



Migren Hastalarında Serum TSH ve Serbest T4 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Serum TSH and Free T4 Levels in Migraine Patients

ID Mustafa ALTAŞ¹, ID Hatice ÇALIŞKAN BURGUCU², ID Zeliha YARAR³

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Konya Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye

³Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Migren, tekrarlayan baş ağrısı atakları ile karakterize, dizabiliteye neden olan ve sık görülen nörovasküler enflamatuvar bir hastalıktır. Tiroid regülasyonunun migrendeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır ve veriler çelişkilidir. Bu çalışmanın amacı tiroid hormon düzeyleri ile migren tipleri ve baş ağrısı şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 150 migren hastası dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, migren alt tipleri, sıklığı ve şiddeti, serum tirotropin (TSH), serbest tiroksin düzeyleri kayıt edildi. Migrenin şiddetini değerlendirmek için Migren Dizabilite Değerlendirme Anketi (MIDAS) ve Görsel Analog Skala (VAS) kullanıldı. Verilerin analizi yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 40,40±10,84 yıl, kadın erkek oranı 5.1: 1 idi. Migren hastalarının tiroid hormon düzeyleri ile baş ağrısı özellikleri ile migren şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05). VAS ve MIDAS değerleri ile TSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,973).

Sonuç: Migren hastalığı ve tiroid hastalıkları toplumda yaygın görülen hastalıklardır. Migrenin özellikleri ve baş ağrısı şiddeti belirlenirken tiroid hastalıkları ve tiroid fonksiyon testleri birlikte değerlendirilmelidir. Verilerimiz, tiroid hormon düzeyleri ile migren alt tipleri ve şiddeti arasında bir ilişki olmadığını düşündürmektedir. Bu ilişkiyi doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Migren, serum TSH, serum serbest T4

ABSTRACT

Aim: Migraine is a common neurovascular inflammatory disease that causes disability and is characterized by recurrent headache attacks. The role of thyroid regulation in migraine is poorly understood, and data are conflicting. The aim of this study is to evaluate the association of thyroid hormone levels and migraine types and headache severity.

Materials and Methods: One hundred-fifty migraine patients enrolled in this retrospective study. Demographic and clinical characteristics of the patients, migraine subtypes, frequency and severity, serum thyrotropine (TSH), and free thyroxine levels were evaluated from records. The Migraine Disability Assessment Questionnaire (MIDAS) and Visual Analog Scale (VAS) were used to assess the severity of migraine. Data analysis was performed.

Results: The mean age was 40.40±10.84 years, and the female to male ratio was 5.1: 1. No significant relationship was found between thyroid hormone levels and headache characteristics of migraine patients and migraine severity (p>0.05). There was no significant relationship between VAS and MIDAS values and TSH levels (p=0.973).

Conclusion: Migraine and thyroid diseases are common diseases in the society. Thyroid diseases and thyroid function tests should be evaluated together when determining the characteristics of migraine and the headache severity. Our data suggest that there is no relationship between thyroid hormone levels and migraine subtypes and severity. Further studies are needed in order to confirm this association.

Keywords: Migraine, serum TSH, serum free T4

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mustafa ALTAŞ, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

E-posta: drmustafaaltas@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-3011-1062

Geliş tarihi/Received: 08.01.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 18.01.2023

GİRİŞ

Migren, tekrarlayan orta ve şiddetli baş ağrısı atakları ile karakterize kronik, yaygın nörovasküler enflamatuvar bir hastalıktır¹. Baş ağrısı migren hastalarında genel olarak 4 ila 72 saat süren tek taraflı, zonklayıcı, tekrarlar ve ağrıya sıklıkla fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusma eşlik eder². Migren ağrısı hastaların iş veya okul performansını etkilemesinin yanında yaşam kalitesinde, aile içi ve sosyal aktivitelerinde de azalmaya neden olduğu bilinmektedir. İnsanların normal aktivite ve yaşamlarını tamamen veya kısmen etkileyen bu durum Dünya Sağlık Örgütü tarafından dizabilite olarak değerlendirilmiştir. Migren hastalarında dizabiliteyi ölçmek amacıyla geliştirilen ve yaygın olarak kullanılmakta olan ölçeklerden biri olan Migren Dizabilite Değerlendirme Anketi'dir (MIDAS)^{3,4}. Migren dizabiliteye neden olabildiği gibi miyokard enfarktüsü, inme, subklinik vasküler beyin lezyonları, patent foramen ovale, hipertansiyon, epilepsi, astım ve psikiyatrik bozukluklar gibi çeşitli hastalıklarla önemli komorbiditeler göstermektedir^{5,6}. Son zamanlarda migren ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki gösterilmeye çalışılmıştır.

Subklinik hipotiroidizm (SKH), normal serbest triiyodotironin (sT3) ve serbest tiroksin (sT4) değerleri ile hafif derecede artan tirotropin (TSH) konsantrasyonları ile karakterize bir durumdur. Bazı çalışmalarda migrenin hem aşikar hem de SKH gelişiminde artan risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir^{7,8}. Fakat bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar halen belirsizdir. SKH'de klinik belirtiler çok az olmasına rağmen bazı hastalarda depresyon, anksiyete ve hafıza bozuklukları gibi nöropsikiyatrik nitelikte semptomlar gösterebilmektedir. Tiroid fonksiyonu ile ilgili hormonal seviyeleri TSH, T3 ve T4 kan konsantrasyonlarını ve migren patogenezi açısından açıklayan araştırmalar bulunmaktadır⁷. Daha önce yapılan bir metaanalizde de migrenli hastalarda serum TSH düzeyi migrenli olmayan kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur⁹. Fakat literatüre baktığımızda iş gün kaybı ve ağrı şiddetine göre serum TSH ve sT4 düzeyleri arasında fark olup olmadığını araştıran çalışma çok fazla görmemekteyiz. Çalışmamızdaki amaç migren tanısı almış, migren tipi belirlenmiş hastalarda tiroid fonksiyon testleri (TFT) arasında fark olup olmadığını, ayrıca iş günü kaybına ve ağrı şiddetine göre hastaların TFT arasında fark olup olmadığını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'ne Ocak 2021-Temmuz 2022 yılı arasında başvuran ve Dünya Sağlık Örgütü tanısına göre migren tanısı konulan 150 hasta alındı. Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 2022/3969, tarih: 16.09.2022). Tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hasta

dosyalarında özgeçmişinde tiroid hastalığı öyküsü olup tiroid hastalığı ile ilgili ilaç kullanan 16 hasta çıkarıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, biyokimyasal olarak serum TSH ve sT4 düzeyleri, migren tipi, aura olup olmadığı, atak sıklığı, atak süresi ve atak şiddeti kaydedildi. Serum TSH ve sT4 düzeyleri standart elektrokemilüminesans yöntemi ile çalışılmaktadır. Atak sıklığı son 3 ay içindeki migren ataklarının toplamı sayısını ifade etmekte olup atak süresinin belirlenmesi sırasında hastaların tedavi alıp almadığı göz önüne alınmadı. Baş ağrısı şiddeti VAS ile değerlendirildi. VAS'a göre 100 mL VAS çizgisinde ağrının şiddetini işaretlediği yere göre 0-4 mL: ağrı yok, 5-44 mL: hafif ağrı, 45-74 mL: orta ağrı, 75-100 mL: şiddetli ağrı olarak değerlendirildi¹⁰. Hastaların ağrı nedeniyle çalışmadığı günler ile hastaların performansının en az %50 düştüğü günler sorgulanarak MIDAS Türkçe versiyonu elde edildi¹¹. MIDAS'a göre; dizabilite çok az ya da hiç yok: 0-5 gün kayıp, hafif düzeyde dizabilite: 6-10 gün kayıp, orta düzeyde dizabilite: 11-20 gün kayıp ve ciddi düzeyde dizabilite: 21 gün ve üzeri olarak hesaplandı⁴. Hastalar migren tipine göre, auralı ve aurasız olmalarına göre serum TSH ve sT4 değerleri arasında fark olup olmadığı ve VAS ve MIDAS değerleri hesaplanan bu hastaların TFT ile ilişkisi olup olmadığı değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for Social Sciences for Windows 20.0 paket programında yapıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) olarak ifade edildi ve analizinde ki-kare testi (ve/veya Fisher testi) kullanıldı. Serum TSH düzeyleri ile migren özellikleri arasındaki ilişkileri belirlemek için Pearson korelasyon testi de uygulandı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi ve iki bağımsız grubun ortalamalarının karşılaştırmasını analiz etmek için Student's t-testi kullanıldı. Elde edilen tüm sonuçlarda istatistiksel anlamlılık için <0,05 eşik değeri kabul edildi.

BULGULAR

Yüz elli migren tanılı hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Öyküsünde tiroid hastalığı olup tiroid hastalığı ile ilgili ilaç kullanan 16 hasta çıkarıldı. Hastaların 112'si kadın (%83,6) 22'si erkek (%16,4) olup yaş aralığı 18-65 idi. Yaş ortalaması 40,40±10,84 idi. Migren tipi (kronik, epizodik), migrenin auralı veya aurasız oluşu, VAS'a göre baş ağrısı şiddeti, MIDAS'a göre dizabilite skoru ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Serum TSH düzeyi 4,2 mU/L üzerinde saptadığımız hastaların sT4 düzeyi tekrar değerlendirildi. TSH düzeyi 4,2 mU/L üzerinde olan ve sT4 düzeyi 0,93-1,7 ng/dL normal aralıklarda olan ve tiroid ilaç kullanımı olmayan 11 (%8,2) SKH hasta saptandı. On bir SKH tanısı alan hastanın 10'u kadın 1 tanesi erkek hastaydı.

Yüz otuz dört migren tanılı hastanın 36 tanesinde (%26,9) auralı, 98 tanesinde (%73,1) aurasız migren mevcuttu. Auralı migren tanılı hastaların TSH değeri $2,10 \pm 1,46$ mU/L, sT4 değeri $1,25 \pm 0,32$ ng/dL, aurasız migrenli hastaların TSH değeri $2,24 \pm 1,58$ mU/L, sT4 değeri $1,16 \pm 0,17$ nd/dL saptandı ve gruplar arasında TSH ve sT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,761$, $p=0,097$).

Migren hastalarının 87 tanesi (%64,9) epizodik, 47 tanesi (%35,1) kronik migrendi. Kronik migrenli hastaların TSH değeri $2,33 \pm 1,61$ mU/L, sT4 değeri $1,19 \pm 0,29$ ng/dL, epizodik migrenli hastaların TSH değeri $2,14 \pm 1,51$ mU/L, sT4 değeri $1,18 \pm 0,19$ nd/dL saptandı ve gruplar arasında TSH ve sT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,490$, $p=0,887$).

VAS'a göre; 2 hasta (%1,5) hafif, 27 hasta (%20,1) orta, 105 hasta (%78,4) şiddetli baş ağrısına sahipti. Ağrı şiddetine göre hastaların TSH ve sT4 düzeyleri; hafif ağrıda TSH değeri $1,10 \pm 0,14$ mU/L, sT4 değeri $1,21 \pm 0,16$ ng/dL, orta ağrıda TSH değeri $2,41 \pm 1,54$ mU/L, sT4 değeri $1,18 \pm 0,22$ ng/dL, şiddetli ağrıda TSH değeri $2,17 \pm 1,56$ mU/L, sT4 $1,18 \pm 0,23$ ng/dl olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,248$, $p=0,836$).

Hastaların iş gün kaybına baktığımızda; dizabilite çok az ya da hiç olmayan 21 hasta (%15,7), hafif düzeyde dizabilitesi olan 43 (%32,1), orta düzeyde dizabilitesi olan 42 (%31,3) ve ciddi düzeyde dizabilitesi olan 28 (%20,9) hasta vardı. Dizabilitesi çok az olan hastaların TSH değeri $1,98 \pm 1,08$ ve sT4 değeri $1,15 \pm 0,15$, hafif dizabilitesi olanların TSH değeri $2,28 \pm 1,81$ ve

sT4 değeri $1,16 \pm 0,19$, orta düzey dizabilitesi olan hastaların TSH düzeyi $2,06 \pm 1,27$ ve sT4 değeri $1,21 \pm 0,17$, ciddi dizabilitesi olan TSH değeri $2,48 \pm 1,79$, sT4 düzeyi $1,21 \pm 0,36$ olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,843$, $p=0,414$).

Hastaların TSH ve sT4 düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Migren hastalarında TFT değerlerini araştırdığımız çalışmamızda; 134 tane migren hastasında TSH düzeyi 4,2 mU/L üzerinde olup ve sT4 0,93-1,7 ng/dL arasında yani; normal aralıklarda olan tiroid ilaç kullanımı olmayan SKH tanısı alan 11 (%8,2) tane hasta saptandı. On bir SKH tanısı alan hastanın 10'u kadın 1 tanesi erkekti. Toplum temelli çalışmalarda SKH prevalansı %4-15 arasında değişmektedir ve tanı kadınlarda daha sık görülmektedir¹². Çalışmamızda kontrol grubumuz yoktu fakat SKH görülme prevalansı toplum kökenli çalışmalar ile benzerdi. SKH kadın hasta sayılarımız erkek hastalardan daha fazlaydı.

Tiroid bezinde sentezlenen hormonlar, normal gelişim ve büyüme için hayati öneme sahiptir ve merkezi sinir sisteminin gelişimi için gereklidir. Tiroid hormonlarının ciddi eksikliği, fetal ve neonatal dönemlerde zeka geriliği ve ataksi ile sonuçlanmaktadır¹³. Deneyisel olarak hipotiroidizm geliştirilmiş farelerde tiroid hormonların, anterior singulat korteks yoluyla ağrı işlemeye dahil olduğuna dair temel kanıtlar sağlanmıştır. Tiroid hormonların ağrı/migren gelişimini etkilediğine dair göstergeler sunulmuştur. Hipotiroidizm, farelerde zararlı termal, ancak mekanik olmayan uyarana karşı aşırı duyarlılığa neden olduğu saptanırken, ilginç bir şekilde, ağrı şiddetinin T3 veya T4 replasmanı ile hafiflediği gösterilmiştir. Hormon tedavisinin etkisinin altında yatan mekanizmanın, hipotiroidik farelerin anterior singulat korteksindeki glutamaterjik ve gama

Tablo 1. Migren gruplarına göre hastaların özellikleri

Hastalar	
Cinsiyet (n, %)	
Kadın	112 (83,6)
Erkek	22 (16,4)
Aura (n, %)	
Auralı	36 (26,9)
Aurasız	98 (73,1)
Tip (n, %)	
Epizodik	87 (64,9)
Kronik	47 (35,1)
VAS (n, %)	
Hafif	2 (1,5)
Orta	27 (20,1)
Şiddetli	105 (78,4)
MIDAS (n, %)	
0-5 gün	21 (15,7)
6-10 gün	43 (32,1)
11-20 gün	42 (31,3)
>21 gün	28 (20,9)
VAS: Görsel Analog Skala, MIDAS: Migren Dizabilite Değerlendirme Anketi	

Tablo 2. Hastaların TSH ve sT4 seviyeleri

	TSH	p	sT4	p
Auralı	2,10±1,46	0,761	1,25±0,32	0,097
Auasız	2,24±1,58		1,16±0,17	
Kronik	2,33±1,61	0,490	1,19±0,29	0,887
Epizodik	2,14±1,51		1,18±0,19	
VAS				
Hafif	1,10±0,14	0,248	1,21±0,16	0,836
Orta	2,41±1,54		1,18±0,22	
Şiddetli	2,17±1,56		1,18±0,23	
MIDAS				
0-5 gün	1,98±1,08	0,843	1,15±0,15	0,414
6-10 gün	2,28±1,81		1,16±0,19	
11-20 gün	2,06±1,27		1,21±0,17	
>21 gün	2,48±1,79		1,21±0,36	
VAS: Görsel Analog Skala, MIDAS: Migren Dizabilite Değerlendirme Anketi				

aminobütirik asiterjik aktarım dengesinde bir iyileşmeden kaynaklandığı düşünülmüştür¹⁴.

Migreni olan hastalarda SKH oranını araştıran Bhattacharjee ve ark.'nın¹⁵ yaptıkları çalışmada migrenli hastalarda SKH oranını migrenli olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır. Başka bir çalışmaya tersten baktığımızda Rubino ve ark.'nın¹⁶ çalışmasında, kontrollere kıyasla SKH olan hastalarda migren prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (sırasıyla %46'ya karşı %13). Bu çalışmada ayrıca migreni olan ve migreni olmayan SKH hastaları arasında serum TSH düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamadıklarını bildirmişlerdir. SKH ve migren arasındaki ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizmalar bilinmemektedir. Otoimmün hipotiroidizm; çevresel faktörlere maruz kaldıktan sonra tiroid otoantijenlerinin belirli bir genetik arka plan üzerinde geliştiği karmaşık bir hastalıktır. Tiroid otoimmünitesi, insan lökosit antijeni (HLA) genleri, sitokin genleri, tiroide özgü genler gibi bağışıklık sistemini düzenleyen genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri ile kolaylaştırılmaktadır. Migren patogenezinde ise tümör nekrozis faktör-alfa ve farklı HLA genleri gibi bu genlerin bazılarında polimorfizmler rol oynamaktadır¹⁷⁻¹⁹.

Literatüre baktığımız başka bir çalışmada Seidkhani-Nahal ve ark.'nın²⁰ meta-analiz sonuçlarında ise; migrenliler ve migreni olmayan kontroller arasında migrenli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek TSH konsantrasyonları kaydedildiğini bildirmişlerdir. Bu meta-analizden yola çıkarak migrenli hastalarında serum TSH düzeyleri ve sT4 düzeyleri arasında migrenin auralı, aurasız oluşuna göre, baş ağrısının şiddetine göre, migrenin tipine göre fark olup olmadığını araştırmayı planladık. Çalışmamızda 134 migrenli hastaların sonuçlarında TSH ve sT4 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamadık. Literatüre baktığımızda çalışmamıza benzer çok fazla çalışma saptamadık. Bir randomize olgu kontrol çalışmasında, Bigal ve ark.²¹ epizodik migrenden kronik migrene geçişle ilgili faktörleri değerlendirmişler. Bunlar arasında hipotiroidizmin migrenin kronikleşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada migrenli hastalarda hipotiroidizm oranının toplum kökenli çalışmalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁷. Ayrıca Rubino ve ark.'nın¹⁶ yaptığı çalışmada migrenin klinik alt tipleri için, SKH'li hastalarda kontrollere göre hem aurasız hem de auralı migren prevalansının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Tietjen ve ark.²² migren komorbiditelerinin varlığını araştıran, ardışık migren hastalarından oluşan retrospektif bir kohortta, metabolik komorbiditeler (hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus gibi) ve hipotiroidizm insidansının yüksek olduğu bir alt grup tanımlamışlardır. Spanou ve ark.'nın²³ baş ağrısı tipleri ve tiroid hormon bozuklukları ile ilgili yaptıkları çalışmada baş ağrısı alt tipleri ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir. Bununla birlikte bu çalışmada birincil baş

ağrısı olan hastalarda genel olarak tiroid disfonksiyonu (%20,7) ve spesifik olarak hipotiroidizm (%6,3) prevalansını daha yüksek bulmuşlardır. Rusya'da yapılan bir araştırmada ise, incelenen migren hastalarının yalnızca %5'inde anormal TSH düzeyleri (normalden düşük veya yüksek) bulunduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, daha düşük TSH değerlerinin daha uzun süreli migren atakları ile ilişkili olduğunu ve yaşam kalitesi üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olduğunu saptamışlardır bundan yola çıkarak şiddetli migreni olan hastalarda TSH düzeylerinin doğrulanması gerektiğini önermişlerdir²⁴.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kontrol grubunun olmaması ve hasta sayımızın kısıtlı olması eksik yönümüzdür.

SONUÇ

Bizim yaptığımız çalışmada ise baş ağrısının şiddeti, iş gün kaybı, kronik ve epizodik migren arasında TSH ve sT4 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Kronik migreni olan grupta epizodik migreni olan gruba göre daha yüksek TSH değerine sahipti. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik değildi. Bu birlikteliğin patogenezi daha fazla araştırma ve daha fazla hasta sayılı araştırmalara gerek duymaktadır. Çalışmamızda %8,2 SKH olgusu saptadık. Kontrol grubumuz olmadığı için toplum kökenli çalışmalar ile kıyaslayabildik.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 2022/3969, tarih: 16.09.2022)

Hasta Onamı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.A., Dizayn: M.A., Veri Toplama veya İşleme: M.A., H.Ç.B., Z.Y., Analiz veya Yorumlama: M.A., H.Ç.B., Z.Y., Literatür Arama: H.Ç.B., Z.Y., Yazan: H.Ç.B., Z.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH, Katsarava Z, Stovner LJ, Martelletti P. Headache disorders are third cause of disability worldwide. J Headache Pain. 2015;16:58.
- Rainoro I, Roveta F, Vacca A, Noviello C, Rubino E. Migraine pathways and the identification of novel therapeutic targets. Expert Opin Ther Targets. 2020;24:245-53.

3. D'Amico D, Mosconi P, Genco S, Usai S, Prudenzeno AM, Grazi L, et al. The migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: translation and reliability of the Italian version. *Cephalalgia*. 2001;21:947-52.
4. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, Sawyer J, Lee C, Liberman JN. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain*. 2000;88:41-52.
5. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:741-9.
6. Malik R, Winsvold B, Auffenberg E, Dichgans M, Freilinger T. The migraine-stroke connection: A genetic perspective. *Cephalalgia*. 2016;36:658-68.
7. Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F, Zanchin G. The comorbidity between migraine and hypothyroidism. *J Headache Pain*. 2013;14(Suppl 1):138.
8. Martin AT, Pinney SM, Xie C, Herrick RL, Bai Y, Buckholz J, et al. Headache disorders may be a risk factor for the development of new onset hypothyroidism. *Headache*. 2017;57:21-30.
9. Rainero I, Govone F, Gai A, Vacca A, Rubino E. Is migraine primarily a metaboloendocrine disorder? *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22:36.
10. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain*. 1976;2:175-84.
11. Ertaş M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, Inan L, et al. Validity and reliability of the Turkish migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache*. 2004;44:786-93.
12. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379:1142-54.
13. Schroeder AC, Privalsky ML. Thyroid hormones, t3 and t4, in the brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:40.
14. Yi J, Zheng JY, Zhang W, Wang S, Yang ZF, Dou KF. Decreased pain threshold and enhanced synaptic transmission in the anterior cingulate cortex of experimental hypothyroidism mice. *Mol Pain*. 2014;10:38.
15. Bhattacharjee M, Karim MR, Rahman MA, Mondol G, Khan MK, Biswas R, et al. Association of Low Thyroid Hormone with Migraine Headache. *Mymensingh Med J*. 2021;30:43-7.
16. Rubino E, Rainero I, Garino F, Vicentini C, Govone F, Vacca A, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with migraine: A case-control study. *Cephalalgia*. 2019;39:15-20.
17. Rainero I, Fasano E, Rubino E, Rivoiro C, Valfrè W, Gallone S, et al. Association between migraine and HLA-DRB1 gene polymorphisms. *J Headache Pain*. 2005;6:185-7.
18. Yilmaz IA, Ozge A, Erdal ME, Edgünlü TG, Cakmak SE, Yalin OO. Cytokine polymorphism in patients with migraine: Some suggestive clues of migraine and inflammation. *Pain Med*. 2010;11:492-7.
19. Rainero I, Grimaldi LM, Salani G, Valfrè W, Rivoiro C, Savi L. Association between the tumor necrosis factor- α -308 G/A gene polymorphism and migraine. *Neurology*. 2004;62:141-3.
20. Seidkhani-Nahal A, Mirzaei A, Basati G, Parvizi-Faraz D, Noori-Zadeh A. A systematic review and meta-analysis of recent studies reporting hormone levels related to thyroid gland function in migraineurs, until April 2020. *Hormones (Athens)*. 2021;20:167-75.
21. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, Tepper SJ, Lipton RB. Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. *Headache*. 2002;42:575-81.
22. Tietjen GE, Herial NA, Hardgrove J, Utley C, White L. Migraine comorbidity constellations. *Headache*. 2007;47:857-65.
23. Spanou I, Christidi F, Liakakis G, Rizonaki K, Bougea A, Anagnostou E, et al. Primary headache subtypes and thyroid dysfunction: Is there any association? *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78:695-9.
24. Starikova NL, Baidina TV, Kalashnikova TP. Thyrotropin levels and severity of symptoms in migraine patients of tertiary headache center. *Cephalalgia*. 2019;39:148-52.