, Anaerococcus, Anaerofustis, Bacillus, Butyricicoccus, Butyricimonas, Butyrivibrio, Catenibacterium, Chlorobium, Clostridiaceae noname, Coprococcus, Deinococcus, Desulfovibrio, Finegoldia, Fusobacterium, Gardnerella, Gemella, Gordonibacter, Granulicella, Klebsiella, Lactococcus, Lysinibacillus, Marvinbryantia, Megasphaera, Mitsuokella, Olsenella, Oribacterium, Pantoea, Paraprevotella, Parascardovia, Parvimonas, Pediococcus, Peptoniphilus, Peptostreptococcus, Phascolarctobacterium, Porphyromonas, Prevotella, Roseburia, Solobacterium, Subdoligranulum, Sutterellaceae unclassified, Weissella, toplam cins sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır.

Acidaminococcaceae unclassified kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Acidaminococcus kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Acinetobacter kontrol grubunda, gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Actinobacillus gerilim grubunda kontrol ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Aggregatibacter gerilim grubunda kontrol ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Alloprevotella kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Anaerococcus kontrol grubunda, migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Anaerofustis kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Bacillus kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Butyricicoccus kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Butyricimonas kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Butyrivibrio migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Catenibacterium migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Chlorobium kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Clostridiaceae noname kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Coprococcus kontrol grubunda, migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek,

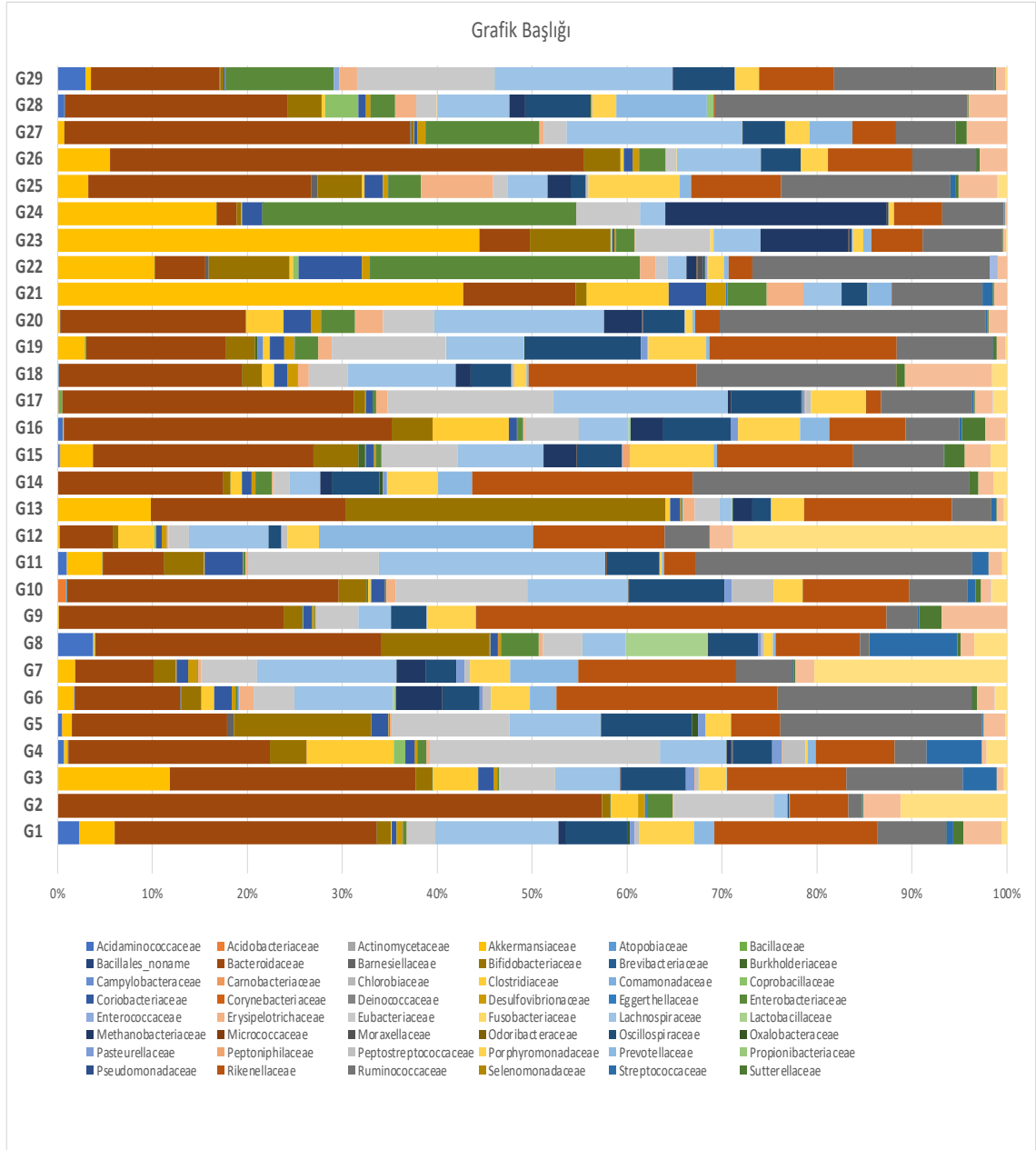
Deinococcus kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Desulfovibrio gerilim grubunda kontrol ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Finegoldia kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Fusobacterium gerilim grubunda kontrol ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Gardnerella gerilim grubunda migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Gemella kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Gordonibacter kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Granulicella migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Klebsiella kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Lactococcus kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Lysinibacillus migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre gerilim grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Marvinbryantia migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre gerilim grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Megasphaera kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Mitsuokella kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Olsenella migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Oribacterium kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Pantoea kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Paraprevotella kontrol grubunda, migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Parascardovia migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Parvimonas kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Pediococcus migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre gerilim grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Peptoniphilus kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Peptostreptococcus kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Phascolarctobacterium kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Porphyromonas kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek,

Prevotella migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Roseburia migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Solobacterium kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Subdoligranulum kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Sutterellaceae unclassified migren grubunda gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Weissella kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, toplam cins sayısı migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre gerilim grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

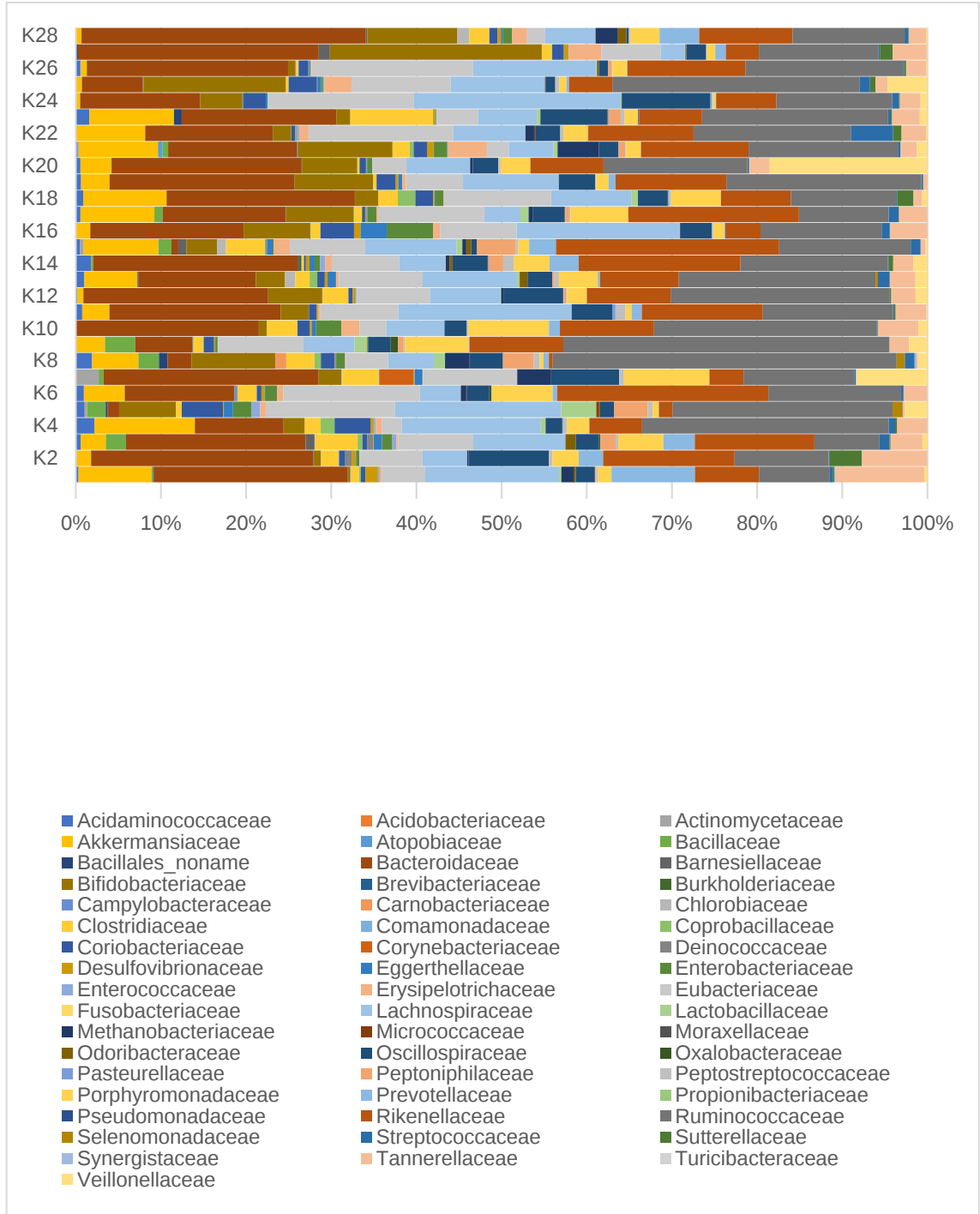




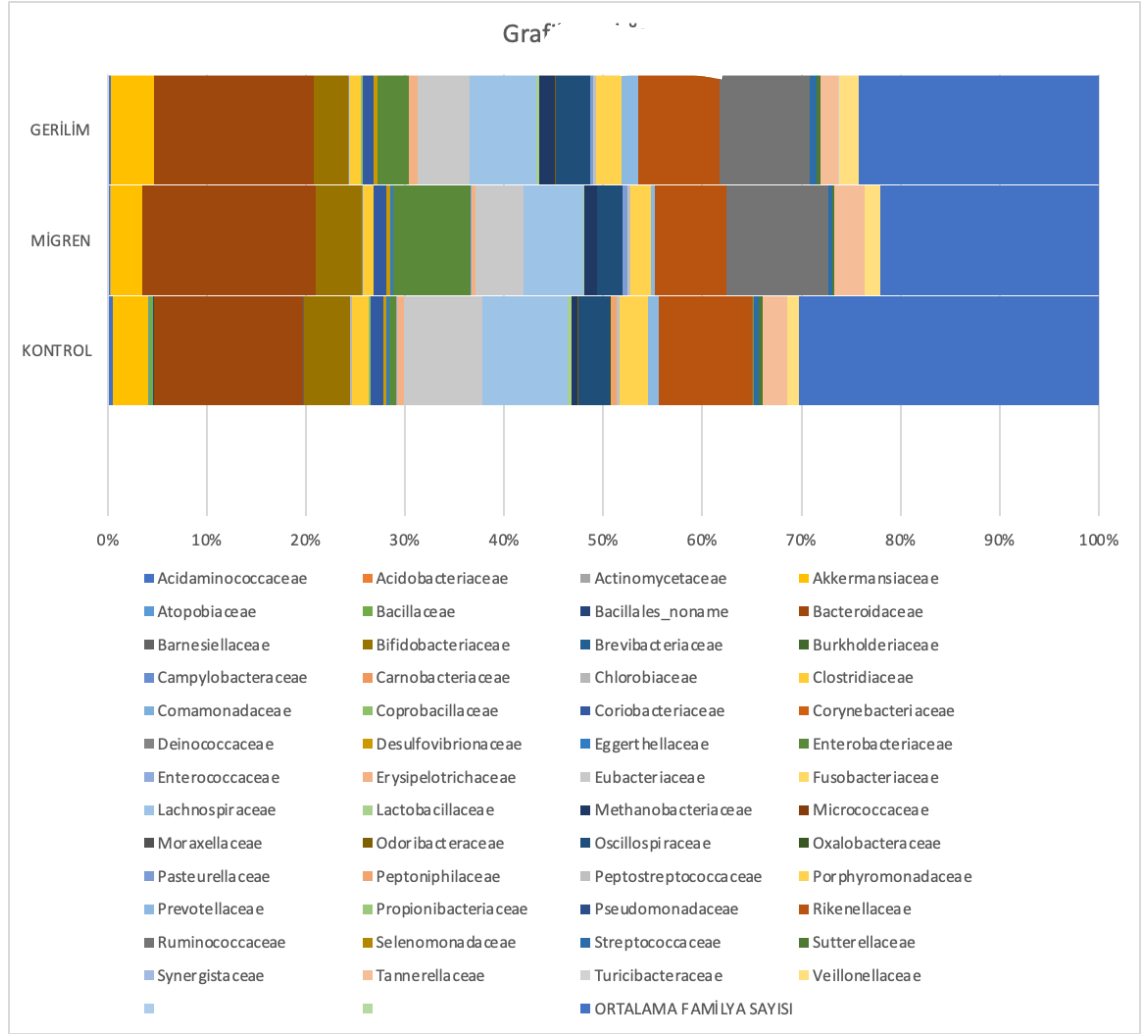
Şekil 4.6. Migren grubunun familya düzeyinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktarlarını yüzdesel olarak gösteren relatif abundance grafiği.



Şekil 4.7. GTBA grubunun familya düzeyinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktarlarını yüzdesel olarak gösteren relatif abundance grafiği.



Şekil 4.8. Kontrol grubunun familya düzeyinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktarlarını yüzdesel olarak gösteren relatif abundance grafiği.



Şekil 4.9. Migren, GTBA ve Kontrol grubunun familya düzeyinde taksonomik sınıflandırılmasının karşılaştırılmasına ait grafik.

Tablo 4.4. Migren, gerilim ve kontrol grupları arasında familya düzeyinde karşılaştırılma.

	Grup						p
	Kontrol grubu (n=28)		Gerilim (n=29)		Migren (n=27)		
	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	
Acidaminococcaceae	,588±,650	,540(,000-2,241)	,436±,944	,000(,000-3,760)	,325±1,266	,000(,000-6,581)	,000 ^{1,2,*}
Acidobacteriaceae	,003±,004	,000(,000-,013)	,037±,162	,000(,000-,867)	,000±,001	,000(,000-,003)	,006 ^{2,3,*}
Actinomycetaceae	,128±,490	,003(,000-2,583)	,016±,024	,005(,000-,082)	,089±,141	,037(,000-,620)	,000 ^{2,3,*}
Akkermansiaceae	4,128±3,878	3,276(,000-12,043)	5,705±11,275	1,050(,000-44,471)	4,080±5,440	2,109(,000-21,190)	,757*
Atopobiaceae	,023±,099	,001(,000-,526)	,008±,023	,000(,000-,115)	,006±,023	,000(,000-,121)	,041 ^{2,3,*}
Bacillaceae	,528±,967	,009(,000-3,537)	,018±,064	,000(,000-,327)	,000±,000	,000(,000-,000)	,000 ^{1,2,3,*}
Bacillales noname	,095±,253	,000(,000-1,016)	,003±,016	,000(,000-,085)	,001±,004	,000(,000-,014)	,035 ^{1,2,*}
Bacteroidaceae	17,371±8,232	19,126(,820-33,821)	21,140±12,929	20,580(2,073-57,378)	22,381±14,320	22,332(1,276-60,216)	,280**
Barnesiellaceae	,153±,343	,020(,000-1,300)	,079±,176	,005(,000-,697)	,049±,108	,004(,000-,484)	,258*
Bifidobacteriaceae	5,286±5,720	3,395(,000-24,902)	4,455±6,619	2,404(,020-33,904)	6,000±10,695	2,458(,007-55,139)	,820*
Brevibacteriaceae	,000±,001	,000(,000-,007)	,000±,002	,000(,000-,011)	,000±,000	,000(,000-,000)	,619*
Burkholderiaceae	,018±,053	,000(,000-,268)	,053±,146	,005(,000-,735)	,028±,077	,000(,000-,377)	,322*
Campylobacteraceae	,013±,062	,000(,000-,327)	,027±,103	,000(,000-,554)	,015±,076	,000(,000-,395)	,044 ^{1,3,*}
Carnobacteriaceae	,054±,245	,001(,000-1,300)	,002±,003	,000(,000-,011)	,002±,004	,000(,000-,018)	,126*
Chlorobiaceae	,145±,385	,000(,000-1,400)	,000±,000	,000(,000-,000)	,000±,000	,000(,000-,000)	,000 ^{1,2,*}
Clostridiaceae	1,993±2,100	1,464(,003-9,707)	1,670±2,730	,347(,002-9,198)	1,483±1,880	,462(,007-6,283)	,186*
Comamonadaceae	,000±,001	,000(,000-,003)	,003±,014	,000(,000-,072)	,000±,000	,000(,000-,000)	,138*
Coprobacillaceae	,248±,528	,003(,000-2,110)	,188±,674	,000(,000-3,471)	,003±,012	,000(,000-,061)	,001 ^{2,3,*}
Coriobacteriaceae	1,420±1,321	,943(,007-4,868)	1,492±1,399	1,052(,000-6,675)	1,603±1,762	1,190(,000-8,491)	,922*
Corynebacteriaceae	,137±,723	,000(,000-3,827)	,001±,006	,000(,000-,030)	,000±,001	,000(,000-,004)	,739*
Deinococcaceae	,057±,196	,003(,000-,750)	,001±,002	,000(,000-,008)	,001±,003	,000(,000-,012)	,000 ^{1,2,*}
Desulfovibrionaceae	,284±,307	,182(,002-1,451)	,499±,460	,368(,002-2,059)	,557±1,175	,213(,000-5,972)	,157*
Eggerthellaceae	,397±,628	,110(,013-3,083)	,029±,038	,013(,000-,160)	,369±,891	,047(,000-4,577)	,000 ^{1,2,*}
Enterobacteriaceae	,775±1,186	,255(,000-5,429)	4,054±7,988	,911(,022-32,973)	10,024±12,879	3,997(,000-47,871)	,013 ^{1,2,*}
Enterococcaceae	,114±,233	,000(,000-,996)	,034±,113	,000(,000-,592)	,057±,135	,000(,000-,476)	,071*
Erysipelotrichaceae	,870±1,227	,289(,005-4,562)	1,061±1,575	,365(,026-7,566)	,483±,565	,191(,016-1,939)	,340*
Eubacteriaceae	9,111±4,747	8,932(2,138-18,986)	6,859±5,793	5,351(,011-24,284)	6,330±5,373	4,739(,087-18,393)	,043 ^{1,2,*}
Fusobacteriaceae	,002±,006	,000(,000-,028)	,019±,070	,000(,000-,376)	,000±,001	,000(,000-,004)	,002 ^{1,3,*}
Lachnospiraceae	9,954±5,934	8,369(,000-24,257)	8,969±6,025	8,166(1,301-23,878)	7,745±7,642	5,026(2,327-39,932)	,071*

Tablo 4.4. Migren, gerilim ve kontrol grupları arasında familya düzeyinde karşılaştırılma (Devamı).

	Grup						p
	Kontrol grubu (n=28)		Gerilim (n=29)		Migren (n=27)		
	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca(min-maks)	
Lactobacillaceae	,430±,840	,052(,000-4,142)	,336±1,598	,003(,000-8,638)	,070±,193	,003(,000-,870)	,000 ^{1,2,*}
Methanobacteriaceae	,701±1,283	,048(,000-4,847)	2,177±4,553	,476(,000-23,239)	1,599±2,578	,014(,000-10,000)	,514*
Micrococcaceae	,023±,063	,001(,000-,312)	,016±,037	,003(,000-,153)	,013±,035	,001(,000-,175)	,519*
Moraxellaceae	,000±,000	,000(,000-,001)	,026±,114	,000(,000-,615)	,001±,003	,000(,000-,012)	,013 ^{1,*}
Odoribacteraceae	,175±,338	,000(,000-1,204)	,000±,001	,000(,000-,006)	,000±,001	,000(,000-,007)	,000 ^{1,2,*}
Oscillospiraceae	3,707±2,559	2,943(,272-10,420)	4,619±3,026	4,371(,110-12,186)	3,319±3,639	1,935(,336-18,277)	,073*
Oxalobacteraceae	,059±,163	,002(,000-,838)	,054±,146	,000(,000-,706)	,012±,028	,000(,000-,139)	,577*
Pasteurellaceae	,042±,080	,013(,000-,390)	,304±,346	,099(,000-,986)	,587±1,831	,021(,000-7,172)	,002 ^{1,3,*}
Peptoniphilaceae	,727±1,299	,035(,000-4,649)	,034±,145	,000(,000-,780)	,001±,004	,000(,000-,019)	,000 ^{1,2,*}
Peptostreptococcaceae	,343±,303	,234(,026-1,217)	,404±,902	,057(,000-4,369)	,456±,672	,130(,000-2,338)	,042 ^{1,*}
Porphyromonadaceae	3,336±2,767	2,489(,296-9,692)	3,242±2,562	2,810(,002-9,596)	2,637±2,869	1,855(,000-9,583)	,310*
Prevotellaceae	1,237±2,175	,198(,000-9,909)	2,178±4,550	,372(,000-22,568)	,448±1,018	,002(,000-4,002)	,005 ^{2,3,*}
Propionibacteriaceae	,001±,004	,000(,000-,020)	,026±,128	,000(,000-,689)	,000±,000	,000(,000-,001)	,184*
Pseudomonadaceae	,006±,022	,000(,000-,112)	,001±,004	,000(,000-,017)	,001±,003	,000(,000-,012)	,484*
Rikenellaceae	10,834±6,376	10,429(,468-26,500)	10,907±9,082	8,854(,010-43,263)	9,370±7,057	8,612(,004-26,218)	,573*
Ruminococcaceae	19,220±8,345	17,164(7,703-41,124)	12,317±9,029	9,479(,957-29,246)	13,121±8,110	11,594(1,146-34,005)	,001 ^{1,2,*}
Selenomonadaceae	,097±,285	,007(,000-1,168)	,006±,008	,004(,000-,033)	,004±,007	,000(,000-,023)	,004 ^{1,2,*}
Streptococcaceae	,641±,961	,288(,012-4,950)	,887±2,031	,141(,000-9,277)	,572±,943	,165(,000-3,130)	,240*
Sutterellaceae	,404±,811	,088(,000-3,773)	,504±,714	,148(,000-2,448)	,219±,410	,033(,000-1,967)	,024 ^{3,*}
Synergistaceae	,014±,054	,000(,000-,239)	,026±,142	,000(,000-,765)	,000±,000	,000(,000-,000)	,375*
Tannerellaceae	2,866±2,221	2,590(,002-10,514)	2,366±1,985	1,864(,201-9,130)	3,948±9,760	1,707(,004-51,665)	,219*
Turicibacteraceae	,006±,009	,001(,000-,040)	,012±,027	,000(,000-,118)	,013±,030	,002(,000-,148)	,506*
Veillonellaceae	1,722±3,723	,616(,001-18,609)	2,693±6,512	,376(,001-28,832)	1,992±3,088	,765(,000-13,327)	,853*
Toplam familya	35,000±3,243	35,000(30,000-44,000)	32,069±3,981	33,000(24,000-39,000)	28,259±3,194	29,000(20,000-35,000)	,000 ^{1,2,3,*}

*Non parametrik test **Parametrik test

¹ Kontrol grubu ile Gerilim grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

² Kontrol grubu ile Migren grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

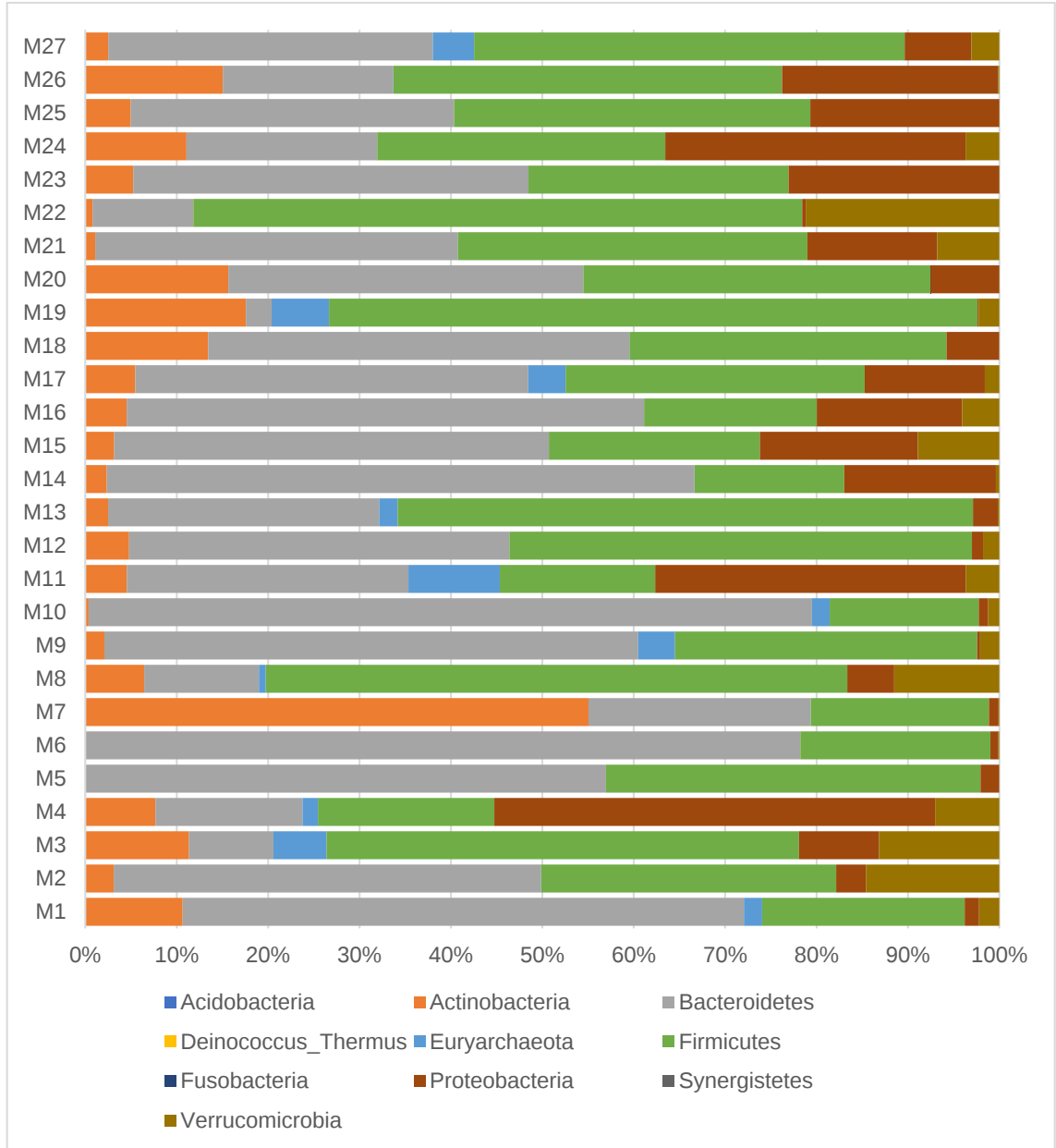
³ Gerilim grubu ile Migren grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

Tablo 4.4'te Migren, Gerilim ve Kontrol grupları arasında familya düzeyinde karşılaştırma yapılmıştır. Acidaminococcaceae, Acidobacteriaceae, Actinomycetaceae, Atopobiaceae, Bacillaceae, Bacillales noname, Campylobacteraceae, Chlorobiaceae, Coprobacillaceae, Deinococcaceae, Eggerthellaceae, Enterobacteriaceae, Eubacteriaceae, Fusobacteriaceae, Lactobacillaceae, Moraxellaceae, Odoribacteraceae, Pasteurellaceae, Peptoniphilaceae, Peptostreptococcaceae, Prevotellaceae, Ruminococcaceae, Selenomonadaceae, Sutterellaceae, Toplam familya sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır.

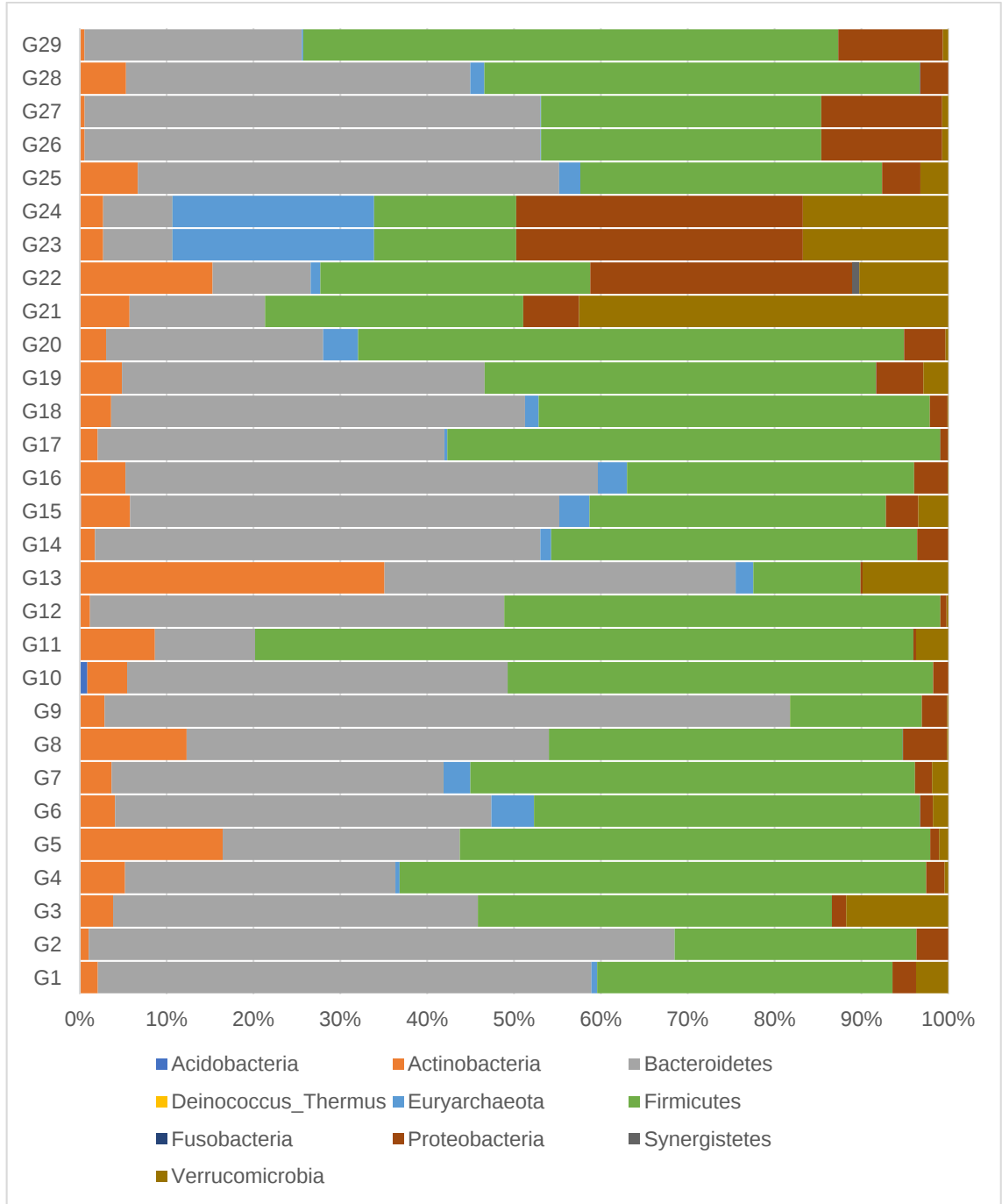
Acidaminococcaceae kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Acidobacteriaceae migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Actinomycetaceae migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Atopobiaceae migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Bacillaceae migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre gerilim grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Bacillales noname kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Campylobacteraceae gerilim grubunda kontrol ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Chlorobiaceae kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Coprobacillaceae migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Deinococcaceae kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Eggerthellaceae kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Enterobacteriaceae kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Eubacteriaceae kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Fusobacteriaceae gerilim grubunda kontrol ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Lactobacillaceae kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Moraxellaceae kontrol grubunda, gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Odoribacteraceae kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Pasteurellaceae gerilim grubunda kontrol ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Peptoniphilaceae kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna

göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Peptostreptococcaceae kontrol grubunda, gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Prevotellaceae migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Ruminococcaceae kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Selenomonadaceae kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Sutterellaceae migren grubunda gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Toplam familya migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre gerilim grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

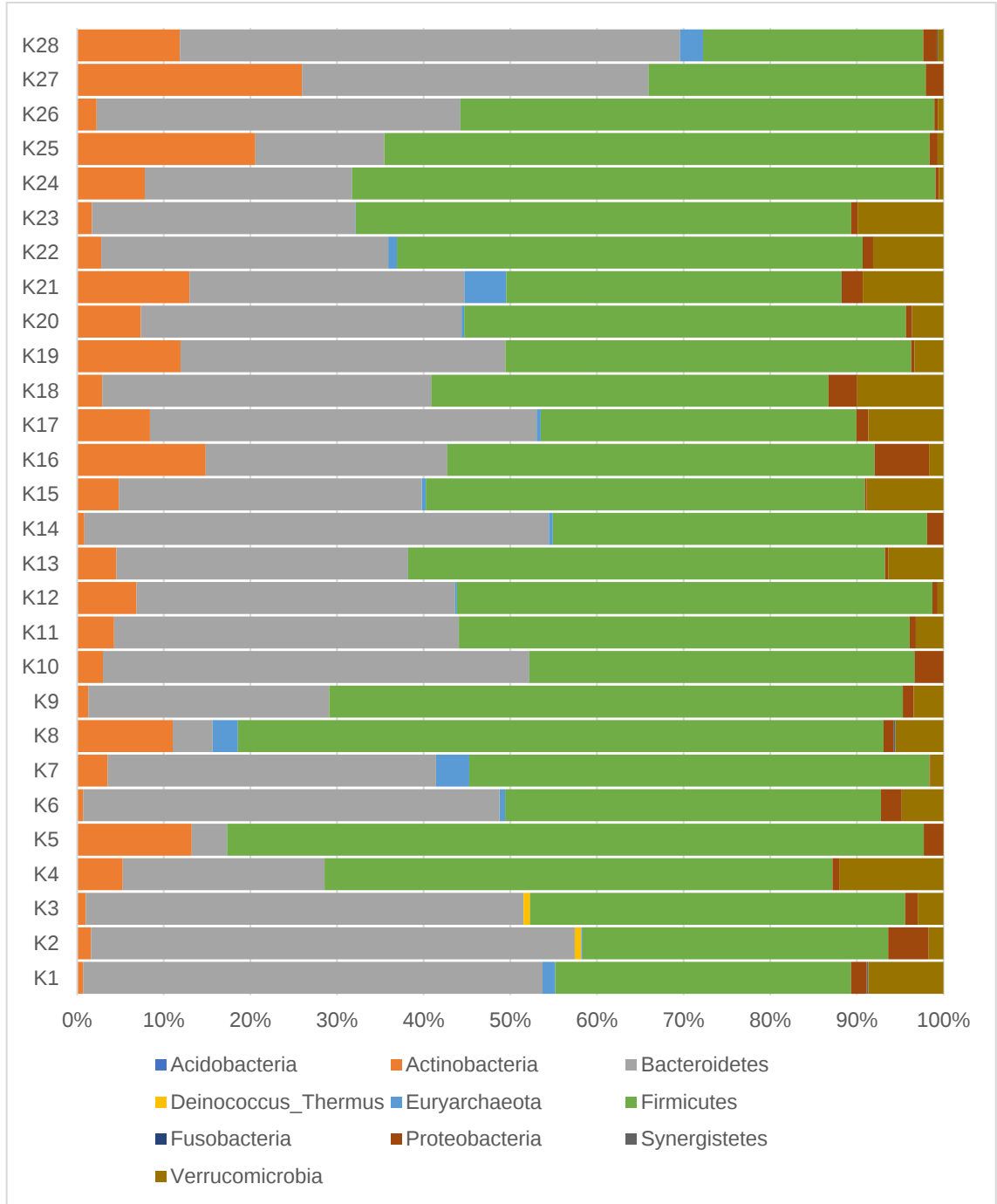




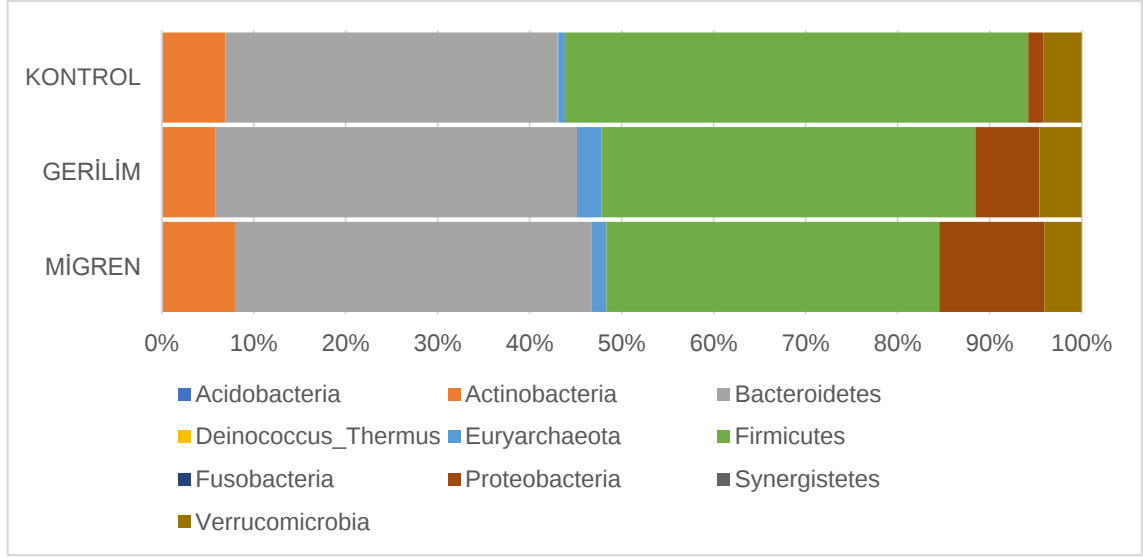
Şekil 4.10. Migren grubunun filum düzeyinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktarlarını yüzdesel olarak gösteren relatif abundance grafiği.



Şekil 4.11. GTBA grubunun filum düzeyinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktarlarını yüzdesel olarak gösteren relatif abundance grafiği.



Şekil 4.12. Kontrol grubunun filum düzeyinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktarlarını yüzdesel olarak gösteren relatif abundance grafiği.



Şekil 4.13. Migren, GTBA ve Kontrol grubunun filum düzeyinde taksonomik sınıflandırılmasının karşılaştırılmasına ait grafik.

Tablo 4.5. Olguların Filum bazında dağılımı.

	Grup						p
	Kontrol grubu (n=28)		Gerilim (n=29)		Migren (n=27)		
	Ortalama ±SS	Ortanca(min- maks)	Ortalama ±SS	Ortanca(min- maks)	Ortalama ±SS	Ortanca(min- maks)	
Acidobacteri a*	,003±,004	,000(,000- ,013)	,037±,162	,000(,000- ,867)	,000±,001	,000(,000- ,003)	0,00 5 2,3*
Actinobacteri a*	6,922±6,3 61	4,664(,692 -25,851)	5,761±6,9 12	3,834(,537 -35,078)	7,968±11, 347	4,785(,018 -58,704)	0,73 1 *
Bacteroidetes **	36,106±13 ,714	37,232(4,0 56-57,655)	39,339±17 ,399	41,753(7,9 64-78,930)	38,832±20 ,341	39,662(2,8 12-79,145)	0,75 4 **
Deinococcus Thermus*	,057±,196	,003(,000- ,750)	,001±,001	,000(,000- ,003)	,001±,003	,000(,000- ,012)	<0,0 01 1,2*
Euryarchaeo ta*	,702±1,28 2	,050(,000- 4,847)	2,660±5,8 76	,476(,000- 23,239)	1,599±2,5 78	,014(,000- 10,000)	0,49 3 *
Firmicutes*	50,362±12 ,763	50,824(25, 378- 80,437)	40,689±15 ,530	40,754(12, 335- 75,798)	36,234±16 ,340	33,059(16, 296- 70,946)	0,00 2 1,2*
Fusobacteria *	,001±,006	,000(,000- ,028)	,006±,013	,000(,000- ,050)	,000±,001	,000(,000- ,004)	0,01 3 3*
Proteobacteri a*	1,598±1,4 15	1,227(,111 -6,278)	6,896±9,4 25	3,555(,247 -33,004)	11,430±12 ,446	7,302(,121 -48,227)	<0,0 01 1,2*
Synergistetes *	,018±,057	,000(,000- ,239)	,026±,142	,000(,000- ,765)	,000±,000	,000(,000- ,000)	0,17 5*
Verrucomicro bia*	4,182±3,8 28	3,276(,000 -12,043)	4,585±8,7 97	,706(,000- 42,519)	4,068±5,4 48	2,109(,000 -21,190)	0,53 4*
Toplam filum sayısı*	7,464±,74 4	7,000(6,00 0-9,000)	6,759±,78 6	7,000(5,00 0-8,000)	6,000±,55 5	6,000(5,00 0-7,000)	<0,0 01 1,2,3*

*Non parametrik test **Parametrik test

¹ Kontrol grubu ile Gerilim grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

² Kontrol grubu ile Migren grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

³ Gerilim grubu ile Migren grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

Tablo 4.5’de Migren, Gerilim ve Kontrol grupları arasında filum düzeyinde karşılaştırma yapılmıştır. Acidobacteria, Deinococcus Thermus, Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria, toplam filum sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde fark saptanmıştır. Acidobacteria düzeyi migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Deinococcus Thermus düzeyi kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Firmicutes düzeyi kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Fusobacteria düzeyi migren grubunda gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, Proteobacteria düzeyi kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, toplam filum sayısı migren grubunda kontrol ve gerilim grubuna göre gerilim grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Tablo 4.6. Migren ve kontrol grubunun cins ve familya çeşit sayılarının karşılaştırılması.

		Migren Grubu	Kontrol Grubu	p
Cins Çeşidi Sayısı	Saptanan	102	119	<0.0001*
	Saptanmayan	18	1	
Familya Çeşidi Sayısı	Saptanan	47	52	p=0.0219*
	Saptanmayan	5	0	

Tablo 4.7. GTBA ve kontrol grubunun cins ve familya çeşit sayılarının karşılaştırılması.

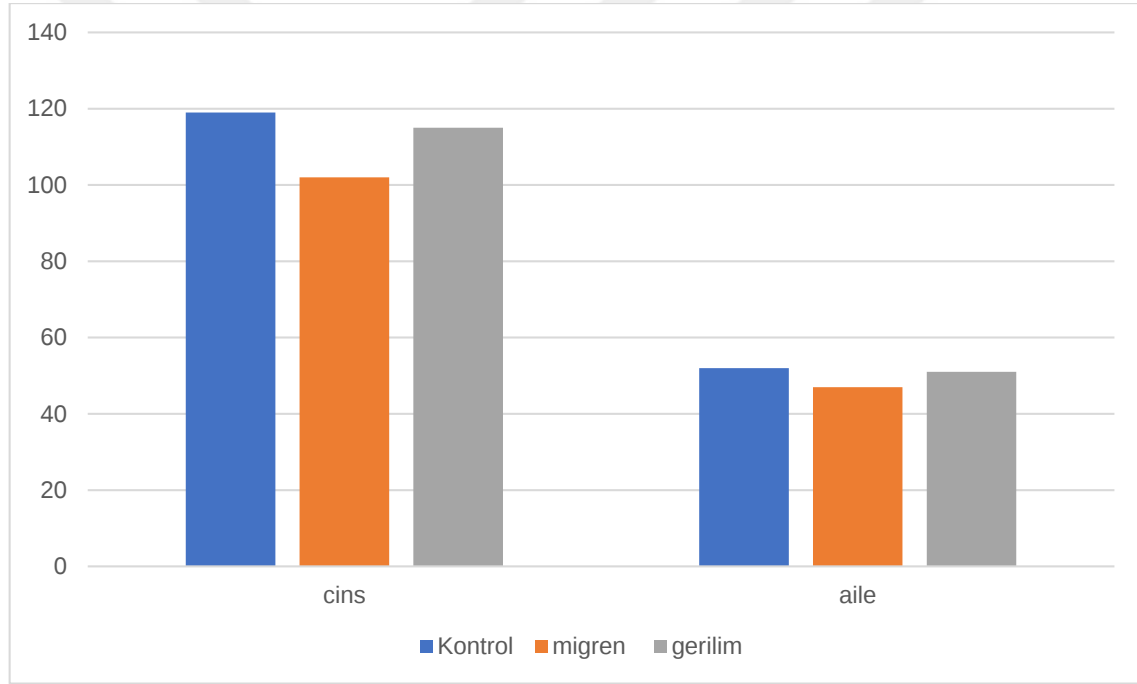
		Gerilim Grubu	Kontrol Grubu	p
Cins Çeşidi Sayısı	Saptanan	115	119	0.0982
	Saptanmayan	5	1	
Familya Çeşidi Sayısı	Saptanan	51	52	0.3150
	Saptanmayan	1	0	

Migren grubunda toplam 9 filum, 47 familya ve 102 çeşit cins belirlenirken, bu sayı gerilim grubunda sırasıyla 10, 51 ve 115, kontrol grubunda 10,52 ve 119 Olarak belirlendi. Buna göre migren grubu ile kontrol grubunun alfa çeşitliliği arasında önemli fark olduğu ve migrenli hastalarda takson düzeyinde bakteriyel çeşitliliğin azaldığı anlaşıldı. Gerilim grubunda ise belirgin fark görülmedi.

Beta çeşitlilik bakımından, kontrol ile migren arasındaki cins düzeyinde beta çeşitlilik karşılaştırıldığında, kontrolde bulunan 18 cinsin migren grubunda bulunmaması nedeniyle iki grup arasında beta çeşitlilik bakımından fark çok önemli bulundu ($p<0.0001$).

Kontrol ile migren arasındaki aile düzeyinde beta çeşitlilik karşılaştırıldığında, kontrolde bulunan 5 familyanın migren grubunda bulunmaması nedeniyle iki grup arasında beta çeşitlilik bakımından fark önemli bulundu ($p=0.0219$)

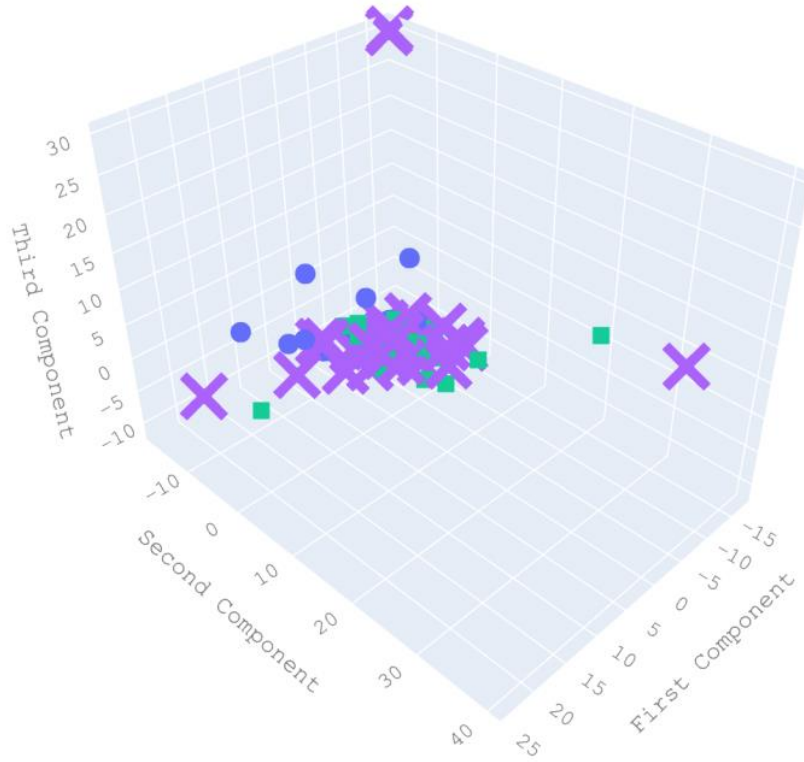
Kontrol ile gerilim grubu arasındaki cins düzeyinde beta çeşitlilik karşılaştırıldığında, toplamdaki 119 cins içinde sadece 4 taksonluk fark olması nedeniyle iki grup arasında beta çeşitlilik bakımından farkın önemli olmadığı bulundu ($p<0.0982$). Kontrol ile gerilim grubu arasındaki aile düzeyinde beta çeşitlilik karşılaştırıldığında, toplamdaki 52 aile içinde sadece 1 taksonluk fark olması nedeniyle iki grup arasında beta çeşitlilik bakımından fark önemsiz bulundu. ($p<0.315$).



Şekil 4.14. Kontrol, Migren ve GTBA grubunda görülen cins ve familya çeşit sayılarının karşılaştırması

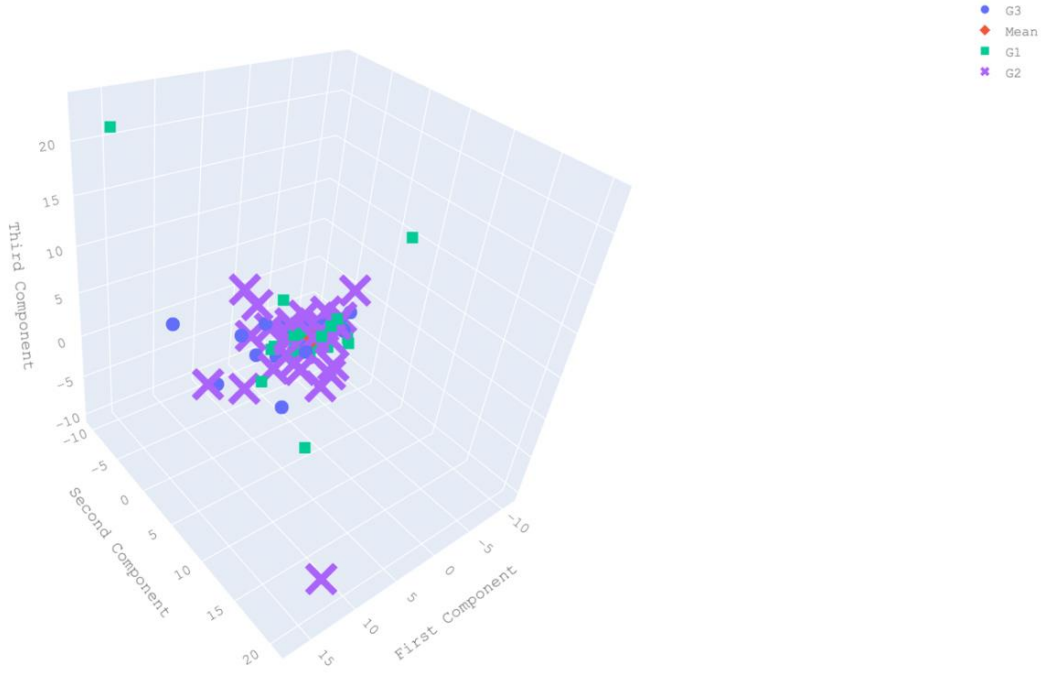
PCA analizi, çok boyutlu verilerde değişkenler arasındaki ilişkiyi tespit etmek için maksimum varyansı kullanarak boyut indirgeme yöntemine dayanır. Bu analizde amaç verileri 2 veya 3 boyutlu düzlemlere indirgemek ve bu sayede veriler arasında bulunan paternleri gözlemlemektir. PCA analizinin temel özelliği minimum değişken ile mümkün olduğunca fazla varyansın ortaya çıkarılmasıdır. Bu analizde oluşacak paterni gözlemlemek amacıyla veriler ve verilerin ait oldukları gruplar 3 boyutlu olarak analiz

edilmiştir. Aşağıda şekillerde, bu amaç doğrultusunda örneklerin bütün seviyelerde ve sadece cins seviyesinde temel komponent analizi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.15. Tüm Taksonlar Düzeyinde 3 boyutlu Temel Komponent Analizi.

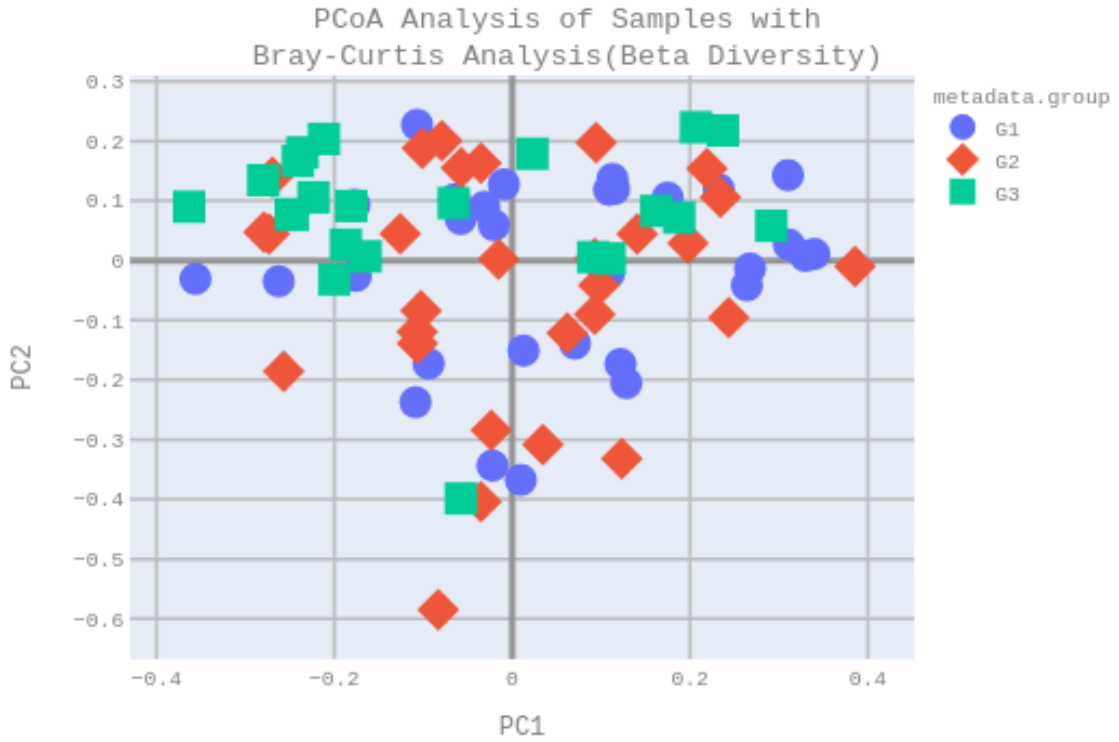
Şekil 4.15'te olguların tüm taksonlar düzeyinde 3 boyutlu olarak Temel Komponent Analizi gösterilmiştir. Yeşil kare G1 olup GTBA olgularını, mor renkli çarpı G2 olup Migren olgularını, mavi yuvarlak ise G3 olup kontrol grubunu sembolize etmektedir.



Şekil 4.16. Olguların Tüm Cins Düzeyinde 3 boyutlu Temel Komponent Analizi.

Beta çeşitlilik analizinin temel amacı örnekleri hem kendi içinde hem bulundukları grupları birbirleriyle karşılaştırarak, gruplar veya örnekler arası yapısal durumu gözlemlemektir. Bunun için, örneklerin sahip oldukları bakteriler ile de karşılaştırılması amaçlandığından, PCoA analizleri yani temel koordinat analizi yapılmıştır. PCoA analizleri PCA analizlerinden farklı olarak örneklerin sahip olduğu bakterilerin birbiri arasındaki uzaklıklar da hesaba katılmaktadır.

Bunun yanında örneklerin bulunduğu metagruplar da bu analizin bir başka ayağını oluşturmaktadır. PCoA analizleri için aşağıdaki grafiklerde Bray-Curtis analizleri ile yapılmıştır. Bray-Curtis PCoA, analizi örneklerdeki bakterilerin oranlarını dikkate alarak ortak paylaşılan bakterilerin bulunma hesabına dayalı bir istatistik kullanılarak oluşturulmaktadır. Diğer yanda Weighted-Unifrac ise örneklerin içerisindeki bakterilere ait genomların sekansları ile bir filogenetik ağaç oluşturarak uzaklık hesabı yapar ve bakterilerin bulunma oranları ile birlikte analiz eder. Örneklerin 3 boyutlu PCoA analizlerine “Qiime” klasörünün altında ilgili istatistik analizine ait klasöründeki index.html dosyasından interaktif ve 3 boyutlu olarak erişilebilir.



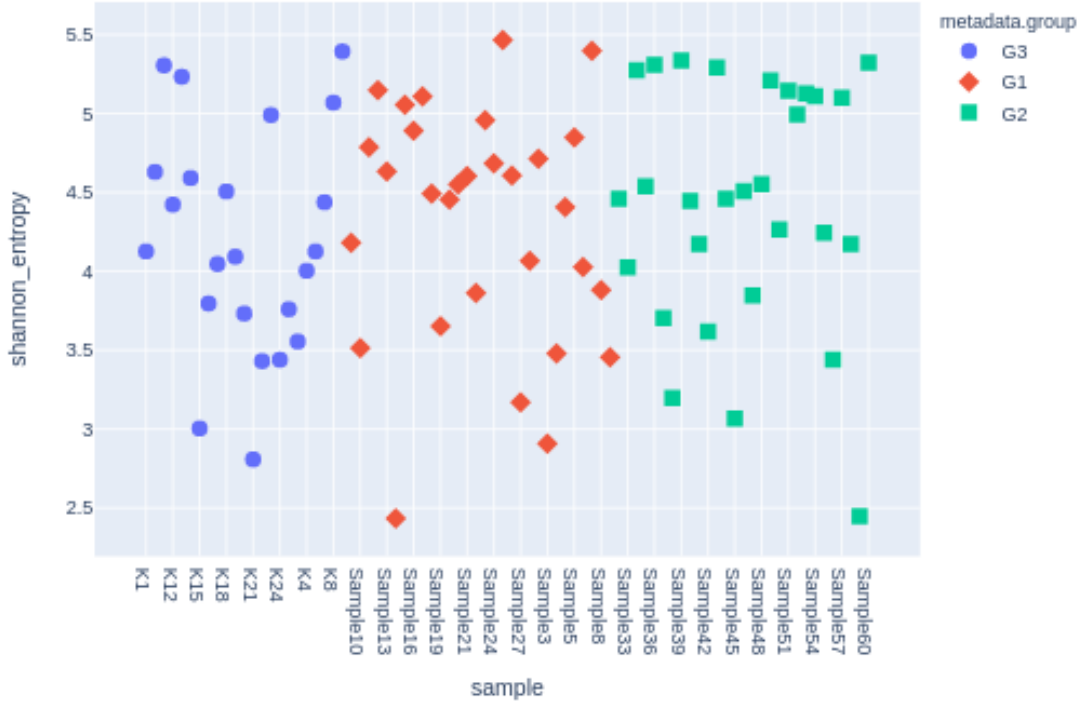
Şekil 4.17. Bray-Curtis ile 2 boyutlu Temel Koordinat Analizi.

Şekil 17’da örneklerdeki toplam orantısal yoğunluğu ve her bir taksonun yoğunluğunu gösteren beta çeşitlilik (beta diversity) grafiği (Bray-Curtis benzersizlik indeksine göre) yer almaktadır. Mor renk GTBA hastaları, kırmızı renk migren hastalarını, yeşil renk ise kontrol grubunu göstermektedir.

Alfa çeşitliliği, belirli bir örnek veya ekosistem içerisinde bulunan türlerin çeşitliliğini ifade eder. Alfa çeşitliliğin hesaplanmasında farklı indexler kullanılmaktadır. Bunlardan biri olan Shannon’s index ile alfa çeşitliliği tür zenginliği ve çeşitliliği açısından ölçülür. Bir numunedeki çeşitli türlerin sayısına tür zenginliği, mikroorganizmaların bir numunedeki dağılımına tür çeşitliliği denir. Chao1 index ise, bulunan verideki çeşitliliği ve yetersiz veri sebebiyle gözden kaçabilecek türleri tahmin eder. Bir diğer index ise Simpson’s index’tir. Bu index, örneği oluşturan farklı türlerin göreceli bolluğu ile örneğin zenginliğini hesaplar.

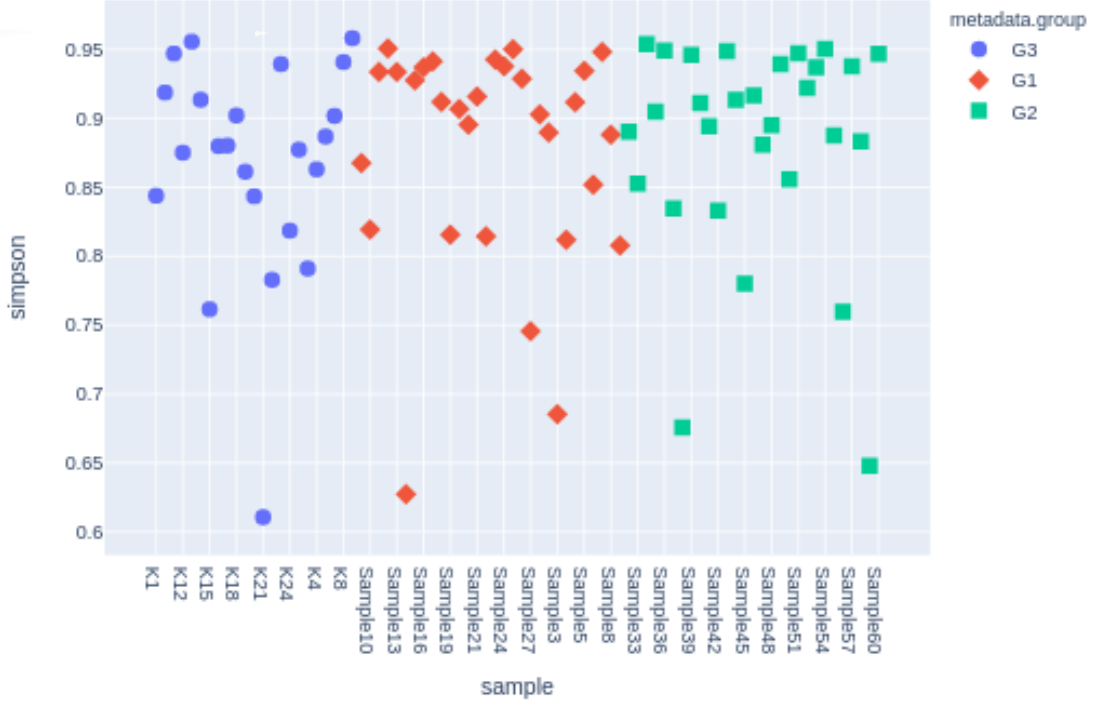


Şekil 4.18. Chao'ya göre alfa çeşitlilik.

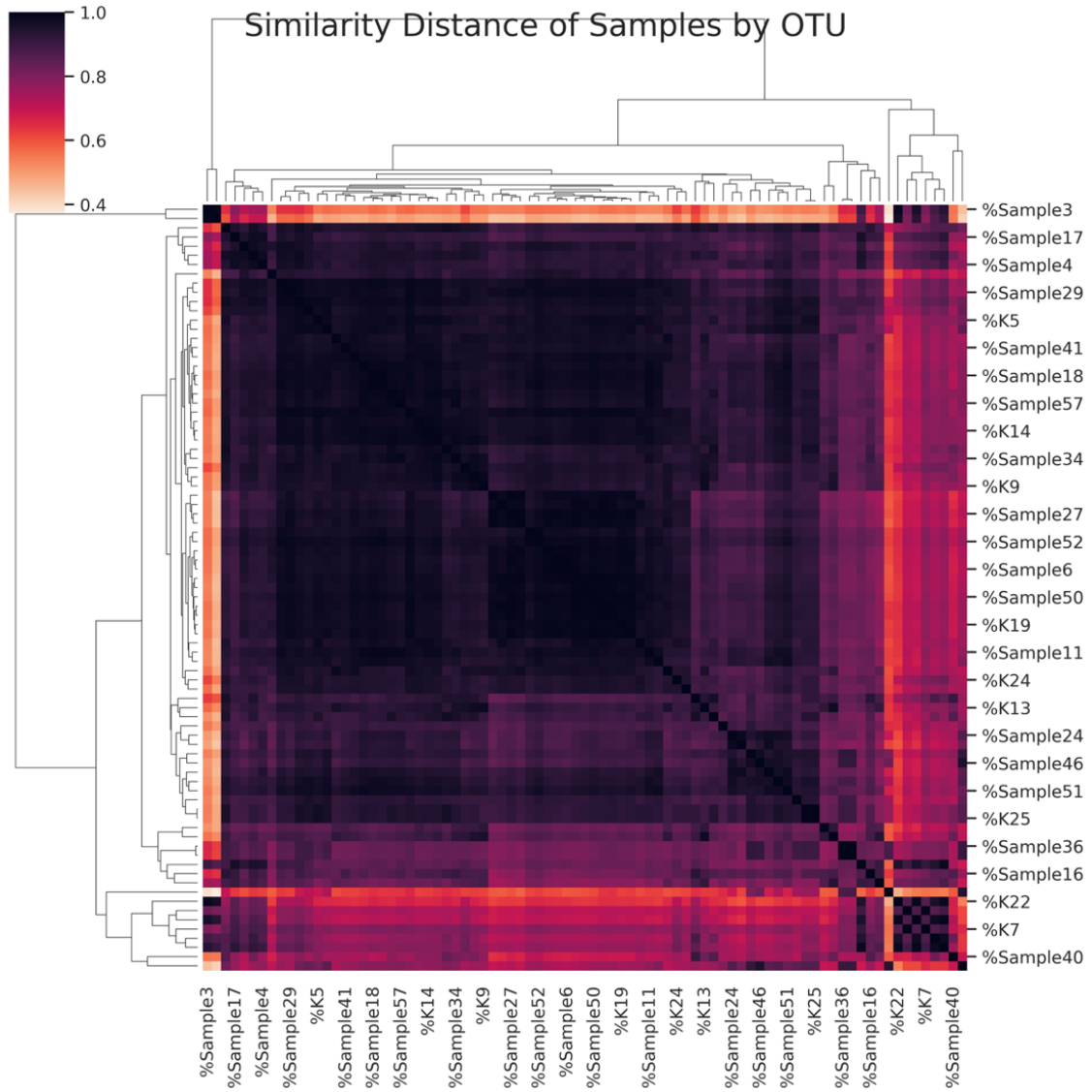


Şekil 4.19. Shannon'a göre alfa çeşitlilik.

Şekil 4.19’da örneklerin kendi içlerindeki sayısal zenginliği gösteren alfa çeşitliliği grafiği yer almakta olup, burada kırmızı renk GTBA hastalarını, mor kontrol grubunu, yeşil renk ise migren hastalarını temsil etmektedir.



Şekil 4.20. Simpson’a göre alfa çeşitlilik.

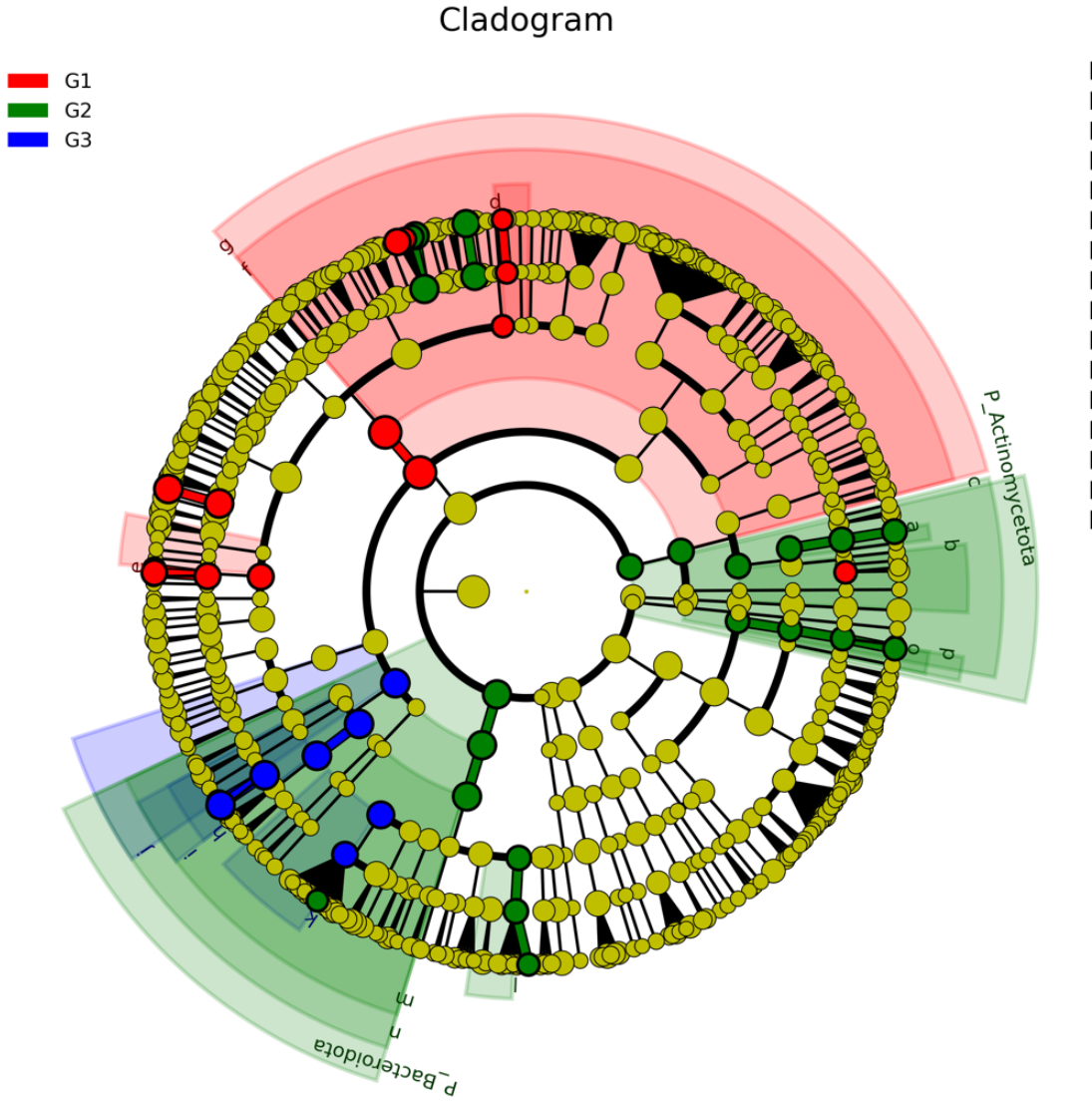


Şekil 4.21. Örneklerin çeşitliliğine ve bu çeşitliliğin miktarına göre oluşturulan Dendrogram.

Örneklerin birbirlerine olan yakınlıkları, sahip oldukları çeşitlilik ve miktara göre analiz edilerek dendrogram oluşturulmuştur. Yakınlık hesabı için “Pearson” benzerlik methodu ve Tek bağlantı (Single-linkage) hiyerarşi kümeleme yöntemi kullanılmıştır. Örneklerden biri “mean” olarak belirtilmiştir. Bu örnek, tüm Otu’ların ortalaması alınarak, yüzdesel olarak ifade edilmesiyle oluşturulmuştur ve ortalama çeşitliliği temsil etmesi için eklenmiştir.

Grafığın yatay ve dikey ekseninde bulunan örneklerin, diğer örnekler ile olan benzerlik oranı 0 ile 1 arasında olacak şekilde renklendirilmiştir. Benzerlik oranı

yükseldikçe renk koyulaşır, böylece 1'e yaklaşır bunun tam tersi durumda ise örnekler birbirinden uzaklaşmaktadır. Bu analiz yapılırken örneklerin sahip olduğu tüm taksonomik seviyeleri hesaba katılır.

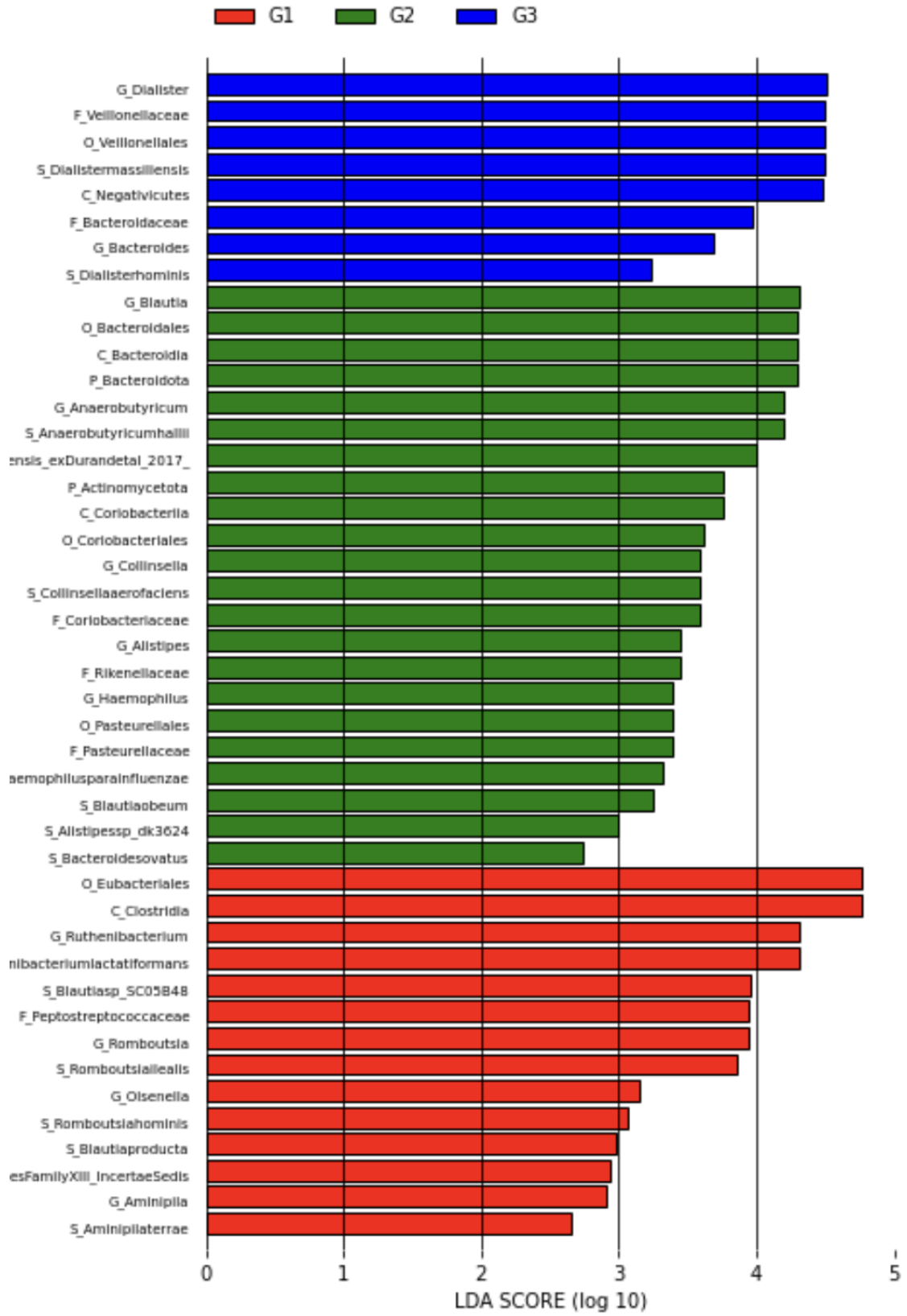


Şekil 4.22. LEFSE analizi ile cins düzeyinde bakteri taksonlarını gösteren klodogram.

LEfSe analizinde, örneklerde tanımlanan bakterilerin ait oldukları metagruplar arasındaki farklılıklar göreceli abundance tablosu yoluyla karşılaştırılır. LEfSe, metagruplar arasındaki farklılıkları karakterize eden genomik özellikleri (genler, yollar)

veya taksonlar) tanımlayan, biyomarker keşfi için kullanılan bir algoritmadır. LEfSe önce metagruplar arasında istatistiksel olarak farklı olan özellikleri sağlam bir şekilde tanımlar. Ardından, bu farklılıkların beklenen biyolojik davranışa göre tutarlı olup olmadığını değerlendirmek için ek testler gerçekleştirir. LEfSe, diferansiyel olarak bol olan her özelliğin etki büyüklüğünü tahmin etmek için LDA'yı kullanır. Aşağıdaki, cins eviyesinde ve tüm verilerin metagruplar halinde ayrıldığı bir adet plot verilmiştir.





Şekil 4.23. Olgularda cins düzeyinde Lefse plot grafiği.

5. TARTIŞMA

Migrenin ve GTBA'sının hala patofizyolojisi net aydınlatamamış olup yeni tedavi seçenekleri aranmaktadır. Beyin barsak aksına olan merak araştırmacıları nörolojik hastalıklar ve disbiyozis yönünde araştırmalara itmiştir. Baş ağrısı bozukluklarında barsak mikrobiyomunun rolüne ilişkin veriler azdır.

Çalışmamızda yaş ve cinsiyet bakımından örtüşen Migren grubu, GTBA grubu ve kontrol grubunun barsak mikrobiyomu değerlendirildiğinde; en düşük düzeyde alfa çeşitliliğin migren grubunda olduğu belirlendi. Migren grubunda toplam 9 filum, 47 familya ve 102 çeşit cins belirlenirken, bu sayı gerilim grubunda sırasıyla 10, 51 ve 115, kontrol grubunda 10,52 ve 119 Olarak belirlendi. Buna göre migren grubu ile kontrol grubunun alfa çeşitliliği arasında önemli fark olduğu ve migrenli hastalarda takson düzeyinde bakteriyel çeşitliliğin azaldığı anlaşıldı. Gerilim grubunda ise belirgin fark görülmedi.

Beta çeşitlilik bakımından, kontrol ile migren arasındaki cins düzeyinde beta çeşitlilik karşılaştırıldığında, kontrolde bulunan 18 cinsin migren grubunda bulunmaması nedeniyle iki grup arasında beta çeşitlilik bakımından fark çok önemli bulundu ($p<0.0001$). Kontrol ile migren arasındaki aile düzeyinde beta çeşitlilik karşılaştırıldığında, kontrolde bulunan 5 familyanın migren grubunda bulunmaması nedeniyle iki grup arasında beta çeşitlilik bakımından fark önemli bulundu ($p=0.0219$)

Kontrol ile gerilim grubu arasındaki cins düzeyinde beta çeşitlilik karşılaştırıldığında, toplamdaki 119 cins içinde sadece 4 taksonluk fark olması nedeniyle iki grup arasında beta çeşitlilik bakımından farkın önemli olmadığı bulundu ($p<0.0982$). Kontrol ile gerilim grubu arasındaki aile düzeyinde beta çeşitlilik karşılaştırıldığında, toplamdaki 52 aile içinde sadece 1 taksonluk fark olması nedeniyle iki grup arasında beta çeşitlilik bakımından fark önemsiz bulundu. ($p<0.315$).

Ayrıca, dünya çapında mikrobiyom çalışmalarında dikkate alınan bir parametre olmamasına rağmen, çeşitliliği sağlayan cinslerin bulunduğu üst taksonlara göre değerlendirme yapılması gerektiği düşünüldü. Örneğin Firmicutes filumu çoğu probiyotik özellikte olan yararlı bakterileri kapsarken, Proteobacteria filumunun çoğu, komensal veya oportünistik özellikte olan zararlı bakterileri kapsamaktadır. Dolayısıyla alfa ve beta

çeşitliliği karşılaştırırken bu iki filumdan gelen üyeler eşit ağırlıkta değerlendirilmemektedir. Bu çalışmada da Proteobacteria filumunun çeşitliliğe yaptığı katkı aslında olumlu değil, olumsuz yönde olmaktadır. Çalışmamızda Proteobacteria düzeyi kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ($p<0.01$), Bu bakımdan değerlendirildiğinde, yararlı bakteriler bakımından çeşitliliğin gruplar arasında daha belirgin olduğu söylenebilir.

Kadınlarda 108 katılımcıyı (54 vaka ve 54 eşleşen kontrol) içeren bir çalışmada, migren hastaları ve sağlık kontrolleri arasında barsak mikrobiyotası ve işlevinde belirgin farklılıklar tespit edilmiştir. Migrenli yaşlı kadınlarda yine bizim çalışmamıza benzer şekilde alfa çeşitliliğinin bolluğunun azaldığı ve Migren grubunda Firmicutes, özellikle Clostridium spp. anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Bunun tersine, sağlıklı kontrollerde Faecalibacterium prausnitzii, Bifidobacterium ergenis ve Methanobrevibacter smithii tespit edilmiştir. (87) Çalışmamızda migren grubunda Firmicutes azalmıştır. Epizodik, kronik migren ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, katılımcılar arasında mikrobiyotanın alfa ve beta çeşitliliğinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir; EM ile kontrol grubu, CM ile kontrol grubu ve EM ile CM grubu arasında sınıf, takım, aile ve cins düzeylerinde barsak mikrobiyotasında önemli farklılıklar gözlenmiştir.(4) Migren ve İBS'li olan ve sadece İBS'si bulunan 16'şar hastanın dahil edildiği bir çalışmada iki grup arasında alfa çeşitlilik açısından fark bulunmamıştır. (88)

Bizim çalışmamızda filum düzeyinde bakıldığında Firmicutes düzeyinin kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Alzheimer hastalığı(89), Parkinson hastalığı(90), MS(91) ile ilgili bazı çalışmalarda da Firmicutes'in azaldığı Bacteroidetesin arttığı görülmüştür. Firmicutes içindeki bazı türler, ağırlıklı olarak immün düzenleyici bir rol oynayan kısa zincirli bir yağ asidi olan metabolit bütiratı üretebilir. Bacteroidetes içindeki tüm türler gram negatiftir ve dış zarlarında proinflamatuvar özellikleriyle bilinen toksin lipopolisakkarid (LPS) içerir. Firmicutes ve Bacteroidetes dengesizliği, migrenin patogeneziyle ilişkili olabilecek bir immün inflamatuvar yanıtı neden olabilir. (88)

Ruminococcaceae ve Lachnospiraceae insan barsak mikrobiyotasının önemli fonksiyonel üyeleridir çünkü insan barsağında bütirat üreten bakterilerin çoğu bu ailelere aittir.(92) Çalışmamızda Ruminococcaceae kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna

göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmışken Lachnospiraceae'de anlamlı fark saptanmamıştır. Yine bütirat üreten bir diğer bakteri cinsi Roseburia migren grubunda anlamlı derece düşük bulunmuştur. (93) Lactobacillaceae kontrol grubunda gerilim ve migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Acinetobacter kontrol grubunda, gerilim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuş olup patojen olduğu bilinen acinetobacterin inflamatuvar barsak hastalıklarında da anlamlı düzeyde yükseldiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.(94)

Aynı zamanda çalışmamızda Paraprevotella cinsi migrenli hastalarda anlamlı düzeyde düşük bulunmuş olup, Bacteroidota filumunda yer alan Paraprevotella, propiyonat üretimine katkıda bulunur ve ardından antiinflamatuvar etki gösterir.(95) Migrenli hastalarda ağrı oluşumu bu koruyucu sistemin azalmasına bağlı olabilir. Migren ve İBS'si bulunan olgularda parabacteroides yüksek rölatif abundans gösterirken, Paraprevotella, Lachnospiraceae_UCG-010, Lactococcus, Collinsella, ve Comamonas cinsleri düşük rölatif abundans göstermiştir.(88)

Yaşları 7 ila 18 arasında değişen 381 çocuktan (40'ı migrenli, 341'i migrensiz) oluşan bir başka çalışmada, migrenli çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında belirgin miktarda bakteriyel özellik tespit edilmiştir. Bacteroidetes (Bacteroides, Parabacteroides ve Odoribacter), Actinobacteria (Eggerthella, Varibaculum), Firmicutes (SMB53, Lachnospira, Dorea, Veillonella, Anaerotruncus, Butyricicoccus, Coprobacillus, Eubacterium) ve Proteobakteriler (Sutterella) cinsi migrenli çocuklarda migreni olmayan çocuklara göre daha fazla tespit edilmiştir.(96)

2023 yılında, auralı ve aurasız migrenlilerde yapılmış başka bir çalışma, hem Bifidobacteriaceae familyasını hem Bifidobacteriales takımını auralı ve aurasız migren riskinin azalmasıyla ilişkili bulmuş, Anaerotruncus'un ise aurasız migren için risk faktörü olduğunu, Butyricicoccus'un ise aurasız migren için koruyucu faktör olabileceğini ortaya koymuştur.(97) Genç kadınlarda auralı migrenin şiddeti ve süresi disbiyoz ile pozitif ilişki göstermiştir.(98)

Migrenli hastaların barsak mikrobiyomlarındaki değişikliklere ilişkin yapılan bir çalışmada, kardeşlerinden biri migren hastası olan 25 çift ikizin bağırsak mikrobiyomu karşılaştırılmıştır. F. prausnitzii, Bifidobacterium adolealis ve Methanobrevibacter smithii dahil olmak üzere, çeşitli türler gözlemlenmiş olup; migren hastalarında tüm türlerde

azalma görülmüştür. Bu sonuçlar, cinslerin değişen miktarlarının muhtemelen migrenle ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. (99)

Nitrat bileşikleri baş ağrısını tetiklemekte olup ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) gibi maddelerin salınması yoluyla migrene neden olabilirler (100) Migreni olanlarda olmayanlara göre ağız ve barsak mikrobiyomunda daha yüksek düzeyde nitrat, nitrit ve nitrik oksit redüktaz genleri rapor edilmiştir, bu da barsak mikrobiyomu ile migren arasında potansiyel bir simbiyotik ilişkiye işaret etmektedir.(101) Öte yandan yapılan deneysel bir hayvan modelinde, Nitrogliserin kaynaklı akut migren benzeri ağrıda antibiyotik tedavisi kullanılması sonrasında immünopeptiderjik yolağın bozulması ve ardından barsak mikrobiyotasının disbiyozisi nedeniyle ağrı süresinin uzadığı görülmüştür. (102) Yapılan çalışmalar migren tedavisinde probiyotik kullanımını gündeme getirmiştir.

Migrenli hastalarda probiyotik kullanımı ile ilgili yapılan iki çalışmaya, probiyotik gruplarında 74 hasta ve plasebo grubunda 65 hasta dahil edilmiş. Erkek ve kadın katılımcıların oranında önemli bir fark bulunmuş; de Roos'un kohortunda 14:1, Martami'nin kohortunda ise 2,7:1 oran saptanmış. . Çalışmalarda benzer dışlama kriterlerini uygulanmış olup iki çalışmada da benzer dozlarda probiyotik formülasyonları kullanılmış. Günde bir kez probiyotik 12 veya 8-10 hafta süresince uygulanmış. De Roos müdahaleden sonra migren semptomlarında herhangi bir değişiklik göstermezken, diğer çalışma hem kronik hem de epizodik migren hastalarında migren semptomlarında anlamlı iyileşme bildirmiştir. De Roos deneyindeki müdahale, migren günlerinde anlamlı bir azalmaya yol açmamış; Martami ise migren günlerinde 9,6 gün azalma göstermiştir.(103)

Bakırhan ve ark.'larının 18-64 yaş arası kronik migren hastası kişiler üzerinde yaptıkları yeni bir klinik çalışma, Akdeniz diyetine uyumu zayıf olanların, migren ataklarının daha şiddetli geçtiği ve daha sık migren atağı geçirdiklerini ortaya koymuştur. Bu semptom azalmasının, Akdeniz diyetine özgü yiyeceklerin aracılık ettiği sistemik inflamasyon azalmasıyla ilişkili olduğu görülmüş olup öte yandan, proinflamatuvar gıdalar açısından zengin bir Batı diyetinin, migren semptomlarında artışla ilişkili olduğu görülmektedir. (104) Bu ilişkiler farklı beslenme kalıplarının neden olduğu barsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle ilişkili olduğu görülmektedir. Öte yandan Akdeniz diyetinin, α -çeşitliliğini artırarak barsak mikrobiyotasını pozitif yönde modüle etme yeteneği olduğu bilinmektedir. (105) Bizim çalışmamızda da hastalar bu nedenle beslenme

tipi açısından sorgulanmış ancak gruplar arasında beslenme tipi dağılımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. (p :0.077).

Özetle, sonuçlarımız migren hastalarının barsak mikrobiyotasındaki cins çeşitliliğinde önemli bir azalma olduğunu ortaya çıkardı; bu da barsak mikroekosistem stabilitesini iyileştirmek için cins çeşitliliğini korumanın önemini vurguladı. Ek olarak, migren hastalarına barsak disbiyozlarını tedavi etmek veya barsak bozukluklarını önlemek için uygun spesifik probiyotikler eklenebilir, bu da migren ataklarının oluşumunu azaltabilir. Bulgularımız, barsak mikrobiyotasının migren tedavisi için potansiyel bir hedef olabileceğini ortaya koydu ve sadece umut verici yeni tedavi stratejileri sunmakla kalmayıp aynı zamanda bu hastalıkla ilgili gelecekteki araştırmalar için önemli bir işlevsel temel de sundu. Ayrıca barsak mikrobiyotasının probiyotikler, prebiyotikler ve hatta fekal mikrobiyota transplantasyonu ile manipülasyonuna dayanan yeni terapötik yaklaşımlar hakkında daha fazla çalışma yapılması teşvik edilmelidir. Bu konuda mikrobiyotanın tür bazında analizlerini de içeren daha geniş hasta popülasyonuna ait verilerin incelendiği retrospektif büyük analizlere ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Karlı N, Zarifoğlu • M, Ertatlı M, Saip S, Siva • A, Öztürk V, et al. Economic impact of primary headaches in Turkey: a university hospital based study: part II. J Headache Pain. 2006;7:75–82.
2. Shibata M, Terayama Y, Shibata Y. Migraine Pathophysiology Revisited: Proposal of a New Molecular Theory of Migraine Pathophysiology and Headache Diagnostic Criteria. 2022 [cited 2023 Aug 16]
3. Ribeiro G, Ferri A, Clarke G, Cryan JF. Diet and the microbiota - gut - brain-axis: a primer for clinical nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Aug 22];25(6):443–50.
4. Yong D, Lee H, Min HG, Kim K, Oh HS, Chu MK. Altered gut microbiota in individuals with episodic and chronic migraine. 123AD [cited 2023 Aug 22];
5. Dodick DW. Migraine. Vol. 391, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2018. p. 1315–30.
6. Rose FC. The history of the migraine trust. J Headache Pain [Internet]. 2006 Apr [cited 2023 Aug 10];7(2):109–15
7. Karbowski K. Samuel Auguste Tissot (1728-1797). His research on migraine. J Neurol [Internet]. 1986 Apr [cited 2023 Aug 10];233(2):123–5.
8. Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Mohammadinasab R, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. Front Neurol. 2022 Feb 23;12.
9. Akkermans R. Harold G Wolff. Lancet Neurol [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Aug 10];14(10):982–3.
10. Graham JR, Wolff HG. MECHANISM OF MIGRAINE HEADACHE AND ACTION OF ERGOTAMINE TARTRATE. Arch Neurol Psychiatry [Internet]. 1938 Apr 1 [cited 2023 Aug 10];39(4):737–63.

11. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet* [Internet]. 2021 Apr 17 [cited 2023 Aug 8];397(10283):1485–95.
12. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine Epidemiology, Burden, and Comorbidity. [cited 2023 Aug 8];
13. Ertas M, Baykan B, Elif •, Orhan K, Mehmet •, Necdet Z•, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain* [Internet]. 2012 [cited 2023 Aug 8];13:147–57.
14. Ward TN. Migraine Diagnosis and Pathophysiology [Internet]. Vol. 18, Continuum Lifelong Learning Neurol. 2012. Available from: www.aan.com/continuum
15. Kahriman A, Zhu S. Migraine and Tension-Type Headache. *Semin Neurol*. 2018;38(6):608–18.
16. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* [Internet]. 2003 Mar 25 [cited 2023 Aug 11];60(6):935–40.
17. Dodick DW. Supplement Article A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. [cited 2023 Aug 11];
18. van Oosterhout WPJ, van Someren EJW, Schoonman GG, Louter MA, Lammers GJ, Ferrari MD, et al. Chronotypes and circadian timing in migraine. *Cephalalgia* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Aug 11];38(4):617.
19. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. Vol. 17, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 174–82.
20. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology* [Internet]. 2016 Jul 19 [cited 2023 Aug 17];87(3):309–13.
21. Shibata M, Terayama Y, Shibata Y. Migraine Pathophysiology Revisited: Proposal of a New Molecular Theory of Migraine Pathophysiology and Headache Diagnostic Criteria. 2022;

22. Nosedá R, Borsook D, Burstein R. Neuropeptides and Neurotransmitters That Modulate Thalamo-Cortical Pathways Relevant to Migraine Headache. Headache [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Jul 27];57 Suppl 2(Suppl 2):97–111.
23. Nöroloji Derneği T, Yayınıdır nin, BIÇAKCI Musa ÖZTÜRK Serap ÜÇLER Necdet KARLI Aksel SİVA Ş. BAŞAĞRISI TANI VE TEDAVİ GÜNCEL YAKLAŞIMLAR Türk Nöroloji Derneği Başağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları. [cited 2023 Aug 21]
24. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck R V., et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med [Internet]. 1995 [cited 2023 Aug 8];1(7):658–60.
25. Hansen JM, Schankin CJ. Cerebral hemodynamics in the different phases of migraine and cluster headache. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2019 Apr 1;39(4):595–609.
26. LEAO AA. Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol. 1947 Nov;10(6):409-14. doi: 10.1152/jn.1947.10.6.409. PMID: 20268874.
27. Barrett CF, van den Maagdenberg AMJM, Frants RR, Ferrari MD. Chapter 3 Familial Hemiplegic Migraine. Adv Genet. 2008 Jan 1;63:57–83.
28. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. [cited 2023 Aug 8]
29. Jia J, Ong Y, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. 2017
30. Öztürk V. Acute Treatment of Migraine. Noro Psikiyatı Ars [Internet]. 2013 [cited 2023 Jul 27];50(Suppl 1):S26.
31. Ross-Lee LM, Eadie MJ, Heazlewood V, Bochner F, Tyrer JH. Aspirin pharmacokinetics in migraine. The effect of metoclopramide. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 1983 Nov [cited 2023 Jul 27];24(6):777–85.
32. Christie S, Göbel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash M, et al. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/cafeine in migraine. Eur Neurol [Internet]. 2003 [cited 2023 Jul 27];49(1):20–9.

33. MaassenVanDenBrink A, Saxena PR. Coronary Vasoconstrictor Potential of Triptans: A Review of In Vitro Pharmacologic Data. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* [Internet]. 2004 May [cited 2023 Aug 8];44(SUPPL. 1):S13–9.
34. Rapoport AM, Tepper SJ, Bigal ME, Sheftell FD. The triptan formulations : how to match patients and products. *CNS Drugs* [Internet]. 2003 [cited 2023 Aug 10];17(6):431–47.
35. Puledda F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. Vol. 270, *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 3654–66.
36. Zobdeh F, ben Kraiem A, Attwood MM, Chubarev VN, Tarasov V V., Schiöth HB, et al. Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Aug 10];178(23):4588–607.
37. Kumar A, Kadian R. Migraine Prophylaxis. *StatPearls* [Internet]. 2022 Sep 9 [cited 2023 Aug 21]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507873/>
38. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L. Migraine prophylaxis: What is new and what we need? *Neurological Sciences* [Internet]. 2011 May 30 [cited 2023 Aug 21];32(SUPPL. 1):111–5.
39. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache Eligibility Criteria for Selecting Studies. 2014;
40. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, Yamani N, Wang SJ, Messina R, et al. Tension-type headache. *Nature Reviews Disease Primers* 2021 7:1 [Internet]. 2021 Mar 25 [cited 2023 Aug 8];7(1):1–21.
41. Kaube H, Katsarava Z, Przywara S, Drepper J, Ellrich J, Diener HC. Acute migraine headache. *Neurology* [Internet]. 2002 Apr 23 [cited 2023 Aug 9];58(8):1234–8.
42. Bendtsen L, Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache - Possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000;20(5):486–508.

43. Olesen J, Steiner TJ, Bendtsen L, Dodick D, Ducros A, Evers S, et al. INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY The International Classification of Headache Disorders 3 rd Edition (ICHD-3) Abbreviated pocket version for reference by professional users only prepared by the Headache Classification Committee of the International Headache Society Introduction to Abbreviated Pocket Version. 2017 [cited 2023 Aug 17]
44. Jensen RH, Sci D, Jensen RH. Tension-Type Headache-The Normal and Most Prevalent Headache Headache Currents. [cited 2023 Aug 17]
45. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* [Internet]. 2010 Nov [cited 2023 Aug 17];17(11):1318–25.
46. Lederberg J, Mccray AT. COMMENTARY 'Ome Sweet 'Omics-A Genealogical Treasury of Words. [cited 2023 Jul 26]
47. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. 2015 [cited 2023 Jul 26]
48. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease Summary.
49. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 14;486(7402):207–14.
50. Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2016 Oct 10 [cited 2023 Jul 26];129(19):2373
51. Hasan Mohajeri M, La Fata G, Steinert RE, Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Jul 26];76(7):481–96.
52. Lynch S V., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Dec 15 [cited 2023 Jul 26];375(24):2369–79.
53. Karatay E, Taksim G, Ve E, Hastanesi A, Kliniği G. Mikrobiyota, probiyotik ve prebiyotikler Microbiota, probiotic and prebiotics.

54. Rajilić-Stojanović M, Shanahan F, Guarner F, De Vos WM. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2013 Mar [cited 2023 Jul 26];19(3):481–8.
55. Noce A, Marrone G, Di Daniele F, Ottaviani E, Jones GW, Bernini R, et al. Impact of gut microbiota composition on onset and progression of chronic non-communicable diseases. *Nutrients*. 2019 May 1;11(5).
56. Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, Kunze W, Dinan TG, Bienenstock J, et al. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol*. 2012 [cited 2023 Jul 26];12(6):667–72.
57. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* [Internet]. 2010 [cited 2023 Jul 26];464(7285):59–65.
58. Travagli RA, Hermann GE, Browning KN, Rogers RC. Musings on the Wanderer: What's New in our Understanding of Vago-Vagal Reflexes?: III. Activity-dependent plasticity in vago-vagal reflexes controlling the stomach. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2023 Jul 26];284(2):G180.
59. Bravo JA, Forsythe P, Chew M V., Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* . 2011 Oct 20 [cited 2023 Jul 26];108(38):16050–5.
60. O'Brien SM, Scott L V., Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol*. 2004 Aug [cited 2023 Jul 26];19(6):397–403
61. Tillisch K. The effects of gut microbiota on CNS function in humans. *Gut Microbes* . 2014 May 5 [cited 2023 Jul 26];5(3):404.
62. Butler MI, Mörk S, Sandhu K V., Cryan JF, Dinan TG. The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients?: Le microbiote Intestinal et la Santé Mentale : que Devrions-Nous dire à nos Patients? *Can J Psychiatry* . 2019 Nov 1 [cited 2023 Jul 27];64(11):747.

63. Bangsgaard Bendtsen KM, Krych L, Sørensen DB, Pang W, Nielsen DS, Josefsen K, et al. Gut microbiota composition is correlated to grid floor induced stress and behavior in the BALB/c mouse. *PLoS One* . 2012 Oct 2 [cited 2023 Jul 26];7(10).
64. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience. *The Journal of Neuroscience* . 2014 Nov 11 [cited 2023 Jul 26];34(46):15490.
65. Aidy S El, Dinan TG, Cryan JF. Immune modulation of the brain-gut-microbe axis. *Front Microbiol* . 2014 [cited 2023 Jul 26];5(APR)
66. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog* . 2013 Nov [cited 2023 Jul 26];9(11)
67. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. Vol. 7, *Gut Microbes*. Taylor and Francis Inc.; 2016. p. 189–200.
68. Cook SI, Sellin JH. Review article: Short chain fatty acids in health and disease. Vol. 12, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 1998. p. 499–507.
69. Lomax AE, Pradhananga S, Sessenwein JL, Dervla O'malley X. MINI-REVIEW Neurogastroenterology and Motility Bacterial modulation of visceral sensation: mediators and mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317:363–72.
70. Soret R, Chevalier J, De Coppet P, Poupeau G, Derkinderen P, Segain JP, et al. Short-Chain Fatty Acids Regulate the Enteric Neurons and Control Gastrointestinal Motility in Rats. *Gastroenterology*. 2010;138(5).
71. Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr*. 2003 Jul 1 [cited 2023 Jul 26];133(7 Suppl).
72. Fischer A, Sananbenesi F, Mungenast A, Tsai LH. Targeting the correct HDAC(s) to treat cognitive disorders. *Trends Pharmacol Sci* . 2010 Dec [cited 2023 Jul 26];31(12):605–17.

73. Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2018 Jun 6 [cited 2023 Jul 27];19(6).
74. Butler MI, Mörk S, Sandhu K V., Cryan JF, Dinan TG. The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients?: Le microbiote Intestinal et la Santé Mentale : que Devrions-Nous dire à nos Patients? *Canadian Journal of Psychiatry*. 2019 Nov 1;64(11):747–60.
75. Vascellari S, Palmas V, Melis M, Pisanu S, Cusano R, Uva P, et al. Gut Microbiota and Metabolome Alterations Associated with Parkinson's Disease. *mSystems*. 2020 Oct 27;5(5).
76. Kuo PH, Chung YCE. Moody microbiome: Challenges and chances. *J Formos Med Assoc* . 2019 Mar 1 [cited 2023 Jul 27];118 Suppl 1:S42–54.
77. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* . 2004 Jul 1 [cited 2023 Jul 27];558(Pt 1):263–75.
78. Coello K, Hansen TH, Sørensen N, Munkholm K, Kessing LV, Pedersen O, et al. Gut microbiota composition in patients with newly diagnosed bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives. *Brain Behav Immun*. 2019 Jan 1;75:112–8.
79. Bostanciklioğlu M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Appl Microbiol* . 2019 Oct 1 [cited 2023 Jul 27];127(4):954–67.
80. Filpa V, Moro E, Protasoni M, Crema F, Frigo G, Giaroni C. Role of glutamatergic neurotransmission in the enteric nervous system and brain-gut axis in health and disease. *Neuropharmacology* . 2016 Dec 1 [cited 2023 Jul 27];111:14–33.
81. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* . 2012 Dec [cited 2023 Jul 27];46(6):261–74.
82. Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Adv Exp Med Biol* . 2014 [cited 2023 Jul 27];817:195.
83. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic

- system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* . 2013 Jun [cited 2023 Jul 27];18(6):666–73.
84. Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, Huang XX, Blennerhassett P, Jackson W, et al. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut* . 2006 Feb [cited 2023 Jul 27];55(2):182–90.
 85. Cuscó A, Catozzi C, Viñes J, Sanchez A, Francino O. Microbiota profiling with long amplicons using nanopore sequencing: Full-length 16s rRNA gene and whole rrn operon [version 1; referees: 2 approved, 3 approved with reservations]. *F1000Res*. 2018;7.
 86. Klindworth A, Pruesse E, Schweer T, Peplies J, Quast C, Horn M, et al. Evaluation of general 16S ribosomal RNA gene PCR primers for classical and next-generation sequencing-based diversity studies. *Nucleic Acids Res*. 2013 Jan;41(1).
 87. Hill-Yardin EL, Louise Wood J, Petrovski S, Wang wangqi Q, Zhanglin Lin genomicscn, Chen J, et al. Structural and Functional Characterization of the Gut Microbiota in Elderly Women With Migraine. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* | www.frontiersin.org [Internet]. 2020;1:470.
 88. Fan Y, Nudelman K, Luo G, Yu S, Copyright fneur, Liu J, et al. Alteration of gut microbiota in migraine patients with irritable bowel syndrome in a Chinese Han population.
 89. van Olst L, Roks SJM, Kamermans A, Verhaar BJH, van der Geest AM, Muller M, et al. Contribution of Gut Microbiota to Immunological Changes in Alzheimer's Disease. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
 90. Gerhardt S, Mohajeri MH. Changes of colonic bacterial composition in parkinson's disease and other neurodegenerative diseases. Vol. 10, *Nutrients*. MDPI AG; 2018.
 91. Chitralla KN, Guan H, Singh NP, Busbee B, Gandy A, Mehrpouya-Bahrami P, et al. CD44 deletion leading to attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis results from alterations in gut microbiome in mice. *Eur J Immunol*. 2017 Jul 1;47(7):1188–99.

92. Yao ZW, Yang X, Zhao BC, Deng F, Jiang YM, Pan WY, et al. Predictive and Preventive Potential of Preoperative Gut Microbiota in Chronic Postoperative Pain in Breast Cancer Survivors. *Anesth Analg*. 2022 Apr 1;134(4):699–709.
93. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. Vol. 12, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2014. p. 661–72.
94. Glover JS, Browning BD, Ticer TD, Engevik AC, Engevik MA. *Acinetobacter calcoaceticus* is Well Adapted to Withstand Intestinal Stressors and Modulate the Gut Epithelium. *Front Physiol*. 2022 May 24;13.
95. Clemente JC, Manasson J, Scher JU. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. Vol. 360, *BMJ (Online)*. BMJ Publishing Group; 2018.
96. Bai J, Shen N, Liu Y, Hodgson Woodruff N. Associations between the Gut Microbiome and Migraines in Children Aged 7-18 Years: An Analysis of the American Gut Project Cohort. *Pain Management Nursing* . 2023 [cited 2023 Oct 15];24:35–43.
97. He Q, Wang W, Xiong Y, Tao C, Ma L, Ma J, et al. A causal effects of gut microbiota in the development of migraine. *Journal of Headache and Pain*. 2023 Dec 1;24(1).
98. Georgescu D, Iurciuc MS, Ionita I, Dragan S, Muntean M, Ancusa OE, et al. Migraine without aura and subclinical atherosclerosis in young females: Is gut microbiota to blame? *Medicina (Lithuania)* . 2019 Dec 1 [cited 2023 Oct 15];55(12).
99. Culley DJ, Minerbi A, Shen S. This article is featured in. *This Month in Anesthesiology* . 2022;137:93–108.
100. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK, Iyengar S, Johnson K, et al. Review Articles CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* . 2019;
101. Cho KY. Gut microbiota and childhood obesity. [cited 2023 Oct 15]
102. Martelletti P, Stirparo G, Rinaldi C, Frati L, Giacobazzo M. Disruption of the Immunoepitidergic Network in Dietary Migraine.

103. Naghibi MM, Day R, Stone S, Harper A. Clinical Medicine Probiotics for the Prophylaxis of Migraine: A Systematic Review of Randomized Placebo Controlled Trials. 2019 [cited 2023 Oct 15]
104. Ghoreishy SM, Askari G, Mohammadi H, Campbell MS, Khorvash F, Arab A. Associations between potential inflammatory properties of the diet and frequency, duration, and severity of migraine headaches: a cross-sectional study. Sci Rep. 2022 Dec 1;12(1).
105. Merra G, Noce A, Marrone G, Cintoni M, Tarsitano MG, Capacci A, et al. Influence of mediterranean diet on human gut microbiota. Vol. 13, Nutrients. MDPI AG; 2021. p. 1–12.