



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**MİGREN VE GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI OLAN BİREYLERLE OLMAYAN
BİREYLER ARASINDA VİTAMİN D, VİTAMİN B12 VE TSH DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Dilvin TANER YILDIRIMÇAKAR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüseyin Avni ŞAHİN

VAN-2019

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI : DİLVEFİ TAHER YILDIRIMKAR UZMANLIK DALI : Aile Hekimliği
TEZİN ADI : Miyom ve Caerlin Tipi Bez Fırısı olan Bınyalarda
okuyucu bınyolar arasında Vitamin D, Vitamin B12 ve TSH
Düzeylerinin Karşılaştırılması

1- Sayfa Sayısı : (..... 65)
2- Tablo Sayısı : (..... 20)
3- Şekil Sayısı : (..... 1)
4- İstatistik Sayısı : (..... 16)
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : (..... 133)
6- Yazı Tertibi : (..... Times New Roman)
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet : (..... Basılı)
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu : (..... Olumlu)
9- Orijinal Olup Olmadığı : (..... Orijinal)

SONUÇ : (..... Basılı)

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

ÜYE

Prof.Dr.Hüseyin AVNİŞAHİN
Y.Y.Ü. Tıp Fak.
Aile Hekimliği A.D.
Bakım

ÜYE

İnönü Üniversitesi
Turgut Özal Tıp Merkezi
Doç.Dr. Engin Burak SANCUK
Dip. Tes. No: 1925-109507
Aile Hekimliği A.D.

ÜYE

Dr. İpek İyok ETİM
Dip. Tes. No
116919

ÖZET

MİGREN VE GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI OLAN BİREYLERLE OLMAYAN BİREYLER ARASINDA VİTAMİN D, VİTAMİN B12 VE TSH DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Dilvin TANER YILDIRIMÇAKAR

Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi

Amaç: Migren ve gerilim tipi baş ağrısı (GTBA), sık görülen kronik klinik tablolardır. Bu çalışmanın amacı migren ve GTBA ile D vitamini, vitamin B12 ve TSH düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntem: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvurmuş 210 hasta çalışmaya dahil edildi. Migren ve GTBA tanısı için Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) 2013 kriterleri ve klinik değerlendirme kullanıldı. Grupların her üçü de (migren, GTBA ve kontrol) 70 katılımcıdan oluşmaktaydı. 210 katılımcının D vitamini, B12 vitamini ve TSH düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubu 30 erkek, 40 kadından oluşmaktaydı. Grubun yaş ortalaması $32,21 \pm 10,14$ idi. Migren grubu 54 kadın ve 16 erkekten oluşmaktaydı ve grubun yaş ortalaması $31,36 \pm 9,48$ idi. GTBA grubu ise 53 kadın ve 17 erkekten oluşmaktaydı, grubun yaş ortalaması $34,03 \pm 12,28$ idi.

Hem migren hem GTBA gruplarında vitamin D ve vitamin B12 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktü. Migren ve GTBA gruplarında ise vitamin D ve vitamin B12 düzeyleri birbirine benzerdi. Her 3 grup arasında TSH düzeyleri açısından bir fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışma migren ve GTBA'da vitamin D ve vitamin B12 düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar hem GTBA ve migrenin patofizyolojik mekanizmalarını anlamamıza hem de tedavide yeni bakış açıları kazanmamıza yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Baş ağrısı, migren, GTBA, vitamin D, vitamin B12, TSH

ABSTRACT

COMPARISON OF VITAMIN D, VITAMIN B12 AND TSH LEVELS AMONG INDIVIDUALS WITH MIGREN AND TENSION TYPE HEADACHE AND WITHOUT MIGREN AND TENSION TYPE HEADACHE

Dr. Dilvin TANER YILDIRIMÇAKAR

Department of Family Medicine, Master Thesis

Objective: Migraine and tension-type headache (TTH) are common chronic clinical entities. This study is aimed to evaluate the relationship between migraine and TTH and vitamin D, vitamin B12 and TSH levels.

Methods: 210 patients who applied to the Neurology outpatient clinic of Yüzüncü Yıl University Medical Faculty were included in the study. International Headache Society (IHS) 2013 criteria and clinical evaluation were used for the diagnosis of migraine and TTH. All three groups (migraine, TTH and control) consisted of 70 participants. Vitamin D, vitamin B12 and TSH levels of 210 participants were evaluated.

Results: The control group consisted of 30 men and 40 women, the average age of the group was $32,21 \pm 10,14$. The migraine group consisted of 54 women and 16 men, the average age of the group was $31,36 \pm 9,48$. The TTH group consisted of 53 women and 17 men, the average age of the group was $34,03 \pm 12,28$.

Vitamin D and vitamin B12 levels were significantly lower in both migraine and TTH groups than in the control group. Vitamin D and vitamin B12 levels were similar in migraine and TTH groups. There was no difference in TSH levels between all 3 groups.

Conclusion: This study showed that vitamin D and vitamin B12 levels were significantly lower in migraine and TTH. These results can help us to understand the pathophysiological mechanisms of TTH and migraine and to gain new perspectives in the treatment.

Keywords: Headache, migraine, TTH, vitamin D, vitamin B12, TSH

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, karşılaştığım her türlü güçlükte desteğini esirgemeyen, tezimin gerçekleşmesinde deneyimleri, bilimsel duruşu ve bakış açısıyla bana esin kaynağı olan değerli hocam ve tez danışmanım, Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hüseyin Avni Şahin'e;

Uzmanlık eğitimime ve tez çalışmama katkılarından dolayı sayın öğretim üyemiz Dr. Öğr. Üyesi Dilek Kuşaslan Avcı'ya;

Tez araştırma istatistiklerinin analizinde katkılarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Sıddık Keskin'e;

Kliniklerinde çalışmaktan mutluluk duyduğum, rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tüm hocalarıma ve değerli asistan arkadaşlarıma;

Uzmanlık eğitimim vesilesiyle tanıştığım, ailemden uzaktayken bile bana aile olan, her zaman yanlarında olmaktan mutlu olduğum sevgili dostlarıma;

Benden yaşamım boyunca sevgilerini ve sonsuz desteklerini esirgemeyen, benim bugünlere gelmemi sağlayan biricik annem ve babam; İlhan ve Abdullah Taner'e;

Sevgi ve desteklerini hep hissettiğim kardeşlerim Rojin Taner ve Robin Taner'e;

Hayatıma girdiği ilk günden beri desteğini, anlayışını ve sevgisini benden hiç esirgemeyen, bu tezin oluşmasında da katkısı olan sevgili eşim Dr. Tahsin Yıldırımçakar'a teşekkür ederim.

Dr. Dilvin TANER YILDIRIMÇAKAR

İÇİNDEKİLER

ÖZET	I
ABSTRACT	II
ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİL DİZİNİ.....	VIII
TABLO DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Baş Ağrısı	2
2.1.1. Baş Ağrısı Tanımı	2
2.1.2. Baş Ağrısı Tarihçesi	2
2.1.3. Baş Ağrısı Epidemiyolojisi	3
2.1.4. Baş Ağrılarının Sınıflandırılması	5
2.1.4.1. Migren	8
2.1.4.1.1. Migrenin patofizyolojisi	8
2.1.4.1.2. Migrenin kliniği	10
2.1.4.1.3. Migren tedavisi	14
2.1.4.1.4. Migren profilaksisi (40)	16
2.1.4.2. Gerilim tipi baş ağrısı	16
2.1.4.2.1. Gerilim tipi baş ağrısı fizyopatolojisi	19
2.1.4.2.2. Gerilim tipi baş ağrısı tedavisi	20
2.1.4.3. Küme baş ağrısı ve diğer otonomik sefaljiler	21
2.1.4.3.1. Küme baş ağrısı.....	21
2.1.4.3.2. Paroksizmal hemikranya	21
2.1.4.3.3. SUNCT	22
2.2. Vitamin B12.....	23
2.2.1. Vitamin B12 Tanımı, Emilimi ve Metabolizması	23
2.2.2. Vitamin B12 Kaynakları	25
2.2.3. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri.....	26
2.2.4. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular.....	27
2.2.5. Vitamin B12 Eksikliğinin Tanısı	31

2.2.6. Vitamin B12 Eksikliğinin Tedavisi.....	31
2.3. D Vitamini	32
2.3.1. D Vitamini Kaynakları.....	32
2.3.2. D Vitamini Metabolizması ve Fonksiyonları	33
2.3.3. D Vitamini Eksikliği	34
2.3.3.1. D Vitamini Eksikliğinin Nedenleri.....	34
2.3.3.2. D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi.....	35
2.4. Tiroit Uyarıcı Hormon(TSH).....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Araştırmanın Modeli.....	38
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	38
3.3. Araştırmanın Konusu ve Kapsamı	38
3.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklem.....	38
3.5. Araştırmanın Etik Yönü ve Onamı	39
3.6. Verilerin Analizi	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA.....	47
5.1. GBA tanılı, Migren tanılı ve Kontrol grubu hastaların tanımlayıcı özellikleri....	47
5.2. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı ve kontrol grubu hastaların Vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması	47
5.3. Çalışmaya dahil edilen Migren tanılı ve kontrol grubu hastaların Vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması.....	49
5.4. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı ve kontrol grubu hastaların Vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması.....	50
5.5. Çalışmaya dahil edilen Migren tanılı ve kontrol grubu hastaların Vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması.....	51
6. SONUÇ.....	53
KAYNAKÇA	54
ÖZGEÇMİŞ.....	63
EKLER	64
Ek 1. Etik Kurul Onay Belgesi	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HİAA	: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit
5-HT	: Serotonin
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AHM	: Ailesel Hemiplejik Migren
APAP	: Asetaminofen
ASA	: Asetil Salisilik Asit
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EEG	: Elektroensefalografi
ES	: Eritrosit Süspansiyonu
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
GON Blokajı	: Büyük Oksipital Sinir Blokajı
GTBA	: Gerilim Tipi Baş Ağrısı
HC	: Haptocorrin
HCH	: Human Chorionic Hormon
HCL	: Hidroklorik Asit
ICHD	: Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflaması (International Classification of Headache Disorders)
IHS	: Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society)
İM	: İntramüsküler
IU	: İnternasyonal Ünite
İV	: İntravenöz
İF	: İntrensek Faktör
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LH	: Luteinleştirici Hormon
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MÖ	: Milattan Önce
MS	: Milattan Sonra

MS	: Multipl Skleroz
NSAİ	: Non-Steroid Anti-İnflamatuar
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
PTH	: Parathormon
SKD	: Subakut Kombine Dejenerasyon
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
SS	: Standart Sapma
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SUNA	: Kranial otonomik belirtilerin eşlik ettiği kısa süreli tek taraflı nevralfiform başağrısı atakları
SUNCT	: Konjonktival kızarıklık ve göz yaşarmasının eşlik ettiği unilateral kısa süreli nevralfiform ağrılar
TAC	: Trigeminal Otonomik Cephalalgia
TCI	: Transkobalamin I
TCII	: Transkobalamin II
TCIII	: Transkobalamin III
TME	: Temporomandibuler eklem
TNC	: Trigeminal Nucleus Caudalis
TRH	: Tirotropin Serbestleştirici Hormon
TSA	: Trisiklik antidepresan
TSH	: Tiroit Uyarıcı Hormon
vb.	: Ve benzeri

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Vitamin B12'nin Emilimi	25
--	----



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Bazı besin öğelerinde bulunan porsiyon başına vitamin B12.....	26
Tablo 2. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Majör Klinik Belirtiler.....	31
Tablo 3. D Vitamini Doğal Kaynakları(113).....	33
Tablo 4. D Vitamini Seviyeleri(113)	34
Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen Migren tanılı, GBA tanılı ve Kontrol grubu hastaların yaş ortalamaları(n=210)	40
Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı, Migren tanılı ve kontrol grubu hastaların cinsiyet açısından karşılaştırılmaları	41
Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı ve kontrol grubu hastaların Vitamin D düzeylerinin karşılaştırma sonuçları (n=140)	41
Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı ve kontrol grubu hastalar arasında vitamin D eksikliği görülen hasta sayısının karşılaştırma sonuçları	41
Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen Migren tanılı ve kontrol grubu hastaların Vitamin D düzeylerinin karşılaştırma sonuçları (n=140)	42
Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen Migren tanılı ve kontrol grubu hastalar arasında vitamin D eksikliği görülen hasta sayısının karşılaştırma sonuçları.....	42
Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı, Migren tanılı ve kontrol grubu hastaların vitamin D düzeyi karşılaştırma sonuçları (n=210)	43
Tablo 12. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı ve kontrol grubu hastaların Vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırma sonuçları (n=140).....	43
Tablo 13. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı ve kontrol grubu hastalar arasında vitamin B12 eksikliği görülen hasta sayısının karşılaştırma sonuçları	43
Tablo 14. Çalışmaya dahil edilen Migren tanılı ve kontrol grubu hastaların Vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırma sonuçları (n=140).....	44
Tablo 15. Çalışmaya dahil edilen Migren tanılı ve kontrol grubu hastalar arasında vitamin B12 eksikliği görülen hasta sayısının karşılaştırma sonuçları	44
Tablo 16. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı, Migren tanılı ve kontrol grubu hastaların vitamin B12 düzeyi karşılaştırma sonuçları (n=210)	45
Tablo 17. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı, Migren tanılı ve kontrol grubu hastaların TSH düzeyi karşılaştırma sonuçları (n=210).....	45
Tablo 18. Çalışmaya dahil edilen erkek ve kadın hastaların vitamin D düzeyi karşılaştırma sonuçları	46
Tablo 19. Çalışmaya dahil edilen erkek ve kadın hastaların vitamin B12 düzeyi karşılaştırma sonuçları	46
Tablo 20. Çalışmaya dahil edilen erkek ve kadın hastaların TSH düzeyi karşılaştırma sonuçları	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ağrıları, toplumun %90'dan fazlasında görülen ve insanları hayatları boyunca en azından bir kere rahatsız eden yaygın bir sağlık problemidir (1). Nöroloji pratiğinde fazlasıyla sık görülen baş ağrıları; sık karşılaşılması, okul günü/iş gücü kaybına sebep olması, bireysel ve de toplumsal ekonomik kayıplara neden olması ayrıca bireylerin yaşam kalitesini de etkilemesi gibi sebeplerle sosyoekonomik olarak da önemli sağlık sorunlarından biridir (2).

Özellikle migren tipi baş ağrısı ve gerilim tipi baş ağrısı (GTBA); baş ağrıları arasında en çok görülen klinik antitelerdir (3).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), migreni en çok kısıtlılığa yol açan hastalıklar arasında gösterir (1). GTBA ise en sık görülen primer baş ağrılarından. Ülkemizde yapılan çalışmalarda migrenin rastlanma sıklığı %16,4 iken GTBA'nın rastlanma sıklığı %31,7 olarak saptanmıştır (4). Ayrıca GTBA ve migren'in tıbbi yardım alma, okul günü/iş gücü kaybı, yaşam kalitesinde azalma ve bütün bu bireysel ve toplumsal kayıplar sonucunda daha çok tıbbi yardıma gereksinim duyma gibi zincirleme bir kısır döngüye neden olduğu düşünülürse bu durumun bir halk sağlığı problemi olduğu kolaylıkla söylenebilir.

GTBA, hastaların yaşam kalitesinde ve iş gücünde ciddi kayıplara neden olmasına ve toplumda oldukça çok karşılaşılmasına rağmen tetikleyen etmenler ve etyopatogenezi açısından yapılan araştırmalar sınırlıdır (5). Aynı şekilde migren patogenezi araştırmak için yapılan çeşitli araştırmalarda; nöroinflamatuvar durumlar, bazı nöropeptitler, sitokinler ve vazomotor değişiklikler sorumlu tutulmasına rağmen migren patogenezi de tam olarak aydınlatılamamıştır (6,7).

Son yıllarda dünyada yapılan çeşitli araştırmalarda vitamin B12 ve D vitamini eksikliğinin GTBA ve migren baş ağrısının nedenlerinden olabileceği gösterilmiştir.

Bu tez çalışmasının amacı:

Bu çalışmanın amacı migren ve GTBA baş ağrısına sahip hastaların baş ağrısı ataklarının özellikleri üzerinde vitamin D ve vitamin B12 eksikliğinin etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Baş Ağrısı

2.1.1. Baş Ağrısı Tanımı

Baş ağrısı; özellikle başın üst kısmındaki ağrıya duyarlı yapılardan kaynaklanan, bazen de boyun ve yüzden yansıyan hoş olmayan duyumsamayı ifade eder (3). Baş ağrısı toplumda en sık görülen şikayetlerden biridir. Baş ağrısı nörolojik hastalıkların dışında sistemik hastalıklara da eşlik edebilen bir semptomdur.

2.1.2. Baş Ağrısı Tarihçesi

Tarih öncesi çağlara ait tabletler ve papirüslerdeki tarifler, kafa kemiklerinde görülen trepanasyon bulguları, baş ağrısının çok eski çağlardan beri insanoğlunu rahatsız eden önemli bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir (8). Hipokrat Milattan önce (M.Ö) 400 yıllarında baş ağrısı öncesinde görülen ve hastaların kusmayı takiben rahatladığı görsel aura evresinden bahsetmiştir. Kapadokyalı Aretaeus Milattan sonra (M.S.) 2. yüzyılda, tek taraflı baş ağrısı ile birlikte bulantıya neden olan ve ardından ağrısız dönemlerin olduğu bir hastalık tanımlayarak migrenin kâşifi olarak kabul edilmiştir (9).

İlk defa M.S 200'lerde Bergama'lı bilim insanı Galen tarafından kullanılan Yunanca 'hemicrania' adından evrimleşerek günümüzdeki adı olan Fransızca 'migraine' olarak kullanılmasında karar kılınmıştır (10,11).

Fathergill 18.yüzyılın 2. yarısında "fortifikasyon spektrumu" nosyonuyla migrenin klasik görsel aurasını tariflemiştir. 20.yüzyılın başlarında ergotaminlerin kullanıma başlanmasını sağlayan Rothin olmuştur. Wolff ve Graham aynı dönemde vasküler teoriyi öne sürerken Leao 1944'te, kortikal yayılan depresyondan ve de nöral teoriden bahsetmiştir (1).

Bu önemli ve hızlı gelişmeler, ortak bir terminoloji gereksinimini doğurmuş ve 1962'de Ad-Hoc Komitesi'nce tüm baş ağrılarının ilk çağdaş sınıflaması yayınlanmıştır. Gelişen nörobilimler ışığında, bu sınıflamadaki eksiklikler Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tarafından 1988 yılında yenilenen bir sınıflama ile kısmen giderilmiştir.

En son olarak yine IHS tarafınca 2013'te gözden geçirilerek yeni tanımlanan bazı baş ağrılarının da eklenmesiyle şimdiki halini alan baş ağrıları sınıflaması ve de tanı kriterleri, günümüzde nörologların ve diğer tüm hekimlerin kullanımına sunulmuştur (12).

2.1.3. Baş Ağrısı Epidemiyolojisi

Baş ağrıları insanların en çok maruz kaldığı ağrı çeşitlerinden biridir. Baş ağrıları insanların sosyal aktivitelerini ve çalışmalarını engelleyici etkisinin olabilmesi ve sık görülmesi sebebiyle kişileri ve toplumları ekonomik yönden olumsuz etkilemektedir. Migrene göre gerilim tipi baş ağrısı daha az yüke sebep olsa da, migrene göre daha sık görülmesi sebebiyle toplumlara migrenden daha fazla toplam sosyal yükünün olduğu belirtilmektedir (13).

Baş ağrısı sebebiyle işe gidememe konusunda Amerika'da gerçekleştirilen bir çalışmada, hem epizodik hem de kronik GTBA yüzünden pek çok sayıda işe devam edilemeyen günler olduğu bildirilmiştir (14). Avrupa'da yapılan benzer başka bir çalışmada GTBA sebebiyle işe gidilemeyen gün sayılarının migren sebebiyle gidilemeyenlerden üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (15).

Tüm baş ağrıları için engelliliğe sebep olan yılların migreninkinden iki kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (16). GTBA toplum bazlı çalışmalarda primer baş ağrılarından en sık görülenidir (17). Diğer yandan migren, baş ağrısı şikayeti sebebiyle tıbbi yardım almak üzere yapılan başvurular içinde en sık rastlanılan primer baş ağrısıdır (18). Sekonder baş ağrılarına göre primer baş ağrıları daha sık görülmektedir. Hem primer hem sekonder baş ağrılarının çoğu kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (19).

1991 yılında Rasmussen ve arkadaşlarının baş ağrılarının toplum içindeki dağılımını incelemek amacıyla bireysel klinik değerlendirme yolu ile temsil etme gücü yüksek bir çevre örnekleme içinde ICHD tanı kriterlerini baz alarak yaptığı bir çalışmada tüm primer baş ağrılarının hayat boyu görülme oranı migren için %16, GTBA için %78 bulunmuştur (19). Yine aynı çalışmada erkekler için hayat boyu görülme oranı bütün baş ağrıları için %93, GTBA için %69, migren için %8; kadınlarda hayat boyu

görülme oranı tüm baş ağrıları için %99, GTBA için %88, migren için %25 bulunmuştur (19).

Migrenin görülme oranı yaş ve cinsiyete göre değişmektedir. Ergenlik dönemi öncesinde migren tipi baş ağrısı görülme oranı erkeklerde daha sık; ergenlik döneminde görülme oranı artışı kadınlarda daha fazladır. Görülme oranı 40 yaşına kadar artış göstererek devam eder, sonrasında ise azalır. Bu yüzden migren tipi baş ağrısının cinsiyet dağılımı yaşa göre değişmektedir (1,20). Ergenlik dönemi sonrasında yetişkin nüfusta migren tipi baş ağrısının kadın/erkek oranı 2/1'e kadar ulaşmaktadır (21).

Toplumlar arasında farklılıklar olmasına karşın, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da yapılan birkaç toplum temelli çalışmada migren prevalansının erkeklerde yaklaşık %6, kadınlarda %18 olduğu tespit edilmiştir (21,22).

GTBA'nın net prevalansı bilinmemektedir; çünkü hastalar yalnızca şikayetleri yaşam tarzlarını bozacak kadar sıklaşır ve/veya kronikleşirse hekime başvurumaktadırlar (1). GTBA'nın prevalansı ağrının şiddeti ve sıklığına göre değişkenlik göstermektedir. Çalışmalarda genel toplumda %30-78 arasında farklı hayat boyu prevalans dağılımı gösterilmiştir (1). Batı ülkelerinde 1 yıllık GTBA prevalans oranları erkeklerde %28-63, kadınlarda %34-86 arasında değişmektedir (13,20). Batıda yapılan çalışmalarda GTBA sıklığının toplumda epizodik olan tipte %60'lara kadar çıktığını, hatta %60'ı aştığını; kronik olan tipte ise %4'ü aşmadığını göstermektedir (13,20).

1997-1998 yılları arasında gerçekleştirilen 15-55 yaşları arasındaki yetişkin toplumunun temsil edildiği Türkiye Baş Ağrısı Epidemiyolojisi araştırmasının sonucunda; migren prevalansı %16,4 olarak bulunurken; erkekler için %10,9, kadınlar için %21,8 olarak bulunmuştur. Öğrenim düzeyi düşük olanlarda, eşinden ayrılmış olanlarda veya dul olanlarda migrenin daha yüksek oranlarda görüldüğü saptanırken; kırsal veya kent yerleşimli hayat ve genelde sosyoekonomik düzey açısından migren prevalansları önemli farklılıklar göstermemiştir. Yine aynı çalışmada ülkemizde GTBA'nın epizodik tipinde prevalans %20-30 olarak saptanırken; süregelen tipi için ise %3,1 olarak saptanmıştır (21).

2.1.4. Baş Ağrılarının Sınıflandırılması

Baş ağrısının tanısında çok fazla güçlük vardır. Klinik sınırların çok net olmaması, radyolojik görüntülemelerin ve laboratuvar belirteçlerinin özgül olmaması, aynı hastada baş ağrısının farklı tiplerinin aynı zamanda bulunabilmesi ve de patolojik süreçlerinin henüz net olarak açıklanamaması vb. sebeplerle primer baş ağrıları tüm baş ağrılarının içinde ayrı bir yerdedir.

Normal muayene, radyolojik görüntülemelerin ve laboratuvar incelemelerinin varlığında hastadan alınan anamnezin güvenilirliği daha çok önem kazanır. Belirlenmiş tanı kriterleri bile hastanın hikayesiyle anlamlı olmaktadır (12).

Uluslararası baş ağrısı sınıflandırması [International Classification of Headache Disorders-ICHD-III] (2013)

1. Migren

- 1.1. Aurasız migren
- 1.2. Auralı migren
 - 1.2.1. Tipik auralı migren
 - 1.2.1.1. Ağrılı tipik aura
 - 1.2.1.2. Ağrısız tipik aura
 - 1.2.2. Beyin sapı auralı migren
 - 1.2.3. Hemiplejik migren
 - 1.2.3.1. Ailesel hemiplejik migren (AHM)
 - 1.2.3.1.1. Ailesel hemiplejik migren tip 1 (AHM1)
 - 1.2.3.1.2. Ailesel hemiplejik migren tip 2 (AHM2)
 - 1.2.3.1.3. Ailesel hemiplejik migren tip 3 (AHM3)
 - 1.2.3.1.4. Ailesel hemiplejik migren, diğer gen lokusları
 - 1.2.3.2. Kazanılmış hemiplejik migren
 - 1.2.4. Retinal migren

- 1.3. Kronik migren
- 1.4. Migren komplikasyonları
 - 1.4.1. Migren statusu
 - 1.4.2. Enfarkt olmadan kalıcı aura
 - 1.4.3. Migrenöz enfarkt
 - 1.4.4. Migren aurasının tetiklediği 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. Tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluk
 - 1.6.1.1. Siklik kusma sendromu
 - 1.6.1.2. Abdominal migren
 - 1.6.2. Benign paroksizmal vertigo
 - 1.6.3. Benign paroksizmal tortikollis

2. Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA)

- 2.1. Tekrarlamayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı
 - 2.1.1. Perikranyal hassasiyet ile ilişkili tekrarlamayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı
 - 2.1.2. Perikranyal hassasiyet ile ilişkili olmayan tekrarlamayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı
- 2.2. Tekrarlayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı
 - 2.2.1. Perikranyal hassasiyet ile ilişkili tekrarlayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı
 - 2.2.2. Perikranyal hassasiyet ile ilişkili olmayan tekrarlayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı
- 2.3. Kronik gerilim tipi baş ağrısı

- 2.3.1. Perikranyal hassasiyet ile ilişkili kronik gerilim tipi başağrısı
- 2.3.2. Perikranyal hassasiyet ile ilişkili olmayan kronik gerilim tipi başağrısı
- 2.4. Olası gerilim tipi başağrısı
 - 2.4.1. Olası tekrarlamayan epizodik gerilim tipi başağrısı
 - 2.4.2. Olası tekrarlayan epizodik gerilim tipi başağrısı
 - 2.4.3. Olası kronik gerilim tipi başağrısı

3. Trigeminal otonomik sefaljiler (TACs)

- 3.1. Küme başağrısı
 - 3.1.1. Epizodik küme başağrısı
 - 3.1.2. Kronik küme başağrısı
- 3.2. Paroksizmal hemikranya
 - 3.2.1. Epizodik paroksizmal hemikranya
 - 3.2.2. Kronik paroksizmal hemikranya
- 3.3. Kısa süreli tek taraflı nevralfiform başağrısı atakları
 - 3.3.1. Konjonktival sulanma ve gözyaşının eşlik ettiği kısa süreli tek taraflı nevralfiform başağrısı atakları (SUNCT)
 - 3.3.1.1. Epizodik SUNCT
 - 3.3.1.2. Kronik SUNCT
 - 3.3.2. Kranial otonomik belirtilerin eşlik ettiği kısa süreli tek taraflı nevralfiform başağrısı atakları (SUNA)
 - 3.3.2.1. Epizodik SUNA
 - 3.3.2.2. Kronik SUNA
- 3.4. Hemikranya kontinua
- 3.5. Olası trigeminal otonomik sefaljiler
 - 3.5.1. Olası küme başağrısı
 - 3.5.2. Olası paroksizmal hemikranya

3.5.3. Olası kısa süreli tek taraflı nevralfiform başağrısı atakları

3.5.4. Olası hemikranya kontinua

2.1.4.1. Migren

2.1.4.1.1. Migrenin patofizyolojisi

Migrenin bütün evrelerini -genetiği, farmakolojisi, epidemiyolojisi ve patofizyolojisi ile ilgili oluşan büyük ilerlemelere rağmen- şimdiye kadar ileri sürülen hiçbir kuram açıklayamamıştır (3).

Willis 17.yüzyılda migrenin vasküler kaynaklı olabileceğini ileri sürmüş olsa da nörojenik kuramları tamamıyla dışlayamamıştır ve de bu tartışma şimdiki zamana kadar devam etmiştir (16).

Günümüzde daha çok kabul gören yaklaşım; atakların ortaya çıkmasının beynin aşırı duyarlı olması veya başka bir deyişle uyarılma eşiğinde azalma olması ile ilgili olabileceği ve de tahminen beyin sapındaki kimi yapıların bu süreci başlattığını öne sürmektedir. Beyin sapındaki kimi yapıların bir jeneratör görevi üstlendiğine ilişkin fMRI ve PET bulguları saptanmıştır (1,23).

Raphe çekirdekleri ve Locus ceruleus beynin kan akımı regülasyonunu sağlar iken, kortikal eksitabiliteyi etkileyebilmekte ve ayrıca endojen ağrı mekanizmalarını da kontrol etmektedirler. Bütün bu yapıların da etkisiyle trigeminovasküler sistemin bir şekilde ağrı mekanizmasında etkili bir rol aldığı düşünülmektedir (12). Migrenin patofizyolojisinin temelini de bu aşırı uyarılabilir serebral korteks oluşturur. Aşırı duyarlılığı açıklayan çeşitli patofizyolojik teorilerden en önemlileri; magnezyum eksikliği, iyon kanal anomalileri ve mitokondriyal defektir (1).

1944'te,Leao kortikal yayılım gösteren depresyon kuramıyla korteks boyunca yayılım gösteren nöronal inhibisyon dalgasından söz etmiştir. Bu depresyon ise oligemi dalgasına eşlik eder ve de her iki olay skotom oluşumuna karşılık gelir (24). Migren aurasını en iyi şekilde açıklayan kortikal yayılım gösteren depresyon olsa da bu durumu yalnızca iskemi ile açıklamak mümkün görünmemektedir.

Klinik ve deneysel kanıtlar üç ana mekanizmanın üstünde yoğunlaşmaktadır. Bu mekanizmalar; ekstrakraniyal nörojenik inflamasyon, ekstrakraniyal vazodilatasyon ve santral ağrı yollarındaki azalmış olan inhibisyonudur (1,25).

Birçok çalışma çok uzun senelerdir kabul gören “aura dönemlerinde serebral vazokonstrüksiyon geliştiği ve de baş ağrısı döneminde serebral kanlanmanın artış gösterdiği” kuramını desteklemektedir.

Fakat vazokonstrüksiyon-vazodilatasyon modelinin aura ve baş ağrısı dönemini tam olarak karşılamadığı; fMRI, SPECT ve PET gibi yeni teknikler ile gösterilmiştir (1,23,24).

Periakvaduktal gri maddedeki P/Q tipi kalsiyum kanallarının blokajı ile TNC’de aktivasyon oluşmaktadır. Buna ek olarak kortikal yayılım gösteren depresyon ile trigeminal vasküler nosiseptörler doğrudan da uyarılabilmektedir (1,3,12). Bu durum, beyin sapı ve kortekse ait patolojilerin ne şekilde trigeminal aktivasyon yaptığını açıklayabilir. Trigeminal vasküler nosiseptörlerden salınan nöropeptitler yolu ile meydana gelen steril nörojenik inflamasyon da TNC’yi uyarmaktadır.

Serotoninin migrenin nörovasküler fizyopatolojisindeki rolü halen kesin olarak anlaşılamamıştır. Serotoninin büyük damarlarda vazokonstrüksiyon, arteriollerde ise vazodilatasyon yapması ve migren atakları sırasında üriner metaboliti olan 5-Hidroksi İndol Asetik Asit(5-HİAA)’in atılımında artış olması gibi birçok sebeple migrenin patofizyolojisinde etkili bir mediatör olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. 5-HT-1B/D reseptörlerini seçici olarak etkileyen triptan grubundan olan Sumatriptan’ın bulunması da işte bu kanaatin sonucu ve kanıtı olmuştur (1).

Eski zamanlardan bu yana var olan migrenin genetik bir yönünün olduğu düşüncesi, özellikle son dönemlerde yapılan ikiz çalışmalarıyla desteklenmiştir. (26) Bu yönde önemli mesafeler katedilmiş ve tipik bir migren formu olan Ailesel Hemiplejik Migren’in (AHM), Na/K-ATPaz pompası (ATP1A2) ,kalsiyum kanalı (CACNA1A) ve sodyum kanalı (SCN1A) ile ilgili mutasyonlar sonucunda, otozomal dominant olarak kalıtıldığı kanıtlanmıştır.(27) Kalıtsal çalışmalar, migrenin kalıtsal yönünün Mendelyan patern ile açıklanamayacak kadar karmaşık olduğunu göstermiştir. Bundan dolayı yapılan son çalışmalar, migren fenotipi ile genetik bağlantı analizleri üstünde durmaktadır (1,3,12,26,28).

Özet olarak; genetik yatkınlığı olan insanlarda biyolojik, çevresel ve psikolojik etkenlerle tetiklenen migren ataklarında, düşük serebral uyarılabilirlik eşiği suçlanmaktadır. Beyin sapı nörovasküler mekanizmalarının aracılık ettiği atakların, bu eşiğin giderek yükselmesi ile sonlanacağı ileri sürülmektedir.

Bütün bu karmaşık modeller şimdilik migrenin tüm evrelerinin patofizyolojisini açıklayamamaktadır. Fakat genetik çalışmalar ve ileri görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler ümit vaat etmektedir.

2.1.4.1.2. Migrenin kliniği

Migren; sıkça görülen, kalıtsal yönü olan, daha çok ergenlik dönemi ve genç yetişkinlik döneminde ortaya çıkan, yaş arttıkça ve gebelikte azalan, periyodik, genellikle 4 saat ile 1 gün arasında devam eden zonklayıcı ve tek taraflı baş ağrısıyla karakterize bir hastalık olarak tanımlanabilir (1).

Baş ağrısı şikayeti ile nöroloji polikliniklerine başvuran hastaların ¼'ünde kesin tanının migren olduğu saptanmıştır. Migren prevalansı kadınlarda %20 iken bu oran erkeklerde %8 civarındadır (12). Migren hastalarında ailede migren öyküsü (özellikle auralı migrenlilerde) ve taşıt tutması öyküsü oldukça sık görülür (29).

Migren tipi baş ağrıları, orta veya ağır şiddette olup kişinin gündelik hayatında engelliliğe neden olur ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler (30,31). Baş ağrısı genellikle sabah vakitlerinde veya günün ilerleyen vakitlerinde ortaya çıkar. Tek taraflı zonklar vasıfta olan ağrı, ataktan atağa hatta aynı atakta bile taraf değiştirebilir, künt özellik kazanabilir (1). Baş ağrısına çoğunlukla bulantı, kusma, fonofobi ve fotofobi vb. eşlik eden semptomlar da vardır. Baş hareketleri ve egzersiz ile ağrının kötüleşmesinden dolayı şiddetli ağrılarda hasta, loş ve sessiz bir odada dinlenerek rahatlamaya çalışır (1,3,12).

Migren ataklarını tetikleyen etkenlerin saptanması hem tanı yönünden hem de koruyucu tedaviler yönünden önemlidir. Migren için spesifik olmayan tetikleyici faktörler arasında fazla veya yetersiz uyku, stres, açlık, menstruasyon, bazı ilaçlar (sildenafil, nitrogliserin, dipiridamol gibi), yorgunluk sayılabilir. Migren için daha spesifik olanlar ise; bazı fiziksel uyarılar (sigara, ışık, koku, ses, rüzgar) ve bazı özel gıdalar (en fazla çikolata olmak üzere turuncgiller, peynir, kırmızı şarap gibi mayalı ve

alkollü içkiler, monosodyum glutamat, aspartat ve nitrat içeren gıdalar) olarak öne çıkmaktadırlar (1,3,8).

2 ana tip olan auralı ve aurasız migrenin görülme oranı 1:5'dir. En fazla görsel aura tanımlanmakla birlikte konuşma, motor belirtiler ve denge ile ilgili bozukluklar da görülebilmektedir (12).

Geniş kapsamlı klinik gözlem ve tanımlamalara rağmen migren için spesifik bir görüntüleme yöntemi veya özgül bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Yani migrenin tanısında iyi alınmış bir anamnez bütün incelemelerden çok daha fazla anlamlıdır. Yapılan görüntüleme ve laboratuvar incelemeleri ise olası sekonder baş ağrısı nedenlerini dışlamak için kullanılmaktadır (23,32).

Sessiz serebral enfarktlar ile migrenin birlikteliği olduğunu ortaya koyan çok fazla çalışma vardır. Özellikle auralı migren tanısı olan genç kadın hastalarda 6 kata kadar artmış iskemik inme riski sebebiyle, bu hastalar oral kontrasepsiyon ve sigara gibi ek risk faktörleri açısından ikaz edilmelidir (33,34).

Migrenin, ataklar ile bu ataklar arasında normal sayılan dönemleri içeren devamlı bir döngüsü mevcuttur. Migren atakları yalnızca baş ağrısından oluşmaz. Baş ağrısı öncesinde prodrom dönemi, varsa bir aura dönemi, devamında ağrı dönemi ve en son olarak postdrom dönem olmak üzere 4 evrede tanımlanabilir (1,12). Bu evreler ise ataktan atağa ve/veya kişiden kişiye değişiklik gösterebilir.

Prodromal dönem: Baş ağrısı başlamadan saatler veya günler öncesinde ortaya çıkabilen bu dönemde depresyon, huzursuzluk, aşırı duyarlılık, öfori, tepkisellik, dikkatin azalması, kelime bulmada güçlük, susama, açlık, esneme, yorgunluk, sık idrara çıkma, iştahsızlık veya aşırı miktarda yemek yeme, ishal veya kabızlık gibi otonomik, psikolojik veya özgül olmayan nörolojik belirtiler görülebilmektedir. Bu prodromal dönem habercilerinden, santral noradrenerjik sistemler, hipotalamus ve frontal loblar ön planda olmak üzere serebral hemisferler ve "loqus ceruleus'un" sorumlu olduğu düşünülmektedir. İki ana sirkadiyen ritmi düzenleyici merkezden biri olan hipotalamusun, migrenin önemli özelliklerinden periyodisitenin sorumlusu olabileceği düşünülmektedir (20).

Aura dönemi: Her aura döneminin 5-60 dakika devam etmesi beklenmektedir (35). Auralı migren tanısı olan hastalarda her atağın auralı olması gerekir diye bir şart

yoktur. Migren tanısı olan bir hastada hem aurasız hem auralı hem de baş ağrısız aura atakları bir arada görülebilmektedir (20). Aura döneminde beyin sapı bozuklukları ve kortikal bozukluklar ile uyumlu belirtiler oluşur. Görsel semptomlar çoğu zaman hemianopik özellikte olup negatif veya pozitif semptomlar şeklinde değerlendirilmektedir. Negatif semptomlar genel olarak hemianopik bir görme bulanıklığı şeklinde oluşur. Pozitif semptomlar ise “fortifikasyon spekturumu” olarak adlandırılan zigzag çizgiler ya da fotopsi olarak adlandırılan yanıp sönen ışık parlamaları ile şekillenen görsel sınırları kapsamaktadır. Motor auralar, afazi veya hemiparezi şeklinde olabilir. Dokunma duyusuna karşı artmış duyarlılık, hipoestezi ve paresteziler ise duyuusal auraları oluşturur (20). Oksipital lob görme korteksinin disfonksiyonu sonucunda geliştiği düşünülen görsel auraların, migren atakları sırasında ortaya çıktığı kabul edilen “serebral yayılan depresyonun” başlangıç dönemi ile uyumlu olduğu düşünülmektedir. Somatosensöriyel ve motor auraların da, korteks yapılarının benzer şekilde etkilenmesiyle meydana geldiği düşünülmektedir (36).

Baş ağrısı dönemi: Baş ağrısı genel olarak başın arka tarafından, ense kökünden veya başın bir tarafından hafif şiddetli bir ağrı veya ağırlık hissi şeklinde başlar. Ağrı eşiğinin düştüğü ve nörovasküler değişikliklerin meydana geldiği bu dönem kısa sürer ve hemen arkasından şiddetli, genellikle zonklayıcı, basınç hissinin baskın olduğu, saatler ile birkaç gün arasında süren baş ağrısı dönemi başlar. Migrenin tipik baş ağrısı zonklayıcı, tek taraflı, orta-ağır şiddettedir ve fiziksel aktiviteler ile şiddeti artar. Fakat ağrı başlangıcından itibaren iki taraflı olabilir (%40) veya tek taraflı başlayarak tüm kraniyuma yayılabilir. Migren baş ağrısı günün her saatinde ortaya çıkabilirse de en sık sabaha karşı 05:00 ile öğlen 12:00 arasında başlar (37). Ağrı, 4-72 saat devamlılık gösterebilir. Baş ağrısına nörolojik, emosyonel, otonomik semptomlar eşlik edebilir. İştahsızlık, ishal, bulantı, kusma gibi gastrointestinal bozukluklar; fotofobi, bulanık görme gibi görsel bozukluklar; depresyon, yorgunluk, öfke, hipomani, mental küntlük, huzursuzluk gibi emosyonel bozukluklar; baş dönmesi, çift görme, ataksi gibi beyin sapı bozuklukları; hipotansiyon, hipertansiyon, nazal konjesyon, bradikardi ya da taşikardi gibi otonomik bozukluklar; motor bozukluklar eşlik edebilir. Baş hareketleri, yürüme gibi rutin hareketlerle artabilen ağrı, bazen orta şiddette, bazen de kişinin günlük aktivitesini engelleyebilecek kadar ağır şiddette olabilir. Bir süre sonra giderek hafifler ve şekil değiştirip künt vasıflı bir ağrıya dönüşerek son bulur (38).

Postdromal dönem: Pek çok migren tanılı hastada özellikle şiddetli baş ağrılarından sonra bitkinlik, yorgunluk, neşesizlik, huzursuzluk ve de konsantrasyon güçlüğü görülebilse de genellikle baş ağrısının sonlanması sebebiyle başlayan bir rahatlama hissinin de olduğu dönemdir. İştahsızlık hissi yerini yemek yeme, bazı kişilerde tatlı yeme isteğine bırakır (20).

Uluslararası Başağrısı Komitesinin ICHD–III sınıflamasına göre aurasız migren ve auralı migrenin tanı ölçütleri (35)

Aurasız migren tanı ölçütleri

- A. B-D'ye uyan en az 5 atağın olması
- B. Başağrısı ataklarının 4–72 saat sürmesi (tedavisiz veya başarısız tedaviyle)
- C. Başağrısında aşağıdaki özelliklerden en az ikisi bulunur:
 - Unilateral lokalizasyon
 - Zonklayıcı nitelik
 - Orta ya da şiddetli derecede ağrı
 - Merdiven çıkma ya da benzeri günlük fiziksel aktiviteler ile ağırlaşma
- D. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az biri bulunur:
 - Bulantı ve/veya kusma
 - Fotofobi ve fonofobi
- E. Altta yatan başka bir sebep olmaması

Auralı Migren tanı ölçütleri

- A. B-C ye uyan en az 2 atağın olması
- B. Aura aşağıdaki özelliklerden en az birini kapsar:
 - Görsel belirtiler
 - Duyusal belirtiler
 - Konuşma ve/veya dil bozuklukları
 - Motor belirtiler

-Beyin sapı belirtileri

-Retinal belirtiler

C. Aşağıdakilerden en az ikisi vardır:

-En az bir aura belirtisinin ≥ 5 dakikada yavaşça gelişmesi ve/veya farklı aura belirtilerinin ardışık olarak ≥ 5 dakikada oluşması

-Her bir belirtinin ≥ 5 ve ≤ 60 dakikada sonlanması (her aura için ayrı süre geçmesi gerekmektedir)

-En az bir aura belirtisinin unilateral olması (afazi her zaman unilateral belirti olarak kabul edilmektedir, dizartri kabul edilir veya edilmeyebilir)

-Baş ağrısının aura esnasında veya aurayı izleyen 60 dakika içerisinde başlaması

D. Diğer ICHD-3 kriterleri ile karşılanamaması ve geçici iskemik atağın ekarte edilmiş olması

2.1.4.1.3. Migren tedavisi

Migren akut tedavi algoritması (39) şu şekildedir;

Hafif atak tedavisi:

ASA

APAP/ASA/ Kafein

Nazal lidokain

NSAİ ilaçlar

Asetaminofen, isometheptene ve dikloralfenazon kombinasyonu (Midrin)

5 HT agonistler (triptanlar)

-Almotriptan

-Frovatriptan

-Eletriptan

-Rizatriptan

-Naratriptan

-Sumatriptan

-Sumatriptan/Naproxen

-Zolmitriptan

Destek tedavi: Sessiz ve karanlık bir odada dinlenme, intravenöz hidrasyon, antiemetikler (hidroksizin, proklorperazin, metoklopiramide, prometazin, kafein)

Orta atak tedavisi:

Dihidroergotamin

Ergotamin tartarat

Nazal lidokain

Asetaminofen, izomethepten ve dikloralfenazon kombinasyonu (Midrin)

NSAİ ilaçlar

5 HT agonistler (triptanlar)

Destek tedavi: Sessiz ve karanlık bir odada dinlenme, intravenöz hidrasyon, antiemetikler (hidroksizin, proklorperazin, metoklopiramide, prometazin, kafein)

Ciddi atak tedavisi:

Proklorperazin

Dihidroergotamin

Klorpromazin

5 HT agonistler (triptanlar)

Ketorolak IM

IV valproat sodyum

IV magnezyum sülfat

Destek tedavi: Sessiz ve karanlık bir odada dinlenme, intravenöz hidrasyon, antiemetikler (hidroksizin, proklorperazin, metoklopiramide, prometazin, kafein)

2.1.4.1.4. Migren profilaksisi (40)

- Trisiklik antidepresanlar
- Beta-blokör
- Kalsiyum kanal blokerleri
- Topiramamat
- Gabapentin
- Divalporeks sodyum
- Antiepileptik ilaçlar

Profilaktik tedavi kriterleri

- Hastanın ayda üçten fazla migren atağı varsa
- Semptomatik tedaviye yanıt vermeyen ciddi migren atağı varsa
- Atakların daha az sıklıkta görülmesine rağmen hastanın yaşam kalitesini ciddi biçimde bozması
- Hastanın profilaktik tedavi isteği

Profilaktik tedavide ilaç seçimine eşlik eden hastalıkların varlığı, görülebilecek yan etkiler ve/veya görülebilecek ilaç etkileşimlerine göre karar verilmelidir. Hem depresyon tanısı hemde migren tanısı olan bir hastaya trisiklik antidepresanlar çok uygun bir seçim olabilirken, epilepsi tanılı bir migren hastasında topiramamat daha uygun bir ilaç seçimi olabilir. Profilaktik tedavide, hastanın yaşam koşullarının düzenlenmesi konusunda yapılması gereken bilgilendirme de büyük önem taşımaktadır.

2.1.4.2. Gerilim tipi baş ağrısı

GTBA en sık görülen primer baş ağrısı tipi olmasına rağmen en az özellikli olan baş ağrısıdır. Sekonder baş ağrıları sıklıkla GTBA'yı taklit eden klinik özellikler gösterir. Bundan dolayı atipik özellikler saptandığında dikkatli olunmalıdır (20). GTBA'nın epizodik ve kronik olmak üzere iki ana tipi mevcuttur. Toplumdaki görülme sıklığı ortalama %20-40 civarındadır. ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de telefon konuşmalarıyla yapılmış bir çalışmada GTBA'nın görülme sıklığı %38,3 (14,41) olarak;

Avrupa’da ise %62,6 olarak bulunmuştur. Avrupa’da görülen kronik GTBA sıklığı ise %3,3 olarak saptanmıştır (21). Ülkemizde GTBA prevalansı %5,1 olarak saptanmış; olası GTBA sıklığı ise %9,5 olarak saptanmıştır. Verilerde görülen uyumsuzlukların, “olası GTBA” ile “olası migren” tanılarının çalışmalara dahil edilmesinden yani ICHD-III tanı kriterlerine sadık kalınmasından veya çalışmaların düzenlenme farklılığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (42). Ağrı künt veya zonklar tarzda olmayan, sıkışma, gerginlik ve/veya basınç (şapka lastiği gibi veya mengeneyle sıkır gibi) hissi olarak ifade edilir. Rasmussen ve ark.’nın yapmış olduğu bir çalışmada ağrının her ne kadar %78 oranında zonklayıcı olmadığı gözlenmiş olsa da, baş ağrısının şiddeti arttıkça zonklayıcı karaktere dönerek ağrının vasfının değiştiği görülmüştür (43). Baş ağrısının şiddeti, ağrının sıklığının artması ile doğru orantılı bir şekilde artar. Çoğu hastada baş ağrısı iki taraflıdır (44), fakat yerleşim yeri hastadan hastaya ve ataktan atağa değişebilir. GTBA temporal, frontal, parietal veya oksipital bölgelerden birinde veyahut birkaçında birlikte yerleşim gösterebilir. Oksipital yerleşim, temporal ve frontal yerleşime göre daha az görülür. Tek taraflı baş ağrısı, hastaların %10-20’sinde görülebilir (43). Bazı hastalarda çene ve boyun ağrısı görülebilir veya temporomandibuler eklem (TME) ile ilgili ciddi problemler tanımlanabilirken bazı hastalarda ise servikal ve perikraniyal kaslarda, baş ve boyun kaslarının palpasyonu ile saptanabilen hassas noktalar ve/veya keskin sınırlı bezeler saptanabilir. Genellikle epizodik GTBA tanılı hastalarda, baş ağrısı sırasında olsun veya olmasın baş ağrısız kontrollere göre, daha fazla kas hassasiyeti vardır. GTBA ve Migren tanılı hastalarda baş ağrısı sırasında kafa derisinde oluşan hassasiyet, öteki zamanlara göre genelde daha şiddetli ve daha belirgin olarak tanımlanır. Baş ağrısı geçtikten sonra da kafa derisi hassasiyeti, günlerce sürebilir. GTBA çoğu zaman günlük fiziksel hareketleri etkilemez ve normalde günlük hareketlerin de baş ağrısının şiddeti üstünde bir etkisi bulunmaz (20). Çoğu hastada baş ağrısına eşlik eden herhangi bir semptom görülmez, fakat bazı hastalar hafif fonofobi, fotofobi ve/veya bulantı şikayetlerinden birini tanımlayabilirler. Uykusuzluk, sık görülen tetikleyici faktörlerden biridir (45). GTBA hastalarının migren tanılı hastalara ve başağrısız kontrollere göre daha çok uyku problemi vardır (46,47). Yorgunluk, uykusuzluk, emosyonel stres, gerilim, adet görme ve öğün atlama da GTBA’yı migren baş ağrısında olduğu gibi tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir (46). GTBA’nın prognozu değişkendir. Sık epizodik GTBA tanısı olan hastalarda yıllar sonra

kronik GTBA gelişebilir (48). Migren baş ağrısı tanılı hastaların daha sık ve/veya daha şiddetli GTBA yaşayıp yaşamadıkları veya daha şiddetli GTBA olan hastaların migren yönünden daha fazla risk taşıyıp taşımadığı ise halen tartışılmakta olan bir konudur. Birçok insan GTBA ve migren baş ağrısını farklı vakitlerde birlikte yaşayabilir. Migren baş ağrısı tanılı hastaların %62'si aynı zamanda GTBA'dan; GTBA'lı hastaların %25'i ise aynı zamanda migren tipi baş ağrısından yakınabilmektedirler (49).

Gerilim tipi baş ağrısı sınıflaması ve tanı kriterleri aşağıda gösterilmiştir.

Gerilim tipi baş ağrısı uluslararası sınıflaması ve tanı kriterleri (35)

A.B-D ölçütlerini tam dolduran en az 10 atağın olması.

Bu tür baş ağrılarında ağrının sıklığı (gün/ay sayısı):

<1 gün ise “epizodik nadir”;

1–14 gün ise “epizodik sık”;

15 ve daha fazla ise “kronik” olarak değerlendirilir.

B. Baş ağrısının 30 dk ile 7 gün arasında sonlanması

C. Aşağıdaki ağrı özelliklerinden en az ikisinin olması:

1.İki taraflı yerleşim

2.Basıcı/sıkıştırıcı (pulsatil olmayan) özellik

3.Hafif veya orta şiddette (aktiviteyi kısıtlayabilir ama önlemez)

4.Merdiven çıkarken veya benzer rutin fiziksel aktivite sırasında artmamalı

D. Aşağıdakilerden her ikisi de bulunmalı:

1. Bulantı veya kusma olmamalı (anoreksi olabilir)

2. Fotofobi ve fonofobi yoktur veya en fazla birinin olması ama ikisinin birlikte olmaması

E. Diğer ICHD-III kriterleri ile karşılanamaması

2.1.4.2.1. Gerilim tipi başağrısı fizyopatolojisi

Günümüzde GTBA'nın, perikraniyal kasların sürekli kasılmasına bağlı olduğu şeklindeki eski düşünceye göre, nöronların anormal duyarlılığı ve ağrı eşiğinde meydana gelen düşmeye bağlı olduğu şeklindeki düşünce daha fazla önem kazanmıştır. GTBA'da, ağrıya karşı olan duyarlılık artmış ve perikraniyal kaslarda da hassasiyet mevcuttur, bazı zamanlarda baş ağrısından tamamen bağımsız olarak EMG(elektromiyografi)'de kaslarda görülen bir aktivite artışı da görülebilir. Yüz ve baş bölgesinin ağrılarında, ağrı duyusunu alan ana nukleus, trigeminal nucleus kaudalistir; bu çekirdek, perikraniyal kaslardan ve kraniyal kan damarlarından SSS(Santral sinir sistemi)'ne ulaşan ağrı ile ilişkili bütün girdileri alır. Trigeminal nükleus kaudalis, hem inhibitör hem eksitator girdiler ile ilişkilidir ve duyarlılığı yoğun nöronal aktivite ile artabilir (50). Kronik GTBA'da supraspinal fasilitasyon sonucunda trigeminal nükleus kaudalis duyarlılığı aşırı artabilir, bu durumda antinosiseptif sistemlerin fonksiyonlarında azalma meydana gelebilir. Migren tipi baş ağrısında oluşan damarsal nosiseptörlerdeki aşırı duyarlılık haline benzer şekilde, kronik GTBA'da da miyofasiyal nosiseptörlerde ve perikraniyal kaslarda aşırı duyarlılığın olduğu bir durum meydana gelebilir. Perikraniyal kas hassasiyetinin görülmediği kronik GTBA'da ise başağrısından nosisepsiyon artışı sorumlu olabilir. Akut epizodik GTBA, fiziksel ve/veya psikolojik stres ile veyahut fizyolojik olmayan çalışma şartlarına bağlı olarak oluşabilir. Zorlanan kas gruplarından gelen nosiseptif uyarı artışı, ağrı modülasyonunda bozulma olan kişide atağı tetikleyebileceği gibi, emosyonel mekanizmalara bağlı olarak endojen antinosiseptif sistem baskılanabilmekte ve ağrı meydana gelebilmektedir. Antinosiseptif sistemin aktivitesinde azalma ve/veya nosiseptif nöronların uzun süreli uyarımına bağlı olarak hastada kronik GTBA oluşabilir. Trigeminal nucleus kaudalis'in aşırı duyarlılaşması ve normal zamanlarda ağrıya yol açmayacak uyarıların ağrıya yol açması, tetik noktaların oluşmasına ve böylece GTBA ile migren belirtilerinin çakışmasına sebep olabilir. Kas kasılmasından ziyade perikraniyal hassasiyetin, baş ağrısı gelişmesi ile alakalı olabileceği düşünülmüştür. Perikraniyal hassasiyetin ise miyofasiyal veya santral mekanoreseptörlerin, bu reseptörlerin afferent liflerinin veya her ikisinin birden aktivasyonu ve kimyasal olarak duyarlılaşmasına sebep olarak, kas kasılmalarının sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir (20,48).

2.1.4.2.2. Gerilim tipi baş ağrısı tedavisi

Akut tedavi (51)

Klinisyenler GTBA'da reçete olmadan analjezik veya reçeteli NSAİ ilaçları kullanabilmektedir. Analjezikler, hızlı ve basit bir iyileşme sağlamaktadır. Kronik günlük baş ağrılarına yol açabileceği için ilaçların fazla kullanılması bir endişe kaynağı oluşturmaktadır. Akut tedavi ilaçlarının 1 ayda 9 günden daha fazla kullanılması kronik günlük baş ağrısı riskini artırmaktadır.

İlaç grupları:

- Asetaminofen
- NSAİ grubu ilaçlar
- Aspirin
- İzomethepten, dikloralfenazon ve asetaminofen kombinasyonu (Midrin)
- Yardımcı tedavi;
 - o Stres yönetimi
 - o Fizyoterapi

Profilaktik tedavi (51)

Trisiklik antidepresan (TSA) kullanımını da kapsayan profilaktik tedavi, 1 ayda onbeş günden daha fazla baş ağrısı olan kronik gerilim tipi baş ağrılarında uygulanmalıdır. TSA grubu ilaçlar, gerilim tipi baş ağrısının şiddetini ve sıklığını azaltmakta oldukça etkilidir (52).

- Amitriptilin
- Venlafaksin XR
- Diğer trisiklik antidepresanlar
- Yardımcı tedavi;
 - o Stres yönetimi
 - o Fizyoterapi

2.1.4.3. Küme baş ağrısı ve diğer otonomik sefaljiler

2.1.4.3.1. Küme baş ağrısı

Küme baş ağrısı şiddetli, kısa süreli, tek taraflı, otonomik bulguların da eşlik ettiği epizodik baş ağrısı tiplerindedir. Her gün belirli döngüler şeklinde gelir; bu baş ağrısı döngüleri arasında ağrısız dönemler de bulunur. Küme baş ağrısı retroorbital, periorbital veya temporal bölgelerde hissedilir. Ağrı %70 lere varan oranla retroorbital bölgede yoğunlaşır. Ağrı genelde şu özelliklere sahiptir; çoğunlukla aynı tarafta hissedilir, zonklayıcı, sıkıştırıcı veya yanıcı vasıfta ve 15-180 dk devam edebilir. Başlangıç pik zamanları saat 01:00-02:00, öğleden sonra 13:00-15:00 saatleri ve gece de 21:00'den sonradır. Ağrı döngüleri 2-12 hafta kadar devam edebilir. En sık eşlik eden otonomik bulgu %73 lük oran ile göz yaşarmasıdır. Göz yaşarmasını sıra ile nasal konjesyon (%42), parsiyel Horner Sendromu (%16), burun akıntısı (%22) izler. Bazen bulantı, fotofobi, kusma, fonofobi de ağrıya eşlik eder (53).

Küme tipi baş ağrısının atak tedavisinde oksijen inhalasyonu, zolmitriptan, sumatriptan, oktreetid, dihidroergotamin, lidokain, kokain gibi lokal anestezipler yer alır. Akut tedavi için kortikosteroid, GON bloke edilmesi, ergotamin kullanılabilirken koruma tedavisi veya diğer bir deyişle profilaktik tedavi için ise kalsiyum kanal blokerleri, topiramet, lityum karbonat, gabapentin sodyum valproat, kapsaisin, melatonin gibi ajanlar kullanılmaktadır (54).

2.1.4.3.2. Paroksizmal hemikranya

Paroksizmal hemikranya, kadınları erkeklere oranla daha fazla etkileyen, az sıklıkla görülen, küme benzeri bir baş ağrısı tipidir. Özellikleride küme baş ağrısına benzer; ağrı tek taraflıdır, göz çevresinde yoğunlaşır ağrıya, göz kapağında düşüklük, göz yaşarması, yüzde ipsilateral şişme eşlik edebilmektedir. Küme tipi baş ağrısından farklı olarak Paroksizmal hemikranya da baş ağrısı atakları daha kısa sürelidir(15 dk-1 saat sürer) ve sıklığıda günde 6'dan fazladır ve aynı zamanda indometasine yanıtın iyi olmasıda farklılıklar arasındadır (55).

2.1.4.3.3. SUNCT

SUNCT (short-lasting, unilateral, neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing), tek taraflı, çok kısa süreli, konjonktival sulanma ve gözyaşımında eşlik etmesi ile karakterize başağrısı anlamına gelir, trigeminal otonomik sefaljilerin tiplerindedir. Bir günde 200'e kadar varan sıklıkta, çoğu tek taraflı olup, şiddetli, 5 ile 60 saniye sürebilen trigeminal sinirin oftalmik dalını içeren ve göz yaşarması ile karakterize, nevralfiform tipte başağrısı atakları şeklindedir. Bu ataklara rinore, göz kapağı ödemi, nazal konjesyon, miyozis, pitoz, yüzde kızarma eşlik edebilir. Tek taraflı olabilen fotofobi de görülebilir, ağrı trigeminal sinir uyarım alanlarına taktik uyarı ile tetiklenebilir (56).

Bu ağrı tipi erkeklerde daha çok görülür, atakların süresi 5-120 saniye kadardır ve hastaların çoğunda atakların arasında ağrısız olan dönemler vardır. Genel olarak 35-65 yaş arasında görülür. Trigeminal nevralfinin tam tersine atakların arasında refraktör bir dönem bulunmamaktadır. SUNCT Sendromu tanısı düşünülen her hasta için parasellar bölge, hipofiz ve beyin sapı incelemesi için beyin MR görüntüleme yapılmalıdır (56).

SUNCT tanısı alan hastalarda tedavide parenteral lidokain geçici olarak etkilidir. Primer baş ağrıları içinde SUNCT baş ağrısı tedaviye oldukça dirençlidir. Farmakolojik çoğu tedavi genel olarak etkisiz bulunmuştur. Fakat tedavide yeri olan NSAİ grubu ilaçlar, basit analjezikler, siklooksijenaz 2 inhibitörleri, opiatlar, indometazin, oksijen, ergo alkaloidleri, triptanlar, benzodiazepinler, kalsiyum kanal blokerleri, trisiklik antidepresanlar, antikönvülzanlar, lityum ve kortikosteroidler ile ilgili yeterli sayıda plasebo kontrollü, randomize çalışma bulunmamaktadır (56). Trigeminal kök mikrovasküler dekompresyonu ve perkütan trigeminal gangliyon rizolizisi gibi invazif girişimlerin başarısı ise tartışmalıdır. Bu seçenekler ancak bütün farmakolojik tedavi seçeneklerine herhangi bir yanıt alınmadığında düşünülmelidir. İnfraorbital, supraorbital ve büyük oksipital sinirlerin blokajı etkili olmamıştır. Hastaların çoğunda ataklar uzun yıllar devam edebilmektedir (56).

2.2. Vitamin B12

2.2.1. Vitamin B12 Tanımı, Emilimi ve Metabolizması

Vitamin B12 veya kobalamin planar düzeyde bir korrin halkası içinde dört pirol halkası ve korrin halkası santralinde yer alan tek kobalt atomu içeren pek çok molekül ve enzimin işlev görmesinde kofaktör olarak kullanılan kırmızı renkli kompleks organometalik bir moleküldür (57). B12 vitamini suda eriyen, insanlar tarafından sentezlenemeyen bir koenzimdir. Bu vitamin mikroorganizmalar tarafınca sentezlenir. Hayvansal olan gıdalarda proteinlere bağlı olarak bulunur ve insanlar vitamin B12 gereksinimlerini hayvansal gıdaların tüketilmesi ile karşılarlar. Bununla birlikte spirulina (mavi-yeşil alg)'da ve soya gibi bitkilerde de az miktarda vitamin B12 vardır (58). İnsanlarda günlük alınması gereken vitamin B12 miktarı hayatın ilk aylarında 0,4 µg iken yaşla artarak erişkinlik döneminde günlük 2,4 µg'a ulaşır. Gebelik ve laktasyon döneminde ise ihtiyaçların artmasına bağlı günlük gereksinim 2,8 µg'lara çıkmaktadır (59).

Gıdalar ile vücudumuza aldığımız B12 vitamininin emilime hazır hale getirilmesi için ilk önce midede pepsin ve hidroklorik asit (HCL) etkisiyle serbestleşmesi gerekir. Tükrük kaynaklı olan ve glikoprotein yapıdaki R-proteinleri midenin asit ortamında vitamin B12 ile bağlanır (60). B12 vitamininin midenin asit ortamında kompleks yaptığı protein haptokorrin'dir (HC) ve vitamin B12 HC ile kompleks yapmış halde ince bağırsağa transfer olur (61). Midedeki asidik ortamda HC, vitamin B12'ye intrinsek faktör (İF)'den daha fazla afinite gösterir. Bundan dolayı vitamin B12 midede İF'e bağlanamaz (62,63). HC-vitamin B12 kompleksi ileuma ulaşınca pankreatik enzimlerin etkisi ile HC parçalanır ve vitamin B12 tekrardan serbest kalır. Serbestleşen vitamin B12 gastrik mukozada bulunan parietal hücrelerden salınan ve glikoprotein yapıda olan İF'e bağlanır (64). İF midede bulunan HCL asit miktarıyla doğru orantılı bir şekilde salınır. İF-vitamin B12 kompleksi proteolitik enzimlerin sindirimine karşı dirençlidir (60,65). Gastrektomi operasyonu geçiren bazı hastalarda gastrektomi sonrasında görüldüğü gibi veya pernisiyöz anemi tanısı olan hastalarda görüldüğü gibi eğer yeterince İF yoksa sindirim sistemindeki B12 vitamininin sadece %1 kadarı pasif difüzyon ile emilir (66). Eğer yeterli İF mevcutsa, 0,5 µg ve daha az alınmış fizyolojik dozun yaklaşık olarak %75'i emilir, 1,0 µg alınmış dozun ise %50'si

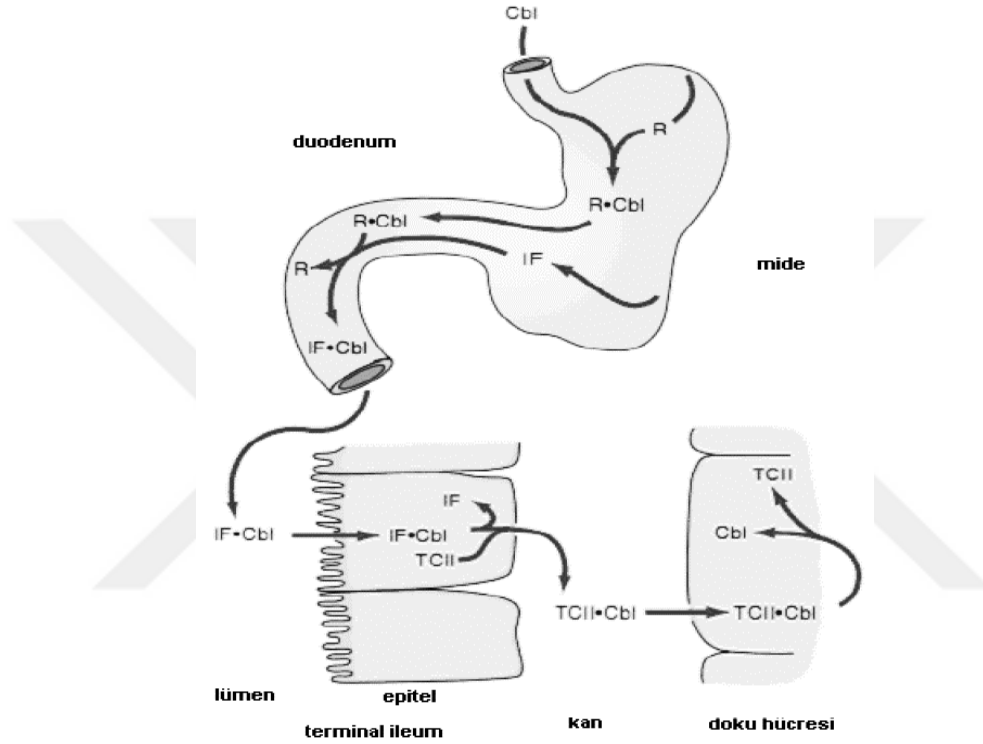
emilir. Yani vitamin B12'nin oral alımı artsa bile toplam emilimi daha fazla artmaz (66). İF-Vitamin B12 kompleksi ileumun distaline ulaştığında, uygun pH'da ve kalsiyum iyonlarının varlığında mukozal epitelyal hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanarak endositoz ile hücre içine alınırlar. Mukozal epitelyal hücrelerin içinde, vitamin B12-İF kompleksi ayrışır ve vitamin B12 Transkobalamin II (TCII)'ye bağlanır (67). Vitamin B12 - TCII kompleksi hücre membranında bulunan TCII'ye ait reseptöre bağlanarak mukozal kapillerlere ve oradan da vena portalis'e taşınırlar (68). Portal vendeki kanın karaciğerden geçişi sırasında hepatosit hücreleri B12 vitamininin tamamına yakını alırlar. Hepatositlerce hücre içine alınan vitamin B12 burada depolanır ve ihtiyaç duyulduğunda buradan salınır. Eğer vitamin B12 depoları dolmuş ise dolaşımda fazla bulunan miktar böbrekler aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılır. Karaciğerde genellikle ortalama olarak 1 mg B12 vitamini depolanır ve vitamin B12 deposu 2000 gün boyunca metabolizmanın ihtiyaçlarını karşılamak için yeterlidir. Bundan dolayı, diyet ile az alınmasına bağlı veya malabsorpsiyon sebebiyle vitamin B12 alımı yetersiz olursa 5 yıla kadar vitamin B12 eksiklik belirtileri oluşmayabilir (68).

B12 vitamini TCII ile kompleks oluşturarak hücre membranlarında bulunan reseptörlere bağlanma yoluyla dokulara taşınır ve vitamin B12-TCII kompleksi pinositoz yolu ile hücreye girer(69). Hücrede meydana gelen lizozomal proteolizin sonucunda TCII parçalanır ve vitamin B12 serbest kalır. Plazmada serbest halde bulunan vitamin B12 de hücre içine girebilmektedir fakat vitamin B12'nin dokulara taşınmasında bu işlem pek etkili bir yöntem değildir (69).

TCII dışında vitamin B12 taşıyıcı proteinler Transkobalamin I (TCI) ve Transkobalamin III (TCIII)'dür. Bu taşıyıcı proteinler de vitamin B12'yi bağlar fakat bu proteinler vitamin B12'ye sıkı bir şekilde bağlanırlar ve de hücre içine alınamazlar. TCI fonksiyonu bilinmeyen neredeyse tamamen doymuş vitamin B12 bağlayıcı bir glikoproteindir. Dolaşımda bulunan ve B12 vitamininin inaktif formu olarak adlandırılan vitaminlerin büyük bir kısmını TCI taşır. Vitamin B12-TCI kompleksinin turn-overı çok yavaştır ve günlük 0,1 nmol olarak hesaplanmıştır (70,71).

Taşıyıcı proteinlerden bir diğeri olan TCIII ise TCII'ye benzemektedir. Plazmada bulunan fazla vitamin B12 TCIII tarafından bağlanır. TCIII, vitamin B12'nin

enterohepatik sistemdeki dolaşımını gerçekleştirir. TCIII- B12 vitamin kompleksi karaciğer tarafından alınır ve safra içine sekrete edilir. Kompleks duodenuma ulaşınca proteazlar ile TCIII parçalanır ve kobalamin serbest kalır daha sonra İF ile birleşir, İF-vitamin B12 kompleksi ileuma ulaşınca %75'i tekrar emilir. %25'lik emilimi gerçekleştirilmeyen bölümün büyük bir kısmı gaita ile çok azı ise idrar ile atılır (Şekil 1) (72,73).



Şekil 1. Vitamin B12'nin Emilimi

2.2.2. Vitamin B12 Kaynakları

Vitamin B12, insanda ince bağırsakta ve kalın bağırsakta bulunan bakteriler tarafından bir miktar üretilmektedir. Fakat sentezlenen bu miktar, sentezlenen vitaminin emiliminin az olmasından ve bağırsak florasındaki değişkenlikten dolayı metabolizmanın gereksinimini karşılamaz (74). Büyüme ve gelişmede önemli bir yere sahip olan ve suda çözünen vitaminlerden biri olan vitamin B12 suda çözünen diğer vitaminlerin tersine bitkiler tarafından sentezlenemez. Esas olarak yalnızca bazı bakteriler tarafından *de novo* üretilir (75).

İnsanlar Vitamin B12'yi hayvansal kaynaklı besinler aracılığıyla alırlar. Bu besinler et, süt, yumurta, yoğurt, peynir, sığır karaciğeri ve böbreği ile midye, balık ve balık yumurtası, istiridye, ahtapot gibi deniz ürünleridir. Vitamin B12, bu besinlerin arasında en çok sığır böbreği ve karaciğerinde(40–50 µg/100 gram) bulunur (Tablo 1) (76,77,78). Hayvansal gıdalarda bulunan vitamin B12'nin kaynağı da hayvanların midelerinde bulunan mikroorganizmalar tarafınca sentezlenen ve bağırsakta emilen vitamin B12'dir. Bitkisel gıdalarda ise (baklagiller hariç) vitamin B12 bulunmaz. Baklagillerde ise köklerinde simbiyotik bir şekilde yaşayan toprak bakterileri tarafından üretilen B12 vitamininin asimile olarak depolanması sonucu vitamin B12 bulunur (79).

Vitamin B12 asidik ve nötr ortamlarda ısıya dayanıklıdır ancak ortamın pH'ı 9 veya daha alkali olduğunda ısıtılırsa çabuk parçalanır. İlaç olarak kullanılmakta olan vitamin B12 formu, Streptomyces griseus bakteri kültürlerinden izolasyon yolu ile elde edilerek hazırlanır (76,80).

Tablo 1. Bazı besin öğelerinde bulunan porsiyon başına vitamin B12

Besin Öğeleri	Porsiyon Başına Vitamin B12(µgr)
Yumuşakçalar, istiridye, karışık türler(pişirilmiş)	84,1
Karaciğer, sığır eti (pişirilmiş)	47,9
Alabalık	5,4
Somon	4,9
Ton balığı (konserve edilmiş)	1,0
Mezgit (pişirilmiş)	1,2
İstiridye (kızartılmış)	1,1
Sığır eti, fileto(yağsız kaynatılmış)	2,4
Hamburger	1,9
Takviye edilmiş kahvaltılık tahıllar	1,5
Yoğurt (sade, kaymaksız)	1,4
Süt (1 su bardağı)	0,9
Yumurta (kaynatılmış)	0,6
Tavukgöğsü (kızartılmış.1/2 göğüs)	0,3

2.2.3. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri

Vitamin B12 eksikliğine sebep olan çeşitli faktörler vardır (58-60). Bunlar arasında sık görülenler; vitamin B12 gereksiniminin artması, diyetle alınan B12 vitamininin yetersiz olması ve vitamin B12 emiliminin bozulmasıdır (61). Yaşlılarda görülen kronik atrofik gastritten dolayı mide salgıları azalmıştır; bu durum B12 vitamin eksikliğinin en büyük nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (62-65). Yapılan bazı

çalışmalar yaşlılarda, vitamin B12 eksikliği nedenlerinin %20–50’sinin kronik atrofik gastrit kaynaklı olduğunu göstermektedir (66).

2.2.4. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular

B12 vitamin eksikliğinde çok çeşitli klinik bulgular görülür. Bu klinik bulgular ise nöropsikiyatrik, hematolojik, neoplastik, kardiyovasküler ve gastrointestinal belirtilerle seyredebilir (81,82). B12 vitamin eksikliğinde görülen hematopoetik ve nörolojik etkiler uzun zamandır bilinmektedir. Fakat kemik gelişimindeki rolü, kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, embriyoda görülen nöral tüp defektleri eksikliğinde görülen klinik belirtiler Tablo 2’de özetlenmiştir (85).

1) Hematolojik bulgular:

Vitamin B12 eksikliğinde görülen hematolojik belirtiler DNA sentezinde gelişen bozulmalar sonucunda olur. Anemi gelişmesine bağlı semptomlar gözlenir. Tipik tablo megaloblastik anemidir, makrositoz (MCV>100), düşük veya normal retikülosit sayısı artmış LDH ve bilirubin seviyeleri, düşük trombosit ve beyaz küre sayısı ve periferik yaymada nötrofillerde hipersegmentasyon görülür (86). Eritrosit hacminde görülen artışlar, eşlik eden alfa talasemi taşıyıcılığı veya demir eksikliği varlığı ile maskelenebilir bu yüzden vitamin B12 eksikliği olan hastaların 1/3’de MCV normal seviyelerde olabilir (86).

2) Gastrointestinal sistem bulguları:

Anoreksi, glossit ve buna bağlı ağrı, konstipasyon, diyare, meteorizm şikayetleri de görülebilir (87).

3-Nöropsikiyatrik bulgular ve patofizyolojisi:

Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda %90 oranında nörolojik komplikasyonlar görülür. Bazen nörolojik semptomlar B12 vitamin eksikliğinin ilk belirtisi olabilir.

Nörolojik semptomların patolojik olarak aksonal demiyelinizasyon ile başladığı ve bu süreci aksonal dejenerasyon ve son olarak geri dönüşümsüz aksonal ölümün izlediği saptanmıştır (60). B12 vitamin eksikliğinde; spinal kord, periferik sinir sistemi (PSS), beyin ve optik sinirler etkilenebilir (88). B12 vitamin eksikliğinde görülen nörolojik hastalıklar içinde en iyi tanımlanan hastalıklar periferik nöropatiler ve SKD

olarak adlandırılan miyelopatidir. Bunun yanı sıra vitamin B12 eksikliğinin parkinson hastalığı ve alzheimer hastalığı ilk başta olmak üzere çoğu dejeneratif hastalığın gelişme sürecinde görülen iskemik vasküler olayların etiyolojisindeki risk faktörlerinden biri olarak rol aldığı ifade edilmektedir (89,90). Multipl skleroz(MS) hastalarındaki B12 vitamin düzeylerindeki düşüklük demiyelinizasyon-remiyelinizasyon patogenezinde etkili bir role sahip olabilir (91). Ayrıca B12 vitamin eksikliğinde miyopati, nöbetler ve optik nöropati görülebilir (60).

Vitamin B12 eksikliğinde nöropsikiyatrik sendromlar karşımıza çıkabilir. B12 vitamin eksikliğinde görülen psikiyatrik tablolar arasında duygudurum bozuklukları (mani ve depresyon), psikoz ve kronik yorgunluk sendromu göze çarpmaktadır (92). B12 vitamin eksikliğinde görülen psikiyatrik tablolar arasında en belirgin tablo psikoz olabilir. Bildirilen semptomlar görsel ve işitsel halüsinasyonlar, şüphecilik, sıkıntı veya dini sanrılar ve de düzensiz düşünce süreçleridir (93). Yaşlı hastalarda görülen depresif semptomlar ve vitamin B12 eksikliği arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır (94,95). Bu çalışmalar, klinik psikiyatri pratiğinde depresyonun tedavisinde vitamin B12 eksikliğinin var olup olmadığına bakılarak eksiklik görülmesi durumunda kobalamin replasmanının yapılmasını desteklemektedir. Hastanede takip edilmeyen majör depresif bozukluğu tanısı olan hastalar ile gerçekleştirilen bir prospektif çalışmada, yeterli konsantrasyon da B12 vitamini ile depresyon tedavisine daha iyi bir sonuç alınması arasında ilişkinin olduğu bildirilmiştir (96). B12 vitamini eksikliğinde mani semptomları da gözlemlenmiştir (97). B12 vitamin eksikliği akut kognitif değişiklikler, dikkat eksikliği ve elektroensefalografi (EEG) anormallikleri ile de ilişkili bulunmuştur (92). Yapılan olgu sunumlarında, vitamin B12 eksikliği ile deliryum arasındaki ilişki, enfeksiyon ve demans gibi başka risk faktörleri varlığında veya bunlar olmadan da tarif edilmektedir (93,94). Vitamin B12 eksikliğinin santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi üzerine etkileri enzimatik reaksiyonlardaki bozulmalar sonucunda plazma ve dokulardaki biriken homosistein ve metilmalonik asit ile açıklanmıştır. Homosisteinin metionine dönüşmesinde meydana gelen bozulma sonucu kolin ve kolinli fosfolipidlerin üretilmesinde bozukluk ve aynı zamanda DNA sentez defektinin nörolojik semptomlara neden olduğu savunulmuştur. Metionin sentaz kofaktörü olan vitamin B12 yalnızca DNA değil proteinlerin ve lipidlerin metilasyonunda da rol oynar (95). B12 vitamini santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi'nde glial ve nöronal

pekçok hücreyel işlevde rol oynar. Santral sinir sisteminde bulunan glial hücrelerin büyük bir kısmını astrositler oluşturmaktadır. Astrositler kemokin, sitokin ve büyüme faktör üretimi, iyonlar ve diğer bazı bileşiklerin taşınması, hücre içindeki kalsiyum kontrolü, nörotransmitterin geri alınması, SSS'deki immün yanıtın kontrol edilmesi, kan-beyin bariyerindeki bütünlüğün sağlanması ve nöronlardaki metabolizmanın düzenlenmesi ve buna benzer bir dizi işlevde önemli rol üstlenmektedir ve aynı zamanda astrositlerde de kobalamin metabolizması mevcuttur (96,97). Astrositlerde meydana gelen aktivasyon yapısal olarak nükleoplazma ve sitoplazma yoğunluğunda artış, kromatin kümeleşmesine ve hücre organellerinde genişlemeye neden olur; bununla birlikte glial fibriler asidik protein (GFAP) geni de dâhil çoğu genin indüklenmesine sebep olur. Santral sinir sistemi harabiyetinde astrosit aktivasyonunu değerlendirmede GFAP düzeyi ile immün-boyaması beraber kullanılır. Kobalamin eksikliği mevcut olan sıçanların medulla spinalislerinde GFAP düzeylerinin gri cevherde artış gösterdiği buna karşılık beyaz cevherde azaldığı gösterilmiştir. Spinal kordtaki bu bulguların kobalamin replasmanı ile düzeldiği gösterilmiştir (98).

Glial hücrelerden olan oligodentrositler miyelinizasyondan sorumludur. Kobalamin eksikliği meydana getirilmiş farelerin spinal kordlarından izole edilmiş oligodendrositlerde kobalamin alımının az miktarlarda olduğu fakat yeni doğmuş bir farenin spinal kordundan izole edilmiş oligodendrositlerde ise bunun tam tersi olup kobalamin alımının daha fazla olduğu gözlenmiştir (99). Bu bulgu ışığında miyelin sentezinde kobalaminin aktif bir rol üstlendiği görülebilmektedir. Esasen demiyelinizasyonla seyir gösteren multipl skleroz hastalığında düşük vitamin B12 düzeyleri patogeneze etki eden ikincil bir etken olabilir (88,91). Santral sinir sistemindeki mikroglialar inflamasyonla ve dejeneratif süreçlerle aktive olmakta ve debris fagosite etmekten sorumludurlar. Kobalamin eksik olduğunda mikroglialarda da aktivasyon olduğu gözlemlenmiştir (98). PSS'nin deneysel çalışmalar ile yapılan detaylı incelemelerinde kobalamin eksikliği vasıtasıyla gelişen değişikliklerin SSS'deki değişikliklerle aynı tipte olduğu saptanmıştır. Kronik kobalamin eksikliğinde aksonal tipte nöropatinin oluştuğu bilinmektedir. Fakat periferik sinir çalışmalarında aksonal harabiyet olmadan veya çok az aksonal harabiyet ile beraber endonöral ve intramiyelin ödem geliştiği; gelişen bu ödemin miyelinin lamellalarında ayrılmaya, miyelin kılıf

içinde vaküolizasyona sebep olduğu ve bu oluşan değişikliklerin kobalaminin replasmanı ile düzeldiği bildirilmiştir (98,100).

B12 vitamin eksikliğinin spinal kordtaki etkileri beyindeki etkilerinden daha fazladır. Ödemın spinal kordta görülmesi de bunun bir göstergesidir (98). Fakat kobalamin eksikliğı olan erişkinlerde yapılmış MRG çalışmalarında kan-beyin bariyerinde(KBB) herhangi bir etkilenme saptanmamıştır (101). Deneysel çalışmalarda santral sinir sisteminin beyaz ve gri maddelerinde vasküler endotelyal yapılar da anormallik saptanmaması da bunu desteklemektedir (100). B12 Vitamin eksikliğinin SSS üzerindeki etkileri kobalamine bağılı enzimatik reaksiyonlardaki bozukluk sonucu beyin omirik sıvısında (BOS) ve SSS' de homosistein ve metilmalonik asit artışı temelinde araştırılmıştır. Artmış olan metilmalonik asit ve homosistein düzeylerinin nörotoksik etkiler gösterdiği öne sürülmüştür (75,102,103).

Yapılan mevcut çalışmalar insan metabolizmasında kısıtlı sayıda enzimin kofaktörü olarak görev alan B12 vitaminin eksikliğinde SSS'nin bütün yapıtaşlarının direkt veya dolaylı olarak etkilendiğini ve de bu etkileşime sebep olan fizyopatolojinin henüz net olarak açıklanamadığını göstermiştir. Bu etkiyi açıklaması muhtemel mekanizmaların çeşitli maddelerin birikmesi sonucu oluşan toksik etkiler ve nörotrofik faktörlerin işlevlerindeki değişiklik olduğu veya her iki mekanizmanın birlikte çalışması olabileceğı düşünölmektedir. B12 vitaminin görevlerinden birinin nöron koruyucu mekanizmalar ile nöron hasarı yapan mekanizmalar arasında dayanak yürütmek olduğu düşünölmektedir (98).

Vitamin B12 eksikliğinde SSS ve PSS de gözlenen patolojik süreçlerin daha iyi anlaşılması, yalnızca vitamin B12 eksikliğinde gelişebilen nörolojik hastalıklarla değil; Multiple Skleroz, Alzheimer Hastalığı, Motor Nöron Hastalığı benzeri hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılmasında ve tedavisinde yeni ufuklar açabilir.

Tablo 2. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Majör Klinik Belirtiler

Sistem	Bulgular
Hematolojik	Makrositoz, nötrofil hipersegmentasyonu, megaloblastik anemi, medüller megaloblastozis, izole trombositopeni, nötropeni, pansitopeni, hemolitik anemi, trombotik mikroanjyopati
Nöropsikiyatrik	Spinal kordun kombine dejenerasyonu Polinöropati, ataksi, babinski fenomeni Kraniyal sinirleri etkileyen serebellar sendromlar; optik nörit, optik atrofi, üriner veya fekal inkontinans Demans, inme ve ateroskleroz gibi ileri fonksiyonlardaki değişiklikler (hiperhomosisteinemi) Parkinson sendromları, depresyon
Sindirim sistemi	Hunter glossiti, sarılık, laktat dehidrogenaz ve indirekt bilirubin yüksekliği Dirençli veya rekürren mukokutanöz ülserler Karın ağrısı, dispepsi, bulantı, kusma, diyare ve barsak fonksiyonlarında değişiklikler
Kardiyovasküler	Anjina, venöz tromboembolizm
Jinekolojik	Vajinal mukoza atrofisi, vaginal ve üriner enfeksiyonlar Hipoinfertilite ve tekrarlayan düşükler vb.

2.2.5. Vitamin B12 Eksikliğinin Tanısı

B12 vitamin eksikliği için hali hazırda geçerli olan standart klinik tarama testi plazma vitamin B12 konsantrasyonunun ölçümüdür. Toplam plazma B12 vitamin konsantrasyonu <200 pg/ml (<148 pmol /L) altında ise eksiklik olarak kabul edilir. Bu değer, B12 vitamin eksikliğinde tanısız olarak kullanışlıdır. Bununla birlikte, B12 vitamin eksikliği olduğu düşünülen insanların çoğunda B12 vitamin düzeyleri normal sınırlar içindeyken bile metabolik anomaliler ve nöropsikiyatrik bulgular gözlenebilir. (104,105) Subklinik kobalamin eksikliği olarak adlandırılan bu durum özellikle genç yaş grubunda sıklıkla karşımıza çıkabilmektedir. Subklinik kobalamin eksikliği olan hastalarda B12 vitamin eksikliğinden kaynaklanan hematolojik bulgular gözlenmediği halde, nörokognitif fonksiyonlarda bozukluk görülür (106).

2.2.6. Vitamin B12 Eksikliğinin Tedavisi

Kristalize formda bulunan kobalaminler eksiklik saptanması durumunda paranteral, intramüsküler veya oral (hidroksikobalamin haricinde) olarak replase edilir. Kobalaminin emilimi fizyolojik olarak 1,5-2 µg/doz aralığında olmaktadır. Tedavi için genel olarak tercih edilen yöntem intramüsküler(IM) yöntemidir (107).

B12 vitamin eksikliği saptanan hastalarda derin anemi semptomları varsa eritrosit süspansiyonu (ES) takviyesi yapılabilir, ama bu takviye yavaş bir şekilde ve yüklenme bulgularına dikkat edilerek yapılmalıdır. Ülkemizde bulunan B12 vitamin formları 1000 mcg'lık ampuller halinde hidroskobalamin ya da diğer B vitaminleri ile kompleks yapmış olarak mevcuttur. Bunlar intravenöz veya intramüsküler uygulanabilmektedir.

Bu arada tedavi sırasında özellikle ilk 48 saat içinde derin bir hipokalemi gelişebilmekte ve ani ölümler görülebilmektedir. Bu açıdan çok dikkatli olunmalı, B12 vitamin düzeyindeki ciddi düşüklüklerde tedaviye düşük dozdan başlanmalıdır.

Tedavi yöntemleri arasında paranteral tedavide; 100-1000 µg/gün im. veya sc. ilk hafta için her gün, ikinci hafta için haftada iki kez (2 hafta süreyle), sonra haftada 1 kez (1-2 hafta süresince) sonra aylık olarak verilir. Oral tedavide ise 250-1000 µg/gün ilk hafta her gün sonrasında haftada 2 gün 2 hafta boyunca sonra haftada 1 kez 1-2 hafta süreyle ve sonrasında aylık tedavi verilir (108).

2.3. D Vitamini

Vitamin D yağda eriyebilen vitaminler arasında yer alır. Diğer bir özelliği de vücutta üretilebilen hormon ve hormon öncülleri olan bir grup steroldür. (109) D vitamininin en iyi bilinen fonksiyonu fosfor ve kalsiyum homeostazını korumasıdır (110) . Bununla beraber yeni yapılan araştırmalar ile D vitamininin eksikliğinin yaygın kanserler, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyöz hastalıklarında dahil olduğu birçok hastalıkla ilişkisinin olduğu ortaya konulmuştur (111,112).

2.3.1. D Vitamini Kaynakları

D vitamininin D2 vitamini (ergokalsiferol) ve D3 vitamini (kolekalsiferol) olarak bilinen 2 çeşidi bulunmaktadır. D2 vitamini mantarlar ve bitkiler güneş ışınlarına maruz kaldığında üretilir. D3 vitamini güneşten alınan UVB ışınları aracılığıyla bireyin epidermisinde sentezlenebilmektedir veya besinler ve supplementler aracılığıyla alınır. D vitamini deyince akla D2 vitamini ve D3 vitamini gelir (113).

D vitamini içeren besinler ve içerdikleri D vitamini miktarları (IU) Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. D Vitamini Doğal Kaynakları(113)

Besinler	Porsiyon Başına IU
Morina Karaciğeri Yağı- 1yemek kaşığı	1360
Somon Balığı (100 gr)	360
Sardalya (100 gr)	250
Ton Balığı (100 gr)	200
Uskumru (100 gr)	345
Yumurta (sarısı)	20
Dana Ciğeri (pişmiş-100 gr)	15
İsviçre Peyniri (30 gr)	12

2.3.2. D Vitamini Metabolizması ve Fonksiyonları

Deride sentezlenen ya da diyetle vücuda alınan D3 ve D2 vitaminleri biyolojik açıdan aktif değildirler. Dolaşımdaki D vitamini, taşıyıcı bir protein olan vitamin D bağlayıcı protein aracılığıyla karaciğere taşınmakta ve karaciğerde bulunan 25 hidroksilaz enzimi sayesinde [25(OH)D] 25 hidroksivitamin D’ye dönüştürülmektedir. Fakat D vitaminin aktif şekline dönüşmesi için böbreklerde bulunan 1 α -hidroksilaz enzimi aracılığıyla aktif form olan [1,25(OH)2D] 1,25 dihidroksivitamin D’ye dönüşümü gerekmektedir (114).

D vitamininin fonksiyonları;

□ Duodenumdaki Ca emilimini arttırmaktadır. Vitamin D (VDR-RXR) reseptör - retinoik asit x reseptör kompleks ile etkileşim kurarak epitelyal kalsiyum kanal, calbindin 9K, kalsiyum bağlayıcı proteinin ekspresyonunu arttırmaktadır (114).

□ D vitamini ileumdan fosfatın emilebilmesi için gereklidir. Fosfatın bağırsak epitelinde geçişi D vitamini sayesinde hızlandırılmaktadır. D vitamini yokluğunda diyetten kalsiyumun yaklaşık %10 – 15’i, fosforun da yaklaşık %60’ı emilebilmektedir. D Vitamin reseptör aktivasyonu oluştuğunda ise kalsiyum emilimi %30 – 40 lara çıkmakta, fosfor emilimi de %80 civarında artış göstermektedir (114).

□ Böbreklerden kalsiyum atılımını azaltmaktadır (114,115).

□ Kemiklerde rezorbsiyonunu arttırmaktadır (114).

□ PTH (Parathormon) sentez ve salınmasını azaltmaktadır (114,115).

□ 1,25(OH)2D, iki yüzden daha fazla genin kontrolünü sağlamaktadır (114,115).

□ D vitamininin en önemli özelliklerinden biride çok iyi bir immunmodülatör olmasıdır. Makrofaj ve monositler Mikobakterium tuberkulozis ya da bakteri lipopolisakkaridleri ile karşı karşıya geldiklerinde (TLR2/1) Toll-like receptor 2/1 reseptörleri aktive olurlar. Böylece 1 alfa hidroksilaz ve vitamin D reseptör geni up-regüle olur. Serumdaki 25(OH)D düzeyi >30ng/ml olduğu anda 1,25(OH)2D yapımı artar. 1,25(OH)2D nukleusa girer ve katherisidin salınımını artırır, katherisidin de T lenfositleri aktifleştirerek sitokinlerin salınmasını ve B lenfositleri aktifleştirerek Ig lerin sentezini artırır (114).

□ İnsülin hormonunun yapımını arttırmaktadır (114,115).

□ Renin sentezini azaltır (114,115).

2.3.3. D Vitamini Eksikliği

D vitamini düzeyinin değerlendirilmesindeki en güvenilen test 25(OH)D testidir (113). Serumdaki 25 (OH) D düzeyinin 30 ng/ml ‘un altında olması durumu ‘D vitamini yetersizliği’ olarak adlandırılır. Eğer 25(OH) D düzeyi 20 ng/ml’nin altında olursa bu duruma da ‘D vitamini eksikliği’ denir (113). Serumdaki D vitamini düzeyleri açıklamaları ile beraber Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. D Vitamini Seviyeleri(113)

D vitamini Düzeyleri	
> 30 ng/ml:	Normal
20- 30 ng/ml arası:	D vitamini yetersizliği
<20 ng/ml:	D vitamini eksikliği
<10 ng/ml:	Şiddetli eksikliği
40-70 ng/ml:	Optimal
100 ng/ml=>	Aşırı doz

2.3.3.1. D Vitamini Eksikliğinin Nedenleri

D vitamini eksikliğinin sebepleri şunlardır;

▪ Yetersiz güneş ışınlarına maruziyet, güneş koruyucu kullanmak ve onunla güneşlenmek,

- Besinlerin az miktarda D vitamini içermesi,
- Bariatrik cerrahi veya yağ emilim bozukluğu,
- Nefrotik sendrom,
- Koyu renk cilt tonuna sahip olmak,
- Obezite,
- Antiepileptik ilaçlar, glukokortikoidler, AIDS ilaçları, ketokonazol gibi antifungal ilaçlar,
- Emzirme ve gebelik durumu,
- Lenfoma,
- Primer hiperparatiroidizm (116).

2.3.3.2. D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi

D vitamini eksikliği olan kişilerde 8 hafta boyunca haftada bir kere 50.000 IU D3 veya D2 vitamini verilmelidir. Veya bu doza eşdeğer olan günlük 6000 IU D3 veya D2 vitamini verilmelidir. Bakım tedavisi olarakta 1500-2000 IU arasında D3 veya D2 vitamini ile tedavi devam ettirilmelidir. Tedavide amaçlanan 25(OH)D vitamini düzeyi 30 ng/ml'nin üzerinde olmalıdır (116). Malabsorbsiyon sendromu bulunan hastalarda, obez hastalarda ya da D vitamini emilmesini engelleyen ilaç alan hastalarda günlük 6000-10000 IU arası D vitamini verilmelidir. 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml üzerine çıktığında da bakım tedavisi olarak 3000-6000 IU ile tedavi devam ettirilmelidir (116).

2.4. Tiroit Uyarıcı Hormon(TSH)

Hipofizin ön lobundan salgılanan, glikoprotein yapısında, alfa ve beta olarak iki subünitesi olan bir moleküldür. Alfa subünitesi, aminoasitlerin dizilimi itibariyle LH, FSH, HCH hormonları ile büyük benzerlik gösterir. Biyolojik özellikler ve immunolojik özellikler açısından beta subünitesi spesifiktir.

Hipotalamustan salıverilen bir tripeptit olan tirotropin serbestleştirici hormon(TRH),hipofiz bezinden TSH üretimini ve salgılanmasını uyarır. TSH'ın etkisi

ile tiroit bezinden T4 ve T3 salgılanır. Serbest haldeki T4 ve T3 hem hipofiz üzerinden hem de hipotalamus üzerinden negatif feed-back etkiye yol açar

Etkisini tiroit hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanarak gösteren TSH, bir taraftan hücreler üzerinden proliferatif etkiye yol açarken ve dolayısıyla dokuda hipertrofiye neden olurken diğer taraftan da tiroit dokusu içinde T4 ve T3 hormonlarının sentezini ve salgılanmasını uyarır. Plazmadaki serbest tiroit hormonlarının konsantrasyonundaki değişiklikler, hipofiz bezinden TSH salınımını belirgin derecede etkiler. Bu nedenle TSH tiroit fonksiyonlarının değerlendirilmesi sırasında hassas bir parametre olarak yardımcı olur.

Test sonucunun yorumu:

Kan dolaşımındaki TSH konsantrasyonu, tiroit fonksiyonlarının değerlendirilmesi, tiroit bezi ile ilişkili hastalıkların ayırıcı tanısı açısından çok büyük önem taşır. Gerek hipotiroidi ve gerekse hipertiroidi vakalarında, sebebin doğrudan doğruya tiroit dokusundan mı, yoksa tiroid dokusunun düzenleyici merkezleri olan hipofiz ve hipotalamustan mı kaynaklandığının açıklığa kavuşturulması konularında yardımcı olur. Doğrudan doğruya tiroit dokusunun faaliyetindeki yetersizliklerden kaynaklanan primer hipotiroidizm tablosunda, serum TSH konsantrasyonu yüksek bulunurken, hipofizin ve hipotalamusun faaliyetindeki yetersizliklerden kaynaklanan sekonder veya tersiyer hipotiroidizm tablolarında ise serum TSH konsantrasyonu genellikle düşük, bazen de normal sınırlar içinde bulunur.

Hipotiroidinin tedavisine alınan cevabın izlenmesinde ve uygun ilaç dozunun belirlenmesinde, serum TSH konsantrasyonu en önemli yol gösterici parametre olarak kullanılır. Hipotiroidi tedavisi sırasında, başlangıçta yüksek olan serum TSH konsantrasyonunun referans aralık sınırları içine çekilmesi hedeflenirken, supresyon amacıyla tiroid hormon takviyesi yapılan hastalarda ise genellikle TSH konsantrasyonunun ölçülemeyecek kadar düşük bir düzeye indirilmesi amaçlanır (117).

Hipotiroidi:

Hipotiroidi, tiroid hormon düzeylerinin düşüklüğünden kaynaklanan yaygın görülen endokrin bir bozukluktur. Primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç tipi vardır. Primer hipotiroidide ana sebep tiroid bezinin yetersiz miktarda tiroit hormon üretmesi olup, sekonder ve tersiyer sebepler ise sırası ile hipofizden kaynaklanan TSH

ve hipotalamustan kaynaklanan TRH sekresyonunun yetersizliğidir. Hipotiroidinin en sık sebebi iyot eksikliğidir. İkinci en sık sebep ise tiroidin otoimmün hastalığı olarak gösterilmektedir. Hipotiroidinin en sık görülen semptomları bradikardi, unutkanlık, kabızlık, iştah azalması, ödem, kuru ve soğuk cilt, saçlarda dökülme, amenore, halsizlik, üşüme, yorgunluk vb. Tedavi hipotiroidinin primer nedenine göre düzenlenmekle birlikte tedavide L-tiroksin kullanılır. Günlük replasman dozu 1,4-1,8 mcg/kg olup hastada hastaya uygun doz değişir. Tedavinin takibi ise TSH ve tiroid hormon düzeylerine göre yapılır.

Hipertiroidi:

Tiroid bezinin normalden çok çalışarak kana gereğinden fazla tiroid hormonu salgılamasına hipertiroidi, çeşitli sebeplerle kandaki tiroit hormon düzeyinin artmasına tirotoksikoz denir. Primer hipertiroidi sebepleri; Graves hastalığı, toksik adenom, toksik multinodüler guatr en sık görülenlerdir. Sekonder hipertiroidi daha nadir görülür sebepleri arasında ise TSH salgılayan hipofiz adenomu, tiroid hormonuna direnç sendromu sayılabilir. Hipertiroidi de en sık görülen semptomlar; çarpıntı sinirlilik, nefes darlığı, iştah artışı, terleme, kilo kaybı, diyare, titreme olarak sayılabilir. Tedavide antitiroid ilaçlar(metimazol, propiltiyourasil),beta bloker, radyoaktif iyot ve cerrahi tedavi seçenekleri vardır. Metimazol 30-60 mg/gün propiltiyourasil ise 300-600 mg/gün olarak başlanır. Tedavi tiroid hormon düzeylerine göre düzenlenir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Modeli

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Nöroloji Polikliniğine başvuran Gerilim Tipi Baş ağrısı, Migren Baş ağrısı ve kontrol grubu hastaların Vitamin D, Vitamin B12, TSH düzeyleri ile arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılmış retrospektif nitelikte bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma Van ilinde Mayıs 2018 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Nöroloji Polikliniğine başvurmuş yetişkin hastaların demografik verileri, klinik-laboratuvar bulguları dosyalarından alınarak gerçekleştirildi.

3.3. Araştırmanın Konusu ve Kapsamı

Toplumda baş ağrıları çok sık görülen klinik antitelere biridir. Aynı zamanda vitamin D ve vitamin B12 eksikliği de sık görülen klinik durumlardır. Bu iki klinik durum arasında bir ilişki olabileceğine dair dünyada çeşitli araştırmalar mevcuttur. Ancak literatürde çalışmaların çoğunda baş ağrıları ile vitamin B12 eksikliği ve Vitamin D eksikliği arasındaki ilişki teker teker araştırılmıştır. Bu çalışmada gerilim tipi baş ağrısı ve migren baş ağrısı tanısı olan hastalarda vitamin D ve vitamin B12 düzeyini kontrol grubu olan hastalarla karşılaştırarak aralarında anlamlı fark bulunup bulunmadığı araştırılmıştır.

3.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklem

Çalışma grubunu, Van ili Yüzüncü Yıl Üniversitesi Nöroloji Polikliniğine başvuran 70 Gerilim tipi baş ağrısı, 70 migren baş ağrısı tanısı olan ve 70 kontrol grubu hasta olmak üzere 210 hasta oluşturmuştur. Bireylerin yaşları 18 ile 68 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $32,53 \pm 10,71$ 'dir.

Baş ağrısı sebebi ile başvuran hastaların hepsi nörolojik ve diğer sistemik muayenelerinin ardından Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin (International Headache

Society) en son beta sürümü olan uluslararası baş ağrısı sınıflandırmasına göre değerlendirildi ve sekonder baş ağrıları ekarte edilerek migren baş ağrısı, gerilim tipi baş ağrısı tanısı olan ve baş ağrısı tanısı olmayan kontrol grubu hastalar çalışmaya alındı. Özgeçmişinde, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, diyabetes mellitus, epilepsi, alzheimer, beyin tümörü bulunan hastalar bu çalışmaya dahil edilmedi.

3.5. Araştırmanın Etik Yönü ve Onamı

Bu araştırma çalışma formunun oluşturulmasının ardından çalışmanın uygulanacağı ilgili bölüm başkanı tarafından gerekli izin belgeleri alındıktan sonra izin belgeleri ile birlikte fakültemiz etik kurulunun onayına sunulmuştur. Etik kurul onayı alındıktan sonra uygulamaya geçilmiştir (Tarih: 19/10 /2018 Karar No: 07) (Ek-1).

3.6. Verilerin Analizi

Çalışmamızdaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken; kategorik değişkenler için Sayı ve Yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Bağımsız T-testi veya Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) yapılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile cinsiyet değişkenleri arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.23.0) istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Gerilim Tipi Baş ağrısı, Migren Baş ağrısı ve kontrol grubu hastaların Vitamin D, Vitamin B12, TSH düzeyleri ile arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmamızda, yapılan analizler sonucunda elde edilen bulgular tablolar halinde gösterilerek yorumlanmıştır.

Toplam katılımcı bireylerin yaşları 18 ile 68 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $32,53 \pm 10,71$ 'dir.

Çalışmamızda yer alan GBA, Migren ve kontrol grubu hastaların yaş bilgilerinin sonuçları Tablo 5'de sunulmuştur.

Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen Migren tanılı, GBA tanılı ve Kontrol grubu hastaların yaş ortalamaları(n=210)

		SAYI	MİNİMUM	MAKSİMUM	STANDART SAPMA	ORTALAMA YAş
YAş	KONTROL	70	18	68	10,15	32,21
	GBA	70	18	65	12,28	34,03
	MİGREN	70	18	61	9,49	31,36
	TOTAL	70	18	68	10,71	32,53

Çalışmamıza dahil edilen GBA tanılı hastaların 53'ü (%75,7) kadın 17'si erkek (%24,3), Migren tanılı hastaların 54'ü (%77,1) kadın 16'sı (%22,9) erkek, kontrol grubunun ise 40'ı (%57,1) kadın 30'u (%42,9) erkek cinsiyetten oluşmaktadır. Bizim alışmamızda GBA ve Migren kontrol grubuna göre kadınlarda daha sık görülmüştür. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Çalışmamızda yer alan GBA, Migren ve kontrol grubu hastaların cinsiyet açısından karşılaştırılmaları Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı, Migren tanılı ve kontrol grubu hastaların cinsiyet açısından karşılaştırmaları

	CİNSİYET			
		ERKEK	KADIN	TOTAL
KONTROL	SAYI	30	40	70
	YÜZDE	42,9	57,1	100
GBA	SAYI	17	53	70
	YÜZDE	24,3	75,7	100
MİGREN	SAYI	16	54	70
	YÜZDE	22,9	77,1	100
TOTAL	SAYI	63	147	210
	YÜZDE	30	70	100
		Kikare=8,299	P=0,016	

Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı hastaların vitamin D düzeyi ortalaması, kontrol grubu hastaların vitamin D düzeyi ortalamasına göre düşük bulunmuştur. Her iki grubunda ortalama vitamin D düzeyi normal sınırların altında olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Çalışmaya dahil edilen GBA hastaları içinde vitamin D eksikliği görülenlerin sayısı 55(%78,6), kontrol grubunda ise bu sayı 44(%62,9) olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$).

Çalışmamızda yer alan GBA tanılı ve kontrol grubu hastaların vitamin D düzeyinin karşılaştırılma sonuçları Tablo 7’de sunulmuştur. Çalışmamızda yer alan GBA tanılı hastalarda ve kontrol grubunda vitamin D eksikliği görülen hasta sayısının karşılaştırma sonuçları Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı ve kontrol grubu hastaların Vitamin D düzeylerinin karşılaştırma sonuçları (n=140)

		N	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	P
Vitamin D Düzeyi	Kontrol	70	18,21	7,94	5,30	43,20	,002
	GBA	70	14,61	7,15	3,60	30,40	

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı ve kontrol grubu hastalar arasında vitamin D eksikliği görülen hasta sayısının karşılaştırma sonuçları

Vitamin D Düzeyi N(%)	GBA	Kontrol	p=0,041
Eksiklik	55(%78,6)	44(%62,9)	
Eksiklik olmayan	15(%21,4)	26(%37,1)	
Total	70(%100)	70(%100)	

Çalışmaya dahil edilen migren tanılı hastaların vitamin D düzeyi ortalaması, kontrol grubu hastaların vitamin D düzeyi ortalamasına göre düşük bulunmuştur. Her iki grubunda ortalama vitamin D düzeyi normal sınırların altında olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Çalışmaya dahil edilen Migren hastaları içinde vitamin D eksikliği görülenlerin sayısı 56(%80), kontrol grubunda ise bu sayı 44(%62,9) olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$).

Çalışmamızda yer alan migren tanılı ve kontrol grubu hastaların vitamin D düzeyinin karşılaştırılma sonuçları Tablo 9’da sunulmuştur. Çalışmamızda yer alan Migren tanılı hastalarda ve kontrol grubunda vitamin D eksikliği görülen hasta sayısının karşılaştırma sonuçları Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen Migren tanılı ve kontrol grubu hastaların Vitamin D düzeylerinin karşılaştırma sonuçları (n=140)

Vitamin D Düzeyi		N	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	p
	Kontrol	70	18,21	7,94	5,30	43,20	
Migren	70	14,19	6,88	3,70	32,40		

Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen Migren tanılı ve kontrol grubu hastalar arasında vitamin D eksikliği görülen hasta sayısının karşılaştırma sonuçları

Vitamin D Düzeyi N(%)	Migren	Kontrol	p=0,025
Eksiklik	56(%80)	44(%62,9)	
Eksiklik olmayan	14(%20)	26(%37,1)	
Total	70(%100)	70(%100)	

Çalışmaya dahil edilen migren tanılı hastaların ortalama vitamin D düzeyi en düşük, kontrol grubu hastaların ortalama vitamin D düzeyi ise en yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu hastalar ile GBA ve Migren tanılı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,05$). Ayrıca çalışmaya dahil edilen GBA tanılı hastaların ortalama vitamin D düzeyi, Migren tanılı hastaların ortalama vitamin D düzeyine benzer bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Çalışmamızda yer alan migren tanılı, GBA tanılı ve kontrol grubu hastaların vitamin D düzeyinin karşılaştırılma sonuçları Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı, Migren tanılı ve kontrol grubu hastaların vitamin D düzeyi karşılaştırma sonuçları (n=210)

		N	Ortalama	Standart sapma	Minumum	Maksimum	P
Vitamin D	Kontrol	70	18,21a	7,94	5,30	43,20	,002
	GBA	70	14,61b	7,15	3,60	30,40	
	Migren	70	14,19b	6,88	3,70	32,40	
	Total	210	15,67	7,52	3,60	43,20	

a,b: farklı küçük harfi alan gruplar arasındaki fark istatistik olarak anlamlıdır.

Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı hastaların vitamin B12 düzeyi ortalaması, kontrol grubu hastaların vitamin B12 düzeyi ortalamasına göre düşük bulunmuştur. Her iki grubunda ortalama vitamin B12 düzeyi normal sınırlar içinde olsa da iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Çalışmaya dahil edilen GBA hastaları içinde vitamin B12 eksikliği görülenlerin sayısı 23(%32,9), kontrol grubunda ise bu sayı 4(%5,7) olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$).

Çalışmamızda yer alan GBA tanılı ve kontrol grubu hastaların vitamin B12 düzeyinin karşılaştırılma sonuçları Tablo 12’de sunulmuştur. Çalışmamızda yer alan GBA tanılı hastalarda ve kontrol grubunda vitamin B12 eksikliği görülen hasta sayısının karşılaştırma sonuçları Tablo 13’de sunulmuştur.

Tablo 12. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı ve kontrol grubu hastaların Vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırma sonuçları (n=140)

Vitamin B12 Düzeyi		N	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	p
Vitamin B12 Düzeyi	Kontrol	70	304,84	95,50	102	692	,014
	GBA	70	261,24	100,39	108	560	

Tablo 13. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı ve kontrol grubu hastalar arasında vitamin B12 eksikliği görülen hasta sayısının karşılaştırma sonuçları

Vitamin B12 Düzeyi N(%)	GBA	Kontrol	P=0,01
Eksiklik	23(%32,9)	4(%5,7)	P=0,01
Eksiklik olmayan	47(%67,1)	66(%94,3)	
Total	70(%100)	70(%100)	

Çalışmaya dahil edilen migren tanılı hastaların vitamin B12 düzeyi ortalaması, kontrol grubu hastaların vitamin B12 düzeyi ortalamasına göre düşük bulunmuştur. Her iki grubunda ortalama vitamin B12 düzeyi normal sınırlar içinde olsa da iki grup

arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Çalışmaya dahil edilen Migren hastaları içinde vitamin B12 eksikliği görülenlerin sayısı 13(%18,6), kontrol grubunda ise bu sayı 4(%5,7) olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$).

Çalışmamızda yer alan migren tanılı ve kontrol grubu hastaların vitamin B12 düzeyinin karşılaştırılma sonuçları Tablo 14’de sunulmuştur. Çalışmamızda yer alan Migren tanılı hastalarda ve kontrol grubunda vitamin B12 eksikliği görülen hasta sayısının karşılaştırma sonuçları Tablo 15’de sunulmuştur.

Tablo 14. Çalışmaya dahil edilen Migren tanılı ve kontrol grubu hastaların Vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırma sonuçları (n=140)

Vitamin B12 Düzeyi		N	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	p
	Kontrol	70	304,84	95,50	102	692	
Migren	70	270,64	77,48	123	501		

Tablo 15. Çalışmaya dahil edilen Migren tanılı ve kontrol grubu hastalar arasında vitamin B12 eksikliği görülen hasta sayısının karşılaştırma sonuçları

Vitamin B12 Düzeyi N(%)	Migren	Kontrol	P=0,020
Eksiklik	13(%18,6)	4(%5,7)	
Eksiklik olmayan	57(%81,4)	66(%94,3)	
Total	70(%100)	70(%100)	

Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı hastaların vitamin B12 düzeyi ortalaması en düşük, kontrol grubu hastaların vitamin B12 düzeyi ortalaması ise en yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu hastalar ile GBA ve Migren tanılı hastalar arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,05$). Ayrıca çalışmaya dahil edilen GBA tanılı hastaların ortalama vitamin B12 düzeyi, Migren tanılı hastaların ortalama vitamin B12 düzeyine benzer bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Çalışmamızda yer alan migren tanılı, GBA tanılı ve kontrol grubu hastaların vitamin B12 düzeyinin karşılaştırılma sonuçları Tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı, Migren tanılı ve kontrol grubu hastaların vitamin B12 düzeyi karşılaştırma sonuçları (n=210)

		N	Ortalama	Standart sapma	Minumum	Maksimum	p
Vitamin B12	Kontrol	70	304,84a	95,50	102	692	,014
	GBA	70	261,24b	100,39	108	560	
	Migren	70	270,64b	77,48	123	501	
	Total	210	278,91	93,13	102	692	

a,b: farklı küçük harfi alan gruplar arasındaki fark istatistik olarak anlamlıdır.

Çalışmaya dahil edilen Migren tanılı hastaların TSH düzeyi ortalaması en düşük, GBA tanılı hastaların TSH düzeyi ortalaması ise en yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu hastalar ile GBA ve Migren tanılı hastalar arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Her 3 grubun ortalama TSH düzeyi birbirine benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda yer alan migren tanılı, GBA tanılı ve kontrol grubu hastaların TSH düzeyinin karşılaştırılma sonuçları Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı, Migren tanılı ve kontrol grubu hastaların TSH düzeyi karşılaştırma sonuçları (n=210)

		N	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	p
TSH	Kontrol	70	1,61	0,84	,03	4,32	,372
	GBA	70	1,75	1,10	,00	5,90	
	Migren	70	1,54	0,70	,01	3,51	
	Total	210	1,64	0,90	,00	5,90	

Çalışmaya dahil edilen hastaların vitamin D düzeylerine göre kadınların ortalama vitamin D düzeyi, erkeklerin ortalama vitamin D düzeyine göre daha düşük bulunmuştur. Her iki grup arasında vitamin D düzeyi açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,05$).

Çalışmamızda yer kadın ve erkek hastaların vitamin D düzeyinin karşılaştırılma sonuçları Tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18. Çalışmaya dahil edilen erkek ve kadın hastaların vitamin D düzeyi karşılaştırma sonuçları

		N	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	p
Vitamin D	Erkek	63	21,40	7,20	8,30	43,20	,001
	Kadın	147	13,21	6,22	3,60	32,40	
	Total	210	15,67	7,52	3,60	43,20	

Çalışmaya dahil edilen hastaların vitamin B12 düzeylerine göre yapılan karşılaştırmada kadınların ortalama vitamin B12 düzeyi en yüksek, erkeklerin ortalama vitamin B12 düzeyi en düşük bulunmuştur. Kadın ve erkek hastaların ortalama vitamin B12 düzeyi benzer bulunmuştur. Her iki grup arasında vitamin B12 düzeyi açısından anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Çalışmamızda yer kadın ve erkek hastaların vitamin B12 düzeyinin karşılaştırılma sonuçları Tablo 19’da sunulmuştur.

Tablo 19. Çalışmaya dahil edilen erkek ve kadın hastaların vitamin B12 düzeyi karşılaştırma sonuçları

		N	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	p
Vitamin B12	Erkek	63	261,54	94,21	102	520	,077
	Kadın	147	286,35	91,98	126	692	
	Total	210	278,91	93,13	102	692	

Çalışmaya dahil edilen hastaların TSH düzeylerine göre yapılan karşılaştırmada kadınların ortalama TSH düzeyi en yüksek, erkeklerin ortalama TSH düzeyi en düşük bulunmuştur. Kadın ve erkek hastaların ortalama TSH düzeyi benzer bulunmuştur. Her iki grup arasında TSH düzeyi açısından anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Çalışmamızda yer kadın ve erkek hastaların TSH düzeyinin karşılaştırılma sonuçları Tablo 20’de sunulmuştur.

Tablo 20. Çalışmaya dahil edilen erkek ve kadın hastaların TSH düzeyi karşılaştırma sonuçları

		N	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	p
TSH	Erkek	63	1,54	0,75	,00	3,73	,285
	Kadın	147	1,68	0,95	,01	5,90	
	Total	210	1,64	0,90	,00	5,90	

5. TARTIŞMA

Gerilim tipi baş ağrısı ve migren tanılı hastalarda vitamin D,vitamin B12 ve TSH düzeylerinin değerlendirildiği bu çalışmada serum vitamin D,vitamin B12 eksikliği ile gerilim tipi ve migren tipi baş ağrısı arasında ilişki olup olmadığı ortaya konulmaya çalışılmıştır. TSH düzeyi ile gerilim tipi baş ağrısı ve migren arasında bir ilişki olup olmadığı ortaya konulmaya çalışılmıştır.

5.1. GBA tanılı, Migren tanılı ve Kontrol grubu hastaların tanımlayıcı özellikleri

Çalışmaya 147'si kadın(%70) 63'ü erkek(%30) olmak üzere 210 hasta katılmıştır. Kroll ve ark. 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada migren hastalarının yaş ortalaması ve standart sapma $41\pm 11,1$ olarak bulunmuştur (118). Bizim çalışmamızda migren tanılı hasta grubunun yaşları 18 ile 61 arasında olup yaş ortalaması ve standart sapma $31,36\pm 9,49$ 'dir.

Hansen ve ark. 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada migren hastalarının %63'ünü kadınlar %27'sini erkekler oluşturmaktadır (119). Kroll ve ark. 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada migren hastalarının %87'sini kadınlar %13'ünü erkekler oluşturmaktadır (118). Bizim çalışmamızda migren tanılı hasta grubunun %77,1'sini kadınlar %22,9'unu erkekler oluşturmaktadır. Çalışmamıza benzer şekilde diğer çalışmalarda da kadın oranının yüksek olduğu bulunmuştur.

Las Peñas ve ark. 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada GBA tanılı hastaların %72'sini kadınlar %28'ini erkekler oluşturmaktadır (120).

Bizim çalışmamızda GBA tanılı hasta grubunun %75,7'sini kadınlar %24,3'ünü erkekler oluşturmaktadır. Çalışmamıza benzer şekilde diğer çalışmalarda da kadın oranının yüksek olduğu bulunmuştur.

5.2. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı ve kontrol grubu hastaların Vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

2017 yılında S.Prakash ve ark. nın bir nöroloji kliniğinde ayaktan takip edilen hastalar ile yaptığı 200 Kronik gerilim tipi baş ağrısı olan hastanın vaka-kontrol

çalışmasında Kronik gerilim tipi baş ağrısı olan hastaların ortalama vitamin D düzeyi $14,72 \pm 8,5$ ng/ml, kontrol grubunun ise ortalama vitamin D düzeyi $27,35 \pm 10,2$ ng/ml bulunmuştur ve iki grup arasında ortalama vitamin D düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (121).

Yine S.Prakash ve ark. nın 2009 yılında hem kronik gerilim tipi baş ağrısı hem yaygın kas-kemik ağrısı olan ve vitamin D ve kalsiyum eksikliği de olan 8 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastalar kronik gerilim tipi baş ağrısının geleneksel tedavi protokollerine kötü yanıt vermiştir. Bu hastaların hem baş ağrısı hem de yaygın kas-kemik ağrısı şikayetleri D vitamini ve kalsiyum desteğine yanıt vermiştir. Baş ağrısı kas-kemik ağrısından çok daha önce tedaviye yanıt vermiştir (122).

2016 yılında A.Dönmez ark. nın Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi polikliniğine başağrısı ile başvuran 147 hasta ve 69 sağlıklı çocuk ile yaptığı çalışmada baş ağrısı olan grupta ortalama vitamin D düzeyi $17,1 \pm 9,4$ ng/ml, kontrol grubunda ise $25,8 \pm 12,8$ ng/ml olarak bulunmuştur ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. GBA ve migreni gruplara ayırınca ise GBA tanısı olan grubun ortalama vitamin D düzeyi $16,9 \pm 9,9$ ng/ml, kontrol grubunun ise $25,8 \pm 12,8$ ng/ml olarak bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (123).

Bizim çalışmamızda GBA tanılı hastaların ortalama vitamin D düzeyi $14,61 \pm 7,15$ ng/ml, kontrol grubunda ise ortalama vitamin D düzeyinin $18,21 \pm 7,94$ ng/ml olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir.

D vitamini eksikliği osteomalezinin sık nedenlerindedir. Osteomalezide kas iskelet sistemi ağrıları sık görülen semptomlardır. Gerilim tipi baş ağrısının lokalizasyonu düşünüldüğünde ekstrasfalik kasların yapışma yerlerine uyan homojen bir dağılım gösterdiği görülmektedir. Bu durumun D vitamini eksikliğinde gerilim tipi baş ağrısının sıklığı ve şiddetinin artmasını desteklediği düşünülmektedir. Diğer bir teori ise vitamin D eksikliğine bağlı olarak kemiklerde görülen mineralizasyon bozukluğuna bağlı kafatası kemiklerinin bu durumdan etkilenmesi sonucu gerilim tipi baş ağrısının geliştiğini öne sürmektedir. Prakash ve ark. nın yaptığı çalışmalarda bu

teoriler desteklenmektedir (122). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar da bu iki teoriye paralellik göstermektedir.

5.3. Çalışmaya dahil edilen Migren tanılı ve kontrol grubu hastaların Vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

2017 yılında Togha ve ark. nın bir nöroloji kliniğine başvuran 70 migren tanılı hasta ile toplumdaki seçilen 70 sağlıklı birey ile yaptığı vaka-kontrol çalışmasında migren tanılı hastalar ve sağlıklı bireylerin vitamin D düzeyi karşılaştırılmıştır. Migren tanısı olan hastaların ortalama vitamin D düzeyi 30 ± 16 ng/ml, sağlıklı bireylerin ortalama vitamin D düzeyi ise 43 ± 19 ng/ml olarak bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Yine bu çalışmada migrenli hasta grubunda vitamin D yetersizliği ve eksikliği olan hasta sayısı $36(\%53,7)$ iken sağlıklı bireylerde bu sayı $18(\%26,1)$ olarak bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (124).

Gazarini ve ark. nın 2018 yılında yayınlanan randomize, çift kör plasebo kontrollü bir çalışmasında migren hastalarından oluşan 24 hasta içeren 2 ayrı grup oluşturulmuş. Bu 2 gruptan birine 24 hafta boyunca düzenli vitamin D3 takviyesi verilirken diğer gruba plasebo verilmiştir. Hastaların migren atakları ve buna bağlı semptomları bildirilen günlükler tarafından değerlendirilmiştir. Sonuç olarak vitamin D3 takviyesi alan migren hastalarında, migren sıklığında, başlangıçtan 24 haftaya kadar, plaseboya kıyasla anlamlı bir azalma görülmüştür (125).

Song ve ark. tarafından 2018 yılında yayınlanmış farklı bir çalışmada ise, 157 migren hastasında migrenin demografik özellikleri, alt tipleri, sıklığı, şiddeti, psikolojik ve uyku değişkenleri, iklim faktörleri ve vitamin D düzeyleri retrospektif olarak araştırılmış. Yapılan analizler sonucunda D vitamini eksikliği olan hastalarda demografik, mevsim, migren alt tipi, depresyon, anksiyete ve uyku kalitesine göre ayarlamalar yapıldıktan sonra aylık baş ağrısı 1,2 kat daha sık görülmüştür (126).

Bizim çalışmamızda Migren tanılı hastaların ortalama vitamin D düzeyi $14,18 \pm 6,87$ ng/ml, kontrol grubunda ise ortalama vitamin D düzeyinin $18,21 \pm 7,94$ ng/ml olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir.

İnsan beyni bol miktarda D vitamin reseptörü taşır. D vitamini bu reseptörler aracılığıyla beyin hücrelerinin farklılaşmasını kolaylaştırır, aksonal büyümeyi düzenler ve beyin kaynaklı reaktif oksijen üretimini modüle eder. Bu etkileri sayesinde periosteumda kemik şişmesi sırasında merkezi ve periferik nöronlarda duyarlılığa yol açar ve buna bağlı olarak baş ağrıları görülebilir. Migren tipi baş ağrısı olan hastalarda fotofobi rahatsız edici bir semptom olmakla beraber fotofobi nedeniyle hastalar güneş ışığına olan temaslarını en aza indirmektedirler. Bunun sonucunda az miktarda güneş ışığı alan migren hastalarında D vitamin eksikliği de görülmektedir. Bu durumda bir kısır döngüye neden olmaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında Migren baş ağrısının sıklığını ve şiddetini azaltmak amacıyla profilaktik D vitamini kullanılabileceği düşünülmektedir (126).

5.4. Çalışmaya dahil edilen GBA tanılı ve kontrol grubu hastaların Vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması

Daha önce de bahsettiğimiz gibi vitamin B12'nin SSS ve PSS de birçok enzimatik reaksiyon üzerinde önemli etkisi vardır (95). Bu nedenle vitamin B12 eksikliği birçok nörolojik ve nöropsikiyatrik komplikasyonlara yol açabilir (92).

Çalık ve ark. nın 2018 yılında yayınlanan bir çalışmasında 75 gerilim tipi baş ağrısı olan çocuk hastada ve 49 sağlıklı çocukta vitamin B12 düzeyleri karşılaştırılmış. Baş ağrısı olan grupta ortalama vitamin B12 düzeyi $273,01 \pm 76,77$ pg/ml, kontrol grubunda ise ortalama vitamin B12 düzeyi ise $316,22 \pm 74,53$ pg/ml imiş, aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Çalışmada hasta grubunda 18/75(%24) çocukta 200 pg/ml nin altında yani normalin altında vitamin B12 düzeyi saptanmış, kontrol grubunda ise 4/49(%8) çocukta normalin altında vitamin B12 düzeyi saptanmış. Hasta grupta kontrol grubuna göre bu oran anlamlı derecede düşük saptanmış (127).

Tiemeier ve ark. nın 2002 yılında yayınlanan bir çalışmasında Rotterdam'da 55 yaşından büyük olan 112 depresif bozukluk tanısı olan hastada ve rastgele seçilmiş 416 kişiden oluşan kontrol grubunda kanda vitamin B12,folat ve homosistein düzeyleri ölçülerek karşılaştırılmış. Bu karşılaştırma sonucunda kardiyak hastalık ve işlevsel durumdan bağımsız olarak depresif bozukluk tanısı olanlarda kontrol grubuna göre

vitamin B12 düzeyi düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmış (128).

Esnafoğlu ve ark. nın 2017 yılında yayınlanan bir çalışmasında 52 çocuk ve ergen OKB hastası ve 30 sağlıklı kontrol B12 vitamini, folik asit, homosistein ve D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırılmış. Yapılan analizler sonucunda hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük B12 ve D vitamini ve daha yüksek homosistein düzeyleri tespit edilmiş (129).

Fielding ve ark. nın 2016 yılında yayımlanan bir çalışmasında ise anksiyete bozukluğu olan çocuklarda, anksiyete bozukluğu olmayan çocuklara göre, migren ve GBA ile uyumlu baş ağrısı semptomlarının anlamlı derecede daha sık görüldüğü saptanmıştır (130).

Bizim çalışmamızda GBA tanılı hastaların ortalama vitamin B12 düzeyi $261,24 \pm 100,39$ pg/ml, kontrol grubunda ise ortalama vitamin B12 düzeyinin $304,84 \pm 95,50$ pg/ml olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir.

İşte bu araştırmalar gerilim tipi baş ağrısı ile anksiyete bozukluklar, depresyon arasında dikkate değer bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Yine bu araştırmalar vitamin B12 ile anksiyete bozuklukları ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Bütün bu çalışmalar B12 vitamin eksikliğinden kaynaklanan kaygı ve depresyonun gerilim tipi baş ağrısına neden olup olmadığını düşündürmektedir.

5.5. Çalışmaya dahil edilen Migren tanılı ve kontrol grubu hastaların Vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması

Lea ve ark. nın 2009 yılında yayınlanan randomize çift-kör plasebo kontrollü çalışmasında 52 aural migren hastasında 6 aylık vitamin takviyesi(folik asit+B6 vitamini+B12 vitamini) ile MTHFR geninin homosistein düzeyi ve migren yetersizliği üzerine etkisi araştırılmış. Yapılan analizler sonucunda vitamin takviyesi verilen hasta grubunda migrendeki yeti kaybında, migren sıklığında, ağrının şiddetinde ve homosistein seviyesinde anlamlı derecede azalma olduğu saptanmıştır (131). Van der kuy ve ark. nın 2002 yılında yayınlanan bir çalışmasında NO (Nitrik oksit) azaltıcı

etkisi olan hidroksikobalaminin migren proflaksisi üzerine etkisinin araştırılması amacıyla 19 migren hastasına 3 ay süreyle intranasal hidroksikobalamin tedavisi verilmiş. Yapılan analizler sonucunda 19 migren hastasının 10'unda (%53) atak sıklığının yaklaşık %50 azaldığı saptanmış ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (132). Bizim çalışmamızda migren hastalarında vitamin B12 eksikliği görülenlerin sayısının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu saptanmıştır. Çalışmamız diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Migren etiyojisi çok yönlüdür, genetik bileşenler ile çevresel etkileşimler ana nedensel faktörler olarak kabul edilir. Bazı araştırmacılar, mitokondriyal enerji rezervlerindeki açıkların migrene neden olabileceğini veya homosistein seviyelerinde bir artışın migren ataklarına yol açabileceğini ileri sürmektedir. Çünkü hiperhomosisteineminin serbest oksijen radikallerini arttırarak endotel hücre hasarına neden olduğu ve bu yol açtığı endotel hasarının migren epizotlarının başlaması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (133). Homosistein katalizasyonu ise vitamin B6, vitamin B12 ve folik asit varlığını gerektirir (131). Diğer bir taraftan NO in migren patolojisinde rol aldığı düşünülmektedir çünkü yapılmış bazı çalışmalarda NO verilen hastalarda birkaç saat sonra migren atakları geliştiği görülmüş bu yüzden NO in migren ataklarının erken safhalarında etkili olabileceği düşünülmüştür. Vitamin B12'nin ise NO üzerinde azaltıcı etkisi mevcuttur (132). Tüm bu bilgiler migren hastalarında profilaktik tedavide vitamin B12 verilebileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Baş ağrıları toplumda en sık görülen şikayetlerin başında gelmektedir. Baş ağrısı şikayeti olanların oranı toplumda %90 'lara ulaşabilmektedir. Tüm baş ağrılarının da yaklaşık %90'ını migren ve gerilim tipi baş ağrısı oluşturur. Ve baş ağrılarına bağlı kişilerde iş gücü kaybı ve yaşam kalitesinde azalma görülmektedir. Öte yandan baş ağrısının neden olduğu sağlık harcamaları ve ilişkili olduğu götürüler de sağlık sorunlarının bir diğer boyutunu oluşturur. Bu yüzden baş ağrılarının patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmasına ve tedavide yeni yaklaşımlara ihtiyaç olduğu açıktır. Bizim çalışmamız GBA ve Migren tanılı hastalarda serum vitamin D, vitamin B12 ve TSH düzeyleri arasında bir ilişkinin var olup olmadığını göstermeyi amaçlamıştır. Çalışmamızın sonucunda hem GBA hem de Migren ile serum vitamin D ve vitamin B12 düzeyi düşüklüğü arasında pozitif bir ilişki olduğu ve GBA veya migren tipi baş ağrısı olan hastalarda nöropsikiyatrik değerlendirme dışında rutin olarak serum vitamin D ve vitamin B12 düzeylerinin bakılmasının yararlı olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca GBA ve migrenin proflaktik tedavisinde vitamin D ve vitamin B12 takviyelerinin etkili olabileceği öngörülmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında vitamin D ve vitamin B12 nin migren ve GBA patofizyolojisinde önemli bir yere sahip olabileceği görülmektedir ancak bu ilişkinin tam olarak açıklanabilmesi için daha fazla hasta sayısının olduğu, plasebo kontrollü vaka kontrol çalışmalarına ihtiyaç vardır. Mevcut sonuçlarımızın da ileride yapılacak çalışmalara öncülük edebileceğini ve onlara ışık tutabileceğini ümit etmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Jankovic J et al. Neurology in Clinical Practice. In: Tan E, Özdemir S, eds. Neurology in Clinical Practice. 5th ed. Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2008:134–210.
2. Karlı N, Zarifoğlu M, Erteş M, Saip S, Öztürk V, Neyal M, Siva A, Kansu T, Sarıca Y. Economic impact of primary headaches in Turkey: a university hospital based study: part II. J Headache Pain, 2006; 7:75–82
3. Ropper H, Samuels M. Adams and Victor's Principles of Neurology. In: Emre M, ed. Adams and Victor's Principles of Neurology. 9th ed. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2011:162–188.
4. Zarifoglu M SA, Hayran O TG. An epidemiological study of headache in Turkey: a nationwide survey. Neurology. 1998;50(A225.).
5. Peres MF, Gonçaves AL, Krymchantowski A. Migraine, tension-type headache, and transformed migraine. Curr Pain Headache Rep. 2007 Dec;11(6):449-53.
6. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: relation to migrainesusceptibility and progression. Atherosclerosis. 2009 Jul;205(1):15-22.
7. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):257-70.
8. Gül S. Migren ağrısının özellikleri ve ağrının bireyin günlük aktiviteleri üzerindeki etkisinin incelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Sivas. 2008.
9. Critchley M. Migraine: from Cappadocia to Queen Square. In: Smith R, ed. Background to migraine. London: Heineman 1967; 28-38.
10. Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. Neurol Clin.1997; 15: 27-42.
11. Saper JR. Diagnosis and symptomatic treatment of migraine. Headache 1997; 37 (1): 1-14.
12. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Öğretim Üyeleri, Ed: Öge EA, Baykan B. Nöroloji. İkinci baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2011; 373-393.
13. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The Global Burden of Headache: A Documentation of Headache Prevalence and Disability Worldwide. Cephalalgia 2007;27:193–210. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x.
14. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, et al. Epidemiology of tension-type headache. JAMA 1998;279:381–383.
15. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. J. Epidemiol. Community Health 1992;46:443–446.

16. Silberstein SD. Migraine. *Lancet Lond. Engl.* 2004;363:381–391. doi:10.1016/S0140-6736(04)15440-8.
17. Rasmussen B. *Epidemiology of Headache. Cephalalgia* 2001;21:774–777
18. Tepper SJ, Dahlöf CGH, Dowson A, et al. Prevalence and diagnosis of migraine in patients consulting their physician with a complaint of headache: data from the Landmark Study. *Headache* 2004;44:856–864. doi:10.1111/j.1526-4610.2004.04167.x.
19. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, et al. Epidemiology of headache in a general population—A prevalence study. *J. Clin. Epidemiol.* 1991;44:1147–1157. doi:10.1016/0895-4356(91)90147-2
20. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Second Edition (Ertas M, Akman Demir G), *Klinik Uygulamada Bas Ağrısı, Aralık* 2004.
21. Siva A. Baş Ağrısı Epidemiyolojisi. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi; Baş, boyun, bel ağrıları. 1. Basım. Deomed Yayıncılık, İstanbul 2002;9-14.
22. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:646–657
23. Sandrini G, Friberg L, Coppola G, et al. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache (2nd edition). *Eur. J. Neurol.* 2011;18:373–381. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03212.x.
24. Alemdar M, Selekler M. Migren ve kortikal yayılan depresyon. *Ağrı* 2006;18:24–30.
- 25.İRkeç C, Batur HZ, Aksoy Ö, et al. Gerilim Baş Ağrısı ve Migren Patogenezine Nöroimmünolojik Yaklaşım. *Türk Nöroloji Derg.* 2006;12:129–133.
26. Baykan B. Baş Ağrısı ve Genetik. *Türk Nöroloji Derg.* 2006;12:253–268.
27. Yılmaz C, Sönmez B, Başaranoğlu M, et al. Hemiplejik migren: Bir olgu sunumu. *Türk Pediatri Arş.* 2011;45:153–154. doi:10.4274/tpa.45.153.
28. Kuzudişli S. Migrenli hastalarda RHO-kinaz ROCK2 gen polimorfizminin yeri. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Gaziantep. 2010.
29. Saygın M, Öztürk E, Koçer A, et al. Aurasız migren ile epizodik gerilim tipi baş ağrısı: psikiyatrik morbidite ve ayırt edici diğer özelliklerin araştırılması. *Tıp Araştırmaları Derg.* 2005:22–26
30. İltuş F. Migrende 24 Saatlik Yaşam Kalitesi Ölçeği'nin Türkiye'deki geçerlik ve güvenilirliği. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. İzmir. 2007
31. Patrick DL, Hurst BC, Hughes J. Further Development and Testing of the Migraine-Specific Quality of Life (MSQOL) Measure. *Headache J. Head Face Pain* 2000;40:550–560. doi:10.1046/j.1526-4610.2000.00086.x.

32. Ramadan N, Silberstein SD, Freitag F, et al. Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting: Pharmacological Management for Prevention of Migraine. 2000. Available at: https://www.researchgate.net/publication/255412873_Evidence-Based_Guidelines_for_Migraine_Headache_in_the_Primary_Care_Setting_Pharmacological_Management_for_Prevention_of_Migraine. Accessed June 1, 2017.
33. Över F, Bıçakçı Ş, Sarıca Y. Beyaz Cevher Lezyonları ve Migren. *Türk Nöroloji Derg.* 2007;13:201–206.
34. Kurth T, Chabriat H, Bousser M-G. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol.* 2012;11:92–100. doi:10.1016/S1474-4422(11)70266-6.
35. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 3rd edition. *Cephalalgia.* 2013; 33: 629-808.
36. Barkley GL, Tepley N, Nagel-Leiby S, Moran JE, Simkins RT, Welch KM. Magnetoencephalographic studies of migraine. *Headache.* 1990 Jun;30(7): 428-434.
37. Russel MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *British Medical Journal.* 1995; 311: 541-544
38. Silberstein, SD. Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache.* 1995 Jul-Aug;35(7): 387-396.
39. Westergaard ML, Hansen EH, Glumer C, Olesen J, Jensen RH. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia.* 2014 May;34(6):409
40. Institute for Clinical Systems Improvement Health care guideline, diagnosis and treatment of Headache eleventh edition. http://www.icsi.org/_asset/qwrzng/Headache.pdfErişim: 20 Ocak 2014 s: 10
41. Crystal SC, Robbins MS. Epidemiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2010 Dec;14(6):449-454.
42. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA.* 1992 Jan 1; 267(1): 64-69.
43. Rasmussen, BK. Migraine and tension-type headache in a general population: psychosocial factors. *Int J Epidemiol.* 1992 Dec;21(6): 1138-1143.
44. Messlinger, K. Migraine: where and how does the pain originate? *Exp Brain Res.* 2009 Jun;196(1):179-93
45. Blau, JN. Sleep deprivation headache. *Cephalalgia.* 1990 Aug;10(4):157-160.
46. Rasmussen, BK. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain.* 1993 Apr; 53(1): 65-72.

47. Paiva T, Batista A, Martins P, Martins A. The relationship between headaches and sleep
48. İnan, L.E. Nörolojide Yeni Ufuklar Başağrıları. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2011; S: 15-61.
49. Siva, A. Baş ağrısı epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji, 2003; 2: 94-97.
50. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. Ann Neurol. 1978 Nov;4(5):451-462.
51. Institute for Clinical Systems Improvement Health care guideline, diagnosis and treatment of Headache eleventh edition http://www.icsi.org/_asset/qwrzng/Headache.pdfErişim 20 Ocak 2014 s: 4
52. Silberstein SD, Lipton RB, Goaddsbey PJ. Geriatric headache in the elderly. In: Headache in clinical practice. ISIS Medical Media Oxford 2010; s:201-212
53. Evans RW. Trigeminal autonomic cephalgias In: Neurologic clinics, Elsevier 2009; s:536-540.
54. Lipton RB, Bigal ME. Trigeminal autonomic cephalgias In: Migraine and other headaches 2006; s:473-475
55. Young WB, Silberstein S. Migraine and other headaches 2004. s:170-171.
56. Bensenor IM, Lotufo PA, Goulart AC, Menezes PR, Scazufca M. The Prevalence of headache among elderly in a low-income area of Sao Paulo Brazil. Cephalalgia. 2007; 28: 329-333
57. Kumar SS, Chouhan RS, Thaku MS. Trends in analysis of vitamin B12. Analytical Biochem 2010;398:139-149.
58. Çocuklarda demir ve vitamin b12 eksikliği. (Editör: Erduran E, Özbek NY). Türk Pediatrik Hematoloji Derneği, İstanbul 2015.
59. Institute of Medicine FaNB. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline: National Academies Press; 1998.
60. Babior B, Bunn HF. Megaloblastic Anemias. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Fifteenth Edition. New York 2001;1:675.
61. Moestrup SK, Verroust PJ. Megalin and cubilin mediated endocytosis of protein-bound vitamins, lipids, and hormones in polarized epithelia. Annu Rev Nutr 2001;21:407-8.
62. Babior B, Bunn HF. Megaloblastic Anemias. Kurt JI, Eugene B, Jean DW et al (eds.). In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Thirteenth Edition. New York 1996:1726-32.
63. Babior B. Folate, cobalamin and megaloblastic anemias. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. (eds.). In: Williams Hematology. Seventh edition. New York. 2006; 477-509.
64. Carl A Burtis ERA, David E Bruns. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4 ed: Elsevier Saunders; 2006.

65. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Eguileor I, Marzana I, Gonzalez de Galdeano L, Saenz de Buruaga J. Food consumption patterns in the adult population of the Basque Country (EINUT-I). *Public Health Nutr.* 1998 Sep;1(3):185-92.
66. Chanarin I. The megaloblastic anemias. 3rd edition. London: Blackwell Scientific Publications; 1990.
67. Russell-Jones GJ, Alpers DH. Vitamin B 12 transporters. *Membrane Transporters as Drug Targets.* 2002:493-520.
68. Hall C. The transport of vitamin B12 from food to use within the cells. *The Journal of laboratory and clinical medicine.* 1979;94(6):811
69. Seetharam B, Li N. Transcobalamin II and its cell surface receptor. *Vitamins & Hormones.* 2000;59:337-66.
70. Nexo E, Gimsing P. Turnover in humans of iodine and cobalamin labeled transcobalamin I and of iodine-labeled albumin. *Scand J Clin Lab Invest* 1975;35:391-8.
71. Hardlei TF, Nexo E. A new principle for measurement of cobalamin and corrinoids, used for studies of cobalamin analogs on serum haptocorrin. *Clin Chem* 2009;55:1002-10.
72. Nasreddine L, Hwalla N, Sibai A, Hamze M, Parent-Massin D. Food consumption patterns in an adult urban population in Beirut, Lebanon. *Public Health Nutr.* 2006 Apr;9(2):194-203.
73. Seetharam B, Alpers DH. Absorption and transport of cobalamin (vitamin B12). *Annu Rev Nutr* 1982;2:343-369.3.
74. Carmel R, ed. Inherited and drug induced megaloblastic anemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (Eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology.* 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
75. Banerjee R. B12 trafficking in mammals: a case for coenzyme escort service. *ACS Chem Biol* 2006;1:149-159
76. Kayaalp S, ed. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji; Megaloblastik anemilerin tedavisi. 8.baskı ed. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık; 1998.
77. Guyton A HJ. Alyuvarlar, anemi ve polisitemi (çeviri: G. Yıldırım). Çavuşoğlu H (Editör). *Tıbbi Fizyoloji'de.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996:425-33.
78. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Kayaselcuk F, Kul K, Pata C, et al. Predictors of vitamin B12 deficiency: age and *Helicobacter pylori* load of antral mucosa. *Turk J Gastroenterol.* 2003 Mar;14(1):44-9.
79. Kayaalp O. Antianemik ilaçlar II: megaloblastik anemilere karşı kullanılan ilaçlar ve eritropoietin. Kayaalp O, Ed. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* 10. Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2002:1517-1526.
80. Coşkun T. B 12 vitamini. *Katkı Dergisi.* 2003:19-43.

81. Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Hoffman SC, Nadeau MR, Selhub J. A prospective study on folate, B12 and pyridoxal 5'-phosphate (B6) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999 Mar;8(3):209-17.
82. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2003 Mar 1;67(5):979-994
83. Stover PJ. Vitamin B12 and older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:24-27.
84. Thompson MD, Cole DE, Ray JG. Vitamin B-12 and neural tube defects: the Canadian experience. *Am J Clin Nutr* 2009;89:697-701.
85. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004 Aug 3;171(3):251-9.
86. Meral Maralcan EE. Vitamin B12 Eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji.* 2004;8(3):199-204.
87. T I. Megaloblastic bone marrow (figure). *Atlas of Hematology.* Nagoya: University School of Medicine; 1996.
88. Miller A, Korem M, Almog R, Galboiz Y. Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005;233:93-97.
89. Refsum H, Smith AD. Low vitamin B-12 status in confirmed Alzheimer's disease as revealed by serum holotranscobalamin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:959-961.
90. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiovascular risk. *J Appl Genet* 2008;49:267-282.
91. Şener HÖ, Demirci S, Mutluer N. Multipl skleroz hastalarında serum vitamin B12 ve folat düzeyleri. *Türk Nöroloji Dergisi* 1996;3-4:93-95.
92. Hutto B.R. Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Compr. Psychiatry* 1997, 38, 305–314
93. Buchman N, Mendelsson E, Lerner V, Kotler M. Delirium associated with vitamin B12 deficiency after pneumonia. *Clin. Neuropharmacol.* 1999, 22, 356–358.
94. Lerner V, Kanevsky M. Acute dementia with delirium due to vitamin B12 deficiency: A case report. *Int. J. Psychiatry Med.* 2002, 32, 215–220.
95. Sponne IE, Gaire D, Stabler SP, Drosch S, Barbea FM, Allen RH, Lambert DA, Nicolas JP. Inhibition of vitamin B12 metabolism by OH-cobalamin c-lactam in rat oligodendrocytes in culture: a model for studying neuropathy due to vitamin B12 deficiency. *Neurosci Lett* 2000;288:191-194.
96. Begley JA, Colligan PD, Chu RC. Synthesis and secretion of transcobalamin II by cultured astrocytes derived from human brain tissues. *J Neurol Sci* 1994;122:57-60.
97. Pezacka EH, Jacobsen DW, Luce K, Green R. Glial cells as a model for the role of cobalamin in the nervous system: impaired synthesis of cobalamin

- coenzymes in cultured human astrocytes following short-term cobalamin deprivation. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;184:832-839.
98. Scalabrino G. The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotrophism in adult central nervous system: lessons learned from its deficiency. *Prog Neurobiol* 2009;88:203-220.
 99. Buccellato FR, Foi L, Veber D, Pravettoni G, Scalabrino G. Different uptake of cobalamin (vitamin B12) by astrocytes and oligodendrocytes isolated from rat spinal cord. *Glia* 2004;45:406-411.
 100. Tredici G, Buccellato FR, Cavaletti G, Scalabrino G. Subacute combined degeneration in totally gastrectomized rats: an ultrastructural study. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1998;30:165-173.
 101. Scalabrino G. Cobalamin (vitamin B12) in subacute combined degeneration and beyond: traditional interpretations and novel theories. *Exp Neurol* 2005;192:463-479.
 102. Smith AD. The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine? *Food Nutr Bull* 2008;29(Suppl2):S143-S172.
 103. Banerjee R, Gherasim C, Padovani D. The tinker, tailor, soldier in intracellular B12 trafficking. *Curr Opin Chem Biol* 2009;13:484-491.
 104. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988;318:1720-8.
 105. Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Relevance of vitamins, homocysteine and other metabolites in neuropsychiatric disorders. *Eur J Pediatr*. 1998;157(Suppl 2):S122-6.
 106. Nexo E, Hoffmann-Lücke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility; *Am J Clin Nutr*. 2011 Jul;94(1):359S-365S. doi: 10.3945/ajcn.111.013458.
 107. Arslan Şa, Arslan İ, Tırnaksız F. Cobalamins and Methylcobalamin: Coenzyme of Vitamin B12. *Fabad J Pharm Sci*. 2013;38(3):151-7.
 108. Tanju Atamer, Muhit Özcan, ark. HÖv. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi Klavuzu. Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları. 2011;1(1):3-10.
 109. Sert H, Çetinkaya S, Aygin D. 'D Vitaminin Obezite, Diabetes Mellitus, Hipertansiyon ve Kanser İle İlişkisi', *J hum rhythm*, 2015, 1(4):143-149.
 110. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. 'REVIEW: The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(6): 2017-2029.
 111. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. 'The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications', *International Journal of Obesity*, 2012, 36: 387-396.

112. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. ‘Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği’ ,Türk Osteoporoz Dergisi, 2014; 20: 71-4.
113. 32. Khalsa S. ‘D Vitamini Devrimi’(1.Baskı). Pegasus Yayınları, İstanbul, 2014.
114. Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. ‘D Vitamini’nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi’, Türk Klinik Biyokimya Derg, 2008, 6(1): 23-31.
115. Bekle D. ‘Nonclassic Actions of Vitamin D’ ,J Clin Endocrinol Metab, 2009,94(1): 26 –34.
116. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. ‘Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline’ , Clin Endocrinol Metab, July 2011, 96(7):1911–1930.
117. Bursa GVNTIP Laboratuvarı, Klinik Laboratuvar Testleri, [http://www.gvntip.com/panel/r_dosya/tiroit_uyarici_hormon\(tsh\).pdf](http://www.gvntip.com/panel/r_dosya/tiroit_uyarici_hormon(tsh).pdf) Erişim Tarihi: 21.03.2019.
118. Krøll LS, Hammarlund CS, Westergaard ML, Nielsen T, Sloth LB, Jensen RH, Gard G. Level of physical activity, well-being, stress and self-rated health in persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. The journal of headache and pain. 2017 Dec 1;18(1):46.
119. Hansen T, Hoeffding L, Kogelman L, et al. Comorbidity of migraine with ADHD in adults [published online October 16, 2018]. BMC Neurology. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1149-6>.
120. Fernández-de-las-Peñas, C., Benito-González, E., Palacios-Ceña, M., Wang, K., Castaldo, M., & Arendt-Nielsen, L. (2017). Identification of subgroups of patients with tension type headache with higher widespread pressure pain hyperalgesia. The Journal of Headache and Pain, 18(1), 43.
121. Prakash S, Rathore C, Makwana P, Dave A, Joshi H, Parekh H. Vitamin D Deficiency in patients with chronic tension-type headache: a case-control study. Headache 2017;57:1096-1108.
122. Prakash S, Shah ND. Chronic tension-type headache with vitamin D deficiency: casual or causal association? Headache. 2009 Sep;49(8):1214-22. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01483.x. Epub 2009 Jul 8.
123. Donmez A, Orun E, Sonmez FM. Vitamin D status in children with headache: A case-control study Clin Nutr 2018 Feb;23:222-227. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.09.010. Epub 2017 Oct 13.
124. Togha M, Jahromi SR, Ghorbani Z, Martami F, Seifishahpar M. Serum vitamin D status in a group of migraine patients compared with healthy controls: a case-control study [published online October 20, 2018]. Headache. doi: 10.1111/head.13423
125. P Gazerani, R Fuglsang, JG Pedersen, J Sørensen, JL Kjeldsen, H Yassin & BS Nedergaard. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D3 supplementation in adult patients with migraine Curr Med Res Opin. 2018 Sep 28:1-9. doi: 10.1080/03007995.2018.1519503

126. Song TJ, Chu MK, Sohn JH, Ahn HY, Lee SH, Cho SJ. Effect of Vitamin D Deficiency on the Frequency of Headaches in Migraine. *J Clin Neurol*. 2018 Jul;14(3):366-373. doi: 10.3988/jcn.2018.14.3.366.
127. Calik M, Aktas MS, Cecen E, Piskin IE, Ayaydin H, Ornek Z, Karaca M, Solmaz A, Ay H. The association between serum vitamin B₁₂ deficiency and tension-type headache in Turkish children. *Neurol Sci*. 2018 Jun;39(6):1009-1014. doi: 10.1007/s10072-018-3286-5. Epub 2018 Mar 8.
128. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM (2002) Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry* 159:2099–2101
129. Esnafoğlu E, Yaman E (2017) Vitamin B12, folic acid, homocysteine and vitamin D levels in children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res* 254:232–237
130. Fielding J, Young S, Martin PR, Waters AM (2016) Headache symptoms consistent with migraine and tension-type headaches in children with anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 40:67–74
131. R. Lea, N. Colson, S. Quinlan, J. MacMillan, and L. Griffiths, “The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine-lowering and migraine disability,” *Pharmacogenetics and Genomics*, vol. 19, no. 6, pp. 422–428, 2009
132. Van der Kuy, P. H., Merkus, F. W., Lohman, J. J., ter Berg, J. W., and Hooymans, P. M. (2002). Hydroxocobalamin, a nitric oxide scavenger, in the prophylaxis of migraine: An open, pilot study. *Cephalalgia* 22, 513–519.
133. Shaik, M, & Gan, S 2015, Vitamin Supplementation as Possible Prophylactic Treatment against Migraine with Aura and Menstrual Migraine, *Biomed Research International*, 2015, pp. 1-10, CINAHL Complete, EBSCOhost, viewed 20 february 2019

ÖZGEÇMİŞ

Adı : Dilvin
Soyadı : Taner Yıldırımçakar
Doğum Yeri : Diyarbakır
Doğum Tarihi : 21/ 04/ 1990
Mesleği : Tıp Doktoru
Uzmanlığı : Aile Hekimliği
Yabancı Dil : İngilizce
E-mail : dlvn.65@outlook.com

ÖĞRENİM BİLGİLERİM

OKUL

ŞEHİR

Mezuniyet

1) Gazi İlköğretim Okulu	Diyarbakır	2001
2) Dumlupınar İlköğretim Okulu	Elazığ	2004
3) Elazığ Anadolu Lisesi	Elazığ	2005
4) Mardin Anadolu Lisesi	Mardin	2008
5) Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi	Mersin	2014

MESLEKİ TECRÜBELERİM

TARİH

1) Mardin/Derik Toplum Sağlığı Merkezi (Pratisyen hekim)	2014-2016
2) Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı (Arş.Gör.Dr.)	2016
2) Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı (Arş. Gör. Dr.)	2016-

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Migren Gerilim Tipi Baş Ağrısı Tanısı Olan Bireylerle Olmayan Bireyler Arasında Vita D, Vit B12, TSH Düzeylerinin Karşılaştırılması				
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	Yok				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hüseyin Avni ŞAHİN				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Aile Hekimliği				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı				
	DESTEKLEYİCİ	Yok				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Yok				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Tüm gözlemsel çalışmalar				<input type="checkbox"/>
		Anket çalışmaları				<input type="checkbox"/>
		Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları ve benzeri gözlemsel çalışmalar				<input checked="" type="checkbox"/>
Kan, idrar, doku, görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışmalar					<input type="checkbox"/>	
Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışma					<input type="checkbox"/>	
Hücre veya doku kültürü çalışmaları					<input type="checkbox"/>	
Gen tedavisi klinik araştırmaları dışında kalan ve tanımlamaya yönelik olarak genetik materyalle yapılacak araştırmalar					<input type="checkbox"/>	
Hemşirelik faaliyetlerinin sınırı içerisinde yapılacak araştırmalar					<input type="checkbox"/>	
Gıda katkı maddeleriyle yapılacak diyet çalışmaları					<input type="checkbox"/>	
Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar					<input type="checkbox"/>	
Antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar					<input type="checkbox"/>	
Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları gibi insana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeyen yapılacak olan tüm araştırmalar					<input type="checkbox"/>	
Diğer :				<input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/> İyi Klinik Uygulamaları Taahhütnamesi, Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, Anabilim Dalı Yazısı, Literatür ve CD					

K A R A R B İ L G İ L E R İ - Karar No: 07 Tarih: 19/10/2018

Sayfa 1

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van
Tel : 432- 2251701-05
Faks : 432-2251091
e-posta: etikkur@yyu.edu.tr



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

Prof. Dr. Hüseyin Avni ŞAHİN sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen "Migren Gerilim Tipi Baş Ağrısı Tanısı Olan Bireylerle Olmayan Bireyler Arasında Vita D, Vit B12, TSH Düzeylerinin Karşılaştırılması" isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. Araştırmacıların Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun Çalışma Esasları Hakkında Yönergesinde belirtilen hususları yerine getirdikleri belirlenmiş olup, çalışmalarını ile ilgili tüm sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere, söz konusu çalışmanın gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Yasin TULUCE

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			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. Yasin TULUCE	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	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"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Siddik KESKIN	İstatistik Uzmanı	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	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"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Özgür KEMİK	Genel Cerrahi	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	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"/>	
Doç. Dr. Serap GÜNEŞ BİLGİLİ	Dermatoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	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"/>	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Mahmut SÜNNETÇİOĞLU	Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	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"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Muhammed BATUR	Göz Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	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"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Emine TÜRKMEÑOĞLU	Deontoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi	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"/>	<i>[Signature]</i>
Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEY	Tıbbi Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	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"/>	<i>[Signature]</i>
Dr. Öğr. Üyesi Zehra KAYA	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	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"/>	<i>[Signature]</i>
Dr. Öğr. Üyesi Sermin ALGÜL	Fizyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	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"/>	<i>[Signature]</i>
Dr. Öğr. Üyesi Özgür GENÇ ŞEN	Endodonti	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi	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"/>	<i>[Signature]</i>
Nazlı AKTAŞ YILMAZ	Avukat	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	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"/>	<i>[Signature]</i>
Lütfü POLAT	Eczacı	Van Polat ECZANESİ	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"/>	<i>[Signature]</i>
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayiciler ve İş Kadınları Derneği	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"/>	<i>[Signature]</i>
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	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"/>	<i>[Signature]</i>

Sayfa 2

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van
Tel : 432- 2251701-05
Faks : 432-2251091
e-posta: etikkur@yyu.edu.tr