

# Kötü Uyku Kalitesi Olan Kronik Migren Hastalarında Hipokretin Reseptör 1 rs2271933 Polimorfizminin Uyku Bileşenleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi: Bir Alt Grup Analizi

## Evaluation of The Impact of Hypocretin Receptor 1 rs2271933 Polymorphism on Sleep Components in Chronic Migraine Patients with Poor Sleep Quality: A Subgroup Analysis

Hamit GENÇ<sup>1</sup>, Emel UR ÖZÇELİK<sup>2</sup>, İbrahim Ömer BARLAS<sup>3</sup>, Nevra ÖKSÜZ<sup>4</sup>, Aynur ÖZGE<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Gaziantep Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nöroloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>4</sup>Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Migren ve uyku bozuklukları arasında uzun süredir bildirilen ikili komorbidite, bazı gen varyasyonlarının bu ilişkide rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Önceki çalışmamız, kronik migrenli (KM) hastalarda kötü uyku kalitesi ile hipokretin reseptörü 1 (HCRTR1) rs2271933 geninin G aleli arasında bir ilişki bulmuştur. Bu çalışma, bu genin bazı uyku parametreleri ile ilişkisini incelemeyi amaçlamıştır.

**Yöntem:** Bu çalışma Ocak 2000 – Şubat 2018 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Nöroloji Kliniği'nde kesitsel olarak tasarlandı. Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması-3 (ICHD-3) kriterlerine göre 18–75 yaş arası KM'li hastalar dâhil edildi. Hastaların uyku kalitesini değerlendirmek için Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI) kullanıldı. Hastalar PUKI <6 ve ≥6 puanlarına göre iki gruba ayrıldı. HCRTR1 rs2271933 geni için genotiplendirme yapıldı.

**Bulgular:** Bu çalışmaya KM'li 100 hasta arasından sadece uyku kalitesi kötü olanların (n=67) verileri dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması %40,9±11,8, kadın oranı %89,6 idi. HCRTR1 rs2271933 geninin G aleli taşıyıcısının artması ile uykuya dalma süresinin (p=0,369) ve kötü uyku kalitesinin (p=0,461) oranının arttığını (p=0,461); uyku süresinin ise kıaldığını (p=0,016) saptadık.

**Sonuç:** HCRTR1 rs2271933 geninin G aleli taşıyıcısı arttıkça daha kısa uyku süresi gözlemlendi. Bu bulgu, oreksinlerin fizyolojik rolleri ile ilgili çalışmalara katkıda bulunabilir.

**Anahtar Sözcükler:** HCRTR1 rs2271933, kötü uyku kalitesi, kronik migren, uyku latansı, uyku süresi

### ABSTRACT

**Introduction:** Long-reported dual comorbidity between migraine and sleep disorders suggests that some gene variations may play a role in this relationship. Our previous study found an association between poor sleep quality and the G allele of the hypocretin receptor 1 (HCRTR1) rs2271933 gene in patients with chronic migraine (CM). This study aimed to examine the relationship of this gene with some sleep parameters.

**Methods:** The present study was designed cross-sectional in the Mersin University Neurology Clinic between January 2000 and February 2018. Patients aged 18–75 years with CM according to the International Classification of Headache Disorders-3 (ICHD-3) criteria were included. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to evaluate the sleep quality of the patients. Patients were divided into two groups according to PSQI scores <6 or ≥6. Genotyping was performed for the HCRTR1 rs2271933 gene.

**Results:** Among the 100 patients with CM, only the data of those (n=67) with poor sleep quality were included in this study. The mean age of patients was 40.9±11.8%, and the female rate was 89.6%. We detected that increasing the time to fall asleep (p=0.369) and the rate of poor sleep quality (p=0.461) and also shortening sleep duration (p=0.016) with the increase of G allele carrier of HCRTR1 rs2271933 gene.

**Conclusion:** As the G allele carrier of the HCRTR1 rs2271933 gene increased, a shorter sleep duration was observed. This finding may contribute to studies on the physiological roles of orexins.

**Keywords:** Chronic migraine, HCRTR1 rs2271933, poor sleep quality, sleep duration, sleep latency

**Cite this article as:** Genç H, Ur Özçelik E, Barlas İÖ, Öksüz N, Özge A. Kötü Uyku Kalitesi Olan Kronik Migren Hastalarında Hipokretin Reseptör 1 rs2271933 Polimorfizminin Uyku Bileşenleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi: Bir Alt Grup Analizi. Arch Neuropsychiatry 2025;62:27–33.

### GİRİŞ

Birçok epidemiyolojik çalışma, migren ile uyku bozuklukları arasında pozitif bir ilişki ve kısır bir döngü olduğunu ortaya koymuştur (1,2). Kalitesiz veya yetersiz uyku migren ataklarını tetikleyebilirken (3), migren

atakları ise uyku kalitesini etkileyerek uyku bozukluklarının artmasına ve devam etmesine neden olabilir (4). Migren ve uyku bozuklukları arasındaki bu ilişki, paylaşılan ortak patofizyolojik mekanizmaları akla

## Öne Çıkan Noktalar

- Kronik migren hastalarının çoğu, kötü uyku kalitesinden muzdariptir.
- HCRT1 rs2271933 geninin G aleli taşıyıcılarında uyku latansı uzamıştır.
- HCRT1 rs2271933 geninin G aleli taşıyıcılarında, uyku süresi daha kısadır.

getirmektedir (5,6). Bazı araştırmalara göre çevresel ve genetik faktörler hem migren hem de uyku bozukluklarının gelişiminde hemen hemen eşit etkiye sahiptir (7-9).

Hipokretin (HCRT) (veya oreksin), hem uyku-uyanıklık döngüsünde hem de ağrı modülasyonunda önemli bir rol oynadığı için genetik temel araştırmaları için çok önemli bir moleküldür (10-12). HCRT'ler ve reseptörleri, hipotalamik nöronlarda sentezlenen nöropeptitlerdir (13). Hipokretin sistemi, nöropeptit donörleri HCRT-1 ve HCRT-2'yi (sırasıyla orexin-A ve -B) ve bunların G-proteinine bağlı reseptörlerini [sırasıyla HCRT1 (OX1R) ve HCRT2 (OX2R)] içerir (14). HCRT'nin beyin noradrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik, kolinerjik ve gama-aminobütirik asit (GABA) erjik/glutamaterjik bölgelerine yoğun projeksiyonları, nöropsikiyatrik bozukluklarda da rol oynayabileceğini düşündürmektedir (15). Krystal ve ark. uykusuzluk çeken hastalarda geceleri GABA salgılanmasının azalabileceğini, aksine oreksin aktivasyonunun artabileceğini bildirmiştir. Çalışmaları, köpeklerin beyin omurilik sıvısındaki (BOS) oreksinerjik peptit düzeylerinin, 24 saatlik uyku yoksunluğundan sonra %70'e kadar arttığını göstermiştir (16). Bu bulgu, uyku yoksunluğunun oreksinerjik sistemi etkileyebileceğini ve artan oreksin aktivitesinin uyanıklığı bozabileceğini düşündürmektedir. Nitekim başka bir çalışmada oreksin antagonistinin hem objektif hem de sübjektif ölçüm yöntemleri ile insanlarda uyku semptomlarına neden olduğu bildirilmiştir (17).

HCRT1 geninde birçok genetik polimorfizm tanımlanmıştır. Ekzon 7'deki HCRT1 gen varyantı (rs2271933, G1222A), amino asit ikamesine (Ile408Val) yol açar (18) ve A alel taşıyıcısı, 1,4 kat migren riski ile ilişkilendirilmiştir (19). Oliveira ve ark. HCRT1 geninin G1222A polimorfizmi açısından uykusuzluk şikâyeti olan hastalar ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu arasında fark bulamamışlardır (20). Benzer şekilde, Tang ve ark. uykusuzluk hastalarında artan plazma oreksin-A düzeylerinin uykusuzluğun seyri ve şiddeti ile ilişkili olduğunu, ancak pre-oreksin ve oreksin reseptör gen polimorfizmleri [OX1R genindeki bir varyasyon (rs2271933) ve OX2R genindeki bir varyasyon (rs2653349)] ile ilişkili olmadığını ileri sürdü (21). Aksine, daha önceki çalışmamıza göre, HCRT1 rs2271933 geninin G aleli taşıyıcısı, kronik migren (KM) hastalarında kötü uyku kalitesi ile ilişkilendirilmiştir (22). Majör depresif bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise HCRT1 rs2271933 geni ile Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) skorları arasında korelasyon saptanmıştır (23).

Bütün bunlar göz önüne alındığında, bu yaygın HCRT1 rs2271933 gen varyantının fonksiyonel önemi hâlâ belirsizliğini korumaktadır. HCRT1'in genetik polimorfizminin migren hastalarında uyku üzerine etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada, uyku kalitesi kötü olan KM'li hastalarda, HCRT1 geninin genetik varyansının uyku parametreleri üzerindeki potansiyel etkilerinin belirlenmesi amaçlandı.

## YÖNTEMLER

### Çalışma dizaynı ve örneklem

Bu çalışma, kesitsel tipte gerçekleştirilen bir araştırmanın alt grup analizidir. Çalışmaya Ocak 2000-Şubat 2018 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Nöroloji Kliniğine başvuran ve International Classification of Headache Disorders-3 (ICHD-3) (24) kriterlerine göre kesin KM tanısı konulan 18-75 yaş arasındaki gönüllü hastalar dâhil edildi.

Kronik migrenli hastalar uyku bozuklukları açısından PUKİ ölçeği ile sorgulandı ve PUKİ skorlarının <6 (iyi uyku kalitesi olan KM) ve ≥6 (kötü uyku kalitesi olan KM) olmasına göre iki gruba ayrıldı. Ayrıca yatma (20:00-21:00 / 21:00-22:15 / 22:15-00:30 / 00:30-01:45 / 3:00) ve kalkma saatleri (5:00-6:30 / 6:30-7:45 / 7:45-9:45 / 9:45-11:00 / 11:00-12:00) Sabahçıl-Akşamcıl Anketi Öz-Değerlendirme Versiyonu'na (SAA-ÖD) göre kategorize edildi. İlave olarak; vardiyalı çalışma, sigara, alkol tüketimi, uyku ve uyanma saatleri gibi katılımcılarda uyku özelliklerini etkileyebilecek bazı faktörler sorgulandı.

HCRT1 rs2271933 genotiplenmesi için hastaların kan örnekleri alındı (ayrıntılar aşağıda verilmiştir).

Bir önceki çalışmada uyku kalitesi kötü ve iyi olan hastaların demografik verilerini karşılaştırmıştık (22). Bu çalışma, uyku kalitesi kötü olan KM hastalarında HCRT1 rs2271933 genotipleri ile uyku parametreleri arasındaki ilişkiye odaklandı. Ayrıca bu ilişki, HCRT1 rs2271933 geninin G alelini taşıyan veya taşımayan hastalarda incelendi.

Çalışma, Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay aldı. Tüm katılımcılar çalışmaya katılmak için bilgilendirilmiş onam verdi. Bilgilendirilmiş onam süreci, insan denekleri içeren tıbbi araştırmalar için bir dizi etik yönerge olan Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen ilkeleri takip etti. Ayrıca çalışma, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Bireysel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: 2018-2-AP4-2932) tarafından desteklendi.

### Anketler

#### Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

PUKİ, bir aylık bir süre boyunca uyku kalitesini değerlendiren, yaygın olarak kullanılan bir kişisel bildirim anketidir. Birincil amacı, bireylerin sübjektif uyku alışkanlıkları hakkında tutarlı bilgi toplamak için standartlaştırılmış bir ölçüm oluşturmaktır (25-28). Anket, ayrıca yedi bileşen halinde gruplandırılmış 19 maddeden oluşmaktadır. Anketi doldurmak ise genellikle yaklaşık 5 ila 10 dakika sürmektedir. PUKİ'nin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik kontrolleri Ağargün ve ark. (1996) tarafından yapılmıştır (29).

PUKİ'nin yedi bileşeni aşağıdaki gibidir:

i) *Öznel uyku kalitesi*: Bu bileşen, çok iyi ile çok kötü arasında değişen, kişinin uyku kalitesi hakkındaki genel algısını değerlendirir; ii) *Uyku latansı (gecikmesi)*: Kişinin yattıktan sonra uykuya dalması için geçen süreyi ölçer. Bu bileşen, bireylerin uyanıklıktan uykuya ne kadar hızlı geçebileceğine dair içgörüler sağlar; iii) *Uyku süresi*: Bu bileşen, hem gece uykusu hem de gündüz uykusu dâhil olmak üzere toplam uyku süresinin kaydedilmesini içerir; iv) *Alışılmış uyku etkinliği*: Bireyin yatakta uykuda geçirdiği sürenin yüzdesini hesaplar. Bu bileşen, kişinin uyku için yatakta geçirdiği zamanı ne kadar verimli kullandığını belirler; v) *Uyku bozuklukları*: Gece uyanma, nefes almada güçlük veya horlama, kötü rüyalar görme, tuvalete gitme gibi çeşitli uyku bozukluklarının sıklığını inceler; vi) *Uyku ilacı kullanımı*: Bu bileşen, uykuyu başlatmak veya sürdürmek için uyku yardımcıları veya ilaç kullanma sıklığını değerlendirir; vii) *Gündüz işlev bozukluğu*: Enerji seviyeleri, gündüz uyku hali, konsantrasyon güçlükleri ve genel gündüz disfonksiyonu dâhil olmak üzere uyku ile ilgili sorunların neden olduğu gündüz bozulma düzeyini değerlendirir.

Anketteki her madde, 0 ile 3 arasında değişen bir ölçekte puanlanır ve 3, en olumsuz yanıtı temsil eder. Daha sonra bileşen puanları, 0 ile 21 arasında değişen genel bir PUKİ puanı verecek şekilde toplanır. Altından düşük (<6) PUKİ toplam skoru daha sağlıklı uyku kalitesini gösterirken, 6'dan yüksek bir skor (≥6) genellikle kötü uyku kalitesine işaret eder.

### Sabahçıl-Akşamcıl Anketi Öz-Değerlendirme Versiyonu

Sabahçıl-Akşamcıl Anketi Öz-Değerlendirme (SAA-ÖD), bireyin sirkadiyen ritmine göre sabah veya akşam aktivitelerini tercih etmesini ifade eden bireylerin kronotipini belirlemek için kullanılan bir öz değerlendirme anketidir (30). SAA-ÖD, bir kişinin biyolojik saatinin sabah, akşam veya ikisinin arasında en yüksek uyanıklığı üretip üretmediğini değerlendirmeye yardımcı olur. Standart SAA-ÖD, dört veya beş yanıt seçeneği olan 19 çoktan seçmeli sorudan oluşur. Sorular, uyku alışkanlıklarının çeşitli yönlerini, uyanıklığı ve günün farklı zamanlarını tercih etmeyi kapsar. Tüm sorular cevaplandıktan sonra, cevaplar puanlanır ve bileşik bir puan hesaplanır. Bu bileşik puan, bireyin sabahçılığı veya akşamcılığı tercih etme derecesini yansıtır. SAA-ÖD'nin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik kontrolleri Ağargün ve ark. (2007) tarafından yapılmıştır (31).

### Genotipleme

Genomik DNA, The PureLink™ Genomic DNA Mini Kit (Thermo Cat No: K182002, ABD) kullanılarak, EDTA ile antikoagüle edilmiş 10 ml tam kandan ekstrakte edildi. HCRTR1 geninin polimorfizmi, TaqMan SNP Genotyping assays (Applied Biosystems, Thermo cat No: 4351379) ve TaqMan Genotyping Master Mix II (Thermo cat No: 4440038) kullanılarak genotiplendi. Genotipleme, LightCycler 480 II Real-Time PCR (Roche) kullanılarak yapıldı. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), 20 µl'lik bir reaksiyon karışımında ve 96 oyuklu bir Real-Time PCR sisteminde (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, ABD) gerçekleştirildi. Reaksiyon karışımı 5 µl genomik DNA, 1 ml primer-prob testi (HCRTR1 için [rs2271933; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2271933] (32), TaqMan SNP Genotyping Assay, C\_15961465\_10, Thermo, ABD) içermiştir. Amplifikasyon protokolü şu şekildeydi: 10 dakika boyunca 95°C'de ilk denatürasyon, ardından 15 saniye boyunca 95°C'de 40 devir (denatürasyon), 60 saniye 60°C (tavlama) ve 30 saniye 40°C (soğutma).

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 22.0 premium yazılımı kullanılarak yapıldı. Çalışma popülasyonunun özelliklerini tanımlamak için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Nicel değişkenler ortalama ± standart sapma (SD) olarak, nitel değişkenler ise frekans ve yüzde değerleri olarak ifade edildi. Nicel verilerin dağılımının normalliğini test etmek için Shapiro-Wilk normallik testi kullanıldı. Normal dağılan sürekli değişkenleri karşılaştırmak için bağımsız örneklem t-testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis H-testleri kullanıldı. Kategorik değişkenleri ve oluşum sıklıklarını karşılaştırmak için Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin testleri kullanıldı. Bonferroni ile düzeltilmiş p değeri (0,05/3; p <0,016), Pearson ki-karesinde migren genotip alt grup karşılaştırmaları

için anlamlı kabul edildi. Karşılaştırmalar arasındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olduğunda, ki-kare kutularındaki anlamlılığı oluşturan parametre ayarlanan değerlere göre belirlendi ve ≥2 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Bu alt grup analiz çalışmasına KM'li 100 hasta arasından sadece uyku kalitesi kötü (PUKİ skoru ≥6) olanların (n=67) verileri dâhil edildi. Daha önceki çalışmamızda uyku kalitesi kötü ve iyi olan KM'li hastaların sosyodemografik ve genotip özelliklerini zaten karşılaştırdığımız için, tüm veri karşılaştırması burada tekrar verilmemiştir (22).

Uyku kalitesi kötü olan kronik migren hastalarının yaş ortalaması 40,9±11,8 olup, %89,6'sı kadındı. Migrenin başlama yaşı 27,2±10,4'tü. Hastalarda aura ve otonomik bulgular sırasıyla %34,3 ve %70,1 olarak bildirildi. Hastaların %43,3'ü sigara içmeye devam ederken, %3,3'ü bırakmıştı. Ayrıca %25'i alkol kullanıyordu. Hastaların %12,3'ü vardiyalı çalışıyordu. HCRTR1 rs2271933 geninin KM'li hastalarda genotip dağılımı şu şekildeydi; hastaların %25'i AA, %30'u AG ve %45'i GG genotipine sahipti. Uyku kalitesi kötü olan KM hastalarında HCRTR1 rs2271933 geninin genotip ve alel dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Ayrıca uyku kalitesi kötü olan KM hastalarında HCRTR1 rs2271933 geninin yaş ve cinsiyete göre genotip dağılımı da Tablo 1'de gösterildi.

HCRTR1 rs2271933 gene sahip KM'li hastalarımızın %75'inde uyku latansı 30 dakikadan uzundu. Uykuya dalma süresi AA genotipli hastalarda 32,9±20,50 dk, AG genotipli hastalarda 33,2±35,19 dk ve GG genotipli hastalarda 48,9±48,48 dk olup; uyku latansı, G aleli taşıyıcıları arttıkça artmaktaydı. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,369).

Yatakta kalma süresi AA genotipinde 7,6±1,69 saat, AG genotipinde 7,2±1,27 saat, GG genotipinde 7,4±1,55 saattir. Bu üç genotip arasında yatakta geçirilen süre açısından anlamlı bir fark yoktu (p=0,803). Ayrıca HCRTR1 rs2271933 geninin genotipleri arasında yatma (p=0,378) ve kalkma (p=0,638) saatleri açısından fark saptanmadı.

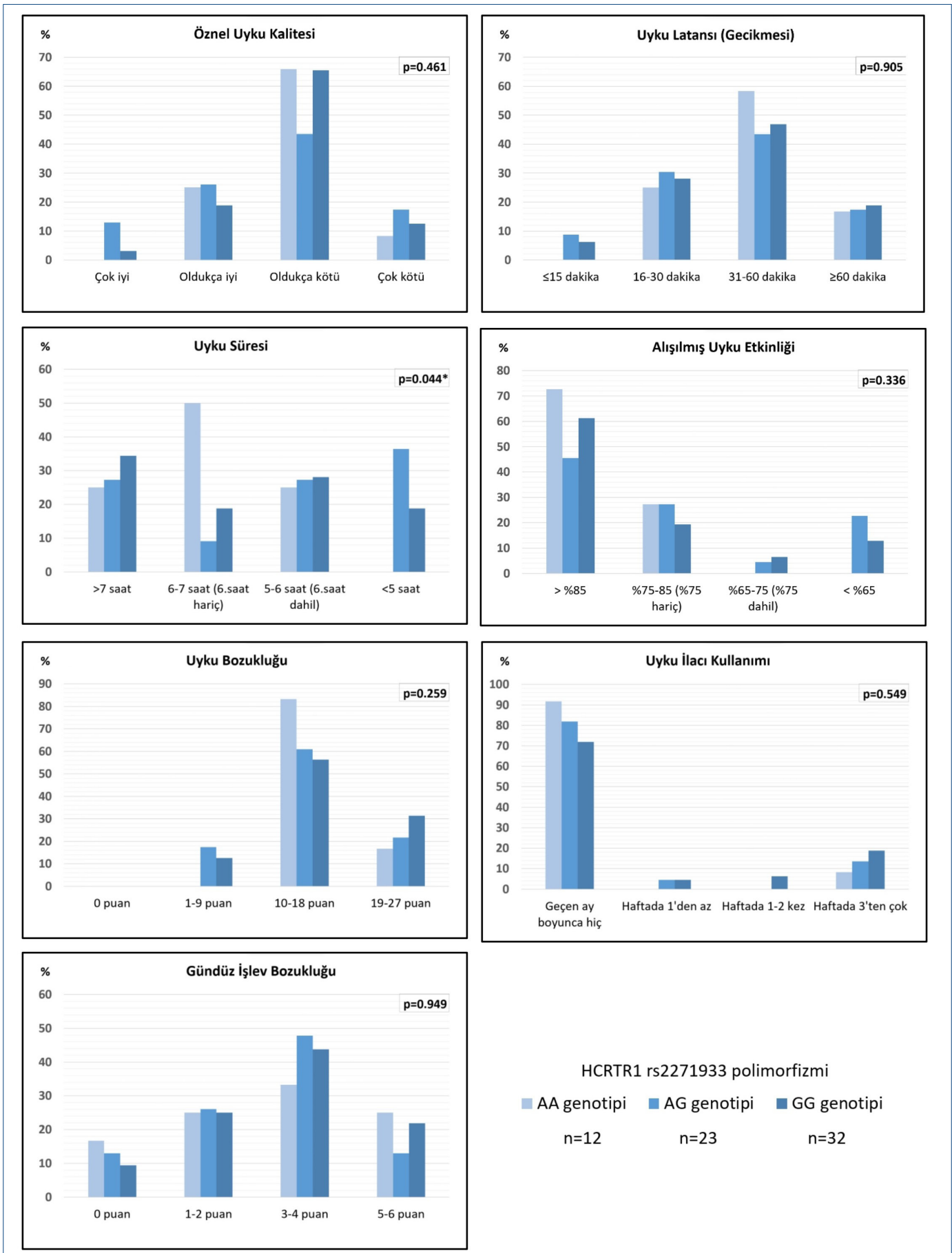
Toplam uyku süresi, HCRTR1 rs2271933 genotiplerinin varyantlarına sahip hastalar arasında bazı önemsiz farklılıklar gösterdi; AA genotipli hastalarda 6,8±1,27 saat, AG genotipli hastalarda 5,9±1,99 saat ve GG genotipli hastalarda 6,5±1,78 saat idi (p=0,285). HCRTR1 rs2271933 geninin AA, AG ve GG genotiplerinde subjektif uyku kalitesi kötü (hem oldukça, hem de çok kötü) olan hastaların oranı sırasıyla %13,4, %20,9 ve %37,3 idi. Subjektif kötü uyku kalitesi olan hastaların oranı G aleli taşıyıcısı ile artıyor gibi görünse de, bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,461).

Uyku kalitesi kötü olan KM'li hastalarda HCRTR1 rs2271933 gen polimorfizmlerinin PUKİ skorunun hesaplanmasında kullanılan yedi alt bileşene göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmektedir. Bunlardan sadece G aleli olan hastalarda uyku süresi anlamlı olarak daha kısa görünüyordu

**Tablo 1.** Uyku kalitesi kötü KM hastalarında HCRTR1 rs2271933 polimorfizminin genotiplerinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı ve HCRTR1 rs2271933 polimorfizminin genotip ve alel frekanslarının dağılımı

	HCRTR1 rs2271933					p değeri*
	Genotipler			Aleller		
	AA	AG	GG	A	G	
Yaş (ortalama ± SD)	36,6±10,66 (20-51)	44,5±12,05 (22-71)	39,9±11,71 (21-63)			0,211 <sup>a</sup>
Cinsiyet (K/E) (n)	11/1	20/3	29/3			0,880 <sup>b</sup>
PUKİ Skoru ≥6 [n (%)]	12 (17,9)	23 (34,3)	32 (47,8)	47 (35,1)	87 (64,9)	

<sup>a</sup> Kruskal Wallis testi; <sup>b</sup> Pearson Ki-Kare; \*p<0,016 (Bonferroni düzeltmesine göre: p=0,05/3=0,016); Hardy Weinberg dengesi: 0,40; HCRTR1: Hipokretin 1; KM: Kronik migren; PUKİ: Pittsburgh uyku kalitesi endeksi)



**Şekil 1.** Uyku kalitesi kötü olan KM hastalarında HCRR1 rs2271933 polimorfizminin genotiplerinin PUKİ'nin yedi alt bileşenindeki dağılımı (\*Bonferroni - düzeltilmiş p değeri (0,05/3; p<0,016), Pearson ki-kare testinde alt grup sayısına göre hesaplandı. HCRR1: Hipokretin reseptörü 1; KM: Kronik migren; PUKİ: Pittsburgh uyku kalitesi endeksi.)



( $p=0,044$ ). Ancak, Bonferroni düzeltmesinden sonra da üç alt grup nedeniyle anlamsızdı ( $p<0,016$ ). Ayrı ayrı G aleli taşıyan veya taşımayan KM'li hastaları değerlendirdiğimizde, HCRTR1 rs2271933 geninin G aleli taşıyıcılarının sadece AA genotipi taşıyanlara göre anlamlı olarak daha kısa uyku süresine sahip olduğu görüldü ( $p=0,016$ ). AA genotipli hastaların hiçbirinin uyku süresi 5 saatten az değilken, AG veya GG genotipli hastaların %25'inin uyku süresi 5 saatten azdı.

HCRTR1 rs2271933 geninin AA, AG ve GG genotiplerine sahip hastalar arasında; gece yarısı veya sabah erken uyanma ( $p=0,505$ ), tuvaleti kullanmak için kalkma ( $p=0,475$ ), rahat nefes alamama ( $p=0,767$ ), çok üşüme ( $p=0,782$ ), çok sıcak hissetme ( $p=0,205$ ), kötü rüya görme ( $p=0,661$ ), uyurken ağrı duyma ( $p=0,165$ ) ve yüksek sesle öksürme veya horlama ( $p=0,501$ ) gibi bazı uyku parametreleri açısından anlamlı fark yoktu.

HCRTR1 rs2271933 geninin AA, AG ve GG genotiplerine sahip hastalar arasında gündüz işlev bozukluğu ( $p=0,949$ ) ve uyku ilacı kullanımı ( $p=0,549$ ) açısından fark yoktu.

Hastaların çoğunluğunun (%70,1) yatak/oda partneri vardı. Yatak/oda partnerinden alınan verilere göre HCRTR1 rs2271933 geni genotiplerine sahip hastalar arasında yüksek sesle horlama ( $p=0,352$ ), uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama ( $p=0,861$ ), uykuda uyumsuzluk ve konfüzyon ( $p=0,938$ ) açısından fark bulunmadı.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada KM'li hastalarda HCRTR1 rs2271933 geninin genetik polimorfizminin kötü uyku kalitesi üzerindeki etkisi araştırıldı. HCRTR1 rs2271933 geninin genotipleri arasında; öznel uyku kalitesi, uyku latansı (gecikmesi), uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozuklukları, gündüz işlev bozukluğu ve uyku ilacı alımı gibi uyku parametrelerinde anlamlı bir fark bulamadık (Şekil 1). Ek olarak, HCRTR1 rs2271933 geninin G veya A alelini taşıyan ve taşımayan hastalar arasında bu uyku parametrelerini karşılaştırdık. HCRTR1 rs2271933 geninin G aleli taşıyıcılarının, yalnızca AA genotip taşıyıcılarından önemli ölçüde daha kısa uyku süresine sahip olduğunu bulduk.

Migrenlilerin neredeyse yarısı yetersiz uykudan yakınmaktadır, özellikle KM'li hastalarda uyku kalitesinin epizodik migrenli (EM) hastalara göre daha fazla bozulduğu bildirilmektedir (33,34). Daha önceki çalışmamızda da KM'li hastaların neredeyse %70'inin uyku kalitesinin kötü olduğu gösterilmiştir (22). Bu çalışmada ise, HCRTR1 rs2271933 geninin AA, AG ve GG genotiplerinin alt grupları arasında subjektif uyku kalitesini karşılaştırdık, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık (Şekil 1).

Lateef ve ark. migren hastalarında uykuya başlama güçlüğü'nün, sağlıklı kontrollere göre 2,2 kat daha fazla görüldüğünü bulmuşlardır (35). Buna paralel olarak çalışmamızda da KM'li dört hastanın üçünde uyku latansı 30 dakikadan uzundu. Ancak genotipler arasında fark olup olmadığını değerlendirdiğimizde, üç alt grup arasında uyku latansında anlamlı bir fark bulamadık.

Uyku süresi; genetik faktörler (%41'e kadar), değişen yaşam biçimleri ve ihtiyaçlara göre değişebilen, değerlendirilmesi karmaşık bir parametredir (33,36). İspanya'da nüfusa dayalı bir çalışma; günde 8 saatten az uyuyan kişilerde migrenin daha sık görüldüğünü göstermiştir. Bu bulgu, yetersiz uyku süresi ile migren oluşumu arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (37). Buna karşılık, Jiyoung ve ark. ortalama uyku süresinin migrenli ve migrensiz baş ağrıları arasında farklılık göstermediğini, ancak KM veya EM ayrımı yapılmaksızın migrenli hastalarda uyku ihtiyacının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (33). Migrenlilerin baş ağrılarını uyku yoluyla gidermeye çalıştıkları bilinmektedir (38). Ayrıca, Jiyoung ve ark. çalışmada EM ve KM ayrımı yapmamıştır (33). Ancak başka bir çalışmaya göre KM'li hastalarda

uyku süresi EM'li hastalara göre daha kısadır (2). Bu bulgular, uyku özelliklerinin değişmesi ile migrenin kronikleşmesi arasındaki ilişkiyi düşündürmektedir. Çalışmamızda HCRTR1 rs2271933 geni AA, AG ve GG genotipleri arasında uyku süresi ile ilgili anlamlı bir ilişki bulunmadı (Şekil 1). Ancak diğer alt grup analizlerinde G alel taşıyıcısı olan hastalarda uyku süresinin azaldığını saptadık ( $p=0,016$ ). İlginç bir şekilde, yatakta geçirilen süre açısından genotipler arasında fark yoktu.

Uyku verimliliği birçok faktörden etkilenebilir (39). Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında migren hastalarının 2,8 kat daha fazla uykuda kalma sorunu ve iki kat daha fazla sabah erken uyanma sorunu yaşadıkları bildirilmiştir (35). Ayrıca, Kelman ve ark. KM'li hastaların EM'lilere göre uykuya dalma ve uykuyu sürdürmede daha fazla sorun yaşadıklarını belirtmişlerdir (2). HCRTR1 rs2271933 geninin farklı genotiplerine sahip KM hastalarının yatma ve kalkma süreleri arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirdik, ancak anlamlı bir fark yoktu. Uyku verimini etkileyen diğer faktörler ise uyku sırasında horlama ve nefes alma sorunlarıdır. Bazı çalışmalarda horlamanın EM'den KM'ye dönüşüm için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (40). Bazı araştırmalar kronik baş ağrılarında apne ve horlamanın arttığını göstermiştir (41). Bu çalışmada HCRTR1 rs2271933 geninin genotipleri ile KM'li hastalar arasında; 30 dakika içinde uykuya dalma, gece yarısı veya sabah erken uyanma, banyoyu kullanmak için kalkmak zorunda kalma, uyku sırasında rahat nefes alamama, çok üşüme, çok sıcak hissetme, kötü rüyalar görme, uyku sırasında ağrı, uyku sırasında yüksek sesle öksürme veya horlama gibi uyku etkinliği parametrelerini değerlendirdik. Ancak HCRTR1 gen polimorfizminin etkisini destekleyen anlamlı bir fark bulamadık.

Son çalışmalar, ilaç aşırısı kullanım baş ağrısı ve KM'si olan hastalarda önemli ölçüde daha yüksek hipokretin-1 konsantrasyonları göstermiştir (42). Tersine, bazı yazarlar, hipokretinerjik sistemin, ilaç kötüye kullanımına yönelik bağımlılık davranışlarında ve motivasyonel durumda karmaşık bir rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (19). Bu nedenle HCRTR1 gen polimorfizminin uyku ilacı alımına etkisi olup olmadığını araştırmak istedik. Ancak KM'li hastalarda AA, AG ve GG genotipleri arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Gündüz disfonksiyonu; düşük enerji seviyeleri, gündüz uyku hali ve konsantrasyon güçlüğü gibi bazı sorunları içeren önemli bir uyku problemidir (43). Gündüz yorgunluğunun migren hastalarında 2,6 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (35). Seidel ve ark. ise tam tersine yorgunluk ve gündüz uykululuk oranlarının migrende kontrollerden farklı olmadığını belirtmişlerdir (44). Bu farklı sonuçlar hastaların uyku problemlerinin karmaşıklığından kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle HCRTR1 gen polimorfizminin gündüz işlev bozukluğu parametrelerini etkileyip etkilemediğini inceledik ancak AA, AG ve GG genotiplerinin taşıyıcıları arasında anlamlı bir sonuç elde edemedik.

Hayvan çalışmalarında hipotalamusta HCRTR1 gen ekspresyonu kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (45). Ancak insanlarda oreksin seviyeleri farklı cinsiyet ve yaşlarda önemli ölçüde değişiklik göstermez (46). Ancak bazı uyku problemlerinde bu durum değişebilmektedir. Örneğin, uykusuzluğa sahip yaşlı bireylerin daha yüksek oreksin-A seviyelerine sahip olma ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (21). Ancak, altta yatan genetik ilişkiler hâlâ belirsizdir. Bu çalışmada HCRTR1 rs2271933 geninin genotipleri ile uyku kalitesi kötü olan KM'li hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Benzer şekilde insomnia hastalarında HCRTR1 rs2271933 gen polimorfizminin araştırıldığı bir çalışmada da cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır (20).

Kötü uyku kalitesi, gündüz uyku hali, uykusuzluk, huzursuz bacak sendromu ve parasomniler migrenlilerde yaygın olarak tanımlanan uyku bozukluklarıdır (47). Bu semptomlar içinde uykusuzluk, migren

hastaları arasında genel popülasyona göre üç kat daha yaygındır. Ayrıca KM'li hastalarda, EM'li hastalarla kıyaslandığında, gece uykusu daha kısa olmakta, uykuya dalma ve uykuyu sürdürmede daha sık sorunlar yaşanmaktadır (2). Bu komorbiditeler arasındaki ilişkiye odaklanan çalışmalar, uyku bozukluklarının genetik ve çevresel faktörlerin sinerjisinden kaynaklanabilecek poligenik bozukluklar olduğunu ortaya koymuştur (8). Bu da genetik polimorfizmleri ve bunların uyku ile ilişkilerini araştırmayı paha biçilmez kılıyor. Bu nedenle, bu çalışma KM'li hastalarda kötü uyku kalitesinin genetik ilişkisine odaklandı.

### Çalışmanın güçlü yönleri

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma KM'li hastalarda uyku kalitesi ile HCRTR1 G1222A gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmanın bir diğer önemli gücü de KM'li hastalar seçilerek önceki çalışmalara göre daha tabakalı bir çalışma popülasyonu oluşturulmuş olmasıdır.

### Çalışmanın sınırlılıkları

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır:

1. PUKİ, uyku kalitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir araç olmasına rağmen, hastaların kendi bildirimlerine dayanmaktadır. Bulgular; yanlış ifade edilebilir, abartılabilir veya hafifletilebilir. Bu da final puanlarını değiştirebilir.

2. Zamansal ilişkileri belirlemedeki zorluklar, nispeten küçük bir örneklem büyüklüğünden ve HCRTR1 G1222A'nın daha işlevsel çalışmalarına duyulan ihtiyaçtan kaynaklanmaktadır.

3. Uyku gecikmesi, toplam uyku süresi ve kalitesi gibi parametreler aktigrafi veya polisomnografi gibi yöntemlerle objektif olarak değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak fenotipik özellikler, örneklem büyüklüğü, polimorfizmlerin seçimi ve popülasyon tabakalaşması gibi birçok faktör; genetik ilişkilendirme çalışmalarındaki zorluklardır. Çalışmamızda HCRTR1 rs2271933 gen polimorfizmi ile PUKİ parametrelerinin birçok bileşeni arasında ilişki bulamadık. Ancak HCRTR1 rs2271933 geni G aleli taşıyıcılarında uyku süresi kısalan hastaların oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Bulguların bazıları heycan verici olsa da, bunların farklı popülasyonlarda, klinik özelliklerin daha kesin bir şekilde sınıflandırıldığı daha büyük örneklem gruplarında ve hipokretin sentezi ve salınımı mekanizmasında yer alan diğer polimorfizmlerle doğrulanması gerekir. Ayrıca migren ve uyku bozuklukları arasındaki ilişkinin genetik temelini anlaşılması, her iki hastalığın patogenezi hakkında daha fazla bilgi sağlamanın yanı sıra yeni tanısal testlerin ve kişiye özel tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlayacaktır.

**Teşekkür:** Bu çalışmadaki hasta bireylerden kan örneklerinin alınması konusunda destek sağlayan hemşire Elif Karadeniz'e teşekkür ederiz.

**Etik Komite Onayı:** Bilgilendirilmiş onam süreci, insan denekleri içeren tıbbi araştırmalar için bir dizi etik yönerge olan Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen ilkeleri takip etti. Çalışma Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay almıştır. Ayrıca çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Bireysel Araştırma Projesi Birimi (Proje No: 2018-2-AP4-2932) tarafından desteklenmiştir.

**Hasta Onamı:** Tüm katılımcılar çalışmaya katılmak için bilgilendirilmiş onam verdi.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- HG, AO, IOB, NO; Tasarım- HG, AO, NO ; Denetleme- HG, AO, NO; Kaynaklar- HG, AO, IOB, NO; Malzemeler- HG, AO, IOB, NO; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- HG, AO, IOB, NO; Analiz ve/veya Yorum- HG, AO, EUO, NO; Literatür Taraması- HG, EUO, IOB,NO,AO; Yazıyı Yazan- HG, IOB, EUO; Eleştirel İnceleme- HG, EUO, IOB,NO,AO.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yok.

## KAYNAKLAR

- Ødegård SS, Engström M, Sand T, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trøndelag Health Study. *J Headache Pain*. 2010;11:197-206. [Crossref]
- Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache*. 2005;45(7):904-910. [Crossref]
- Lin Y-K, Lin G-Y, Lee J-T, Lee M-S, Tsai C-K, Hsu Y-W, et al. Associations between sleep quality and migraine frequency: a cross-sectional case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(17):e3554. [Crossref]
- Ong JC, Park M. Chronic headaches and insomnia: Working toward a biobehavioral model. *Cephalalgia*. 2012;32(14):1059-1070. [Crossref]
- Montagna P. Hypothalamus, sleep and headaches. *Neurol Sci*. 2006;27:s138-s143. [Crossref]
- Breslau N, Davis GC, Schultz LR, Peterson EL. Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache*. 1994;34(7):387-393. [Crossref]
- Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D, Kallela M, Kaprio J, Svensson DA, et al. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res*. 2003;6(5):422-431. [Crossref]
- Palagini L, Geoffroy PA, Gehrman PR, Miniati M, Gemignani A, Riemann D. Potential genetic and epigenetic mechanisms in insomnia: A systematic review. *J Sleep Res*. 2023;32(6):e13868. [Crossref]
- Raizen DM, Mason TBA, Pack AL. Genetic basis for sleep regulation and sleep disorders. *Semin Neurol*. 2006;26(5):467-483. [Crossref]
- Dijk D-J, Lockley SW. Invited Review: Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. *J of Appl Physiol* (1985). 2002;92(2):852-862. [Crossref]
- Holland P, Goadsby PJ. The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches: CME. *Headache*. 2007;47(6):951-962. [Crossref]
- Hoffmann J, Suprinsinchai W, Akerman S, Andreou AP, Winrow CJ, Renger J, et al. Evidence for orexinergic mechanisms in migraine. *Neurobiol Dis*. 2015;74:137-143. [Crossref]
- Ebrahim IO, Howard RS, Kopelman MD, Sharief MK, Williams AJ. The hypocretin/orexin system. *J R Soc Med*. 2002;95(5):227-230. [Crossref]
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998;92(4):573-585. [Crossref]
- Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. *J Neurosci Res*. 2000;62(2):161-168. [Crossref]
- Krystal AD, Benca RM, Kilduff TS. Understanding the sleep-wake cycle: sleep, insomnia, and the orexin system. *J Clin Psychiatry*. 2013;74 Suppl 1:3-20. [Crossref]
- Brisbare-Roch C, Dingemans J, Koberstein R, Hoeber P, Aissaoui H, Flores S, et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. *Nat Med*. 2007;13(2):150-155. [Crossref]
- Meerabux J, Iwayama Y, Sakurai T, Ohba H, Toyota T, Yamada K, et al. Association of an orexin 1 receptor 408Val variant with polydipsia-hyponatremia in schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry*. 2005;58(5):401-407. [Crossref]
- Rainero I, Rubino E, Gallone S, Fenoglio P, Picci LR, Giobbe L, et al. Evidence for an association between migraine and the hypocretin receptor 1 gene. *The J of Head and Pain*. 2011;12(2):193-199. [Crossref]
- Oliveira LM, Tufik S, Pinto LR, Garbuio S, Bittencourt LR, Pedrazzoli M. Polymorphisms in hypocretin receptors and insomnia. *Sleep Sci*. 2013;6(2):54-58.
- Tang S, Huang W, Lu S, Lu L, Li G, Chen X, et al. Increased plasma orexin-A levels in patients with insomnia disorder are not associated with prepro-orexin or orexin receptor gene polymorphisms. *Peptides*. 2017;88:55-61. [Crossref]
- Hamit G, Ayca OA, Omer BI, Nevra O, Aynur O. Association of circadian locomotor output cycles kaput rs1801260 and hypocretin receptor 1 rs2271933 polymorphisms in patients with chronic migraine and sleep disorder. *Neurol Sci Neurophysiol*. 2022;39(2):98-108. [Crossref]
- Lin S. Effect of wake-promoting hormone system on sleep quality and mood disorder. 2013:1-47.
- The International Classification of Headache Disorders - ICHD-3. <https://ichd-3.org/>
- Smyth C. The Pittsburgh sleep quality index (PSQI). *J Gerontol Nurs*. 1999;25(12):10-11. [Crossref]

26. Buysse DJ, Reynolds III, CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213. [\[Crossref\]](#)
27. Carpenter J, Andrykowski M, Wilson J, Hall L, Kay Rayens M, Sachs B, et al. Psychometrics for two short forms of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale. *Issues Ment Health Nurs.* 1998;19(5):481-494. [\[Crossref\]](#)
28. Backhaus J, Junghanns K, Broocks A, Riemann D, Hohagen F. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *J Psychosom Res.* 2002;53(3):737-740. [\[Crossref\]](#)
29. Agargun MY, Kara H, Anlar O. The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Türk Psikiyatri Derg.* 1996;7(2):107-115.
30. Terman M, Rifkin JB, Jacobs J, White TM. Morningness-eveningness questionnaire: Self-assessment version (meq-sa). Center for Environmental Therapeutics [Internet]. 2008:1-7.
31. Agargun MY, Cilli AS, Boysan M, Selvi Y, Gulec M, Kara H. Turkish version of morningness-eveningness questionnaire (MEQ). *Sleep Hypn.* 2007;9(1):16-23.
32. National Library of Medicine, dbSNP, Reference SNP (rs) Report, rs2271933. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2271933>
33. Kim J, Cho S-J, Kim W-J, Yang KI, Yun C-H, Chu MK. Insufficient sleep is prevalent among migraineurs: a population-based study. *J Headache Pain.* 2017;18(1):50. [\[Crossref\]](#)
34. Zhu Z, Fan X, Li X, Tan G, Chen L, Zhou J. Prevalence and predictive factors for poor sleep quality among migraineurs in a tertiary hospital headache clinic. *Acta Neurol Belg.* 2013;113:229-235. [\[Crossref\]](#)
35. Lateef T, Swanson S, Cui L, Nelson K, Nakamura E, Merikangas K. Headaches and sleep problems among adults in the United States: Findings from the National Comorbidity Survey-Replication Study. *Cephalalgia.* 2011;31(6):648-653. [\[Crossref\]](#)
36. Klei L, Reitz P, Miller M, Wood J, Maendel S, Gross D, et al. Heritability of morningness-eveningness and self-report sleep measures in a family-based sample of 521 hutterites. *Chronobiol Int.* 2005;22(6):1041-1054. [\[Crossref\]](#)
37. Fernández-de-Las-Peñas C, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Alonso-Blanco C, Palacios-Cena D, Jiménez-Sánchez S, et al. Population-based study of migraine in Spanish adults: relation to socio-demographic factors, lifestyle and co-morbidity with other conditions. *J Headache Pain.* 2010;11(2):97-104. [\[Crossref\]](#)
38. Bag B, Karabulut N. Pain-relieving factors in migraine and tension-type headache. *Int J Clin Pract.* 2005;59(7):760-763. [\[Crossref\]](#)
39. Jackowska M, Dockray S, Hendrickx H, Steptoe A. Psychosocial factors and sleep efficiency: discrepancies between subjective and objective evaluations of sleep. *Psychosom Med.* 2011;73(9):810-816. [\[Crossref\]](#)
40. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology.* 2003;60(8):1366-1368. [\[Crossref\]](#)
41. Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, Nicodemo M, Pierangeli G, Zanigni S, et al. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache.* 2010;50(9):1464-1472. [\[Crossref\]](#)
42. Tsujino N, Sakurai T. Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. *Pharmacol Rev.* 2009;61(2):162-176. [\[Crossref\]](#)
43. Lee S, Buxton OM, Andel R, Almeida DM. Bidirectional associations of sleep with cognitive interference in employees' work days. *Sleep Health.* 2019;5(3):298-308. [\[Crossref\]](#)
44. Seidel S, Hartl T, Weber M, Matterey S, Paul A, Riederer F, et al. Quality of sleep, fatigue and daytime sleepiness in migraine -a controlled study. *Cephalalgia.* 2009;29(6):662-669. [\[Crossref\]](#)
45. Bird TD, Jarvik GP, Wood NW. Genetic association studies: genes in search of diseases. *Neurology.* 2001;57(7):1153-1154. [\[Crossref\]](#)
46. Kanbayashi T, Yano T, Ishiguro H, Kawanishi K, Chiba S, Aizawa R, et al. Hypocretin-1(orexin-A) levels in human lumbar CSF in different age groups:infants to elderly persons. *Sleep.* 2002;25(3):337-339. [\[Crossref\]](#)
47. Cevoli S, Giannini G, Favoni V, Pierangeli G, Cortelli P. Migraine and sleep disorders. *Neurol Sci.* 2012;33:43-46. [\[Crossref\]](#)