



**T.C.**

**SAĞLIK BAKANLIĞI**

**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**

**GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN**

**ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

---

**MİGREN TANISI ALAN HASTALARIN SERUM B12  
VİTAMİNİ, D VİTAMİNİ, FERRİTİN VE HEMOGRAM  
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

---

Dr. Ahmet BAYSAL  
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Nisan, 2022

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN  
ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİGREN TANISI ALAN HASTALARIN SERUM B12  
VİTAMİNİ, D VİTAMİNİ, FERRİTİN VE HEMOGRAM  
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ahmet BAYSAL  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Elif YÜKSEL KARATOPRAK

İSTANBUL  
Nisan, 2022

## ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Ahmet BAYSAL'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "MİGREN TANISI ALAN HASTALARIN SERUM B12 VİTAMİNİ, D VİTAMİNİ, FERRİTİN VE HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı uzman tezi başarılı kabul edilmiştir.

### **JÜRİ ÜYELERİ**

### **İMZA**

#### **Tez Danışmanı:**

Doç. Dr. Elif YÜKSEL KARATOPRAK  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

#### **Üyeler:**

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: \_\_/04/2022

## Yazar Bildirimi

“MİGREN TANISI ALAN HASTALARIN SERUM B12 VİTAMİNİ, D VİTAMİNİ, FERRİTİN VE HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ahmet BAYSAL

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Nisan, 2022

İmza:

---

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Elif Yüksel Karatoprak katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

*Dr. Ahmet BAYŞAL*



Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimleri ve tecrübeleri ile bizlere yol gösteren İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sayın Prof. Dr. Fahri OVALI başta olmak üzere çocuk kliniğinin tüm değerli hocalarına,

Asistanlık sürecimin başından sonuna kadar her zaman her konuda desteğini hissettiğim, güler yüzü ve tecrübesiyle bana yol gösteren, desteğini her daim hissettiğim değerli hocam aynı zamanda tez danışmanım olan Doç. Dr. Elif Yüksel Karatoprak'a,

Asistanlığımın son dönemlerinde tanışmış olsamda iyi niyeti ve abi şefkati ile bizlere yaklaşan, uzmanlık tezimin hazırlanma sürecinde desteğini her daim hissettiğim hocam Doç. Dr.Fırat Erdoğan'a,

Bu hastanedeki eğitimime başladığım ilk günden itibaren beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım iyi günde kötü günde hep beraber olduğum canım eş kıdemlerime ve tüm asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize,

Bugünlere gelmemde en önemli pay sahibi olan, yıllardır uzakta yaşamama rağmen desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme,

Beni en güzel şekilde tamamlayan, beraber bu yolu yürüdüğümüz için her gün şükrettiğim; sonsuz desteğini, sevgi ve saygısını esirgemeyen biricik eşim Betül'e ve onu yetiştiren kıymetli ailesine,

Bu zorlu günlerde gelişiyse hayatımızı bir anda çiçek bahçesine çeviren, geleceğe ümitle bakmamı sağlayan, oğlum Asım Emre'ye,

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

*Dr. Ahmet BAYŞAL*

## Özet

### MİGREN TANISI ALAN HASTALARIN SERUM B12 VİTAMİNİ, D VİTAMİNİ, FERRİTİN VE HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**GİRİŞ:** Toplumda çok sık görülen ve yaşam kalitesini bozan önemli bir nörolojik semptom olan baş ağrılarının ayırıcı tanısı zor olabilmektedir. Birincil baş ağrısının en sık görülen sebeplerinden biri olan migren, yaşam kalitesine, iş gücüne ve okul hayatına olumsuz etkileri nedeniyle kişisel ve toplumsal etkileri bakımından önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bugüne kadar yapılan çalışmalar migren patofizyolojisini net olarak açıklayamamıştır. Migren patogeneğinde steril nörojenik inflamasyon, endotel disfonksiyonu, vasküler düz kas disfonksiyonu, migren hastalarının arterlerinin nitrik oksit gibi vazoaaktif maddelere hipersensitivitesi şeklinde çeşitli hipotezler mevcuttur.

**AMAÇ:** Çalışmamızda, migren tanısı almış olan 5-18 yaş arası hastalarda migren patogeneğinde rol oynayan nörojenik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu açısından anlamlı olabilecek serum B12 vitamini, D vitamini, ferritin ve hemogram parametrelerini araştırmayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamız, Ocak 2016 – Ocak 2021 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde migren tanısı alan hastalar ile kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocukların dosyaları retrospektif incelenerek yapıldı. Çalışmaya, migren dışında kronik hastalığı olmayan ve başvuru anında aktif vitamin desteği kullanmayan hastalar dahil edildi. Migren hastalarının aylık atak sayısı, polikliniğe ilk başvurusunda bakılan B12 vitamini, D vitamini, ferritin ve hemogram parametrelerinin verileri kaydedildi. Çalışmamızda D vitamini düzeyinin <12 ng/mL olması eksiklik, 12-20 ng/mL olması yetersizlik, >20 ng/mL olması yeterli ve B12 vitamini için <200 pg/mL eksiklik, ≥200 pg/mL yeterli olarak kabul edildi.

**BULGULAR:** Çalışmamıza 175 migren tanılı ve 150 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 325 hasta katılmıştır. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Migren grubundaki 120 hastanın migren atak sayısı(ay) ortalama 7,34±5,97 saptanmıştır. Migren hastalarının

ortanca D vitamini ve MCV düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p=0.015$ ,  $p=0.002$ ). Migren hastalarının ortanca B12 vitamini, ferritin, hemoglobin, trombosit düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük saptanmıştır ( $p<0.001$ ,  $p=0.018$ ,  $p=0.007$ ,  $p<0.001$ ). Migren ve kontrol grubunun NLO ve PLO değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0.238$ ,  $p=0.237$ ). Migren ve kontrol grubu hastalarının D vitamini eksikliği prevalansı karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.115$ ). Migren tanılı hastaların aylık atak sıklığı ile D vitamini ve B12 düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Migren hastalarında B12 vitamini eksikliği prevalansı ile kontrol grubundaki B12 eksikliği prevalansı açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,29$ ). Yaşa ve cinsiyete göre düşük hemoglobine ( $< -2SD$ ) sahip olanların prevalansında iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Yaşa ve cinsiyete göre MCV düzeyi düşük olanların prevalansı, kontrol grubunda (%24) migren grubuna (%13,7) göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,025$ ).

**SONUÇ:** Bu çalışmada, migren hastalarının büyük bir kısmında D vitamini eksikliğinin veya yetersizliğinin olduğu görüldü. B12 vitamini, ferritin ve hemoglobin düzeyi de migren hastalarında daha düşük saptandı. İnflamatuvar belirteç olarak kullanılan NLO ve TLO ile migren arasında ilişki saptanmadı. Çalışmanın çok sayıda hastayla yapılmasına rağmen retrospektif verilere dayanılarak yapılmış olması kısıtlayıcı özelliklerinden olup, daha geniş hasta grubu ile prospektif gözlemsel çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Baş ağrısı, Migren, D vitamini, B12 vitamini, Ferritin, Hemogram

# *Abstract*

## **EVALUATION OF SERUM VITAMIN B12, VITAMIN D, FERRITIN AND HEMOGRAM PARAMETERS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH MIGRAINE**

**BACKGROUND:** The differential diagnosis of headaches, which is an important neurological symptom that is very common in the community and impairs quality of life, can be difficult. Migraine, one of the most common causes of primary headache, is an important public health problem in terms of personal and social effects due to its negative effects on quality of life, work force and school life. Studies to date have not been able to clearly explain the pathophysiology of migraine. There are various hypotheses in the pathogenesis of migraine, such as sterile neurogenic inflammation, endothelial dysfunction, vascular smooth muscle dysfunction, and hypersensitivity of the arteries of migraine patients to vasoactive substances such as nitric oxide.

**AIM:** In our study, we aimed to investigate serum vitamin B12, vitamin D, ferritin and hemogram parameters, which may be significant in terms of neurogenic inflammation and endothelial dysfunction, which play a role in the pathogenesis of migraine in patients aged 5-18 years who are followed up with a diagnosis of migraine.

**MATERIALS AND METHODS:** Our study was carried out by retrospectively examining the files of patients diagnosed with migraine and healthy children in the control group in the Pediatric Neurology Outpatient Clinic of our hospital between January 2016 and January 2021. Patients who did not have a chronic disease other than migraine and did not use active vitamin supplements at the time of admission were included in the study. The monthly number of attacks of migraine patients, the data of vitamin B12, vitamin D, ferritin and hemogram parameters examined at the first admission to the outpatient clinic were recorded. In our study, a vitamin D level of <12 ng/mL was considered as deficiency, 12-20 ng/mL was considered insufficient, and >20 ng/mL was considered sufficient. A vitamin B12 level of <200 pg/mL was considered as deficiency, and ≥200 pg/mL was considered sufficient.

**RESULTS:** A total of 325 patients, including 175 patients with migraine and 150 healthy controls, participated in our study. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age and gender. The mean number of migraine attacks (months) in 120 patients in the migraine group was  $7.34 \pm 5.97$ . The median vitamin D and MCV levels of migraine patients were found to be statistically significantly higher than the control group ( $p=0.015$ ,  $p=0.002$ ). The median vitamin B12, ferritin, hemoglobin, and platelet levels of migraine patients were found to be statistically significantly lower than the control group ( $p<0.001$ ,  $p=0.018$ ,  $p=0.007$ ,  $p<0.001$ ). No statistically significant difference was found between the NLR and PLR values of the migraine and control groups ( $p=0.238$ ,  $p=0.237$ ). When the prevalence of vitamin D deficiency in migraine group and control group patients was compared, no significant difference was found between the two groups ( $p=0.115$ ). There was no correlation between monthly attack frequency and vitamin D and B12 levels in patients with migraine. There was no significant difference between the prevalence of vitamin B12 deficiency in migraine patients and the prevalence of B12 deficiency in the control group ( $p=0.29$ ). There was no significant difference in the prevalence of those with low hemoglobin ( $< -2SD$ ) for age and sex between the two groups. The prevalence of patients with low MCV levels according to age and gender was found to be statistically significantly higher in the control group (24%) compared to the migraine group (13.7%) ( $p=0.025$ ).

**CONCLUSION:** In this study, it was observed that most of the migraine patients had vitamin D deficiency or insufficiency. Vitamin B12, ferritin and hemoglobin levels were also found to be lower in migraine patients. No relationship was found between NLR and TLR, which are used as inflammatory markers, and migraine. Although the study was conducted with a large number of patients, it was a restrictive feature that it was based on retrospective data, it should be supported by prospective observational studies with a wider patient group.

**Keywords:** Headache, Migraine, Vitamin D, Vitamin B12, Ferritin, Hemogram

---

# İçindekiler

---

|                                                                                                                |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Tablo Listesi</b>                                                                                           | <b>x</b>   |
| <b>Şekil Listesi</b>                                                                                           | <b>xi</b>  |
| <b>Kısaltmalar</b>                                                                                             | <b>xii</b> |
| <b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>                                                                                        | <b>1</b>   |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                                                                       | <b>3</b>   |
| 2.1 BAŞ AĞRISI .....                                                                                           | 3          |
| 2.1.1 Baş Ağrısının Tanımı.....                                                                                | 3          |
| 2.1.2 Çocuklarda Baş Ağrısı Epidemiyolojisi .....                                                              | 3          |
| 2.2 ÇOCUKLARDA MİGREN .....                                                                                    | 4          |
| 2.2.1 Migren Sınıflaması .....                                                                                 | 5          |
| 2.2.2 Migren Patofizyolojisi.....                                                                              | 8          |
| 2.2.3 Migrende Klinik.....                                                                                     | 12         |
| 2.2.4 Migrende Tedavi .....                                                                                    | 13         |
| 2.2.4.1 Migrende İlaç Dışı Tedavi .....                                                                        | 14         |
| 2.2.4.2 Migrende Akut Tedavi .....                                                                             | 15         |
| 2.2.4.3 Migrende Koruyucu Tedavi .....                                                                         | 15         |
| 2.3 VİTAMİN D.....                                                                                             | 17         |
| 2.4 B12 VİTAMİNİ.....                                                                                          | 20         |
| 2.5 FERRİTİN.....                                                                                              | 23         |
| 2.6 TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI VE NÖTROFİL/LENFOSİT<br>ORANI .....                                               | 24         |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>                                                                                      | <b>26</b>  |
| 3.1 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ .....                                                                      | 27         |
| <b>4. BULGULAR</b>                                                                                             | <b>29</b>  |
| <b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>                                                                                    | <b>37</b>  |
| 5.1 TARTIŞMA .....                                                                                             | 37         |
| 5.1.1 Migren Hastalarının Tanımlayıcı Özellikleri .....                                                        | 38         |
| 5.1.2 Migren Hastalarının ve Kontrol Grubunun Vitamin D<br>Düzeylerinin Karşılaştırılması .....                | 38         |
| 5.1.3 Migren Hastalarının ve Kontrol Grubunun B12<br>Vitamini Düzeylerinin Karşılaştırılması .....             | 40         |
| 5.1.4 Migren Hastalarının ve Kontrol Grubunun Ferritin ve<br>Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması ..... | 41         |
| 5.2 SONUÇ .....                                                                                                | 44         |
| <b>Kaynaklar</b>                                                                                               | <b>47</b>  |
| <b>Ek A. Etik Kurul Onay Formu</b>                                                                             | <b>59</b>  |

---

## Tablo Listesi

---

|      |                                                                                 |    |
|------|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1: | IHS 2018: ICHD-3 Migren Sınıflaması.....                                        | 6  |
| 2.2: | ICHD-3 Aurasız Migren Tanı Kriterleri .....                                     | 7  |
| 2.3: | ICHD-3 Auralı Migren Tanı Kriterleri .....                                      | 8  |
| 4.1: | Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Özellikleri .....                  | 29 |
| 4.2: | Migren Tanılı Hastaların ve Kontrol Grubunun Dağılımı .....                     | 30 |
| 4.3: | Her İki Grubun Biyokimyasal ve Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Analizleri ..... | 31 |
| 4.4: | Kontrol ve Migren Grubunun D vitamini ve B12 vitamini Prevalansı.....           | 35 |
| 4.5: | Yaşa ve Cinsiyete Göre Hemoglobin ve MVC Düşüklüğü Prevalansı.....              | 36 |
| 4.6: | Migren Atak Sayısı ile Laboratuvar Değişkenleri Arası Korelasyon.....           | 36 |

---

## Şekil Listesi

---

|      |                                             |    |
|------|---------------------------------------------|----|
| 2.1: | Migren Patofizyolojisinin Kısa Şeması ..... | 10 |
| 2.2: | Vitamin D ve Baş Ağrısı İlişkisi .....      | 20 |
| 2.3: | Migren ve B vitamini İlişkisi.....          | 22 |
| 4.1: | Grupların D Vitamini Dağılımı .....         | 32 |
| 4.2: | Grupların B12 Vitamini Dağılımı .....       | 32 |
| 4.3: | Grupların Ferritin Dağılımı .....           | 33 |
| 4.4: | Grupların Hb Değeri Dağılımı .....          | 34 |
| 4.5: | Grupların MCV Değeri Dağılımı .....         | 34 |

|               |                                                        |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Ca.....       | Kalsiyum                                               |
| CGRP.....     | Kalsitonin Gen İlişkili Peptid                         |
| FDA.....      | Gıda ve İlaç Dairesi                                   |
| Fe .....      | Demir                                                  |
| FMH .....     | Ailevi Hemiplejik Migren                               |
| GTBA.....     | Gerilim Tipi Baş Ağrısı                                |
| Hb .....      | Hemoglobin                                             |
| ICHD .....    | The International Classification of Headache Disorders |
| IHS .....     | International Headache Society                         |
| IQR .....     | Çeyrekler arası aralık                                 |
| IQR .....     | Çeyrekler arası aralık                                 |
| iNOS.....     | İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz                     |
| KYD .....     | Kortikal Yayılan Depresyon                             |
| Lym.....      | Lenfosit                                               |
| MCV .....     | Ortalama eritrosit hacmi                               |
| Mg .....      | Magnezyum                                              |
| MMA.....      | Metilmalonik asit                                      |
| MPV.....      | Ortalama trombosit hacmi                               |
| Neu.....      | Nötrofil                                               |
| NHANES .....  | Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi              |
| NLO .....     | Nötrofil Lenfosit Oranı                                |
| NO .....      | Nitroksit                                              |
| NSAİİ .....   | Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar                 |
| P .....       | Fosfor                                                 |
| PedMIDAS..... | Pediatric Migraine Disability Assessment               |
| PedsQL .....  | Pediatric Quality of Life Inventory                    |
| Plt.....      | Trombosit                                              |
| PTH .....     | Parathormon                                            |
| SD .....      | Standart sapma                                         |
| THF .....     | Tetrahidrofolat                                        |
| TLO.....      | Trombosit Lenfosit Oranı                               |
| UV .....      | Ultraviyole                                            |
| VDR.....      | Vitamin D reseptörü                                    |
| WBC .....     | Kan Lökosit Sayısı                                     |

### GİRİŞ ve AMAÇ

Baş ağrısı, ergenlik döneminde daha belirgin olmak üzere tüm çocukluk çağında sık görülen bir nörolojik yakınmadır (1) . Tekrarlayan baş ağrıları okula devamsızlık, derslerde başarısızlık, sosyal hayatta kısıtlanma dahil olmak üzere bir çocuğun hayatını çeşitli şekillerde olumsuz etkileyebilmekte ve ebeveynlerinin iş gücü kaybına neden olmaktadır. Tekrarlayan ve şiddetli baş ağrısı ataklarının görülme sıklığı yaşla birlikte artarak 4-6 yaşındaki çocuklarda %4,5'ten, 16-18 yaşındaki ergenlerde %27,4'e yükselir (2). Erkek ve kız çocuklarda baş ağrısı prevalansı 12 yaşından önce aynı sıklıkta görülmekte iken, 12 yaşından sonra kızlarda sıklığın arttığı gözlemlenmektedir (3). Sosyoekonomik düzeyi daha düşük olan çocuklarda baş ağrısı görülme sıklığı daha yüksektir (4). Çocukluk çağındaki baş ağrıları aileler için korkutucu olmakla birlikte çoğu zaman etiyolojide selim nedenler saptanmaktadır. Çocuklarda ve ergenlerde görülen baş ağrısı, birincil (migren, gerilim tipi ve küme baş ağrıları) veya ikincil (üst solunum yolu enfeksiyonları, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları veya yer kaplayan lezyonlar) etiyolojiler olarak sınıflandırılabilir (5). Birincil baş ağrıları, çocuk ve ergenlerdeki baş ağrılarının çoğunu oluşturur (6). Akut tekrarlayan çocukluk çağı baş ağrıının en sık nedeni migrendir. Yaş arttıkça baş ağrısının görülme sıklığı artmaktadır (7). ABD'de migren prevalansı %8,6 (erkek), %17,5 (kadın) ve %13,2 (toplam) olup, 10 yaşında migren prevalansı %5 iken adolesanlarda bu oranın arttığı gösterilmiştir (8).

Baş ağrısı sınıflaması erişkinlerden çocuklara uyarlanan International Headache Society (IHS)'nin sınıflamasına göre yapılmaktadır(9). Son olarak 2018 yılında yenilenen IHS sınıflaması, tanıda yaygın olarak kullanılmasına rağmen klinik uygulamada çocuklarda tanıda güçlüklerle neden

olabilmektedir. Tanı ölçütlerinin çocuklar için özgüllüğü yüksek ancak duyarlılığı düşüktür (10).

Uzun zamandır bilinmesine rağmen etiyolojisi tam aydınlatılamayan migrenin patogenezi konusunda ciddi çalışmalar yapılmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir. Teoriler arasında yaygın olarak kabul gören nörovasküler kuramdır (11). Trigeminovasküler sistemden değişik vazoaktif nöropeptidlerin salınımı, steril nörojenik inflamasyonu başlatır. Bu durum vazodilatasyona, plazma ekstrasvazasyonuna, bradikinin ve prostanoit gibi proinflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açar. Bu mediatörlerin etkisi ile serebral kan akımında meydana gelen değişiklikler baş ağrısını başlatmaktadır (12,13).

Literatürdeki çalışmalarda yaşam tarzı, çevresel faktörler, B12 vitamini, D vitamini, ferritin düzeyleri ile migren arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (14).

Bu çalışmada migren tanısı alan hastaların migren patogenezinde rol oynayan nörojenik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu açısından anlamlı olabilecek ferritin, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/ lenfosit oranı (TLO) gibi inflamatuvar belirteçler, serum B12 vitamini, D vitamini ve hemogram parametrelerini araştırmayı, çıkabilecek sonuçlar ile migren tanı ve tedavi protokolüne destek olmayı amaçladık.

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1 BAŞ AĞRISI

##### 2.1.1 Baş Ağrısının Tanımı

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği'nin tanımlamasına göre ağrı; "mevcut ya da potansiyel doku hasarı ile ilişkili olarak tarif edilen, hoş olmayan, duyuşsal ve duygusal bir deneyimdir" (15).

Baş ağrısı; özellikle başın üst kısmındaki ağrıya duyarlı yapılardan kaynaklanan, bazen de boyun ve yüzden yansıyan hoş olmayan duyumsamayı ifade eder(16). Baş ağrısı nörolojik hastalıkların dışında sistemik hastalıklara da eşlik edebilen bir semptomudur.

##### 2.1.2 Çocuklarda Baş Ağrısı Epidemiyolojisi

Baş ağrısı tarih boyunca en sık karşılaşılan sağlık sorunlarından biri olmuştur. Hipokrat, milattan önce 400 yıllarında hastalarda baş ağrısı öncesinde görüldüğü ve kusmayı takiben rahatladığı görsel aura safhasından bahsetmiştir. Kapadokyalı Aretaeus, milattan sonra ikinci yüzyılda tek taraflı baş ağrısı ile bulantıya neden olan ve ardından ağrısız dönemlerin olduğu migren hastalığını ilk kez tanımlayan kişi olarak kabul edilmektedir (17).

Çocuklarda migren prevalansı ile ilgili çalışma sonuçları değişiklik göstermektedir. Son yıllarda yayınlanmış 2 derleme uluslararası anlamda çocuk ve ergenlerde migren prevalansının %7,7 ile %9,1 arasında değişiklik gösterdiğini bildirmiştir(18,19). Baş ağrısı ile ilgili dönüm noktası olarak kabul edilen ilk çalışma, 1962 yılında İsveç'te yaklaşık 9000 İsveçli okul çocuğunun baş ağrısının tipi ve görülme sıklığı üzerine yapılan çalışmadır.

Bu çalışmada, baş ağrısı sıklığı 7 yaşında %37-51, tekrarlayan baş ağrısı sıklığı %2,5, 15 yaşında baş ağrısı sıklığı %57-82, tekrarlayan baş ağrısı sıklığı %15 olarak bulunmuştur (20). İzmir’de 2007 yılında 2484 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada tekrarlayan baş ağrısı sıklığı %45,7, migren sıklığı ise %21,3 olarak saptanmıştır (21).

Mersin’de 5562 okul çağı çocuğu üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise baş ağrısı sıklığı %49,2, gerilim tipi baş ağrısı sıklığı %24,7, migren sıklığı %10,4 bulunmuştur (22). Migren sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Bu artış puberteye kadar cinsiyet arasında anlamlı bir fark göstermezken puberte sonrası kızlarda erkekler göre daha yüksektir (8). Kızlarda migren atağının menstrual döngü ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ergenlik sonrası kızlarda daha sık migren atağı görülmesinin nedeninin menstrüasyon sırasındaki hormonal değişiklik olduğu düşünülmüştür. Menstrüasyonda ortaya çıkan migren ataklarının daha uzun sürdüğü, auranın genellikle olmadığı ve sıklıkla mide bulantısı eşlik ettiği gösterilmiştir (9,23) .

Migren’in yaş ve cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında, 3-7 yaş arası erkeklerde kızlardan daha fazla, 7-11 yaş arasında kız ve erkeklerde aynı oranda görülmekte iken, 11 yaşından sonra kızlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. 11 yaşına kadar gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) sıklığı kızlar ve erkeklerde aynı oranda artarken 11 yaşından sonra sıklığın sadece kızlarda arttığı bildirilmiştir (24).

Migrenin okul çağı çocuklarında prevelansının sık olması çocuklarda, uyku ve beslenme problemlerine okula devamsızlığın artmasına, günlük aktivitelerin kısıtlanmasına, hasta çocuğu doktora getiren ailenin iş gücü kaybına ve işte veriminin azalmasına sebep olmaktadır (24,25).

## **2.2 ÇOCUKLARDA MİGREN**

Migren tipi baş ağrısı;

- orta ve ağır şiddette ataklar halinde ortaya çıkar,
- saatlerce hatta günlerce devam edebilir,
- çocuklarda erişkinlerden daha kısa sürer,

- çoğunlukla tek taraflı olmakla birlikte bazen çift taraflı olabilen ağrı ile karakterizedir.

Çocuğun işlevselliğini olumsuz yönde etkileyebilen, fiziksel aktivite ile artan, beraberinde bazı davranış ve ruhsal durum değişiklikleri olabilen, geçici nörolojik bulguların, bulantı ve kusmanın eşlik edebildiği bir bozukluktur (9,26).

### **2.2.1 Migren Sınıflaması**

Gerek baş ağrısının tanı ve tedavisinin doğru yapılabilmesi gerekse baş ağrısı ile ilgili bilimsel araştırmalarda ortak bir dil oluşturmak amacı ile objektif tanı ölçütlerinin belirlenmesi ve baş ağrılarının sınıflamasının olması önemli bir ihtiyaç haline gelmiştir. 20. yüzyılın ortalarından itibaren migren için birçok farklı tanımlama ve sınıflama yapılmıştır. Bunlar arasındaki en önemli sınıflama 1988 yılında IHS tarafından geliştirilen ICHD-1 tanı kriterleridir. Yapılan çalışmalarda erişkinler için yapılan bu sınıflamanın çocuk hastalarda duyarlılığı %47-66 arasında bulunmuştur (10,27).

IHS tarafından 2004 yılında yayınlanan ICHD-2 tanı kriterlerinde ilk kez çocuklarda migren hastalığı ile bilgiler yer almıştır ve yetişkinlerden farklı olarak bu çalışmada migren atak süresi 1 saate indirilmiştir (28). Hersey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ICHD-1 ve ICHD-2 tanı kriterleri kullanılarak çocuklarda migren tanısında iki sınıflandırma arasındaki duyarlılık farkı araştırılmıştır. Bu çalışmaya klinik olarak migren tanısı almış 260 çocuk dahil edilmiş ve atak süresi 4-72 saat olarak kabul edildiğinde hastaların %62'sinin bu süreyi karşıladığı; atak süresi 2 saat ve üzeri olarak alındığında bu oranın %72'ye, atak süresi gözlemlenmediğinde ise oranın %81'e yükseldiği saptanmıştır (29).

Bilimsel çalışmalar sonucunda Ocak 2018'de IHS tarafından ICHD-2 sınıflaması yenilenerek ICHD-3 tanı kriterleri olarak son halini almıştır (30). Bir önceki sınıflamaya göre kronik migren kriterlerinde değişiklik yapılmış ayrıca migren ilişkili epizodik sendromlar adı altında siklik kusma sendromu, abdominal migren, benign paroksizmal vertigo, benign paroksizmal tortikollis sınıflandırılmıştır. ICHD-2'de kronik migren, 3 ay süre ile ayda 15 migren atağı kriterlerini karşılar nitelikte ağrı varlığı olarak tanımlanmışken; ICHD-3'te bu 15 ağrının sadece 8'inin migren atak kriterlerini karşılamasının yeterli

sayılacağı belirtilmiştir (30). ICHD-3 migren sınıflaması Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1:** IHS 2018: ICHD-3 Migren Sınıflaması (30)

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| 1. Migren                                             |
| 1.1. Aurasız migren                                   |
| 1.2. Auralı migren                                    |
| 1.2.1. Tipik auralı migren                            |
| 1.2.1.1. Baş ağrılı tipik aura                        |
| 1.2.1.2. Baş ağrısız tipik aura                       |
| 1.2.2. Beyinsapı auralı migren                        |
| 1.2.3. Hemiplejik migren                              |
| 1.2.3.1. Ailesel hemiplejik migren                    |
| 1.2.3.1.1. Ailesel hemiplejik migren tip 1            |
| 1.2.3.1.2. Ailesel hemiplejik migren tip 2            |
| 1.2.3.1.3. Ailesel hemiplejik migren tip 3            |
| 1.2.3.1.4. Ailesel hemiplejik migren, diğer lokuslar  |
| 1.2.3.2. Sporadik hemiplejik migren                   |
| 1.2.4. Retinal migren                                 |
| 1.3. Kronik migren                                    |
| 1.4. Migren komplikasyonları                          |
| 1.4.1. Status migrenozus                              |
| 1.4.2. İnfarkt olmaksızın kalıcı aura                 |
| 1.4.3. Migrenöz infarkt                               |
| 1.4.4. Migren aurasıyla tetiklenen nöbet              |
| 1.5. Olası migren                                     |
| 1.5.1. Aurasız olası migren                           |
| 1.5.2. Auralı olası migren                            |
| 1.6. Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar |
| 1.6.1. Tekrarlayan gastrointestinal bozukluklar       |
| 1.6.1.1. Siklik kusma sendromu                        |
| 1.6.1.2. Abdominal migren                             |
| 1.6.2. Benign paroksizmal vertigo                     |
| 1.6.3. Benign paroksizmal tortikollis                 |

Migren sınıflandırmasında IHS tarafından oluşturulmuş ICHD-3 tanı kriterleri standart tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bu kriterler altında migren aurasız, auralı , kronik migren olarak sınıflandırılmış ve kriterleri karşılayan 5’ten az belirti varsa olası migren adını almıştır (30).

### Aurasız Migren

En sık görülen migren tipi aurasız migrendir. Ataklar şeklinde ortaya çıkan, çoğunlukla tek taraflı, zonklayıcı, 4–72 saat süren, hastalar tarafından orta veya şiddetli olduğu ifade edilen, günlük bedensel aktivite ile artış gösteren, bulantı, kusma fotofobi ve fonofobinin eşlik edebildiği tekrarlayıcı baş ağrısı hastalığıdır. Çocukluk çağı migren tanısında erişkinlerden farklı olarak, tek taraflı yerleşim olabileceği gibi iki taraflı frontotemporal yerleşim olabilmekte, 15 yaşa kadar 1-72 saat süren baş ağrısı atakları olabilmektedir (30). ICHD-3 aurasız migren tanı kriterleri tablo 2.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2:** ICHD-3 Aurasız Migren Tanı Kriterleri (26)

|                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. Geçmişte, B ve D kriterlerini dolduran en az 5 atak geçirmiş olmak                                                                                                                                                 |
| B. Baş ağrısı ataklarının 4-72 saat devam etmesi (tedavisiz ya da başarısız tedavi girişimi)                                                                                                                          |
| C. Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerden en azından 2 ve fazlasını içermesi <ol style="list-style-type: none"><li>1. Zonklayıcı karakter</li><li>2. Tek taraflı yerleşim</li><li>3. Orta veya şiddetli ağrı</li></ol> |
| 4. Rutin fizik aktivitelerle ağrının şiddetlenmesi ve aktivitelerden kaçınma                                                                                                                                          |
| D. Ağrıya aşağıdaki semptomlardan 1 ya da fazlasının eşlik etmesi <ol style="list-style-type: none"><li>1. Bulantı ve/veya kusma</li><li>2. Fotofobi ve fonofobi</li></ol>                                            |
| E. Altta yatan başka bir durum hastalığının olmaması                                                                                                                                                                  |

### Auralı Migren

Aura; migren atağından kısa süre önce veya eşzamanlı olarak ortaya çıkan geçici görsel, duyuşal, motor ve beyin sapı ile ilişkili semptomları içeren bir durumdur. Fokal nörolojik belirtiler geri dönüşümlü olup baş ağrısından 5–20 dakika önce başlar ve 60 dakikadan kısa sürer. Aura semptomlarını çoğunlukla aurasız migren tipi baş ağrısı izler. Görsel semptomlar hastaların %65’inde tanımlanır. Duyuşal bozukluklar genellikle uyuşma ve karıncalanma şeklindedir. Motor bozukluklar ise tek taraflı güçsüzlük şeklindedir ve konuşma bozuklukları görülebilmektedir (30). ICHD-3 auralı migren tanı kriterleri tablo 2.3’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.3:** ICHD-3 Auralı Migren Tanı Kriterleri (26)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. B ve C kriterlerini içeren en az iki atak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| B. Tam düzelen aşağıdaki aura semptomlarından bir veya daha fazlası <ol style="list-style-type: none"><li>1. Görsel</li><li>2. Duysal</li><li>3. Konuşma ve/veya lisan</li><li>4. Motor</li><li>5. Beyin sapı</li><li>6. Retinal</li></ol>                                                                                                                                                                                                                                            |
| C. Aşağıdaki altı özellikten en az üçü <ol style="list-style-type: none"><li>1. En az bir aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede ortaya çıkması</li><li>2. İki veya daha fazla aura semptomu birbiri ardısıra görülebilir</li><li>3. Her bir aura semptomu 5-60 dakikada biter</li><li>4. En az bir aura semptomu unilateraldir</li><li>5. En an bir aura semptomu pozitif bulgu içerir</li><li>6. Aura 60 dakika içinde başlayan baş ağrısı ile birlikte olabilir</li></ol> |
| D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

### **Kronik Migren**

ICHD-3'te 3 ay süre ile ayda en az 15 baş ağrısı varlığı ve bu ağrının 8'inin migren baş ağrısı kriterlerini karşılar nitelikte olması kronik migren olarak tanımlanmıştır (30). Kronik migrenli birçok hasta, hemen hemen her gün düşük yada orta şiddette, migren tipi baş ağrısı özelliklerini karşılamayan baş ağrısına sahiptir. Erişkinlere göre çocuklarda kronik migrenin epidemiyolojisi ve klinik özellikleri hakkındaki çalışmalar daha sınırlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 12 ile 17 yaş arası adolesanlarda kronik migren prevalansının yaklaşık %0,8 olduğu tespit edilmiştir (31).

#### **2.2.2 Migren Patofizyolojisi**

Migren intrakranial ve ekstrakranial serebral damarların inflamasyonu ile karakterize ataklar şeklinde ortaya çıkan bir hastalıktır. Birçok çalışma, migren patogenezinde inflamasyonun önemli rolü olduğunu desteklemektedir (32). Migrenin poligenetik ve multifaktöriyel bir etiyojisi olduğu düşünülmektedir(33).

Henüz migrende meydana gelen tüm fenomenleri açıklayabilecek bir teori veya hipotez ortaya konamamıştır (34). 1938 yılında ortaya atılan ilk teori

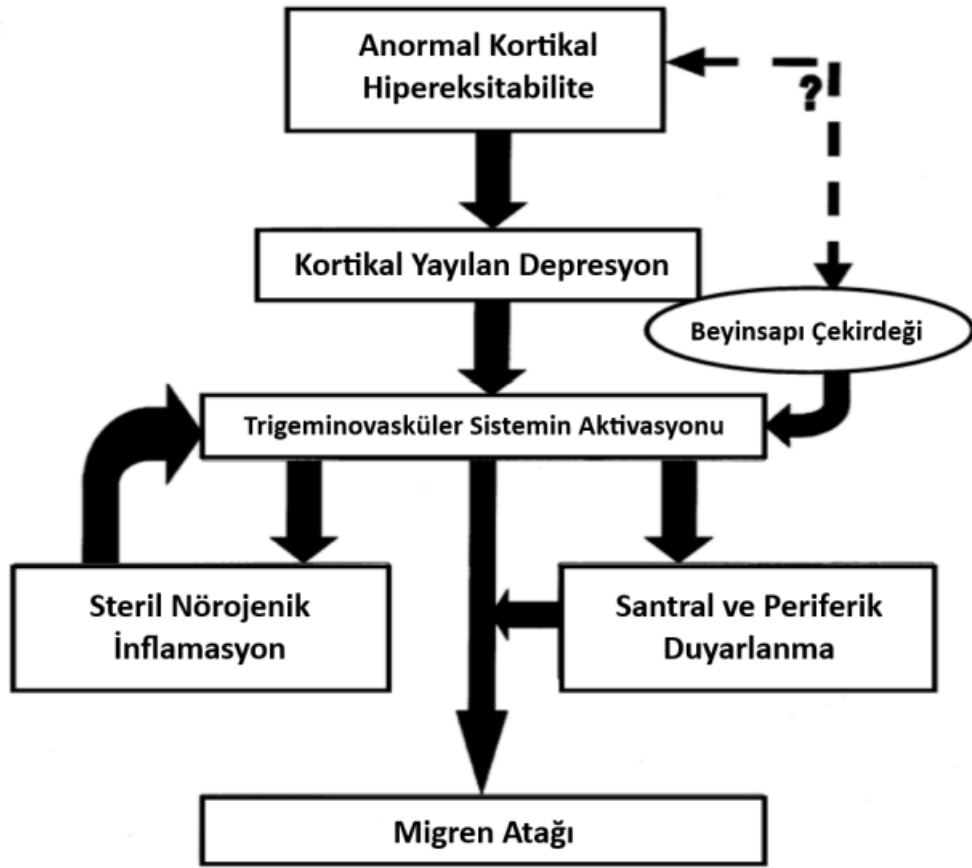
olan vasküler teori, baş ağrısının damarların vazodilatasyonundan kaynaklandığını, auranın ise vazokonstriksiyondan kaynaklandığını belirtmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda migren atağı sırasında manyetik rezonans anjiyografi ile yapılan görüntülemelerde ekstrakraniyal arter dilatasyonu saptanmamış, sadece minimal intrakraniyal arter dilatasyonu tespit edilmiştir (35).

Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda migrenin birincil olarak nöronal bir sürecin sonucunda başladığı kabul görmeye başlamıştır. 2003 yılında Welch'in yaptığı nörofizyoloji temelli çalışmada anormal kortikal uyarılmanın migren ataklarını başlattığı göstermiştir. Bu çalışmada migren patogenezinde altta yatan temel nedenin, dış faktörlerin etkisi ile başlayan Kortikal Yayılan Depresyon (KYD) olduğu belirtilmiştir (36). KYD'nin, gri maddedeki nöronal glial membranların masif depolarizasyonu ve iyon değişikliği durumundaki aşırı uyarılabilirliği ile ilgili olduğu düşünülmektedir (37). Vasküler, nöronal ve glial hücrelerin katıldığı yayılan depresyon dalgalarının, serebral korteksi etkilediği gösterilmiştir (38). Beyin parankiminde olan depolarizasyon nitrik oksit, potasyum, hidrojen, araşidonik asid ve glutamat metabolitleri gibi nosiseptif ve vazoaktif iyonların salınmasına neden olmaktadır. Birden fazla faktör nöronal iyon kanallarını bozarak içeriden veya dışarıdan gelen uyarılara karşı KYD'nin başlama eşiğini düşürmektedir (39). Ailesel Hemiplejik Migren (FHM) 1'de 19. kromozomda Q tipi kalsiyum kanallarını kodlayan CACNA1A genindeki mutasyonların, FMH 2'de ise 1. kromozomda Na-K ATPaz genindeki mutasyonlarla ilişkili olarak uyarılma eşiğini düşürerek hastalığı neden olduğu bilinmektedir (40).

KYD'nin kortikal sinir sonlanmalarında ve beyin sapındaki nosiseptif sistemlerde değişikliklere yol açarak migrende ağrıya sebep olan trigeminal sistemi aktifleştirdiği düşünülmektedir (41). Ağrı fazından trigeminovasküler sistem sorumlu tutulmaktadır. İlk olarak beyin sapı ve trigeminal sinir aktivasyonu olmakta bunlar nörojenik inflamasyona neden olarak serebral kan akımını etkilemekte ve migren ağrılarını başlatmaktadır. Migren ataklarının da serebral ve ekstraserebral damarların nörovasküler inflamasyonları sonucu olduğu ileri sürülmektedir (32).

KYD'nin trigeminal sinir aktivasyonuna neden olarak duramaterde nörojenik inflamasyona yol açtığı ve matriks metalloproteinazlarını aktif hale getirdiği

de öne sürülmektedir (42). KYD ile ekstraselüler alana kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve substans P gibi nöropeptitler salınmakta, trigeminal sinirin uyarılmasıyla protein ekstrasvazasyonu, ödem oluşumu ve mast hücre degranülasyonu sonucu oluşan steril nörojenik inflamasyon ile meningeal irritasyon gelişmektedir (38,43). Nörojenik inflamasyon; vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, plazma protein ekstrasvazasyonu ve trombosit hasarı ile karakterizedir (42) (Şekil 2.1).



**Şekil 2.1:** Migren Patofizyolojisinin Kısa Şeması(42)

Bu değişiklikler trigeminal sinir lifleri yoluyla ağrının oluşmasına yol açmaktadır. Aktive olmuş birinci nöronlar trigeminal sinir çekirdeğindeki ikinci nöronlara ağrıyı iletmektedir. KYD'nin trigeminal nükleus kaudalis içerisinde bir nöronal hasar işaretleyicisi olan ipsilateral c-fos ekspresyonunda artış ile trigeminal sinir aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir(44). Aktive olmuş ikinci nöronların beyin sapının traktus solitarius gibi bulantı-kusmadan sorumlu merkezleri ile fonksiyonel

bağlantıları bulunmaktadır. Migren tedavisinde kullanılan triptanların trigeminal sinir nukleus kaudalis dışında traktus solitarius da etki ederek baş ağrısının yanında bulantı ve kusmayı da engellediği gösterilmiştir(45).

Trigeminal sistemin daha ileri aktivasyonu talamustan kortekse uzanan üçüncü nöronların uyarılması ile olmaktadır. Bu uyarı migrenin fonofobi, fotofobi, ozmofobi ve allodini gibi semptomlarından sorumlu tutulmaktadır. Auralı migren hastalarında ağrı atağı esnasında kortikal yayılım gösteren depresyona nöronal aktivasyon eşlik etmektedir. Bu durum nöronal sinir sonlanmalarından proinflatuvar mediatörlerin salgılanmasına, lökosit aktivasyonuna, inflamasyona, oksidatif strese, ekstrakranial ve intrakranial arterlerde dilatasyona neden olmaktadır. Aurasız migrende de benzer inflamatuvar mekanizmalar izlenmiştir (34). Bu durumda lokal trigeminal aktivasyonu başlatan faktörler önem kazanmaktadır. Lokal veya sistemik bir inflamasyon, oksidatif hasar trigeminal aktivasyonu başlatan sebepler olabilir. Tekrarlayan steril vasküler inflamasyonların kraniyal damarlarda endotelial hasara neden olabileceği bildirilmiştir. Oluşan endotelial hasarı trombozis izlemektedir. Bu durum migrende artmış serebrovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca kraniyal kan damarlarının tekrarlayan steril inflamasyonları sonucu migren ataklarının oluştuğu da bildirilmiştir (46). Trigeminal vasküler sinirlerin vasküler baş ağrısının patogeneziyle ilişkisinin saptanması, baş ağrısı, migren ve inflamasyonla birlikte olan diğer santral sinir sistemi bozukluklarının muhtemel mekanizmalarının anlaşılmasına ışık tutmuştur (46). Özellikle triptanlar olmak üzere tedavide kullanılan ilaçların bir kısmı trigeminal sinir akson uçlarında bulunan 5-hidroksitriptamin reseptörlerini etkileyerek nörojenik inflamasyonu engellemektedir (42).

Plazma protein ekstrasvazasyonunda önemli mediatörlerden birisi nitrik oksittir (NO). Konstriksiyona yanıt olarak vasküler hücrelerden NO salınmaktadır. NO aynı zamanda endotelial hücreler, nöronlar, makrofajlar ve plateletlerden salınabilmektedir. Nitrogliserin infüzyonundan 4-6 saat sonra migren tipi baş ağrısının tetiklendiği bilinmektedir. Bunun altında yatan mekanizmanın, duramaterde gecikmiş inflamatuvar cevap, iNOS(indüklenebilir nitrik oksit sentaz) ekspresyonunda artış ve IL-1, IL-6

gibi proinflamatuvar sitokinlerin upregulasyonu olduğu düşünölmektedir (47).

Migren patofizyolojisinin aydınlatılması, hastalığın tanısını koymada ve tedavisini yönetmede önemlidir.

### **2.2.3 Migrende Klinik**

Migren genellikle çocuğun günlük aktivitelerini kısıtlayan, orta veya şiddetli, zonklayıcı baş ağrısı atakları ile seyreden bir hastalıktır. Bazı olgularda prodromal dönem, aura ve buna eşlik eden bazı semptomlar görölebilmektedir. Migrenin prodromal döneminde kişilik değışiklikleri, öfori, irritabilite, çok sıvı alma, çok yeme, bazı yiyecekleri çok tüketme, sıvı retansiyonu gibi bulgular olabilmekte ve bunlar saatler, günler sürebilmektedir. Baş ağrısı dakikalar, saatler içinde gitgide artarak, 1 ile 72 saat arasında sürebilmektedir. Ağrı zonklayıcı karakterde ve aktivite ile artma eğilimindedir. Ağrı ile fotofobi, fonofobi, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, solukluk, ekstremitelerde soğukluk, kan basıncında değışikliklik, baş dönmesi, bayılma gibi otonomik bulgular görölebilmektedir. Çocuklar genellikle sessiz, karanlık bir ortamda uyumaya isteklidir ve uyku ile ağrıda belirgin bir azalma olmaktadır (48). Migren tanılı çocukların %61'i ayda 1 ile 4 migren atağı tariflerken, %25,6'sı ayda birden az atak sıklığı bildirmişlerdir. Bu çocuklar aynı zamanda son 3 ay içinde ortalama 6,95 gün migren ağrısı nedeni ile günlük aktivitelerini gerçekleştiremediklerini ve üretkenliklerinin azaldığını ifade etmişlerdir (49).

Çocukluk çağı migren olgularında aurasız migren oranı %60-85, auralı migren ise %15-30 oranında görölmektedir. Aurasız migrende de prodromal dönem ve otonomik bulgular gözlenebilir. Aura pozitif skotomlar (gökkuşağı, renkler vb), negatif skotomlar (görme kaybı) gibi görsel, uyuşukluk, çınlama gibi sensoriyel, hemiparezi gibi motor veya amnezi, afazi, konfüzyon gibi kognitif bulgular şeklinde olabilmektedir (50,51)

Çocukluk çağı auralı migren kliniğinde en sık görsel semptom gözlenmektedir. Aura semptomları ağrıdan önce veya ağrı ile başlayabilmekte ve genellikle dakikalar sürmektedir. Çocuklarda bazen auradan sonra migrenöz olmayan baş ağrısı da başlayabilmektedir. Çocukluk çağında

migren ağrısı genellikle çift taraflıdır, hareket ile ağrı şiddetinde artış olmakta, erişkinlerden daha kısa sürmektedir (9).

Ağrının sona ermesinden sonra çocuklarda yorgunluk, bitkinlikle birlikte rahatlama görülebilmektedir. Bu dönemde iştahsızlık yerini acıkma hissine bırakabilmekte, konsantrasyon bozukluğu, sık idrara çıkma görülebilmektedir. Bazıları atak sonrası depresif duygu durum sergileyebilirken bazılarında ise öfori gözlenebilmektedir (29,52).

Uykusuzluk, yorgunluk, stres, enfeksiyonlar, bazı kokular, kafein, feniletamin, nitrit, monosodyum glutamat içeren yiyecekler, gürültü, sıcak, ışık gibi faktörler migren ağrısını tetikleyebilmektedir. Migrende genetik faktörler de önemlidir. Migrenli çocuklarda %46-77,5 oranında pozitif aile hikayesi bulunmaktadır (53,54).

#### **2.2.4 Migrende Tedavi**

Migren tedavisi, farmakolojik ve nonfarmakolojik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Özellikle çocuklarda öncelikle nonfarmakolojik tedavilerin tercih edilmesi önerilmektedir (26). Farmakolojik tedavi, akut ve koruyucu tedavi olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Tedavi seçiminde hastanın ağrı sıklığı, şiddeti, süresi, semptomlar, hayat kalitesindeki bozulma, fonksiyonel yeti yitimi, komorbid durumlar ve ağrı toleransı dikkate alınmaktadır (55). Uygulanan tedavi, baş ağrısının oluşturduğu yeti yitimini azaltmalı ya da ortadan kaldırmalı, ağrı tekrarına engel olmalıdır ve hasta verilen tedaviyi tolere edebilmelidir (56).

Migrende genel tedavi ilkeleri:

- Baş ağrısının süresini, sıklığını, ciddiyetini azaltmak,
- Yaşam kalitesini düzeltmek,
- Tolere edilemeyen ya da etkisiz olan ilaç tedavilerini azaltmak,
- Akut baş ağrısı döneminde gereksiz ve fazla ilaç alımından kaçınmak,
- Migreni kontrol edebilmeleri için hastaları eğitmek,
- Baş ağrısına neden olabilecek stres ve psikososyal problemleri azaltmaktır.

Bu hedeflere ulaşılması, migren atağını durdurmak için akut bir tedavi, günlük aktiviteleri kısıtlayıcı ve sık ağrı varlığında koruyucu bir tedavi planı yapılarak ve davranış tedavisi benimsetilerek mümkündür. Tedaviye uyumun ya da tedaviye engel olan nedenin tartışılması ve sağlıklı alışkanlıkların yönetimi davranışsal tedavi yaklaşımı içerisinde yer almaktadır (26).

Baş ağrısı ile gelen hastadan öncelikle iyi bir anamnez alınmalıdır. Hastadan günlük tutarak, baş ağrısı olduğunda ağrının ne zaman başladığı, süresi, şiddeti, yerleşimi, günlük aktivitelerini etkileyip etkilemediği, aura varlığı, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi ek semptomların varlığı, tetikleyici faktörler, ağrı kesici alıp almadığı, ağrı öncesinde ya da sonrasında iştahsızlık, yorgunluk gibi belirtilerin varlığını yazması istenilmelidir (57). Günlük sayesinde hastanın ağrı algısı azaltılabilmekte, normal günlük aktivitelerde düzelme sağlanabilmekte, sosyal ilişkileri artabilmektedir (58). Hasta notlarını dikkatle tuttuğu takdirde yaklaşan migren ataklarını tahmin edebilecek hale gelebilmektedir. Bu durum atakları tamamen önleyebilecek ve yaşam kalitesini arttıracak tedavi yaklaşımlarının oluşturulabilmesinde önemlidir (59). Migrenin etkilerini değerlendirmek için bazı hastalarda yetişkinlerden uyarlanan Pediatric Migraine Disability Assessment (pedMIDAS) anketi kullanılabilmektedir (60).

#### **2.2.4.1 Migrende İlaç Dışı Tedavi**

Çocuklarda kabul gören koruyucu tedavi yaklaşımları, uyku düzeni, diyet ve egzersizdir. Uykusuzluk en sık karşılaşılan tetikleyicidir. Uyku ritminde değişiklik, geç saatte uyuma veya uyanma baş ağrısına sebep olabilmektedir (26).

Adelolanlar düzensiz beslenmekte, öğünlerini atlayabilmekte bu da şiddetli baş ağrılarına neden olmaktadır. Yiyeceklerin tetiklediği migren oldukça az görülmektedir. Hastalara neyin baş ağrısının tetikleyebileceğini anlatmak etkili olabilmektedir. Tetikleyen yiyecekler; çikolata, peynir, yoğurt, fındık, fıstık yağı, sıcak taze ekmek, lokma, bezelye kabuğu, konserve incir, turuncgiller, muz, pizza, fermente soslar, beyaz şarap, sentetik şekerler, gıda boyaları ve kafeindir. Parfüm, benzin, yiyecek kokuları da baş ağrısına sebep olabilmektedir (61).

Çocuklarda okul ödevleri, sınavlar, rutin dışı aktiviteler, arkadaş ilişkileri, hayat tarzında değişiklik gibi stres faktörleri de baş ağrısını tetiklemektedir. Hastalara stres yönetimi hakkında tavsiyelerde bulunmak ve onları motive etmek yararlı olabilmektedir. Atak esnasında sessiz, karanlık bir odada dinlenme ve uyku önerilmektedir. Tüm bu önerilere rağmen hala günlük hayatını etkileyen baş ağrıları varsa profilaktik tedavi yaklaşımlarını seçmek yararlı olabilmektedir (26,62).

#### **2.2.4.2 Migrende Akut Tedavi**

Akut tedavide amaç migren atağı sırasında baş ağrısından hızlı bir şekilde kurtulmak ve günlük aktivitelere tekrar dönebilmektir. Aşırı ilaç alımına bağlı baş ağrısından kaçınmak için ağrı kesici haftada en fazla 2-3 kez kullanılmalıdır. Akut tedavinin amacı ağrının 1 saat içerisinde tamamen normale dönmesini sağlamaktır (63).

Akut tedavide temel olarak iki grup ilaç yer almaktadır. Bunlar Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ) ve triptanlardır. NSAİİ'ler atağın başlangıç aşamasında ve doğru dozda kullanıldığında etki göstermektedir. Bunun için hastanın atağın başlangıç evresini farketmesi, ebeveynlerine iletmesi ve yakınlarının da çocuğun uygun dozda ilacını alabilmesini sağlaması gerekmektedir. Akut tedavide ibuprofen 7,5-10 mg/kg dozunda etki etmektedir. İbuprofen fayda sağlamazsa aynı dozlarda naproksen sodyum da denenebilir. Adelosanda aspirin tedavisi de etkili olabilmektedir. Şiddetli migreni olan ve tek başına NSAİİ'lerin yeterli olmadığı vakalarda tedaviye triptanlar eklenebilir. Almotriptan, 12 yaş ve üzerindeki çocuklarda migren tedavisinde FDA tarafından kullanım izni olan tek ilaçtır. Bunun dışında nazal sumatriptan ve Avrupa İlaç Ajansı onayı olan zolmotriptan da adelosanlarda atak sırasında kullanılabilir (16,64). Triptanlar adelosanlarda yetişkinler ile aynı dozda verilmekte iken çocuklar için dozu azaltılmalıdır ve ayda 4-6 defadan fazla kullanılmamalıdır (16).

#### **2.2.4.3 Migrende Koruyucu Tedavi**

Migrende koruyucu tedavinin amacı atak sıklığını, ciddiyetini ve süresini azaltmak, akut atak tedavisine yanıtı arttırmak ve yeti yitimini önlemektir (65,66). Amerikan migren prevalansı ve önleme çalışmasında erişkinlerde

haftada bir veya daha fazla baş ağrısı olması durumunda koruyucu tedavi başlanması önerilmiştir (67). Çocuklarda da haftada bir veya daha fazla sayıda ağrı varlığı ya da ağrının günlük yaşamda kısıtlamalara neden olması koruyucu tedavi gerektirmektedir (16).

Hastalarda ayda 6-8 günden fazla ağrı kesici ihtiyacı olması durumunda koruyucu tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Çocuklarda erişkinlere göre ağrı süresi kısa olmasına rağmen eşlik eden durumlar, ağrı öncesi ve sonrasındaki semptomlar nedeniyle yeti yitimi derecesi önemlidir. Koruyucu tedavi planlanırken yeti yitimi derecesi de dikkate alınmalıdır. Çocuklarda hastalığa özgü yeti yitimi derecesi Pediatric Migraine Disability Assessment (PedMIDAS) ve Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) ile belirlenmektedir. PedMIDAS skorunun 20'nin üzerinde olması, ev, okul veya sosyal aktivitelerden geri kalma, baş ağrısında kısıtlayıcılık olarak değerlendirilmektedir (16). Baş ağrısının sıklığı, hastaların uzun süreli bir tedaviyi kabullenip kabullenmeyeceği, tedaviye istekli olma derecesi, tedavi ve sonuç için beklentileri de dahil olmak üzere tedaviyi etkileyebilecek tüm faktörler önceden belirlenmelidir. Aileler uzun süreli ilaç kullanımına olumlu bakmasalar bile çocuklarının ağrı nedeniyle sosyal ve eğitim alanlarında karşılaştıkları zorluklar ve kendi iş göremezliklerini etkilediği için çoğu zaman tedaviyi kabul etmektedir. Çocuklardaki sık ve engelleyici ağrı tüm aileyi etkilemektedir, çocuğu ile ilgilenen ebeveynlerin üretkenlikleri azalmaktadır (67).

Migren profilaksisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, antikonvülzanlar, trisiklik antidepresanlardır (26). Pediatrik popülasyonda çoğu ilaç için ilk doz ya da optimum doz için veriler sınırlıdır. Genel yaklaşım olarak koruyucu tedavide düşük dozlarla başlayıp dozu kademeli olarak arttırmaktır. En yaygın kullanılan antidepresan amitriptilindir. Kardiyolojik yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır. Topiramat, valproik asit, levetirasetam gibi antiepileptik ilaçlar migren profilaksisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Topiramat hem çocuklar hem de yetişkinler için ortak olan tek FDA onaylı ilaçtır. Beta blokörler de migren profilaksisinde kullanılmaktadır. Pediatrik migrende en iyi sonuç veren propranaloldür. Kalsiyum kanal blokerlerinden flunarizin, profilakside kullanılmaktadır. İtalyan, Fransız ve Amerikan (2004) pratik uygulama

klavuzları ve Cohraine (2003) analizi pediatrik migren hastalarında profilaktik tedavide flunarizin'i önermektedir. Nutrasötik ajanlar arasında melatonin, riboflavin, magnezyum oksit ve koenzim Q10 vardır (68–70). İlaç kullanımı dışında invaziv tedavi seçenekleri arasında; sfenopalatin ganglion blokajı, oksipital sinir blokajı, nöromodülasyon işlemleri ve botulinum toksin enjeksiyonlarıdır. Yetişkinlerde FDA onaylı olan bu işlemlerin pediatrik popülasyonda kullanımını destekleyen veriler sınırlıdır çünkü klinik yararları yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalardan alınmıştır (63,71).

## **2.3 VİTAMİN D**

Vitamin D, sterol yapıda, yağda çözünen vitaminlerdendir ve vücuttaki birçok yolakta görev almaktadır. Vücutta kolesterolden sentezlenmesi, yağda depolanması, üretildiğinden farklı yerde işlev görebilmesi, kan dolaşımına çıkabilmesi nedeniyle hormon olarak da kabul edilmektedir (72).

Başlıca vitamin D kaynağı; endojen olarak ultraviyole B (UVB) ışınlarının deride 7 dehidrokolesterolden, vitamin D3 (kolekalsiferol) oluşturmalarıdır. Diyetle vitamin D, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2) ve hayvanlarda bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir. Vitamin D en fazla karaciğer, balık ve yumurta sarısında bulunmaktadır. Şilomikronlarla birleşen vitamin D2 ve D3 lenfatik sistem aracılığı ile venöz dolaşıma taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır (73).

Deride UV ışınları yardımıyla sentezlenen veya gıdalarla alınan vitamin D, ilk basamak olarak karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi sayesinde 25-hidroksivitamin D'ye (25(OH)D), daha sonra ise böbreklerde 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimi ile aktif olan ve kalsitriol olarak bilinen 1,25 dihidroksi vitamin D'ye (1,25(OH)2D) dönüşmektedir (74). Vitamin D sentezinde 1 alfa hidroksilaz enzimi anahtar enzim rolündedir. Bu enzimin düzenlenmesinde parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor(P) ve fibroblast growth faktör 23 rol oynamaktadır. 1,25(OH)2D ince bağırsak, böbrek ve diğer dokularda bulunan vitamin D reseptörleri üzerinden etkisini göstermektedir. İnce bağırsaktan Ca emilimini artırır ve böbreklerden Ca kaybını azaltarak genel

fonksiyonu olan kan kalsiyum düzeyini korumaktadır. Ayrıca 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamininin, hücre proliferasyonu inhibe edici, terminal diferansiasyonu uyarıcı, insülin üretimini uyarıcı, angiogenezi inhibe edici ve renin üretimini inhibe edici biyolojik etkileri bulunmaktadır. Vitamin D ve metabolitleri birçok dokuda bulunan 24 hidroksilaz enzim tarafından inaktive edilerek safra yoluyla atılmaktadır (74-76).

D vitamini düzeyini en iyi gösteren parametre 2-3 haftalık yarı ömrü nedeniyle serum 25(OH)D düzeyidir. Optimal düzeyi ile ilgili tam bir görüş birliği olmamakla beraber genellikle 25(OH)D'nin;

- 20 ng/mL'nin üzerindeki düzeyi yeterli,
- 12-20 ng/mL arası yetersizlik,
- 12 ng/mL'nin altındaki düzeyi eksiklik olarak tanımlanmaktadır.

Ayrıca 25(OH)D düzeyinin <5 ng/ml olması ciddi eksiklik olarak kabul edilmekte olup, 150 ng/ml'nin üzerinde olduğu durumlarda ise D vitamini intoksikasyonundan bahsedilmektedir (77).

Vitamin D eksikliği, güneş ışınlarına yeterli süre maruz kalmama, beslenme ile yetersiz alım ve emilim sorunları gibi nedenlerle oluşmaktadır. Kronik kas, eklem, baş ağrısı, diyabet, obezite, osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar, multipl skleroz, romatoid artrit ile ilişkisini gösteren çalışmalar vardır (75,78).

2011 yılında 'Endocrine Society' tarafından D vitamini eksikliği açısından risk faktörü taşımayan tüm bebeklere yaşamın ilk gününden 1 yaşına kadar 400 IU/gün, 1-18 yaş arası çocuk ve adölesanlara 600 IU/gün, D vitamini eksikliği açısından risk faktörü taşıyan bebeklere yaşamın ilk gününden 1 yaşına kadar 400-1000 IU/ gün, 1-18 yaş arası çocuk ve adölesanlara 600-1000 IU/gün D vitamini desteği önerilmiştir. Bununla beraber malabsorbsiyonu olan hastalarda, obez kişilerde, glikokortikoid ve antiepileptik kullanan kişilerde daha yüksek dozlar gerekebileceği belirtilmiştir (75,79).

Son yıllarda, vitamin D'nin baş ağrısı, nörodejeneratif, nöroinflamatuvar hastalıklar ve depresyon, psikoz, otizm gibi nöropsikolojik hastalıklarla ilişkisi araştırılmaktadır (80,81). D vitamini, mekanizması henüz

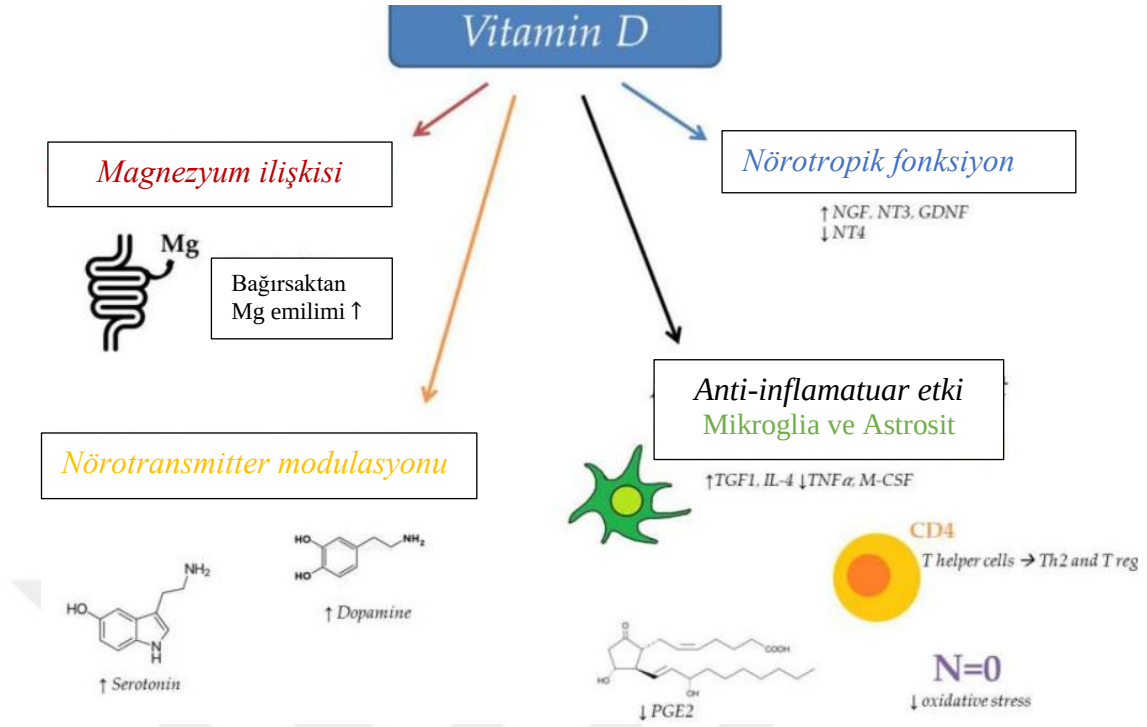
netleşmemiş olsa da hem embriyonik dönemde hem de yetişkin dönemde beyin fonksiyonları üzerinde önemli bir rol oynadığı bilinen bir nörosteroiddir (82).

Yetişkinlerde ve çocuklar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda birincil baş ağrısı ile vitamin D eksikliği arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir (83,84). Bu ilişki, vitamin D düzeylerinin genellikle düşük olduğu kutuplara yakın bölgelerde sonbahar ve kış aylarında artan baş ağrısı prevalansı ile doğrulanmaktadır (85).

Vitamin D eksikliği çoklu ve karmaşık mekanizmalarla baş ağrısı patofizyolojisinde rol oynamaktadır (86). Vitamin D sadece mineral homeostazında önemli bir rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda anti-inflamatuar etkilere sahiptir (87). Vitamin D anti-inflamatuar etkisi sayesinde migren patogeneğinde rolü olan nöroinflamasyonu önleyerek baş ağrısının başlamasına ve devam etmesine engel olmaktadır (68). Ayrıca vitamin D, bir başka migren tetikleyicisi olan oksidatif stresi azaltmakta, dokuların oksijen tüketimini modüle etmekte, astrositlerdeki nitrojen ve serbest oksijen radikallerinin ortadan kaldırılmasına yardımcı olan glutatyon metabolizmasını kontrol etmektedir (88).

Vitamin D ile migren arasındaki bir başka mekanizma ise vitamin D ve magnezyum (Mg) serum konsantrasyonları arasındaki doğrudan ilişkiyi içermektedir. Vitamin D, kronik ağrı durumları ve migrene karşı etkili olduğu gösterilen Mg'nin bağırsak emilimini desteklemektedir (89).

Ayrıca vitamin D, tirozin hidroksilaz yoluyla dopamin ve serotonin sentezini etkileyerek baş ağrısını engellemektedir. Dopamin ve serotonin, migrenin patogenezi ile bağlantılı nörotransmitterlerdir. Vitamin D, serotonin düzeylerini artırarak, baş ağrılarıyla ilişkili olan depresif semptomların kontrolünde de faydalı olabilmektedir (90,91). Vitamin D ve baş ağrısı ilişkisi şekil 2.2'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.2:** Vitamin D ve Baş Ağrısı İlişkisi

Kısaltmalar; magnezyum (Mg), nöral büyüme faktör (NGF), nörotropin-3 (NT3), glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF), nörotropin-4 (NT4), interlökin-4 (IL-4), tümör nekroz faktör (TNFα), makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) (68)

Vitamin D ve birincil baş ağrısı arasındaki ilişki, ağrı kontrolü için merkezi bir yapı olan hipotalamusta vitamin D reseptörünün (VDR) varlığı ile de doğrulanmıştır. Mottaghi ve ark. migren ile VDR'nin iki gen polimorfizmi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. TaqI ve FokI VDR polimorfizmleri aurasız migren ile ilişkilendirilmiştir. FokI heterozigot mutasyonu, baş ağrısı şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (85,91).

Vitamin D; eksikliği ile baş ağrısı arasında kanıtlanmış bu veriler nedeniyle migrenli hastalarda üzerinde daha ayrıntılı düşünmeyi gerektiren bir moleküldür.

## 2.4 B12 VİTAMİNİ

İnsan hücreleri B12 vitamini (kobalamin) veya folat sentezleyememektedir. Önemli B12 vitamini kaynakları et, süt ürünleri, yumurta, karaciğer, istiridyedir. Birçok kahvaltılık gevrek B12 vitamini ile

güçlendirilmiştir. Hayvansal ürünler veya ilave B12 vitamini içeren bitkisel ürünler hariç, bitkiler B12 vitamini kaynağı değildir (92).

'National Institutes of Health' tarafından önerilen B12 vitamin ihtiyacı, küçük bebeklerde günde 0,4 mcg, yetişkinlerde günde 2,4 mcg'ye kadar değişmektedir ayrıca hamilelik ve emzirme sırasında ihtiyaç artmaktadır. Rutin bir diyet yeterli B12 vitamini içerir, ancak vegan veya katı bir vejetaryen diyet yeterli miktarda B12 vitamini içermez ve takviye edilmelidir (92).

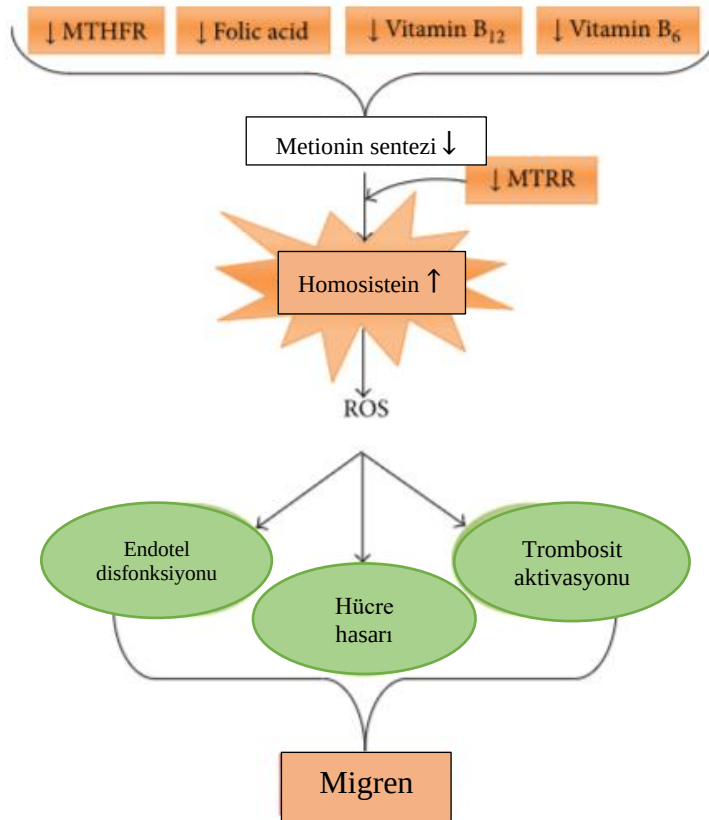
Yiyecekten alınan kobalamin, proteine bağlıdır, midede asit ve pepsin ile proteinden ayrılır. R-bağlayıcılar veya haptokorrinler olarak bilinen vitamin B12 bağlayıcı proteinler tükürükte salgılanır ve midede kobalamine bağlanır. Gastrik parietal hücreler intrinsik faktör üretir. Daha yüksek pH'lı duodenuma salgılanan pankreatik proteazlar, R-bağlayıcıları parçalayarak B12 vitamininin proksimal ileumda intrinsik faktöre bağlamasına izin verir. Kobalamin-intrinsik faktör kompleksi ileum mukoza hücreleri üzerinde bulunan CUBAM (cubilin+amnionless) reseptörlerine bağlanarak, hücre içine alınır. Az miktarda alınan B12 vitamini (<yüzde 1) pasif difüzyonla emilebilir. Portal dolaşıma salındığında transkobalamine bağlanır. Dokularda, çeşitli kimyasal reaksiyonlar için gereken adenozykobalamin ve metilkobalamine dönüştürülür (93).

B12 vitamininin; hidroskobalamin, siyanokobalamin, deoksiadenozykobalamin ve metilkobalamin olarak başlıca dört metaboliti mevcuttur. Deoksiadenozykobalamin ve metilkobalamin B12 vitamininin dokulardaki aktif metabolitleridir ve vücutta başlıca iki enzim sistemi yolağında kofaktör olarak görev almaktadır.

B12 vitamini fizyolojik etkilerinin çoğunluğunu homosistein-metiyonin döngüsüne sağladığı katkı yolu ile göstermektedir. B12 vitamini, homosisteinin metionine dönüştürülmesinde kullanılan metionin sentaz enziminin kofaktörüdür. Bu reaksiyonun bir yan ürünü olarak metil-tetrahidrofolat (THF), DNA'nın pirimidin bazlarının sentezinde kullanılan THF'ye dönüştürülür. B12 eksikliğinde homosistein metiyonine dönüştürülemez ve bu nedenle metil-THF, THF'ye dönüştürülemez. Bunun sonucunda homosistein seviyeleri birikir ve pirimidin bazları oluşamaz, bu

da DNA sentezini yavaşlatır ve megaloblastik anemiye neden olur. Anemi daha sonra B12 eksikliği olan hastalarda yaygın olarak görülen yorgunluk ve solgunluk gibi semptomlara yol açmaktadır. Megaloblastik anemiye düşük lökosit ve trombosit sayıları da eşlik edebilir. Retikülosit sayısı normal veya düşük olabilir, makroovalositler ve hipersegmente nötrofiller bulunabilir (94).

B12 vitamini ayrıca metilmalonil-CoA'yı süksinil-CoA'ya dönüştüren metilmalonil-CoA mutaz enziminin kofaktörüdür. B12 eksikliği olan hastalarda süksinil-CoA'ya dönüştürülemediğinden metilmalonik asit (MMA) seviyeleri artmaktadır. Yüksek homosistein seviyeleri ile yüksek MMA seviyelerinin, bu hastalarda görülen nöropati ve ataksi gibi nörolojik defisitlerden sorumlu olarak miyelin hasarına katkıda bulunduğu varsayılmaktadır. Miyelin hasarı sonucunda derin duyu kaybı, ataksi, periferik nöropati ve bunama gelişebilir (95). Migren ve B12 vitamini ilişkisi şekil 2.3'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.3:** Migren ve B vitamini ilişkisi (96)

(MTRR: metionin sentaz redüktaz, MTHFR: metilen tetrahidrofolat redüktaz, ROS: reaktif oksijen radikalleri)

Rutin olarak B12 vitamin eksikliği tanısı için serum total B12 vitamin düzeyi ölçümü ve klinik bulgular önem taşımaktadır. Serum total B12 vitamin düzeyi kolay ve birçok laboratuvarında ölçülebilmesi nedeniyle ilk tercih edilen tanı yöntemidir. Düzeyin iyi yorumlanabilmesi için referans değerleri bilmek gereklidir;

- B12 vitamin eksikliği: 200 pg/mL altında
- B12 vitamin normal: 200-900 pg/mL arasında
- B12 vitamin düzeyi yüksekliği: 900 pg/mL üzerinde (93).

B12 vitaminin tedavi şeması hakkında farklı görüşler olmakla birlikte parenteral tedavi tercih edilmekteydi. Son yıllarda sublingual damla, sprey şeklinde kobalamin formları da artık kullanımda olup etkinliği açısından çeşitli çalışmalar vardır. Parenteral kobalamin intramüsküler ve subkutan olarak uygulanabilmekte olup tedavi dozları 100-1000 mcg ilk hafta her gün olacak şekilde başlanır ve haftada iki gün iki hafta süreyle sonra haftada bir defa 2 hafta devam edilir, sonra da aylık tedavilere geçilir. 1000 mcg/gün gibi yüksek doz kobalamin uygulanması durumunda haftada bir kez tedavi verilir (93).

Düşük serum vitamin B12, folik asit ve B6 seviyeleri, yüksek homosisteinemi seviyeleri ile ilişkilidir. Hiperhomosisteineminin çeşitli mekanizmalarla migrene neden olduğu vurgulanmıştır (97). Folik asit, vitamin B6 ve B12 desteği ile plazma homosistein seviyesinin düşmesi ve böylece migren ataklarının sıklığının azalması beklenir (98). Diğer taraftan NO'nun migren patolojisinde rol aldığı düşünülmektedir çünkü yapılmış bazı çalışmalarda NO verilen hastalarda birkaç saat sonra migren atakları geliştiği görülmüş bu yüzden NO'nun migren ataklarının erken safhalarında etkili olabileceği düşünülmüştür. Vitamin B12'nin ise NO üzerinde azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (99).

## **2.5 FERRİTİN**

Ferritin, demiri hücre içerisinde depolayarak, myelin sentezi gibi durumlarda ve enzim sentezinde erişilebilir olmasını sağlar, ayrıca serbest demir aracılı oksidatif hasar gelişiminde de koruyucu bir etkiye sahiptir (100).

Ferritin aynı zamanda akut faz proteinidir ve sıklıkla hastalık seyrince düzeyi yüksek kalır. Böyle durumlarda ferritin ölçümleri akut stresin ortadan kalkmasından sonra tekrarlanmalıdır. Demir bağlayan bir protein olan ferritin, iyonize olan demirin hücreler içinde toksik düzeye ulaşmasını önler. Normal koşullarda bu protein, gereksinim duyulacağı zamana kadar demiri depolar. Aşırı demir bulunan koşullarda vücut demir depoları büyük ölçüde artmıştır ve karaciğer ve dalak gibi dokularda çok daha fazla demir bulunur (101).

Vücut demir depolarının önemli biyobelirteçlerinden biri olan ferritinin migrenle ilişkisi araştıran çalışmalar mevcuttur. Gözlemsel bir çalışma, kadın migren hastalarında daha düşük serum ferritin seviyeleri bulmuş ve migren yönetiminde diyetle demir alımının bir rolü olduğunu öne sürmüştür (102).

## **2.6 TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI**

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval, diskoid şekilli, 2-4 µm çapında kan hücreleridir. Kemik iliğinde trombositler; hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositlerin bölünmeleri sonucunda oluşurlar. Trombositlerin hemostaz, tromboz ve koagülasyonda önemli görevleri vardır. Trombositlerin 8-12 gün yarı ömürleri mevcuttur. Önemli bir kısmı dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından yıkılırlar.

Trombositler salgıladıkları kemokinler sayesinde birçok immün reseptöre bağlanarak etki göstermektedir. Trombositlerde depolanmış olan kemokinler hızla salınarak akut inflamatuvar cevap için önemli bir rol oynayabilir ve nötrofil, monosit ve granülosit gibi doğrudan antimikrobiyal aktivite gösterebilirler. Trombositlerden salınan kemokinler aynı zamanda T lenfositleri aktive etmektedir (103). Sonuç olarak trombositler inflamasyonda aktif rol oynamaktadır.

Sepsis tablosunda da trombosit yıkımındaki artış ve buna cevap olarak, trombopoezde artma ve megakaryositlerde bölünme sonucu büyük ve/veya genç trombositlerin üretiminde artış görülmüştür. Trombosit lenfosit

oranının (TLO) ucuz ve ek maliyet gerektirmeyen bir inflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir.

İnflamasyonun başlaması non enfeksiyöz veya enfeksiyöz etkenlerle olabilmektedir. Lökositlerin aktivasyonu ile salınan mediatörler inflamasyonun temel faktörleridir. Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artışa ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olur ve bu iki alt grubun birbirine matematiksel oranı ile nötrofil lenfosit oranı (NLO) hesaplanır ve bu oran bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabilmektedir. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) ve APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde NLO hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuştur (104,105).

Biz çalışmamızda; migren hastalarında nörolojik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu açısından anlamlı olabilecek NLO, TLO, ferritin, B12 vitamini, D vitamini ve hemogram parametrelerini incelemeyi amaçladık.

---

### GEREÇ ve YÖNTEM

---

Bu çalışma Ocak 2016 – Ocak 2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne baş ağrısı şikâyeti ile başvuran ve ICHD III kriterlerine göre migren tanısı alan hastalar ile kontrol grubunda bulunan sağlıklı çocukların serum vitamin B12, vitamin D, ferritin düzeyleri ve hemogram parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla planlanmıştır. Çalışma retrospektif ve tek merkezli olarak planlanmıştır.

Çalışma öncesi İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 24.09.2021 tarihinde 2021/0460 Karar No ile izin alındı. Hastalar aşağıdaki çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterlerine uygun olarak seçildi.

***Migren tanılı hastaların çalışmaya dahil edilme kriteri:***

1. 5-18 yaş aralığında olan,
2. Çocuk nöroloji polikliniğinde migren tanısı alan hastalar dahil edilmiştir

***Kontrol grubu hastalarının çalışmaya dahil edilme kriteri:***

1. 5-18 yaş aralığında olan,
2. Rutin kontrol amacıyla başvurmuş olan sağlıklı çocuklar,
3. B12 vitamini, D vitamini, ferritin ve hemogram parametreleri istenmiş olan çocuklar dahil edilmiştir

***Her iki grup için çalışmaya dahil edilmeme kriteri:***

1. 5 yaşından küçük olan,
2. 18 yaşından büyük olan,

3. Bilinen kronik hastalık tanısı olan,
4. Başvurusunda demir, B12 vitamini ve vitamin D desteği alıyor olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Dahil edilme kriterlerine uyan migren tanılı hastaların başvuru anındaki verileri dosya kayıtlarından ve hastane bilgi işlem sisteminden tarandı. Hastaların 1 aydaki atak sayısı, ilk başvuruda bakılan B12 vitamini, D vitamini, ferritin ve hemogram parametreleri verileri kaydedildi.

Hastanemiz biyokimya laboratuvarına gönderilen biyokimya tüplerindeki B12 vitamini, 25-OH D vitamini, ferritin düzeyleri Abbott Architect i2000SR cihazında kemülinesan mikropartikül immunoassay (CMIA) metoduyla, hemogram düzeyleri Sysmex XM-1000 cihazı ile çalışıldı.

*Çalışmamızda;*

25-OH D vitamini düzeyi;

- <12 ng/mL olmasını eksiklik,
- 12-20 ng/mL olmasını yetersizlik,
- 20-100 ng/mL olmasını yeterli (77),

B12 vitamini düzeyi;

- <200 pg/mL olması eksiklik,
- 200-900 pg/mL yeterli olarak kabul edildi (93).

Hemoglobin ve MCV değeri yaş ve cinsiyete göre -2 standart sapma (SD) altında olanlar düşüklük olarak kabul edildi.

### **3.1 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ**

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 20 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için toplam sayı (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma ya da median-interquertile range (IQR-çeyrekler arası aralık) olarak sunuldu. Normal dağılım varlığına Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi (Wilcoxon rank-sum test)

kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ya da varsayımların sağlanmadığı durumlarda Fisher'in kesin testi kullanıldı. p değerinin  $<0.05$  olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İki sürekli değişken arası doğrusal ilişkiye Spearman korelasyon testi ile bakıldı. Korelasyon katsayısı;

- 0 ile 0,3 arasında ise ilişki yok,
- 0,3-0,5 arasında ise pozitif yönde zayıf ilişki,
- 0,5 ile 0,7 arasında ise pozitif yönde orta düzeyde ilişki,
- $>0,7$  ise güçlü düzeyde ilişki olduğu kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma Ocak 2016- Ocak 2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 175'i (%53,8) migren grubunda, 150'si (%46,2) kontrol grubunda olmak üzere toplam 325 çocukla yapılmıştır. Çalışmaya katılan çocukların yaşları 5 ile 18 arasında değişmekte olup, ortalama  $12,9 \pm 2,95$  yaş idi. Migren grubundaki 120 hastanın migren atak sayısı(ay) kayıtlarımızda mevcut olup ortalama  $7,34 \pm 5,97$  saptanmıştır (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1:** Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Özellikleri

|                                                       | Değer           | n*  |
|-------------------------------------------------------|-----------------|-----|
| <b>Yaş (yıl), ortalama<sup>a</sup></b>                | $12,9 \pm 2,95$ | 325 |
| <b>Cinsiyet, n (%)</b>                                |                 | 325 |
| <b>Erkek</b>                                          | 131 (%40,3)     |     |
| <b>Kadın</b>                                          | 194 (%59,7)     |     |
| <b>Grup, n (%)</b>                                    |                 | 325 |
| <b>Kontrol grubu</b>                                  | 150 (%46,2)     |     |
| <b>Migren grubu</b>                                   | 175 (%53,8)     |     |
| <b>Migren Atak Sayısı (/ay), ortalama<sup>a</sup></b> | $7,34 \pm 5,97$ | 120 |

\* Hasta sayısı

<sup>a</sup> ortalama $\pm$ standart sapma

Çalışmada migren grubunda 66 (%37,7) erkek, 109 (%62,3) kız olmak üzere 175 hasta ve kontrol grubunda 65 (%43,3) erkek ve 85 (%56,7) kız olmak üzere 150 çocuk ve toplamda 325 çocuk değerlendirilmiştir. Çocukların başvuru takvim yaşı ortancası migren grubunda 13 yaş, kontrol grubunda 13,8 yaş

bulunmuştur. Migren ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2:** Migren Tanılı Hastaların ve Kontrol Grubunun Dağılımı

|                                            | Kontrol grubu    | Migren grubu | p*   |
|--------------------------------------------|------------------|--------------|------|
| <b>Yaş (yıl), median [IQR]<sup>a</sup></b> | 13,8 [11,3;15,4] | 13 [11;15]   | 0.19 |
| <b>Cinsiyet, n<sup>b</sup> (%)</b>         |                  |              | 0.36 |
| <b>Erkek</b>                               | 65 (%43,3)       | 66 (%37,7)   |      |
| <b>Kadın</b>                               | 85 (%56,7)       | 109 (%62,3)  |      |

\* Ortalama fark p<0,05 düzeyinde önemlidir

<sup>a</sup> Interquartile Range (Çeyreklikler arası aralık)

<sup>b</sup> Hasta sayısı

Migren grubundaki hastaların ortalama lökosit değeri ( $7.00 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), kontrol grubunun lökosit değerine ( $7.50 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) göre daha düşük saptanmıştır (p=0.010). Migren grubundaki hastaların ortalama nötrofil değeri ( $3.58 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) ile kontrol grubunun ortalama nötrofil değeri ( $3.8 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.153). Migren grubundaki hastaların ortalama lenfosit değeri ( $2.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), kontrol grubunun lenfosit değerine ( $2.8 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) göre daha düşük saptanmıştır (p=0.001). Migren grubundaki hastaların ortalama trombosit değeri ( $271 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), kontrol grubunun trombosit değerine ( $311 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) göre daha düşük saptanmıştır (p<0.001). Migren grubundaki hastaların ortalama NLO değeri (1.41), kontrol grubunun ortalama NLO değeri (1.31), migren grubundaki ortalama PLO değeri (105), kontrol grubunun ortalama PLO değeri (111) bulunmuştur. İki grupta NLO ve PLO değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.238, p=0.237) (Tablo 4.3).

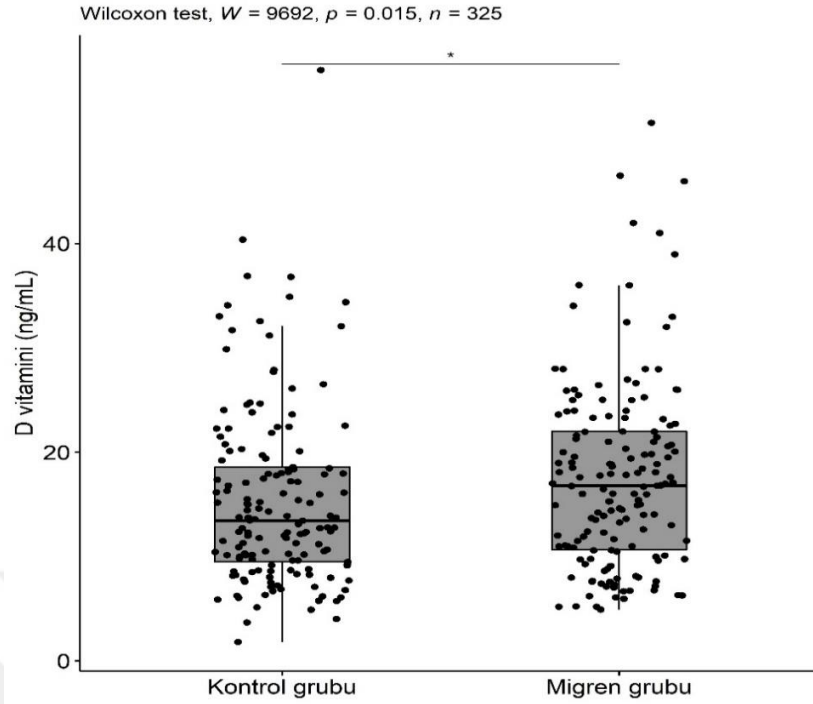
**Tablo 4.3:** Her İki Grubun Biyokimyasal ve Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Analizleri

|                                                                   | <b><u>Kontrol grubu</u></b><br><b>Median [IQR]<sup>a</sup></b> | <b><u>Migren grubu</u></b><br><b>Median [IQR]</b> | <b>p<sup>*</sup></b> |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------|
| <b>D vitamini (ng/mL)<sup>b</sup></b>                             | 13.4 [9.53;18.6]                                               | 16.8 [10.7;22.0]                                  | <b>0.015*</b>        |
| <b>B12 vitamini (pg/mL)<sup>c</sup></b>                           | 339 [269;446]                                                  | 287 [233;370]                                     | <b>&lt;0.001*</b>    |
| <b>Ferritin (ng/mL)</b>                                           | 24.6 [15.7;40.0]                                               | 21.0 [14.0;33.5]                                  | <b>0.018*</b>        |
| <b>Hemoglobin (g/dL)<sup>d</sup></b>                              | 13.3 [12.7;13.9]                                               | 13.0 [12.3;13.7]                                  | <b>0.007*</b>        |
| <b>MCV<sup>e</sup> (fL)<sup>f</sup></b>                           | 81.0 [78.6;84.0]                                               | 82.9 [79.9;85.7]                                  | <b>0.002*</b>        |
| <b>Lökosit (<math>\times 10^3/\text{mm}^3</math>)<sup>g</sup></b> | 7.50 [6.50;8.80]                                               | 7.00 [6.00;8.05]                                  | <b>0.01*</b>         |
| <b>Nötrofil (<math>\times 10^3/\text{mm}^3</math>)</b>            | 3.80 [3.00;4.80]                                               | 3.58 [2.95;4.30]                                  | 0.15                 |
| <b>Lenfosit (<math>\times 10^3/\text{mm}^3</math>)</b>            | 2.80 [2.40;3.30]                                               | 2.50 [2.20;3.02]                                  | <b>0.001*</b>        |
| <b>Trombosit (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>                  | 311 [266;369]                                                  | 271 [235;331]                                     | <b>&lt;0.001*</b>    |
| <b>NLO</b>                                                        | 1.31 [1.06;1.73]                                               | 1.41 [1.09;1.88]                                  | 0.24                 |
| <b>PLO</b>                                                        | 111 [91.9;135]                                                 | 105 [90.4;128]                                    | 0.24                 |

\* Ortalama fark p&lt;0,05 düzeyinde önemlidir

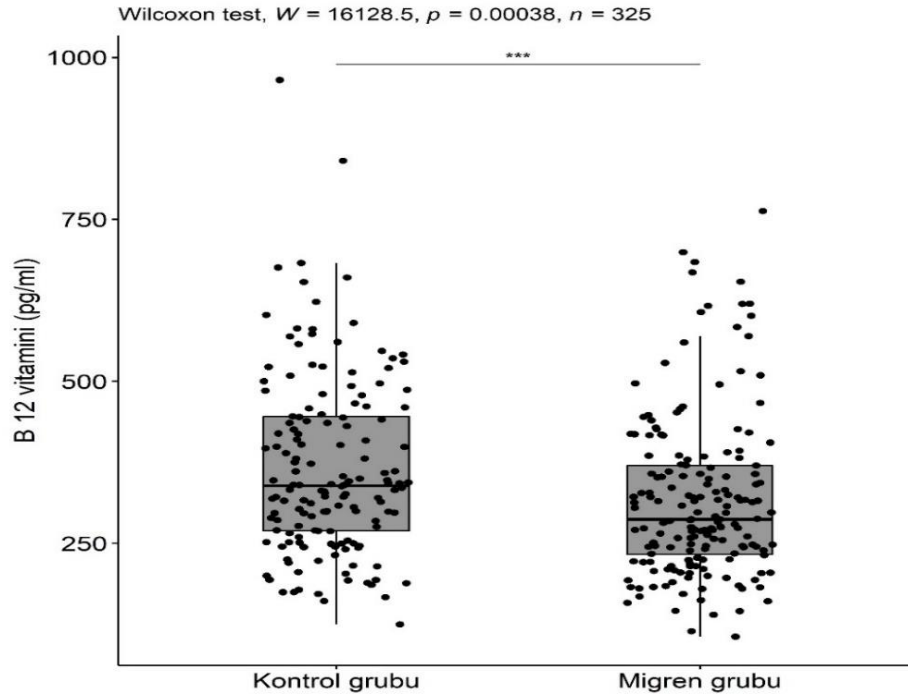
<sup>a</sup> Interquartile Range (Çeyreklikler arası aralık)<sup>b</sup> nanogram/mililitre<sup>c</sup> pikogram/mililitre<sup>d</sup> gram/desilitre<sup>e</sup> Ortalama eritrosit hacmi<sup>f</sup> femtolitre<sup>g</sup> milimetreküp

Migren hastalarının ortanca D vitamini değeri (16.8 ng/ml), kontrol grubunun D vitamini değerine (13.4 ng/ml) göre daha yüksek saptanmıştır (p=0.015) (Tablo 4.3). Her iki grubun D vitamini dağılımı Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



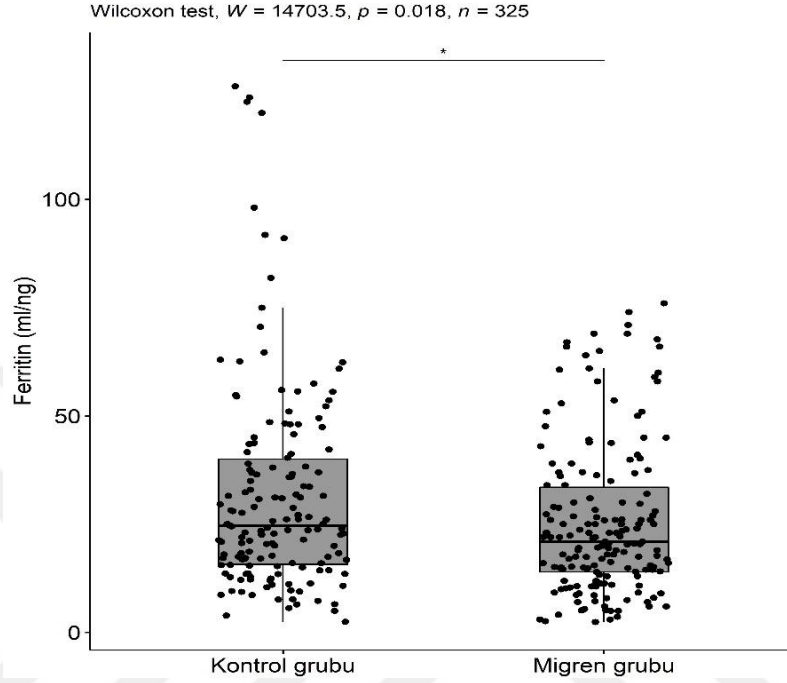
**Şekil 4.1:** Grupların D Vitamini Dağılımı

Migren hastalarının ortalanca B12 vitamini değeri (287 pg/ml), kontrol grubunun B12 vitamini değerine (339 pg/ml) göre daha düşük saptanmıştır ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4.3). Her iki grubun B12 vitamini dağılımı şekil 4.2’de gösterilmiştir.



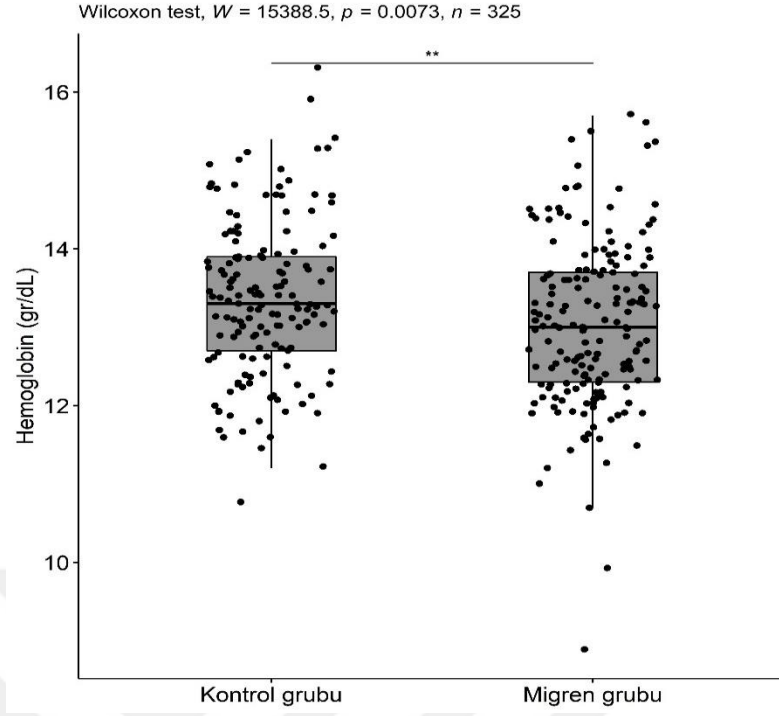
**Şekil 4.2:** Grupların B12 Vitamini Dağılımı

Migren hastalarının ortalanca ferritin değeri (21.0 ng/ml), kontrol grubunun ferritin değerine (24.6 ng/ml) göre daha düşük saptanmıştır ( $p=0.018$ ) (Tablo 4.3). Her iki grubun ferritin dağılımı şekil 4.3’de gösterilmiştir.



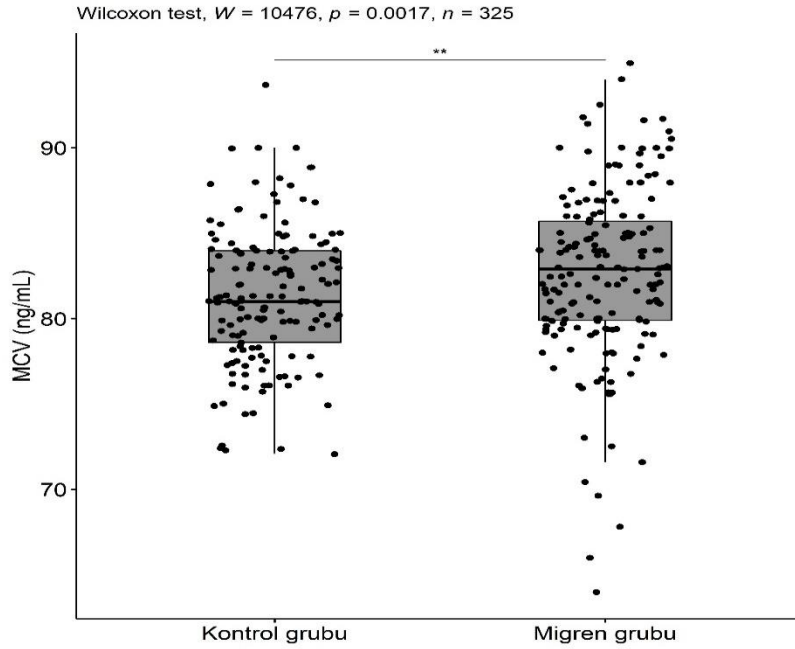
**Şekil 4.3:** Grupların Ferritin Dağılımı

Migren hastalarının ortalanca hemoglobin değeri (13.0 g/dL), kontrol grubunun hemoglobin değerine (13.3 g/dL) göre daha düşük saptanmıştır ( $p=0.007$ ) (Tablo 4.3). Her iki grubun hemoglobin dağılımı şekil 4.4’de gösterilmiştir.



**Şekil 4.4:** Grupların Hb Değeri Dağılımı

Migren grubundaki hastaların ortalama MCV değeri (82.9 fL), kontrol grubunun MCV değerine (81.0 fL) göre daha yüksek saptanmıştır ( $p=0.002$ ) (Tablo 4.3).



**Şekil 4.5:** Grupların MCV Değeri Dağılımı

Yeterli, yetersiz ve eksik D vitamini düzeylerinin prevalansı migren grubunda sırasıyla %32,5, %36,4 ve %31,1, kontrol grubunda ise %22,7, %37,3 ve %40 idi. İki grup arasında D vitamini eksikliği prevalansı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0.115$ ). B12 vitamini düzeyinin yeterli ve eksik olma durumuna göre prevalansına bakıldığında migren grubunda sırasıyla %86,3, %13,7, kontrol grubunda ise %90,7 ve %9,3 idi. İki grup arasında B12 vitamini eksikliği prevalansı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,29$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4:** Kontrol ve Migren Grubunun D vitamini ve B12 vitamini Prevalansı

|                                 | Kontrol grubu | Migren grubu | p*    | n   |
|---------------------------------|---------------|--------------|-------|-----|
| <b>D vitamini, n (%)</b>        |               |              | 0.115 | 304 |
| <b>Eksiklik</b>                 | 60 (%40)      | 48 (%31,1)   |       |     |
| <b>Yetersizlik</b>              | 56 (%37,3)    | 56 (%36,4)   |       |     |
| <b>Yeterli</b>                  | 34 (%22,7)    | 50 (%32,5)   |       |     |
| <b>D vitamini, n (%)</b>        |               |              | 0.075 | 304 |
| <b>Eksiklik-yetersizlik</b>     | 116 (%77,3)   | 104 (%67,5)  |       |     |
| <b>Yeterli</b>                  | 34 (%22,7)    | 50 (%32,5)   |       |     |
| <b>B12 vitamini, n (%)</b>      |               |              | 0.29  | 325 |
| <b>Eksiklik (&lt;200 pg/ml)</b> | 14 (%9,3)     | 24 (%13,7)   |       |     |
| <b>Yeterli (≥200 pg/ml)</b>     | 136 (%90,7)   | 151 (%86,3)  |       |     |

\* Ortalama fark  $p<0,05$  düzeyinde önemlidir

Çalışmamızda yer alan hastaların yaşa ve cinsiyete göre -2SD altındaki hemoglobin ve MCV düzeylerine bakılmıştır. Kontrol grubunda yaş ve cinsiyete göre MCV değeri mikrositer olanların prevalansı (%24) migren grubuna (%13,7) göre daha yüksek ve migrenli olgular ile kontrol grubundaki olgular arasında anlamlı bir farklılık mevcuttur ( $p=0,025$ ). Her iki grup arasında yaş ve cinsiyete göre hemoglobin değerinde anemi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,29$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5:** Yaşa ve Cinsiyete Göre Hemoglobin ve MVC Düşüklüğü Prevalansı

|                                      | Kontrol grubu | Migren grubu | p*            | n   |
|--------------------------------------|---------------|--------------|---------------|-----|
| <b>Hemoglobin, n<sup>a</sup> (%)</b> |               |              | 0.29          | 325 |
| ≤ -2SD <sup>b</sup>                  | 14 (%9,3)     | 24 (%13,7)   |               |     |
| >-2SD                                | 136 (%90,7)   | 151 (%86,3)  |               |     |
| <b>MCV<sup>c</sup>, n (%)</b>        |               |              | <b>0.025*</b> | 325 |
| ≤ -2SD                               | 36 (%24)      | 24 (%13,7)   |               |     |
| >-2SD                                | 114 (%76)     | 151 (%86,3)  |               |     |

\* Ortalama fark p&lt;0,05 düzeyinde önemlidir

a hasta sayısı

b standart sapma

c Ortalama eritrosit hacmi

Hastaların aylık migren atak sayısı ile D vitamini, B12 vitamini, ferritin, hemoglobin, MCV, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, NLO, PLO değerleri arasında korelasyon bakılmış, pozitif veya negatif yönlü anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6:** Migren Atak Sayısı ile Laboratuvar Değişkenleri Arası Korelasyon

|                                                             | Migren Atak Sayısı (Ay) |              |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------|
|                                                             | r <sup>a</sup>          | p*           |
| <b>D vitamini (ng/mL)<sup>b</sup></b>                       | -0.04                   | 0.72         |
| <b>B12 vitamini (pg/mL)<sup>c</sup></b>                     | -0.01                   | 0.90         |
| <b>Ferritin (ng/mL)</b>                                     | -0.03                   | 0.75         |
| <b>Hemoglobin (g/dL)<sup>d</sup></b>                        | -0.02                   | 0.87         |
| <b>MCV<sup>e</sup> (fL)<sup>f</sup></b>                     | -0.01                   | 0.94         |
| <b>Lökosit (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)<sup>g</sup></b> | 0.18                    | 0.05         |
| <b>Nötrofil (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>            | 0.19                    | <b>0.04*</b> |
| <b>Lenfosit (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>            | 0.03                    | 0.72         |
| <b>Trombosit (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>            | 0.14                    | 0.12         |
| <b>NLO</b>                                                  | 0.09                    | 0.35         |
| <b>PLO</b>                                                  | 0.08                    | 0.40         |

Spearman Korelasyon Testi

\* Ortalama fark p&lt;0,05 düzeyinde önemlidir

a Korelasyon katsayısı (sayı 1'e yaklaştıkça anlamlılık artar)

b nanogram/mililitre

c pikogram/mililitre

d gram/desilitre

e Ortalama eritrosit hacmi

f femtolitre

g milimetreküp

---

### TARTIŞMA ve SONUÇ

---

#### 5.1 TARTIŞMA

Migren toplumumuzda, en sık genç erişkin yaşta görülse de çocuklarda özellikle adolesan dönemde de sıkça görülmektedir. Ataklarla seyreden, hastanın eğitim ve öğrenim hayatında üretkenliğini etkileyip fonksiyonelliği azaltan ve çeşitli komplikasyonlara yol açan kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Genellikle zonklayıcı karakterde, unilateral veya bilateral lokalizasyonda, nörolojik, otonomik ve gastrointestinal belirtilerin eşlik edebildiği bir baş ağrısı şeklinde görülmektedir. Ülkemizde migren ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde özellikle 15-55 yaş arasında prevalans erkeklerde %10,9, kadınlarda %21,8 şeklinde tespit edilmiştir. Son yıllarda yayınlanan uluslararası çalışmalarda çocuk ve ergenlerde migren prevalansının %7,7 ile %9,1 arasında değişiklik gösterdiğini bildirmiştir. Migren sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Bu artış puberteye kadar kız ve erkek cinsiyet arasında anlamlı bir fark göstermezken puberte sonrası kızlarda erkeklere göre daha yüksektir. Migren; yüksek prevalansı, yaşam kalitesi ve işgücüne olumsuz etkileri nedeniyle kişisel ve toplumsal etkileri bakımından önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Migren tanısı, IHS'nin tanı kriterlerinde yer aldığı şekilde ayrıntılı öykü ve fizik muayene sonrası yapılan tetkikler ile ikincil baş ağrısı nedenleri dışlanarak konulmaktadır. Migren, otonom sinir sistemi fonksiyonu bozukluğu ile karakterize fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik edebildiği yaygın, kalıtsal, nörovasküler bir hastalıktır. Migren hastalarında anatomik yapı ve mekanizmalar ile ilgili olarak hastalığın tanısı, tedavisi ve progresyonunu değerlendirme açısından objektif ölçütler mevcut değildir.

Migren patogenezi ile ilişkili nörojenik, vasküler, psikojenik, genetik faktörler bilinse de halen aydınlatılamamış birçok nokta olduğu düşünülmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda elde edilen veriler ışığında patofizyolojiyi net olarak açıklayabilecek bir hipotez oluşturulamamıştır. Migren patogenezinde steril nörojenik inflamasyon, endotel disfonksiyonu, vasküler düz kas disfonksiyonu, migren hastalarının arterlerinin NO (nitrik oksit) gibi vazoaaktif maddelere hipersensitivitesi şeklinde çeşitli hipotezler mevcuttur.

#### **5.1.1 Migren Hastalarının Tanımlayıcı Özellikleri**

Migren henüz patofizyolojisi ortaya net konamamış olsa da ergenlik sonrası kızlarda daha sık görülmesinin nedeninin menstürasyon sırasındaki hormonal değişiklikler olduğu düşünülmüştür.

Aydın ve arkadaşlarının 2020 yılında pediatrik popülasyonda yaptıkları bir çalışmada migren tanılı hastaların %43,1 erkekler, %56,9 kızlar oluşturmaktadır (106). Hansen ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada migren hastalarının %63'ünü kadınlar oluşturmaktadır (107). Bizim çalışmamızda migren tanısı ile verileri toplanan 175 hastanın 109'si kız (%62,3); 66'si (%37,7) erkek cinsiyette tespit edilmiştir ve bu sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Ekici ve arkadaşları migren tanılı çocuk hastalarda baş ağrısı sıklığını ayda ortalama  $8.5 \pm 8.0$  gün (ortanca: 4 gün, aralık: 1-30 gün/ay) bulmuştur (108). Çalışmamızda çocukların migren atak sıklığı  $7.34 \pm 5.97$  gün (ortanca: 8 gün, aralık: 1-30 gün/ay) saptandı.

#### **5.1.2 Migren Hastalarının ve Kontrol Grubunun Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırılması**

Literatürde çocuklarda migren ile D vitamini düzeyi ilişkisini inceleyen az sayıda ve çelişkili çalışmalar bulunmaktadır.

O'Brien ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları çalışmada 300 migrenli çocuk hastada yüksek D vitamini eksikliği prevalansını göstermiştir. Ayrıca, tekrarlayan baş ağrıları olan çocuklarda vitamin eksikliği prevalansının, olmayanlara göre oldukça yüksek olduğunu belirtmişlerdir (109). 2014 yılında Çayır ve arkadaşları 8-16 yaş arası migrenli çocuklarda amitriptiline ek D vitamini takviyesinin etkisini değerlendirmiştir. Hastalar kandaki D

vitamini düzeyine göre dört gruba ayrılmıştır. Grup 1'in vitamin D düzeyi normal ve tedavide tek başına amitriptilin tedavisi verilmiş; grup 2'nin vitamin D düzeyi normal, tedavide amitriptilin ve D vitamini (400 IU/gün) verilmiş; grup 3'ün vitamin D düzeyi hafif eksik, amitriptilin ve D vitamini (800 IU/gün) verilmiş ve vitamin D düzeyinde ciddi eksiklik olan grup 4'e amitriptilin ve D vitamini (5000 IU/gün) verilmiş. 6 aylık izlem sonrası D vitamini profilaksisinin migren ataklarının önlenmesinde tek başına amitriptilinden daha üstün olduğu bulunmuştur (110). Benzer şekilde 2019 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada, Kılıç ve arkadaşları D vitamini tedavisinin migren ataklarının sıklığı, süresi, şiddeti ve Pediatrik Migren Özürlülük Değerlendirmesi (PedMIDAS) üzerindeki etkisini araştırmıştır. Çocuklarda D vitamini tedavisinin migren sıklığını ve süresini azaltmada faydalı olduğunu bulmuşlardır ( $p < 0,001$ ) (83) .

Aksine, pediatrik popülasyondaki diğer çalışmalar, baş ağrısı ve D vitamini seviyeleri arasında bir ilişki bulamamıştır. Zandifar ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı kesitsel bir çalışmada 105 migrenli hasta ve 110 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu değerlendirilmiştir. Hastalar ve kontrol grubu arasında toplam serum D vitamini konsantrasyonu bakımından anlamlı fark gözlenmemiştir. Ayrıca D vitamini konsantrasyonu ile migren ataklarının sıklığı, migren ataklarının süresi ve pozitif migren aile öyküsü arasında da ilişki bulunmamıştır (111). Kjaergaard ve arkadaşlarının 11.614 katılımcı üzerinde yaptığı kesitsel bir çalışmada, D vitamini eksikliği ile migren arasında önemsiz bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (112).

Bizim çalışmamızda, yapılan diğer birçok çalışmadan farklı olarak D vitamini düzeylerinin ortalamasının migren grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı ( $p=0.015$ ). Ayrıca her iki gruptaki hastaların D vitamini düzeylerine göre (yeterli-yetersiz-eksiklik) prevalansı karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.115$ ). Migren tanılı hastaların aylık atak sıklığı ile D vitamini düzeyleri arasında negatif veya pozitif yönde bir korelasyon saptanmadı ( $r: -0.04$ ,  $p: 0.72$ ). Yeterli D vitamini düzeyi kontrol grubunda %22,7, migren tanılı hastalarda ise %32,5 görüldü, iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Her iki grupta da ortalama 25(OH)D düzeyleri D vitamini eksikliği ile uyumluydu. Sonuçlarımız, migren hastalarında D vitamini eksikliği ve yetersizliği

prevalansının yaklaşık %67,5 olduğunu göstermektedir, bu da hastalarda migren tanısı doğrulandığında D vitamini düzeyinin taranması gerektiği konusunda farkındalık oluşturmaları gerektiğini düşünüyoruz.

D vitamini için tüm dünyada artan bir talep söz konusudur. Ancak migren ve serum D vitamini düzeyini inceleyen sınırlı sayıdaki klinik araştırmaların sonuçlarına baktığımızda bu ilişkinin net olamadığı ve birbiriyle çelişen sonuçların olduğu görülmektedir. D vitamini düzeyi ile migren arasındaki ilişkiyi test etmek için daha büyük bir örneklem büyüklüğü ile daha fazla randomize klinik çalışma yapılması gerekmektedir.

### **5.1.3 Migren Hastalarının ve Kontrol Grubunun B12 Vitamini Düzeylerinin Karşılaştırılması**

Literatürde B12 vitamini ile ilişkili yolların işlev bozukluğunun baş ağrısının patogeneğinde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Migren ataklarını tetiklediği düşünülen mekanizmalar arasında nörojenik inflamasyon, trigeminovasküler sistem aktivasyonu, vasküler disfonksiyon, nitrik oksit (NO) salınımı ve hiperhomosisteinemi yer almaktadır (113).

Nelson ve arkadaşları 4 ile 19 yaş arasında tekrarlayan baş ağrıları olan çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada düşük B12 vitamini ve folik asit düzeyleri tespit etmiştir (114). Aydın ve arkadaşlarının 2020 yılında 7-17 yaş arası migren tanılı 65 hasta ve sağlıklı 87 çocuk ile yaptığı çalışmada migren grubunun serum B12 ve folik asit düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır (106). İpcioğlu ve arkadaşlarının erişkin hastalar üzerinde yaptığı çalışmada hasta ve kontrol grubunun B12 vitamini ve folat seviyeleri arasında fark bulunmamıştır (115). Bottini ve arkadaşları 5 ile 17 yaş arasında 45 migrenli çocuk hasta ile yaptığı çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre düşük serum folik asit ve yüksek homosistein düzeyleri bulmuş ancak serum vitamin B12 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır (116). Poyrazoğlu ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada migren tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında B12 düzeyleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (14). Acar ve arkadaşlarının çalışmasında ise yeni tanı alan 51 migren hastasının serum vitamin B12 düzeyi ( $215.6 \pm 133.7$  pg/mL) kontrol grubu ( $289.9 \pm 12$  pg/mL) ile karşılaştırıldığında anlamlı düşük bulunmuş (117). 2009 yılında Lea ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada homosistein düşürücü vitamin tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığında, MTHFR gen mutasyonlu migrenlilerde migren hastalık skorunda anlamlı azalma ve hiperhomosisteinemide düzelme sağladığı bildirildi (118).

Çalışmamızda migren tanısı alan çocuk hastaların serum B12 vitamini düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu belirledik ( $p<0.001$ ). Migren hastalarında B12 vitamini eksikliği prevalansı ile kontrol grubundaki B12 eksikliği prevalansı açısından anlamlı fark yoktu. Migren hastalarının aylık atak sayısı ile serum B12 düzeyi arasında pozitif veya negatif korelasyon saptamadık, bunun nedeni çalışma popülasyonunun kısıtlı hasta grubu ile oluşturulmuş olmasından kaynaklanmış olabilir. Retrospektif çalışma olması nedeniyle hastaların folik asit ve homosistein düzeylerini değerlendiremedik.

Tüm bu sonuçlar literatür ile uyumlu olarak migrenli hastalarda vitamin B12 düzeylerinin ölçülerek takip edilmesinin gerekliliğini desteklemektedir. Migrenli hastalarda vitamin B12 eksikliği saptanacak olursa migren profilaksisi için vitamin B12 verilebilir. Migren atak sıklığı ile B12 vitamini düzeyleri ile ilgili daha ileri çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

#### **5.1.4 Migren Hastalarının ve Kontrol Grubunun Ferritin ve Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması**

Hekimlik pratiğinde baş ağrısının olası nedenleri arasında akla ilk gelen sebeplerden birisi anemi tablosudur ve baş ağrısı aneminin önemli semptomları arasında sıralanmaktadır. Demir serotonin, dopamin gibi birçok nörotransmitter sentezinde rol alan enzimler, lipid ve enerji metabolizması ve nöronun normal fonksiyonunu gerçekleştirebilmesi için gereklidir. Ancak aşırı birikimi demirin indüklediği oksidatif hasara ve bunun sonucunda da beyinde nöronal dejenerasyona ve hücre ölümüne yol açmaktadır (100). Ayrıca vücutta demir birikiminin nöronların uyarılabilirliğini değiştirerek baş ağrısının tetiklenme eşiğini azaltabileceği belirtilmektedir. 2019 yılında Dominguez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada migrenli hastalarda nükleus ruber ve periakvaduktal gri cevherde demir birikiminin kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiş ve bu durum migren patogenezinde rol

aldığı düşünülen endotel disfonksiyonu ve kan beyin bariyerinin bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (119).

Tayyebi ve arkadaşları 2019 yılında yaptığı çalışmada erişkin migren hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında hemoglobin ve ferritin düzeylerinde anlamlı bir fark görülmemiş, migren grubunda demir eksikliği anemisi prevalansı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada kadınlarda demir eksikliği anemisi, hemoglobin ve serum ferritin düzeyleri ile migren insidansı arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (102).

Acar ve arkadaşlarının çalışmasında, migren grubunda ferritin ( $59,7 \pm 49,1$  mg/mL) düzeyi kontrol grubu ( $7,9 \pm 39,2$  mg/mL) ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamış, ancak migren grubunda numerik olarak düşüklük saptanmıştır. Ayrıca atak döneminde olan migrenlilerde ferritin düzeyi ( $43,4 \pm 41,1$  mg/mL) ataksız dönem migrenlilere göre ( $75,4 \pm 51,7$  mg/mL) anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p= 0.018$ ). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında migren grubunun hemoglobini anlamlı olarak düşük iken MCV değeri anlamlı yüksek saptanmış(117).

2021 yılında Meng ve arkadaşları The National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) veri tabanından elde ettiği veriler ile 7.880 yetişkin ( $\geq 20$  yaş) üzerinde kesitsel çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, baş ağrısı olmayan 6178 hastanın ferritin ortalaması  $88,0 \pm 20,5$  ve baş ağrısı olan 1702 hastanın ferritin ortalaması  $56,9 \pm 15,5$  bulunmuş ve baş ağrısı olan hastalarda ferritin düzeyi çok düşük saptanmıştır( $p < 0,001$ ). Aynı çalışmada baş ağrısı olan hastaların hemoglobin düzeyi de anlamlı olarak düşük bulunmuştur(120).

Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak migren hastalarının ferritin düzeyi, kontrol grubunun ferritin düzeyine göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0.018$ ). Ferritinin düşük olması beyinde serbest demir düzeyini artırarak oksidatif hasar gelişmesine neden olur böylece migren patogenezinde rol oynar. Bizim çalışmamızda çıkan sonuç da bu durumu desteklemektedir. Çalışmamızda migren atak sayısı ile ferritin düzeyi arasında korelasyon bulunmadı. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle migren hastalarının tetkikleri alındığı dönemde aktif migren atağında olup olmadığı değerlendirilemedi. Ferritin, hemoglobin ve demir

metabolizmasının migren patogenezindeki rolünü daha ayrıntılı araştırarak ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında migren grubunun hemoglobin değerini anlamlı olarak düşük, MCV değerini anlamlı yüksek bulduk. Yaşa göre düşük hemoglobine ( $< -2SD$ ) sahip olanların prevalansında iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Kontrol grubunda yaşa göre MCV düzeyi düşük olanların prevalansı (%24) migren grubuna (%13,7) göre daha yüksekti. Çalışmamızda hastaların migren atak sıklığı ile ferritin, hemoglobin, MCV değeri arasında korelasyon saptanmadı.

Migrenli hastaların trombosit fonksiyonlarında bazı bozukluklar olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda migrenli hastalarda olasılıkla ataklar sırasında ortaya çıkan ikincil değişikliklere bağlı trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun migrenle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca trombosit pıhtılarının küçük damarların tıkanması sonucunda iskemi ve inflamasyonla kortikal yayılan depresyonu indükleyebileceği ve aura benzeri semptomlar ve pulsatil baş ağrısı ile sonuçlanabileceği vurgulanmaktadır (121). Trombosit aktivasyonu endotelial adhezyon ve agregasyonun yanı sıra lökositlerle etkileşerek inflamatuvar sürecin up-regülasyonunda rol oynamaktadır (122).

2013 yılında Varol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada migrenli hastalarda trombosit sayısı sağlıklı kontrollere göre düşük bulunurken, ortalama trombosit hacmi (MPV) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da migrenlilerde yüksek saptanmıştır (123). Poyrazoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise migren ve kontrol grubu arasında trombosit sayısında anlamlı farklılık saptanmamıştır (14). Bizim çalışmamızda ise migren grubunda trombosit sayısı anlamlı olarak düşük bulundu ( $<0,001$ ).

Dolaşımda lökositler tarafından strese verilen cevap, nötrofil sayısında artışa ve lenfosit sayısındaki azalmaya neden olur. Dolayısıyla, bu iki alt grubun birbirine oranı inflamatuvar belirteç olarak kullanılır. Son zamanlarda kullanılmaya başlanan nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit/lenfosit oranı (PLO), tam kan sayımı ile kolaylıkla hesaplanabilen ucuz ve kullanışlı bir işarettir. Bir subklinik inflamatuvar belirteç olarak NLO; kardiyak, serebral, solid tümörler gibi birçok hastalığın prognozu ve mortalitesi ile

ilişkili bulunmuştur. PLO ciddi inflamasyonun bir işaretidir ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açan inflamatuvar süreci belirlemek için çeşitli klinik koşullarda kullanılmıştır ve megakaryositlerin çoğalmasını teşvik eder.

Sarıçam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada migren ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki karşılaştırılmada migrenlilerde PLO anlamlı yüksek bulurken NLO'da fark saptanmamıştır (124). Eryiğit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada migren ve kontrol grubu arasında NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (125). Karabulut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada migrenli hastalar ve kontrol grubu değerlendirilmiş ve atak sırasında NLO kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (126). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak migren ile NLO ve PLO arasında ilişki saptanmadı. Bu durum çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle hastaların atak dönemleri değerlendirilemediğinden olabilir.

## **5.2 SONUÇ**

Baş ağrısı, toplumda sık gözlenen ve yaşam kalitesini bozan önemli bir nörolojik semptomdur. Baş ağrılarının ayırıcı tanısı zor olabilmektedir. Migren, polikliniklerde sık gördüğümüz birincil baş ağrısı sebepleri arasındadır. Baş ağrısının neden olduğu sağlık harcamaları ve ilişkili olduğu götürüler de sağlık sorunlarının bir diğer boyutunu oluşturmaktadır. Bu nedenle baş ağrılarının patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmasına ve tedavide yeni yaklaşımlara ihtiyaç olduğu açıktır. Migrenin ayırıcı tanısında kullanılmak üzere birçok parametre değişik çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, migren tanısı alan 5-18 yaş arası hastalarda migren patogenezinde rol oynayan nörojenik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu açısından anlamlı olabilecek serum B12 vitamini, D vitamini, ferritin ve hemogram parametrelerini araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza;

- 175 migren tanılı ve 150 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 325 hasta katılmıştır. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktur.

- Migren grubunun D vitamini düzeyi sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksektir. Ancak her iki grubun D vitamini ortalaması yeterli düzey olan 20 ng/ml den düşük saptanmıştır. Sonuçlarımız, migren hastalarında D vitamini eksikliği ve yetersizliği prevalansının yaklaşık %67,5 olduğunu göstermektedir. Migren hastalarında D vitamininin taranması gerektiği düşünülmektedir.
- Yapılan diğer çalışmalara paralel olarak, migren tanısı alan hastaların serum B12 vitamini düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). B12 eksikliği prevalansı migren grubunda (%13,7) kontrol grubuna (%9,3) göre anlamlı olmasa da yüksek saptandı. Tüm bu bilgiler migrenli hastalarda vitamin B12 düzeylerinin takip edilmesinin gerekliliğini desteklemektedir.
- Kontrol grubuna göre migrenli hastaların ferritin ve hemoglobin düzeyleri anlamlı olarak düşük ( $p=0.018$ ,  $p=0.007$ ), MCV değeri anlamlı yüksek bulundu. Migrenli hastalarda ferritinin ataklarla ilişkisini belirlemek için hastaların bazal ferritin ve atak dönemlerinde ferritin düzeylerini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.
- İnflamatuar belirteç olarak kabul edilen NLO ve TLO'da iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Migren atak sıklığı ile NLO ve TLO arasında korelasyon saptanmadı. İnflamatuar sürecin patogenezdaki rolünü belirlemek için atak ve atak dışı dönemleri de içeren daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif ve tek merkezli olmasıdır. Ayrıca migren hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında hematolojik parametreler açısından anlamlı farklılıklar gösterilmiş olsa da bunun ayırıcı tanıda kullanılabilirliği için migren ile diğer baş ağrıları arasında karşılaştırılmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.
- Hasta bilgileri dosyalardan ve hastane bilgi sisteminden retrospektif tarandığı için çalışmada değerlendirdiğimiz vitamin D düzeyini etkileyebilecek olan yaşam biçimi, güneşe maruziyet oranları, ten rengi, sosyoekonomik durumu açısından verilerimiz yetersizdir. Ayrıca migren tanılı hastaların düzenli hastaneye başvurma alışkanlıkları sebebiyle kan tetkiklerini genel popülasyona oranla daha sık yaptırma ihtimalleri

nedeniyle daha öncesinde gerekli tedavi almış olma ihtimalleri bulunmaktadır.

- Migren öyküsü sorgulanırken menstrüasyonla ilişkisi de mutlaka değerlendirilmelidir. Ancak çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle bu ilişkiyi irdeleyemedik.

Klinik olarak farklılık gösteren, patogenezinde halen tam açıklanamayan hipotezlerin varlığı göz önünde bulundurulduğunda, küresel bir sorun olarak görülen migren ile B12 vitamini, D vitamini, ferritin ve hemogram parametrelerinin arasındaki ilişkinin inceleneceği prospektif, geniş, kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



---

## Kaynaklar

---

1. Cuvellier JC, Donnet A, Guégan-Massardier E, Nachit-Ouinekh F, Parain D, Vallée L. Treatment of primary headache in children: a multicenter hospital-based study in France. *The journal of headache and pain*. 2009;10(6):447–53.
2. Lateef TM, Merikangas KR, Jianping He, Kalaydjian A, Khoromi S, Knight E, et al. Headache in a National Sample of American Children: Prevalence and Comorbidity. *Journal of Child Neurology*. 2009 May 30;24(5).
3. Zwart J-A, Dyb G, Holmen TL, Stovner LJ, Sand T. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway. The Nord-Trøndelag Health Study (Head-HUNT-Youth), a large population-based epidemiological study. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2004 May;24(5).
4. Işık U, Topuzoğlu A, Ay P, Ersu RH, Arman AR, Önsüz MF, et al. The prevalence of headache and its association with socioeconomic status among schoolchildren in Istanbul, Turkey. *Headache*. 2009 May;49(5):697–703.
5. Abu-Arafeh I, Macleod S. Serious neurological disorders in children with chronic headache. *Archives of disease in childhood*. 2005 Sep;90(9).
6. Lewis DW. Headaches in children and adolescents. *American family physician*. 2002 Feb 15;65(4).
7. Özge A, Şaşmaz T, Buğdaycı R, Çakmak SE, Kurt AÖ, Kaleağası SH, et al. The prevalence of chronic and episodic migraine in children and adolescents. *European Journal of Neurology*. 2013 Jan;20(1).
8. Victor T, Hu X, Campbell J, Buse D, Lipton R. Migraine prevalence by age and sex in the United States: A life-span study. *Cephalalgia*. 2010 Sep 12;30(9).

9. Olesen J. International Classification of Headache Disorders. Vol. 17, The Lancet Neurology. Lancet Publishing Group; 2018. p. 396–7.
10. Lima M, Padula N, Santos L, Oliveira L, Agapejev S, Padovani C. Critical Analysis of the International Classification of Headache Disorders Diagnostic Criteria (ICHD I-1988) and (ICHD II-2004), for Migraine in Children and Adolescents. *Cephalalgia*. 2005 Nov 26;25(11).
11. Tajti J, Szok D, Majláth Z, Tuka B, Csáti A, Vécsei L. Migraine and neuropeptides. *Neuropeptides*. 2015 Aug;52.
12. Ashina H, Guo S, Vollesen ALH, Ashina M. PACAP38 in human models of primary headaches. *The Journal of Headache and Pain*. 2017 Dec 23;18(1).
13. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1987 Dec;7(12).
14. Poyrazoğlu HG, Öztürk AB. Predictive value of laboratory parameters in childhood migraine. *Acta Neurologica Belgica*. 2020 Aug 1;120(4):907–14.
15. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Supplement*. 1986;3:S1-226.
16. Kliegman R, Geme St. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier, 21th edition, Philadelphia. 2019. 3134–3139 p.
17. Rose FC. The History of the Migraine Trust. *The Journal of Headache and Pain*. 2006 Apr 31;7(2).
18. Özge A, Abu-Arafeh I, Gelfand AA, Goadsby PJ, Cuvellier JC, Valeriani M, et al. Experts' opinion about the pediatric secondary headaches diagnostic criteria of the ICHD-3 beta. *The Journal of Headache and Pain*. 2017 Dec 29;18(1).
19. Wöber-Bingöl Ç. Epidemiology of Migraine and Headache in Children and Adolescents. *Current Pain and Headache Reports*. 2013 Jun 23;17(6).
20. Bille B. Migraine in School Children. *Acta Paediatrica*. 1962 Sep;51(5).

21. Unalp A, Dirik E, Kurul S. Prevalence and clinical findings of migraine and tension-type headache in adolescents. *Pediatrics International*. 2007 Dec;49(6).
22. Özge A, Buğdayci R, Şaşmaz T, Kaleağasi H, Kurt Ö, Karakelle A, et al. The Sensitivity and Specificity of the Case Definition Criteria in Diagnosis of Headache: A School-Based Epidemiological Study of 5562 Children in Mersin. *Cephalalgia*. 2003 Mar 17;23(2).
23. Silberstein SD. The role of sex hormones in headache. *Neurology*. 1992 Mar;42(3 Suppl 2).
24. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad Hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Developmental medicine and child neurology*. 1992 Dec;34(12):1095–101.
25. Roth-Isigkeit A, Thyen U, Stöven H, Schwarzenberger J, Schmucker P. Pain among children and adolescents: restrictions in daily living and triggering factors. *Pediatrics*. 2005 Feb;115(2):e152-62.
26. Bıçakçı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A, editors. *Baş ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar*. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018. p. 300-306. .
27. Winner P, Wasiewski W, Gladstein J, Linder S. Multicenter prospective evaluation of proposed pediatric migraine revisions to the IHS criteria. *Pediatric Headache Committee of the American Association for the Study of Headache*. *Headache*. 1997 Oct;37(9):545–8.
28. Silberstein SD, Olesen J, Bousser M-G, Diener H-C, Dodick D, First M, et al. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)--revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2005 Jun;25(6):460–5.
29. Hershey AD, Winner P, Kabbouche MA, Gladstein J, Yonker M, Lewis D, et al. Use of the ICHD-II criteria in the diagnosis of pediatric migraine. *Headache*. 45(10):1288–97.
30. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan 25;38(1):1–211.

31. Lipton RB, Manack A, Ricci JA, Chee E, Turkel CC, Winner P. Prevalence and Burden of Chronic Migraine in Adolescents: Results of the Chronic Daily Headache in Adolescents Study (C-dAS). *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2011 May;51(5):693–706.
32. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology*. 2005 May 24;64(Issue 10, Supplement 2):S9–15.
33. Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser M-G. The Genetics of Migraine. *The Lancet Neurology*. 2002 Sep;1(5):285–93.
34. Ashina M. Migraine. *New England Journal of Medicine*. 2020 Nov 5;383(19):1866–76.
35. Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, Hansen AE, Larsen VA, de Koning PJH, et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*. 2013 May;12(5):454–61.
36. Welch KMA. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology*. 2003 Oct 28;61(Issue 8, Supplement 4):S2–8.
37. Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CL-H. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biological Reviews*. 2006 Nov 19;81(04):457.
38. Bolay H, Moskowitz MA. The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache. *Revue Neurologique*. 2005 Jul;161(6–7):655–7.
39. Thomsen LL, Kirchmann M, Bjornsson A, Stefansson H, Jensen RM, Fasquel AC, et al. The genetic spectrum of a population-based sample of familial hemiplegic migraine. *Brain*. 2007 Feb 1;130(2):346–56.
40. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*. 2011 May;10(5):457–70.
41. Randolph W. Evans NTM. *Handbook of Headache*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005. 28–60 p.
42. Evren Boran H, Bolay H. Migren Patofizyolojisi. *Nöro Psikiyatri Arşivi*. 2013 Aug 5;50(1):1–7.

43. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2019 May 14;59(5):659–81.
44. Alemdar M, Selekler M. Migren Ve Kortikal Yayılan Depresyon. 2006;18(4):24–30.
45. Offenhauser N, Zinck T, Hoffmann J, Schiemann K, Schuh-Hofer S, Rohde W, et al. CGRP Release and *c-fos* Expression within Trigeminal Nucleus Caudalis of the Rat following Glyceryltrinitrate Infusion. *Cephalalgia*. 2005 Mar 26;25(3):225–36.
46. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: Relation to migraine susceptibility and progression. *Atherosclerosis*. 2009 Jul;205(1):15–22.
47. Pradhan AA, Bertels Z, Akerman S. Targeted Nitric Oxide Synthase Inhibitors for Migraine. *Neurotherapeutics*. 2018 Apr 7;15(2):391–401.
48. Winner P. Migraine-Related Symptoms in Childhood. *Current Pain and Headache Reports*. 2013 Aug 24;17(8):339.
49. Powers S, Patton S, Hommel K, Hershey A. Quality of Life in Paediatric Migraine: Characterization of Age-Related Effects Using PedsQL 4.0. *Cephalalgia*. 2004 Feb 26;24(2):120–7.
50. Sciruicchio V, Simeone M, Foschino Barbaro MG, Tanzi RC, Delussi MD, Libro G, et al. Pain Catastrophizing in Childhood Migraine: An Observational Study in a Tertiary Headache Center. *Frontiers in Neurology*. 2019 Feb 15;10.
51. Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine. *Current Opinion in Pediatrics*. 2004 Dec;16(6):628–36.
52. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2018;38(1):1–211.
53. Bugdayci R, Ozge A, Sasmaz T, Kurt AO, Kaleagasi H, Karakelle A, et al. Prevalence and factors affecting headache in Turkish schoolchildren. *Pediatrics International*. 2005 Jun;47(3):316–22.
54. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatric Neurology*. 2003 Jan;28(1):9–15.

55. Gunner KB, Smith HD, Ferguson LE. Practice Guideline for Diagnosis and Management of Migraine Headaches in Children and Adolescents: Part Two. *Journal of Pediatric Health Care*. 2008 Jan;22(1):52–9.
56. Balottin U, Termine C. Recommendations for the management of migraine in paediatric patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2007 Apr 11;8(6):731–44.
57. Wasiewski WW. Topical Review: Preventive Therapy in Pediatric Migraine. *Journal of Child Neurology*. 2001 Feb 2;16(2):71–8.
58. Gladstein J, Rothner AD. Chronic Daily Headache in Children and Adolescents. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2010 Jun;17(2):88–92.
59. Berger A, Litwin J, Allen IE, Qubty W, Irwin S, Waung M, et al. Preliminary Evidence that Melatonin Is not a Biomarker in Children and Adolescents With Episodic Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2019 Jul 3;59(7):1014–23.
60. Livingston RD, Shockey D, Morton L, Rao S. Pediatric Headache Management and Use of the PedMIDAS. *Journal of Doctoral Nursing Practice*. 2019 Apr 1;12(1):24–30.
61. Park J-W, Chu MK, Kim J-M, Park S-G, Cho S-J. Analysis of Trigger Factors in Episodic Migraineurs Using a Smartphone Headache Diary Applications. *PLOS ONE*. 2016 Feb 22;11(2):e0149577.
62. Haque B, Rahman KM, Hoque A, Hasan AH, Chowdhury RN, Khan SU, et al. Precipitating and relieving factors of migraine versus tension type headache. *BMC Neurology*. 2012 Dec 25;12(1):82.
63. Merison K, Jacobs H. Diagnosis and Treatment of Childhood Migraine. *Current Treatment Options in Neurology*. 2016 Nov 5;18(11):48.
64. Hersley AD. Current approaches to diagnosis and management of pediatric migraine. In: *Lancet neurol*. 2010. p. 190–204.
65. Winner P. Pediatric headache. *Current Opinion in Neurology*. 2008 Jun;21(3):316–22.
66. O'Brien HL, Kabbouche MA, Hershey AD. Treating pediatric migraine: an expert opinion. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2012 May 14;13(7):959–66.
67. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):343–9.

68. Dell’Isola GB, Tulli E, Sica R, Vinti V, Mencaroni E, di Cara G, et al. The Vitamin D Role in Preventing Primary Headache in Adult and Pediatric Population. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Dec 20;10(24):5983.
69. FDA approves Topamax for migraine prevention in adolescents. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2014 Jun;28(2):191.
70. Bahrampour N, Mirzababaei A, Yarizadeh H, Barekzai AM, Khorsha F, Clark CCT, et al. The relationship between dietary nutrients patterns and intensity and duration of migraine headaches. *British Journal of Nutrition*. 2022 Jan 17;1–23.
71. 47th Annual Congress of the Canadian Neurological Sciences Federation. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 2012 May 2;39(S3):S1–66.
72. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
73. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Sep 8;21(18):6573.
74. Senyigit A, Orhanoglu T, Ince B, Yaprak B. Vitamin D levels in routine medical examination. *European Oral Research*. 2019 Jan 22;81(4):115–8.
75. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2014 Aug 5;20(2):71–4.
76. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Jul;96(7):1911–30.
77. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. In: *Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 2018. p. 119–27.
78. Yildirim MEC, İsmayılzade M, Dadacı M, Ince B. Vitamin D and Systemic Effects of Vitamin D Deficiency. *Selcuk Tıp Dergisi*. 2018 Jun 1;2(34):84–9.

79. Vieth R, Holick MF. The IOM—Endocrine Society Controversy on Recommended Vitamin D Targets. In: Vitamin D. Elsevier; 2018. p. 1091–107.
80. Eyles DW, Burne THJ, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2013 Jan;34(1):47–64.
81. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017 May;14:35–45.
82. Bivona G, Gambino CM, Iacolino G, Ciaccio M. Vitamin D and the nervous system. *Neurological Research*. 2019 Sep 2;41(9):827–35.
83. Kılıç B, Kılıç M. Evaluation of vitamin D levels and response to therapy of childhood migraine. *Medicina (Lithuania)*. 2019 Jul 1;55(7).
84. Togha M, Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Martami F, Seifishahpar M. Serum Vitamin D Status in a Group of Migraine Patients Compared With Healthy Controls: A Case-Control Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2018 Nov;58(10):1530–40.
85. Prakash S, Mehta NC, Dabhi AS, Lakhani O, Khilari M, Shah ND. The prevalence of headache may be related with the latitude: a possible role of Vitamin D insufficiency? *The Journal of Headache and Pain*. 2010 Aug 13;11(4):301–7.
86. Goadsby PJ, Holland PR. Pathophysiology of Migraine. *Neurologic Clinics*. 2019 Nov;37(4):651–71.
87. Hancı F, Kabakuş N, Türay S, Bala KA, Dilek M. The role of obesity and vitamin D deficiency in primary headaches in childhood. *Acta Neurologica Belgica*. 2020 Oct 1;120(5):1123–31.
88. Ghorbani Z, Togha M, Rafiee P, Ahmadi ZS, Rasekh Magham R, Haghighi S, et al. Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature. *Neurological Sciences*. 2019 Dec 3;40(12):2459–77.
89. Dolati S, Rikhtegar R, Mehdizadeh A, Yousefi M. The Role of Magnesium in Pathophysiology and Migraine Treatment. *Biological Trace Element Research*. 2020 Aug 5;196(2):375–83.

90. Kaviani M, Nikooyeh B, Zand H, Yaghmaei P, Neyestani TR. Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters. *Journal of Affective Disorders*. 2020 May;269:28–35.
91. Nowaczewska M, Wiciński M, Osiński S, Kaźmierczak H. The Role of Vitamin D in Primary Headache—from Potential Mechanism to Treatment. *Nutrients*. 2020 Jan 17;12(1):243.
92. Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *European journal of clinical nutrition*. 2014 May;68(5):541–8.
93. B12 Vitamini Eksikliği Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, in *Ulusal Tedavi Kılavuzu 2011*. 2011, Türk Hematoloji Derneği: [www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr). (Erişim Tarihi: 06.02.2022)
94. Sezgin Y. Approach to Vitamin B12 Deficiency. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2019 Oct 23;482–8.
95. Pavlov CS, Damulin I v, Shulpekova YO, Andreev EA. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019 Apr 15;91(4):122–9.
96. Shaik MM, Gan SH. Vitamin Supplementation as Possible Prophylactic Treatment against Migraine with Aura and Menstrual Migraine. *BioMed Research International*. 2015;2015:1–10.
97. Nattagh-Eshtivani E, Sani MA, Dahri M, Ghalichi F, Ghavami A, Arjang P, et al. The role of nutrients in the pathogenesis and treatment of migraine headaches: Review. Vol. 102, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson SAS; 2018. p. 317–25.
98. Lippi G, Mattiuzzi C, Meschi T, Cervellin G, Borghi L. Homocysteine and migraine. A narrative review. *Clinica Chimica Acta*. 2014 Jun;433:5–11.
99. van der Kuy P-H, Merkus F, Lohman J, Berg J ter, Hooymans P. Hydroxocobalamin, A Nitric Oxide Scavenger, in the Prophylaxis of Migraine: an Open, Pilot Study. *Cephalalgia*. 2002 Sep 17;22(7):513–9.
100. Gao G, Chang Y-Z. Mitochondrial ferritin in the regulation of brain iron homeostasis and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 2014;5.

101. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW, British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. *British journal of haematology*. 2018;181(3):331–40.
102. Tayyebi A, Poursadeghfard M, Nazeri M, Pousadeghfard T. Is There Any Correlation between Migraine Attacks and Iron Deficiency Anemia? A Case-Control Study. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*. 2019 Jul 1;13(3):164–71.
103. Flad H-D, Brandt E. Platelet-derived chemokines: pathophysiology and therapeutic aspects. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2010 Jul 7;67(14):2363–86.
104. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2006 Apr;97(7):993–6.
105. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E-K, Eagle KA, Gurm HS. Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 2008 Sep;102(6):653–7.
106. Aydin H, Bucak IH, Geyik M. Vitamin B12 and folic acid levels in pediatric migraine patients. *Acta Neurologica Belgica*. 2020;
107. Hansen TF, Hoeffding LK, Kogelman L, Haspang TM, Ullum H, Sørensen E, et al. Comorbidity of migraine with ADHD in adults. *BMC Neurology*. 2018 Dec 16;18(1):147.
108. Ekici B, Abalı S, Sütçü M, Bozkurt B, Tatlı B, Aydınlı N. Çocukluk Migren Hastalarının Değerlendirilmesi. *JOPP Derg* 3(2):74-78, 2011.
109. O'Brien H.H., D A., Kabbouche M.A., Powers S., Cherney S., LeCates S. Prevalence of vitamin D deficiency among pediatric patients with recurrent headaches. *Headache*. 2010;50(23).
110. Cayir A, Turan MI, Tan H. Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2014 Apr 8;47(4):349–54.
111. Zandifar A, Masjedi S sadat, Banihashemi M, Asgari F, Manouchehri N, Ebrahimi H, et al. Vitamin D Status in Migraine Patients: A Case-Control Study. *BioMed Research International*. 2014;2014:1–7.

112. Kjaergaard M, Eggen AE, Mathiesen EB, Jorde R. Association Between Headache and Serum 25-Hydroxyvitamin D; the Tromsø Study: Tromsø 6. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2012 Nov;52(10):1499–505.
113. Kaiser EA, Russo AF. CGRP and migraine: Could PACAP play a role too? *Neuropeptides*. 2013 Dec;47(6):451–61.
114. Nelson KB, Richardson AK, He J, Lateef TM, Khoromi S, Merikangas KR. Headache and biomarkers predictive of vascular disease in a representative sample of US children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2010 Apr;164(4):358–62.
115. İpçioğlu OM, Özcan Ö, Gültepe M et al (2008) Functional vitamin B12 deficiency represented by elevated urine methylmalonic acid levels in patients with migraine. *Turk J Med Sci* 38:409–414Return to ref 18 in article.
116. Bottini F, Celle M, Calevo M, Amato S, Minniti G, Montaldi L, et al. Metabolic and Genetic Risk Factors for Migraine in Children. *Cephalalgia*. 2006 Jun 26;26(6):731–7.
117. Acar A, Evliyaoglu O, Uzar E, Yücel Y, Çevik MU, Güzel I, et al. Serum Vitamin B12, Folic Acid and Ferritin Levels in Patients with Migraine. *Turk Norol Derg* 2011;17:90-95.
118. Lea R, Colson N, Quinlan S, Macmillan J, Griffiths L. The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine-lowering and migraine disability. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2009 Jun;19(6):422–8.
119. Domínguez C, López A, Ramos-Cabrera P, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, Villalba C, et al. Iron deposition in periaqueductal gray matter as a potential biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2019 Mar 5;92(10):e1076–85.
120. Meng S-H, Zhou H-B, Li X, Wang M-X, Kang L-X, Fu J-M, et al. Association Between Dietary Iron Intake and Serum Ferritin and Severe Headache or Migraine. *Frontiers in Nutrition*. 2021 Jul 6;8.
121. Tietjen GE, Khubchandani J. Platelet dysfunction and stroke in the female migraineur. *Current Pain and Headache Reports*. 2009 Oct 10;13(5):386–91.

122. Totani L, Evangelista V. Platelet–Leukocyte Interactions in Cardiovascular Disease and Beyond. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010 Dec;30(12):2357–61.
123. Varol S, Akıl E, Uğur Çevik M, Çelepkolu T, Yücel Y, Halis Tanrıverdi M, et al. Migrenli Hastaların Kanında Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Sayısının Araştırılması. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2013 Sep 5;19(3):90–2.
124. Sarıcam G. Relationship between migraine headache and hematological parameters. *Acta Neurologica Belgica*. 2021 Aug 1;121(4):899–905.
125. Eryigit U, Altunayoglu Cakmak V, Sahin A, Tatli O, Pasli S, Gazioglu G, et al. The diagnostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in distinguishing between subarachnoid hemorrhage and migraine. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017 Sep;35(9):1276–80.
126. Karabulut KU, Egercioglu TU, Uyar M, Ucar Y. The change of neutrophils/lymphocytes ratio in migraine attacks: A case-controlled study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2016 Sep;10:52–6.

# EK A. Etik Kurul Onay Formu

## S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 24.09.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

|                                  |                                                                                                                                  |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Migren Tanısı ile Takip Edilen Hastaların Serum Vitamin B12, Vitamin D3, Ferritin ve Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                                                                  |
| ETİK KURULU BİLGİLERİ            | ETİK KURULUN ADI                                                                                                                 |
|                                  | AÇIK ADRESİ:                                                                                                                     |
|                                  | TELEFON                                                                                                                          |
|                                  | FAKS                                                                                                                             |
|                                  | E-POSTA                                                                                                                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                        |                                                                           |                                 |                                       |                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Doç. Dr. Elif Yüksel Karatoprak – Dr Ahmet Baysal – Doç. Dr Fırat Erdoğan |                                 |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları                                             |                                 |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi     |                                 |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                                                  |                                                                           |                                 |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | DESTEKLEYİCİ                                                                           |                                                                           |                                 |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |                                                                           |                                 |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                                                       |                                                                           |                                 |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                                                              | FAZ 1                                                                     | <input type="checkbox"/>        |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                        | FAZ 2                                                                     | <input type="checkbox"/>        |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                        | FAZ 3                                                                     | <input type="checkbox"/>        |                                       |                                                                   |
| FAZ 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                  |                                 |                                       |                                                                   |
| Gözlemsel ilaç çalışması                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                  |                                 |                                       |                                                                   |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                  |                                 |                                       |                                                                   |
| İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                  |                                 |                                       |                                                                   |
| İlaç dışı klinik araştırma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                  |                                 |                                       |                                                                   |
| Retrospektif                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                        | <input checked="" type="checkbox"/>                                       |                                 |                                       |                                                                   |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>                                         | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>                                     | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |                                                                   |
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Belge Adı                                                                              | Tarihi                                                                    | Versiyon Numarası               | Dili                                  |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                    |                                                                           |                                 | Türkçe <input type="checkbox"/>       | İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                    |                                                                           |                                 | Türkçe <input type="checkbox"/>       | İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | OLGU RAPOR FORMU                                                                       |                                                                           |                                 | Türkçe <input type="checkbox"/>       | İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                      |                                                                           |                                 | Türkçe <input type="checkbox"/>       | İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Belge Adı                                                                              |                                                                           |                                 | Açıklama                              |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SİGORTA                                                                                | <input type="checkbox"/>                                                  |                                 |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                      | <input type="checkbox"/>                                                  |                                 |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                      | <input type="checkbox"/>                                                  |                                 |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | İLAN                                                                                   | <input type="checkbox"/>                                                  |                                 |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | YILLIK BİLDİRİM                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                  |                                 |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SONUÇ RAPORU                                                                           | <input type="checkbox"/>                                                  |                                 |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                | <input type="checkbox"/>                                                  |                                 |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | DİĞER:                                                                                 | <input type="checkbox"/>                                                  |                                 |                                       |                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | KARAR BİLGİLERİ                                                                        | Karar No: 2021/0460                                                       | Tarih: 24.09.2021               |                                       |                                                                   |
| Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                                                                                        |                                                                           |                                 |                                       |                                                                   |

Etik Kurulu Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER  
İmza:

# EK A. Etik Kurul Onay Formu

## S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 24.09.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

|                                  |                                                                                                                                  |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Migren Tanısı ile Takip Edilen Hastaların Serum Vitamin B12, Vitamin D3, Ferritin ve Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                                                                  |

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaların Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

| Unvanı/Adı/Soyadı             | Uzmanlık Alanı                              | Kurumu                                                                                       | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile ilişki                                             | Katılım *                                                        |
|-------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER     | Tıbbi Farmakoloji                           | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Aytekin OĞUZ        | İç Hastalıkları Anabilim Dalı               | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Işıl MARAL          | Halk Sağlığı Anabilim Dalı                  | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Asıf Yıldırım       | Üroloji                                     | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Süleyman Daşdağ     | Biyofizik                                   | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Derya Büyükkayhan   | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Asiye KANBAY         | Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı            | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI | Tıbbi Patoloji                              | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu   | Aile Hekimliği                              | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör  | Kadın Hastalıkları ve Doğum                 | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Avukat Mahmut ÇELİK           | Avukat                                      | Çelik Hukuk Bürosu                                                                           | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |
| Saliha Şahin                  | İşçi                                        |                                                                                              | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |

\*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

T.C.S.B.  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
GÖZTEPE E.A.H.  
Dr. Şükrü Sadık ÖNER  
Tıbbi Farmakoloji  
2001/025  
Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER  
İmza: