



Migren Hastalarında Kardiyak Elektrofizyolojinin Değişimi ve Aritmiye Yatkınlık

Changes in Cardiac Electrophysiology and Predisposition to Arrhythmia in Migraine Patients

✉ Akın Torun¹, ✉ Yiğit Can Güldiken², ✉ Şahhan Kılıç¹, ✉ Erhan Faik Budak³, ✉ Hamit Macit Selekler³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bahçeşehir Üniversitesi Göztepe Medical Park Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Kocaeli Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Öz

Amaç: Migren, serebrovasküler ve kardiyovasküler bozukluklarla karmaşık bir ilişkisi olan yaygın bir nörovasküler hastalıktır. Migrenin klinik belirtileri genellikle otonom sinir sisteminin etkilenmesine, özellikle de dolaşım sisteminin kontrolü ve otonomik dengedeki bozulmaya atfedilir. Nörolojik ve vasküler bileşenleriyle kalbin otonom sinir sistemini etkileyerek kardiyak aritmiye neden olabilir. Bu nedenle çalışmamızda kardiyak aritmi öngördürücü parametreler ile migren arasındaki ilişkiyi inceledik.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya en az üç yıldır migren tanısıyla takip edilen hastalar dahil edildi. Kardiyak aritmi öyküsü olan veya herhangi bir antiaritmik kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların sinus ritminde olduğu ve elektrokardiyogram kayıtları incelenerek PWST, Tp-e, Tp-e/QTc ve elektrofizyolojik denge indeksi-c (ICEB-c) kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Kardiyak aritmiyi öngören PWST, Tp-e, Tp-e/QTc ve ICEB-c parametreleri migren hastalarında istatistiksel olarak farklılık göstermedi (p-değeri sırasıyla 0,301, 0,967, 0,982 ve 0,814).

Sonuç: Hem nörolojik hem de vasküler dejenerasyonla karakterize bir hastalık olan migren, kardiyak aritmi için spesifik bir risk faktörü taşımadığını gözlemledik. Uzun dönemde hastalarda kardiyak aritmiyi öngörmeye kullanılabilecek elektrofizyolojik özelliklerde anlamlı bir farklılık yoktu.

Anahtar Kelimeler: Migren, kardiyak aritmi, otonom sinir sistemi, baş ağrısı, paroksizmal atriyal fibrilasyon, ventriküler repolarizasyon

Abstract

Objective: In our study, we examined the relationship between cardiac arrhythmia predictive parameters and migraine. The clinical symptoms of migraine are generally attributed to involvement of the autonomic nervous system, particularly the disruption of circulatory control and autonomic balance. Migraine is a common neurovascular disease with a complex relationship with cerebrovascular and cardiovascular disorders. It can cause cardiac arrhythmias by affecting the autonomic nervous system of the heart with its neurological and vascular components

Material and Methods: Patients who had been followed up with migraine for at least three years were included in the study. Patients with a history of cardiac arrhythmia or those using any antiarrhythmics were excluded from the study. All patients were in sinus rhythm and electrocardiogram records were examined and PWST, Tp-e, Tp-e/QTc and electrophysiological balance index-c (ICEB-c) were compared with the control group.

Results: PWST, Tp-e, Tp-e/QTc and ICEB-c parameters, which are predictive of cardiac arrhythmia, did not show statistical differences in migraine patients (p-value 0.301, 0.967, 0.982 and 0.814 respectively).



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Akın Torun, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel/Phone: +90 537 986 15 51 **E-Posta/E-mail:** torunakin@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2791-9538

Geliş Tarihi/Received: 20.06.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29.08.2024



Copyright© 2024 Yazar. Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Conclusion: Migraine, a disorder characterized by both neurological and vascular degeneration, does not possess a specific risk factor for cardiac arrhythmia. There is no significant difference in electrophysiological characteristics that can be used to predict cardiac arrhythmia in patients who have been followed up for a long period.

Keywords: Migraine, cardiac arrhythmia, autonomic nervous system, headache, paroxysmal atrial fibrillation, ventricular repolarization

GİRİŞ

Migrenin patofizyolojisi, trigeminovasküler sistemi ve merkezi sinir sisteminin kafatasındaki ağrı üreten yapıların modülasyonunu içerir. Migren atağının gelişimi veya migren atağına geçiş sırasında meydana gelen fizyolojik ve yapısal değişikliklerin yanı sıra, bireyin hastalığa duyarlılığını etkileyebilecek genetik faktörler de dahil olmak üzere migrenin altında yatan mekanizmaların anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (1). Migren ve küme baş ağrısının patofizyolojisi son yıllarda bu bozuklukların vasküler kavramına odaklanmıştır. Bu görüş, trigeminal aktivasyonun vasküler bir tepkiye neden olduğu ve bazı damar genişletici moleküllerin duyarlı bireylerde akut migren ataklarını ve küme baş ağrısını tetiklediği gözlemleriyle desteklenmektedir (2).

Birçok araştırma migrenin kalp damar olayları için potansiyel bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir, ancak diğer araştırmalar çelişkili bulgular ortaya çıkarmıştır (3). Ayrıca migrenin anjina, miyokard enfarktüsü, klodikasyon ve kardiyovasküler mortalite gibi daha geniş bir iskemik damar hastalıkları yelpazesine bağlantılı olduğu görülmüştür (4).

Migrenin klinik belirtileri genellikle otonom sinir sisteminin etkilenmesine, özellikle de dolaşım sisteminin kontrolü ve otonomik dengedeki bozulmaya atfedilir (5). Bu nedenle nörolojik ve vasküler bileşenleri olan migren, kardiyak aritmilerle ilişkili olabilir. Çalışmamızda kardiyak aritmi öngördürücü parametreler ile migren arasındaki ilişkiyi inceledik.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya en az 3 yıldır migren hastalığı ile takip edilen katılımcılar dahil edildi. Kontrol grubu herhangi bir şikayeti olmayan ve kontrole başvuran sağlıklı gönüllülerden oluştu. Bütün hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Tüm deneklerin elektrokardiyografik (EKG) ritmi normal sinüstü. Herhangi bir kardiyak aritmi öyküsü olan katılımcılar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca hem çalışma grubu hem de kontrol grubu herhangi bir antiaritmik ilaç kullanmadı. Çalışmanın etik kurul onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (karar no: 2023/26, tarih: 28.12.2023).

Elektrokardiyografi Parametreleri ve Tanımları

P dalgası tepe zamanı (PWPT) aralığı, elektrikselsel aktivitenin sinoatriyal düğümünden her iki atriya pozitif sapmanın

maksimum toplamına kadar iletilmesi için geçen süreyi temsil eder. Paroksizmal atriyal fibrilasyonun (PAF) bağımsız bir belirleyicisi olarak kabul edilir.

Tp-Te, T dalgasının zirvesi ile sonu arasındaki aralıktır. Ventriküler transmural repolarizasyonun dağılımının bir indeksi olarak kabul edilir.

Tp-Te/QTc oranı, ventriküler aritmojenezin EKG indeksi olarak kabul edilir. Kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi (iCEB), iCEB = QT/QRS formülü kullanılarak hesaplandı.

Elektrokardiyografi Kaydı ve Analizi

EKG, hastalar rutin sırtüstü pozisyonda istirahat halindeyken, 50 mm/s kağıt hızında ve 10 mm/mV voltajda (Nihon Kohden®, Tokyo, Japonya) otomatik 12 derivasyonlu kayıtlarla gerçekleştirildi. Tüm EKG'ler tarandı ve dijitalleştirildi. Başlangıçtaki EKG kayıtlarının sinüs ritmi olduğu doğrulandı. Ölçümler için derivasyon II ve derivasyon V5 kullanıldı. En uzun QT aralığı ve QRS kompleksi süresi analiz edildi. P, QRS, T dalgaları, PR, QT ve düzeltilmiş QT aralıkları ve diğer EKG aralıkları Excel (Microsoft Office®, Washington, Amerika Birleşik Devletleri) bilgisayar programı ile ölçülerek kaydedildi. QTc aralığı Bazett formülü kullanılarak hesaplandı: $QTc (ms) = \frac{QT}{\sqrt{RR}} (sn)$. Uzamış QTc aralığı >440 ms olarak tanımlanır.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin analizinde Sosyal Bilimler İstatistik Paketi (SPSS) versiyon 27.0 yazılımı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ise; ortalama ve standart sapma değerleriyle verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Ortalamalar arasındaki farkların belirlenmesinde ikili grup karşılaştırmalarında bağımsız gruplar t-testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analiz için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Araştırmada 38 migren hastası ve 51 kontrol grubu incelendi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu. Hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı veya serebrovasküler hastalık öyküsü, kronik böbrek hastalığı ve sigara kullanımı kontrol grubunda biraz daha yüksek olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel bir fark yoktur. Demografik ve kronik hastalık verileri Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. İki grup arasındaki demografik ve kronik hastalık değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Migren grubu	Kontrol grubu	p-değeri
Yaş	46,7±11,2	47,5±11,6	0,736
Kadın cinsiyet, %	28 (73,7)	36 (70,6)	0,748
Hipertansiyon, n%	11 (28,9)	15 (29,4)	0,962
Diabetes mellitus, n%	5 (13,2)	8 (15,7)	0,738
Koroner arter hastalığı, n%	1 (2,6)	4 (7,8)	0,291
Serebrovasküler hastalık, n%	1 (2,6)	1 (2)	0,833
Kronik renal hastalık, n%	0	1 (2)	0,385
Sigara, n%	18 (47,4)	23 (45,1)	0,832

Tablo 2. İki grup arasında kardiyak aritmiyi öngören elektrofizyolojik parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Migren grubu	Kontrol grubu	p-değeri
PWPT	53,92±7,01	52,21±8,09	0,301
Tp-e	86,45±9,11	86,37±8,04	0,967
QTC	415,73±16,53	413,89±23,23	0,679
Tp-e/QTC	0,29±0,02	0,20±0,019	0,982
ICEB-c	4,56±0,43	4,62±0,98	0,814
QRS	91,68±8,39	92,33±16,19	0,805

PWPT: P dalgası tepe zamanı, ICEB-c: Elektrofizyolojik denge indeksi-c

Atriyal ve ventriküler aritmiyi öngören parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktur. PWPT, Tp-e, Tp-e/QT ve ICEB-c gruplar arasında hemen hemen benzer bulundu. Elektrofizyolojik parametreler Tablo 2'de gösterilmektedir.

TARTIŞMA

Migren dünya çapında 1 milyardan fazla kişiyi etkileyen yaygın bir nörovasküler hastalıktır (6). Migren, serebrovasküler ve kardiyovasküler bozuklukların yanı sıra kalp anormallikleriyle olan karmaşık ilişkileri ortaya koymaktadır. Auralı migrenden muzdarip bireylerde, patent foramen ovale veya pulmoner arteriovenöz malformasyonların bir sonucu olarak sağdan sola şant oluşumu daha yüksek görülür (7). Son kanıtlar ayrıca hem auralı hem de aurasız migreni anjina, miyokard enfarktüsü, koroner revaskülarizasyon, klodikasyon ve kardiyovasküler mortalite gibi daha geniş bir iskemik vasküler bozukluklar dizisiyle ilişkilendirmiştir (8). Migren ile koroner hastalık arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmalar net olarak belirlenmemiş olsa da etiyolojik risk faktörlerinin benzer olduğu dikkat çekmektedir (9,10). Migrenin kardiyak aritmiler için risk faktörü olup olmadığı konusunda literatürde henüz net bir açıklama yapılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda migren ile EKG parametreler arasındaki ilişkiyi inceledik.

PWPT, elektriksel aktivitenin sinoatriyal düğümünden her iki atriya pozitif sapmanın maksimum toplamına kadar iletilmesi için geçen süreyi temsil eder. Artmış bir PWPT,PAF'nin

bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilen, uzamış intra-atriyal ve interatriyal iletim süresini temsil eder (11). Epidemiyolojik çalışmalar auralı migren ile atriyal fibrilasyon arasında dikkate değer bir korelasyon olduğunu göstermektedir (12). Ancak bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler atak dönemi dışında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir. PAF'ın öngördürücüsü olarak kullanılan PWPT migren hastalarında farklılık göstermemektedir.

Tp-Te ventriküler repolarizasyonun transmural dağılımının bir göstergesi olarak kabul edilir. Miyokardiyal repolarizasyon, ventriküler taşiaritmilere yatkınlık ile ilişkilidir (13). ICEB-C, ventriküler depolarizasyon ile repolarizasyon arasındaki dengeyi değerlendirir. Bir çalışmada migren ataklarının, ataksız dönemlere kıyasla ventriküler repolarizasyon parametrelerinde, muhtemelen otonom sinir sistemindeki düzensizliğe bağlı bir artışla ilişkili olduğu görülmüştür (14). Ancak çalışmamızda migren hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırma yapılmış ve ventriküler aritmiye eğilim saptanmamıştır.

Migren hastalarında kalbin ve koroner arterlerin otonomik innervasyonu bozulabilir ve potansiyel olarak baş ağrısı sırasında EKG anormalliklerine yol açabilir. Kapsamlı EKG analizler, atriyum ve ventriküllerdeki elektriksel aktivitenin repolarizasyonundaki düzensizliklerin tanımlanmasına ilişkin ek bilgiler ortaya çıkarabilir. Bu düzensizlikler migren hastalarında anormal kalp ritimlerine neden olma potansiyeline sahip olabilir. Ancak kardiyak repolarizasyon anormallikleri olan migren hastalarında kardiyak aritmilerin prevalansını belgeleyen literatür eksikliği

vardır (5). Fakat çalışmamız, kalbin otonom sinir sistemindeki değişikliklerin geçici olduğunu ve atak döneminin ötesinde kalıcılığının olmadığını ortaya çıkardı.

Nörovasküler ve dejeneratif bir durum olan migren, kardiyak aritmi için kesin bir risk faktörü oluşturmaz. Atak dönemi dışında daha uzun süre izlenen hastalarda kardiyak aritmiyi öngörebilecek elektrofizyolojik parametrelerde kayda değer bir farklılık yoktur. Çalışmamız interiktal dönemde gerçekleştirilmiştir. Bu konuda yeni çalışmalar için bir başlangıç noktasıdır. Gelecek çalışmalar migrenler ile kardiyak aritmi arasındaki ilişkinin ortaya çıkarılmasına katkı sağlayacaktır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın temel kısıtlılığı hasta sayısının kısıtlı olması ve EKG çekimlerinin interiktal dönemde yapılması çalışmanın temel kısıtlılıklarıdır. Çalışmamızda herhangi bir aritmisi mevcut olmayan hastalar alındı. Artimisi olan hastaların kullandığı ilaçlar EKG bulgularını değiştirebileceği için çalışma dışı bırakıldı. Hastaların aritmi tanısı güncel EKG ile değerlendirildi. Daha kapsamlı olması açısından 24 saatlik ritim holter EKG ile kayıt alınabilirdi.

Çalışmaya en az 3 yıldır migren tanısıyla takip edilen hastalar alındı hastaların. Migren atak sıklığı ve ağrı skalası ile çalışma verileri güçlendirilebilirdi. Bu konuda daha ayrıntılı bilgiler için, geniş ölçekli, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Migren atağı sırasında kalbin otonom sinir sisteminin etkilenebileceğini gösteren çalışmalar olmasına rağmen uzun dönem takipte migren atak dönemi dışında incelendiğinde anlamlı bir elektrofizyolojik farklılık tespit edilememiştir. Migren hastalarının uzun dönem takibinde kardiyak aritmiyi öngören elektrofizyolojik parametreler sağlıklı bireylere göre farklılık göstermedi.

*Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın etik kurul onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (karar no: 2023/26, tarih: 28.12.2023).

Hasta Onayı: Bütün hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.T., Y.C.G., Ş.K., E.F.B., H.M.S.,
Konsept: A.T., Y.C.G., Ş.K., E.F.B., H.M.S., Dizayn: A.T., Y.C.G., Ş.K.,
E.F.B., H.M.S., Analiz veya Yorumlama: A.T., Y.C.G., Ş.K., E.F.B.,
H.M.S., Literatür Arama: A.T., Y.C.G., Ş.K., E.F.B., H.M.S., Yazan:
A.T., Y.C.G., Ş.K., E.F.B., H.M.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J Headache Pain*. 2019;20(1):117.
2. Hoffmann J, Baca SM, Akerman S. Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(4):573-594.
3. Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(9):524.
4. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009;72(21):1864-1871.
5. Melek IM, Seyfeli E, Duru M, Duman T, Akgul F, Yalcin F. Autonomic dysfunction and cardiac repolarization abnormalities in patients with migraine attacks. *Med Sci Monit*. 2007;13(3):RA47-49.
6. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021;397(10283):1485-1495.
7. Pierangeli G, Giannini G, Favoni V, Sambati L, Cevoli S, Cortelli P. Migraine and cardiovascular diseases. *Neurol Sci*. 2012;33 Suppl 1:S47-50.
8. Bigal ME. Migraine and cardiovascular disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(1):122-129.
9. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106(1-2):81-89.
10. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005;64(4):614-620.
11. Öz A, Cinar T, Kızıltö Güler C, Efe SÇ, Emre U, Karabağ T, et al. Novel electrocardiography parameter for paroxysmal atrial fibrillation in acute ischaemic stroke patients: P wave peak time. *Postgrad Med J*. 2020;96(1140):584-588.
12. Scutelnic A, Mattle HP, Branca M, Jung S, Reichlin T, Fischer U, et al. Migraine and atrial fibrillation: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2022;29(3):910-920.
13. Zhao D, Liang B, Peng J, Tang L, Su R, Luo L, et al. Tp-e and (Tp-e)/QT ratio as a non-invasive risk factors for malignant ventricular arrhythmia in patients with idiopathic ventricular premature complexes. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(2):e23636.
14. Öztürk M, Turan OE, Karaman K, Bilge N, Ceyhun G, Aksu U, et al. Evaluation of ventricular repolarization parameters during migraine attacks. *J Electrocardiol*. 2019;53:66-70.