

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**7-17 YAŞ ARASI MİGREN VE GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI TANISI OLAN
HASTALARDA BAŞ AĞRISI İLE VİTAMİN D DÜZEYLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ramazan ARI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hatice Gamze POYRAZOĞLU**

**ELAZIĞ
2018**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ
Erdal University
Erdal University

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Hatice Gamze POYRAZOĞLU

Doç. Dr. H. Gamze POYRAZOĞLU
F. Ü. Tıp Fak. Hastanesi Çocuk Sağ. ve Hast.
Çocuk Hastalıkları Uzmanı
71945 - 95253

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Doç. Dr. Hatice Gamze POYRAZOĞLU

Prof. Dr. Serdal GAZER

Prof. Dr. Erdal YILMAZ
Erdal University
Erdal University

Doç. Dr. H. Gamze POYRAZOĞLU
F. Ü. Tıp Fak. Hastanesi Çocuk Sağ. ve Hast.
Çocuk Hastalıkları Uzmanı
71945 - 95253

Çocuk Sağlığı ve Hast.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, bilgi, hoşgörü ve engin deneyimleri ile her zaman desteğini esirgemeyen, başta tez danışmanım Doç. Dr. Hatice Gamze POYRAZOĞLU olmak üzere, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ nezdinde eğitimime katkıda bulunan tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı hocalarıma; laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesinde önemli katkısı olan Dr. Öğr. Üyesi Selda TELO ve istatistik verilerin oluşturulmasında büyük emeği geçen Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Onur KAYA hocalarıma; beraber çalıştığımız ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tüm asistan arkadaşlarıma ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinin diğer çalışanlarına, bu günlere gelmemde çok büyük emekleri ve fedakarlıkları olan aileme; her türlü sıkıntıda beni yalnız bırakmayan sevgili eşim Müberra'ya ve çocuklarım Ömer ve Hümeysra'ya teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Baş ağrısı dünyada en yaygın şikayetlerden biri olup doktora en sık başvuru nedenleri arasındadır. Migren ve gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) çocukluk ve adölesan çağında en sık görülen baş ağrısı tipleridir. Bu çalışmada migren ve GTBA tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışma Mayıs 2017-Eylül 2017 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapıldı. Çocuk Nöroloji Polikliniğine başvuran, 7-17 yaş arası, Uluslararası Baş Ağrısı Bozukluklarının Sınıflandırması (ICHD)-3 beta kriterlerine göre migren tanısı alan 100 hasta ve GTBA tanısı alan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak Genel Pediatri Polikliniğine başvuran 100 sağlıklı çocuk alındı. Çalışma gruplarının hemoglobin, hematokrit, MCV, MCHC, MCH, RDW, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin B12 ve vitamin D düzeyleri belirlendi.

Migren ve GTBA hasta grupları arasında baş ağrısı atak sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grupları arasında ağrının şekli, şiddeti ve süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$).

Migren tanılı hastalarda günlük bedensel aktivitelerle baş ağrısında artış GTBA'lı hastalara göre daha yüksekti. Stres, içsel sıkıntı, açlık, uykusuzluk ve zihinsel çalışma gibi baş ağrısı tetikleyici faktörler hem migrenlilerde hem de GTBA'lılarda en sık nedenler olarak tespit edildi. Ayrıca migrenli hastalarda uykusuzluk, soğuk hava ve sigaralı ortamda bulunma gibi faktörlerin GTBA'lı hastalara göre daha fazla baş ağrısını tetiklediği görüldü ($p<0.05$).

Migrenli hastalarda hastalık süresi ile baş ağrısı atak sıklığı artıkça ferritin (sırasıyla $p=0.021$, $p=0.003$) ve vitamin D düzeyinde (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.002$) azalma saptandı. Baş ağrısı şiddeti artıkça serum demiri ($p=0.010$) ve transferrin saturasyonunda ($p=0.009$) azalma saptandı. Ayrıca baş ağrısı atak süresi artıkça vitamin D düzeyinde azalma ($p=0.034$) saptandı.

Gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda hastalık süresi uzadıkça MCHC ($P=0.021$) ve ferritin ($p=0.012$) değerlerinde azalma saptandı. Baş ağrısı atak sıklığı artıkça Hb ($p=0.011$) ve Hct ($p=0.016$) değerlerinde azalma görülürken, baş ağrısı şiddeti ve atak süresi ile Hb, Hct, MCV, MCHC, MCH, RDW, serum demir, TDBK,

transferrin saturasyonu, ferritin, vitamin B12 ve vitamin D değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Migren hastalarında kranial manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) %48'i normal, %52'sinde ise bening değişiklikler saptandı. Benzer şekilde GTBA hastalarında kranial MRG'nin %46.7'si normal, %53.3'ünde bening değişiklikler saptandı.

Sonuç olarak, migren ve GTBA patogenezi henüz tam olarak anlaşılmasa da, bu çalışmada serum demir, ferritin ve vitamin D düzeylerindeki düşüklüğün baş ağrısı sıklığı ve şiddeti ile ilişkili olabileceği vurgulanmak istendi. Bu konuyla ilgili geniş popülasyonu içeren kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Migren, gerilim tipi baş ağrısı, demir eksikliği anemisi, vitamin B12, vitamin D.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN HEADACHE AND VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS WHO ARE 7 TO 17 YEARS OF AGE WITH MIGRENE AND TENSION TYPE HEADACHE DIAGNOSIS

A headache is one of the most common types of complaints in the world and one of the most common reasons to seek medical care. A migraine and tension-type headache (TTH) is the most common types of a headache in childhood and adolescence. The aim of this study was to determine the clinical and laboratory characteristics of patients with a migraine and TTH.

The study was conducted between May 2017 and September 2017 at Firat University Medical Faculty Hospital. The study included 100 migraine, 30 TTH children, aged between 7-17 years, diagnosed according to the International Classification of Headache Disorders (ICHD)-3 beta criteria, whom applied to the Pediatric Neurology Outpatient Clinic. The control group consisted of 100 healthy children admitted to the General Pediatric Outpatient Clinic. Hemoglobin, hematocrit, MCV, MCHC, MCH, RDW, serum iron, iron binding capacity, ferritin, vitamin B12 and vitamin D levels of the study groups were determined.

There was no statistically significant difference between a migraine and TTH patient groups in terms of headache attack frequency. There was a statistically significant difference between the patient groups regarding the shape, severity, and duration of the pain ($p < 0.05$).

Increased headache with daily physical activity was higher in patients with a migraine than in patients with TTH. A headache triggering factors such as stress, internal distress, hunger, insomnia, and mental work was found to be the most common causes of migraine and TTH patients. In addition, insomnia, cold air, and exposure to smoking were caused more headaches in migraine patients ($p < 0.05$).

There was a decrease in ferritin ($p = 0.021$, $p = 0.003$, respectively) and vitamin D levels ($p = 0.004$, $p = 0.002$, respectively) as the duration of disease and headache attack frequency increased in patients with migraine. As the severity of headache increased, serum iron ($p = 0.010$) and transferrin saturation ($p = 0.009$) were decreased. In addition to, as the duration of headache attack increased vitamin D levels were decreased ($p = 0.034$). In patients with TTH; as the duration of disease

increased, MCHC ($p = 0.021$) and ferritin ($p = 0.012$) levels were decreased. As the incidence of headache attacks increased, Hb ($p = 0.011$) and Hct ($p = 0.016$) were decreased. There was no statistically significant relationship between Hb, Hct, MCV, MCHC, MCH, RDW, serum iron, TIBC, transferrin saturation, ferritin, vitamin B12 and vitamin D with headache severity and attack duration.

In migraine patients, 48% of cranial magnetic resonance imaging (MRI) was normal and 52% were benign changes. Similarly, 46.7% of cranial MRI was normal and 53.3% were benign changes in TTH patients.

In conclusion, although the pathogenesis of migraine and TTH is not yet fully understood, it is aimed to emphasize that the decrease in serum iron, ferritin and vitamin D levels may be related to the frequency and severity of headache. There is a need for controlled studies involving a large population.

Keywords: Migraine, tension type headache, iron deficiency anemia, vitamin B12, vitamin D

	İÇİNDEKİLER	SAYFA
BAŞLIK SAYFASI		i
ONAY SAYFASI		ii
TEŞEKKÜR		iii
ÖZET		iv
ABSTRACT		vi
İÇİNDEKİLER		viii
TABLO LİSTESİ		xii
ŞEKİL LİSTESİ		xiii
KISALTMALAR LİSTESİ		xiv
1. GİRİŞ		1
1.1. Baş ağrısı Tanımı-Sıklığı		2
1.2. Birincil Baş Ağrıların Sınıflandırılması ve Tanı Ölçütleri		4
1.2.1. Uluslararası 3. Baş Ağrısı Sınıflandırma ölçeği (ICHD3 Beta)		4
1.2.2. Migren ve GTBA Tanı Kriterleri		6
1.2.2.1. Migren Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri		6
1.2.2.1.1. Aurasız Migren		6
1.2.2.1.2. Auralı Migren		6
1.2.2.1.2.1. Tipik Auralı Migren		7
1.2.2.1.2.2. Beyin Sapı Auralı Migren		8
1.2.2.1.2.3. Hemiplejik Migren		8
1.2.2.1.2.4. Retinal Migren		9
1.2.2.1.3. Kronik Migren		10
1.2.2.1.4. Migren Komplikasyonları		10
1.2.2.1.4.1. Migren Statusu		10
1.2.2.1.4.2. İskemi Olmaksızın Dirençli Aura		10
1.2.2.1.4.3. Migrene Bağlı İnfarkt		11
1.2.2.1.4.4. Migren Aurasının Tetiklediği Nöbet		11
1.2.2.1.5. Olası Migren		11
1.2.2.1.5.1. Olası Aurasız Migren		11
1.2.2.1.5.2. Olası Auralı Migren		11
1.2.2.1.6. Migrenle ilişkili Olabilecek Episodik Sendromlar		11
1.2.2.1.6.1. Tekrarlayan Gastrointestinal Rahatsızlık		11

1.2.2.1.6.1.1. Siklik Kusma Sendromu	12
1.2.2.1.6.1.2. Abdominal Migren	12
1.2.2.1.6.2. Benign Paroksizmal Vertigo	13
1.2.2.1.6.3. Benign Paroksizmal Tortikolis	13
1.2.2.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri	14
1.2.2.2.1. Sık olmayan Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (EGTBA)	14
1.2.2.2.1.1. Perikranial hassasiyetle ilişkili sık olmayan EGTBA	14
1.2.2.2.1.2. Perikranial hassasiyetle ilişkili olmayan sık olmayan EGTBA	14
1.2.2.2.2. Sık Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı	14
1.2.2.2.3. Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı	15
1.2.2.2.4. Olası Gerilim Tipi Baş Ağrısı	15
1.3. Migren Baş Ağrısı	15
1.3.1. Patofizyolojisi	15
1.3.2. Migren Baş Ağrılarının Klinik Özellikleri	18
1.3.3. Migren Baş Ağrısında Tedavi	19
1.3.3.1. Farmakolojik olmayan tedavi	20
1.3.3.2. Koruyucu Migren Tedavisi	20
1.3.3.2.1. Antiepileptik İlaçlar	21
1.3.3.2.2. Antidepresanlar	21
1.3.3.2.3. Beta Adrenerjik Blokerler	21
1.3.3.2.4. Antihistaminikler	21
1.3.3.2.5. Kalsiyum Kanal Blokerleri	22
1.3.3.3. Akut Migren Tedavisi	22
1.3.3.3.1. Dopamin Reseptör Antagonisti	22
1.4. Gerilim Tipi Baş Ağrısı	22
1.4.1. Patofizyoloji	22
1.4.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı Kliniği	23
1.4.3. Gerilim Tipi Baş Ağrısı Tedavisi	24
1.4.3.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi	24
1.4.3.2. Akut Tedavi	25
1.4.3.3. Koruyucu Tedavi	25
1.5. Demir ve Demir Eksikliği Anemisi (DEA)	25

1.5.1. Demir Metabolizması	25
1.5.2. Demir Eksikliği Anemisi	27
1.5.2.1. Demir Eksikliği Anemi Nedenleri	28
1.5.2.2. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Tanı	29
1.5.2.3. Demir Eksikliği Anemisinde Laboratuvar Bulgular	30
1.5.2.4. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi	31
1.5.3. Migren ve GTBA ile Demir Eksikliği Parametreleri Arasındaki İlişki	31
1.6. Vitamin B12	33
1.6.1. Tanım	33
1.6.2. Emilim, Taşıma ve Biyoyararlılık	33
1.6.3. Biyokimya ve Fonksiyonları	34
1.6.3.1. Metiyonin Sentaz	35
1.6.3.2. Metilmalonil Koa Mutaz	35
1.6.4. Vitamin B12 Eksikliğine Bağlı Metabolik Semptomlar	36
1.6.5. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri	37
1.6.6. Vitamin B12 Durumunun Değerlendirilmesi	37
1.6.7. Vitamin B12 İhtiyaçları	38
1.6.8. Vitamin B12 ve Baş Ağrısı	38
1.7. Vitamin D	40
1.7.1. Tanımı ve Önemi	40
1.7.2. Vitamin D Metabolizması	41
1.7.3. Vitamin D Eksikliği Nedenleri	41
1.7.4. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi	42
1.7.5. Vitamin D Fizyolojisi	42
1.7.6. Vitamin D İhtiyaçları	42
1.7.7. Vitamin D Fonksiyonu ve Eksikliğinin Sonuçları	42
1.7.7.1. Kemik Metabolizmasındaki Etkileri	42
1.7.7.2. Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri	43
1.7.8. Vitamin D ve Baş Ağrısı	44
2. GEREÇ ve YÖNTEM	45
3. BULGULAR	47
4. TARTIŞMA	61

5. KAYNAKLAR	75
6. EKLER	91
EK-1. Hasta ve Kontrol Grubu İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	
EK-2. Baş Ağrısı Değerlendirme Formu	
EK-3. Vizuel Analog Skala (VAS)	
EK-4. pedMİDAS Anketi	
7. ÖZGEÇMİş	97



TABLO LİSTESİ	SAYFA
Tablo 1. Yaş ve cinsiyete göre normal Hb, Hct ve MCV değerleri için ortalama ve alt sınırlar	29
Tablo 2. Her üç grupta cinsiyet ve yaşlara göre dağılım	47
Tablo 3. Anne eğitim düzeyine göre grupların karşılaştırılması	48
Tablo 4. Baba eğitim düzeyine göre grupların karşılaştırılması	48
Tablo 5. Baş ağrısı atak sıklığı açısından grupların karşılaştırılması	49
Tablo 6. Baş ağrısının şekline göre grupların karşılaştırılması	49
Tablo 7. Baş ağrısı şiddetine göre grupların dağılımı	49
Tablo 8. Baş ağrısı atak süresine göre grupların karşılaştırılması	50
Tablo 9. Baş ağrısı lokalizasyonu açısından grupların değerlendirilmesi	50
Tablo 10. Baş ağrısına eşlik eden semptomlar açısından grupların karşılaştırılması	51
Tablo 11. Baş ağrısını etkileyen nedenlerin gruplar arasında karşılaştırılması	52
Tablo 12. Baş ağrısını azaltan nedenlerin gruplar arası karşılaştırılması	53
Tablo 13. Hasta gruplarında VAS ve pedMİDAS skoru karşılaştırılması	53
Tablo 14. pedMİDAS skoruna göre derecelendirilme	53
Tablo 15. Demir eksikliği parametreleri ortalamalarının gruplar arasında karşılaştırılması	55
Tablo 16. Vitamin B12, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon ve vitamin D düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması	56
Tablo 17. Her üç grupta D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	57
Tablo 18. Hasta gruplarına göre kranial MRG bulguları	60

	ŞEKİL LİSTESİ	SAYFA
Şekil 1.	Metiyonin sentezi	35
Şekil 2.	Propionil Koa'dan Süksinil Koa sentezi	36
Şekil 3.	Homosistein metabolizması	38



KISALTMALAR LİSTESİ

5-HT	5-Hidroksi triptamin
AHM	Ailesel hemiplejik migren
ADP	Adenozin difosfat
ATP	Adenozin trifosfat
BDT	Bilişsel davranışçı terapi
DEA	Demir eksikliği anemisi
DVBP	D vitamini bağlayıcı protein
EGTBA	Epizodik gerilim tipi baş ağrısı
Fe+3	Ferrik demir
Fe+2	Ferröz demir
fMRG	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GABA	Gama aminobütirik asit
GTBA	Gerilim tipi baş ağrısı
Hb	Hemoglobin
HCl	Hidroklorik asit
Hct	Hematokrit
ICHD	Uluslararası Baş Ağrısı Bozukluklarının Sınıflandırması
IF	İntrinsik faktör
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KMY	Kemik minarel yoğunluğu
KYD	Kortikal yayılan depresyon
MCH	Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
MMA	Metilmalonik asit
MMP-9	Matriks mettallopeptidaz-9
MTHFR	Metilenetetrahidrofolat reduktaz
NMDA	N-metil-D-aspartat
NO	Nitrik oksit
PAG	Periakuaduktal gri madde
pedMIDAS	Pediatric Migraine Disability Assessment

PET	Pozitron emisyon tomografisi
PTH	Parathormon
RDW	Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği
SGAİ	Seratonin geri alım inhibitörleri
TDBK	Total demir bağlama kapasitesi
TC	Transkobalamin
THF	Tetrahidrofolat
TNC	Trigeminal nükleus caudalis
VAS	Visuel Analog Skala
VDR	Vitamin D reseptörü



1. GİRİŞ

Baş ağrısı dünyada en yaygın şikayetlerden biri olup, doktora en sık başvuru nedenleri arasındadır (1). Yetişkinlerde, yaşam boyu gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) ve migren baş ağrısı prevalansı Uluslararası Baş Ağrısı Bozukluklarının Sınıflandırılmasına göre, sırasıyla %46 ve %14 olarak bildirilmiştir (2). Çocuk ve ergenlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan yöntem ve sınıflandırma farklılıklarıyla ilişkili olarak baş ağrısı ve tipleri için farklı prevalanslar bildirilmiştir.

Migren ve GTBA, çocukluk ve adölesan çağında en sık görülen baş ağrısı tipleri olup ülkemizde yapılan çalışmalarda prevalans, migrende %7.2-15.2, GTBA'da %7.8-24.7 olarak bulunmuştur (3-5).

Baş ağrısının günlük işleyiş, yaşam kalitesi, iş veya okul verimliliği ve sosyal etkileşim, ekonomik yük üzerinde önemli bir etkisi olduğu için baş ağrısı patofizyolojisinin aydınlatılması ve tedavisi ile ilgili çalışmalar tüm dünyada devam etmektedir (6).

Migren, sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı orta ya da şiddetli derecede olabilen, tekrarlayan baş ağrısı atakları ile karakterize, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobinin eşlik edebildiği bir baş ağrısı tipidir. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte en iyi nörovasküler kuram ile açıklanmaktadır. Migren tipi baş ağrısının oluşumunda trigeminovasküler sistem, beyin sapı yapıları, nörojenik inflamasyon, kortikal aşırı uyarılma gibi faktörler sorumlu tutulmuştur (7-10).

Gerilim tipi baş ağrısı birincil baş ağrısı bozuklukları içinde en sık görülen baş ağrısı (1, 3, 4, 11) olmakla birlikte klinik tanısı Uluslararası Baş Ağrısı Bozukluklarının Sınıflandırması-International Classification of Headache Disorders (ICHD)-3 beta kriterlerine göre yapılmaktadır. Yine patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte GTBA'nın, perikraniyal kasların sürekli kasılma ve gerginlik hali, anormal nöron duyarlılığı ve ağrı eşiğindeki düşmeye ikincil geliştiği şeklindeki düşünce ağırlık kazanmıştır. Trigeminal kaudal çekirdeğin duyarlı hale gelmesi ve normalde ağrıya neden olmayacak uyanların ağrılı olmaya başlaması, tetik noktaların ortaya çıkması GTBA oluşmasına yol açabilir (7, 8, 12).

Literatürde, migren ve GTBA ile anemi parametreleri arasındaki ilişkinin incelendiği az sayıda çalışma mevcuttur. Demir eksikliği ve Hb düşüklüğünün baş ağrısı ile olan ilişkisinin yanı sıra vücutta demir birikimi ya da Hct yüksekliğinin

olduğu durumlarla da baş ağrısı arasındaki ilişki incelenmiştir. Hemoglobinin seviyesinde artışın, kan viskozitesinde artışa ve hipoksi tablosu ile dokulara oksijen taşınmasında azalmaya yol açmakla birlikte, santral sinir sisteminde çeşitli nörotransmitterlerin seviyesini değiştirerek migren patofizyolojisinde rol oynayabileceği belirtilmektedir (13, 14).

Vitamin B12 metilasyon döngüsü ile homosistein hemostazının sürdürülmesinde etkili ko-enzimdir. Homosistein oldukça reaktif bir amino asittir ve deneysel hayvan ve hücre kültür çalışmalarında endotel hücre hasarı yaptığı, nöroinflamasyonu ve oksidatif stresi tetikleyebileceği gösterilmiştir (15). Böylece homosistein migren atağın tetiklenmesine ve devam ettirilmesine neden olabilir. Vitamin B12 verilen hastalarda migren zrllğnde, sıklığı ve şiddetinde azalmanın gösterildiği çalışmalar (16, 17) olmasına rağmen baş ağrı özellikleri (sıklık, şiddet, süre gibi) ile vitamin B12 arasındaki ilişkinin incelendiği az sayıda çalışma mevcuttur.

D vitamini sadece kemik sağlığı, kalsiyum hemostaz dengesi bakımından önemli olmayıp aynı zamanda immün cevap, hücre proliferasyonu, endotel fonksiyonu üzerinde etkili olan antiinflamatuvar bir hormondur (18). D vitamininin migren patogenezinde immün sistem regülasyonunu azalttığı, inflamasyonun zlmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (19, 20).

Bu alışmada Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ocuk Nöroloji polikliniğine başvuran, ICHD-3 beta kriterlerine göre migren ve GTBA tanısı alan hastaların laboratuvar parametrelerin (Hb, Hct, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin B12 ve vitamin D düzeyleri) kontrol grubu ile karşılaştırılması, migren ve GTBA klinik özellikleri (hastalık süresi, atak sıklığı ve şiddeti) ile laboratuvar parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

1.1. BAş AĞRISI TANIMI-SIKLIğI

Baş ağrısı dünyada en yaygın yakınmalarından biri olup kafatası içinde ya da boyun ve yüz gibi kafatası dışında yer alan ağrıya duyarlı oluşumların çeşitli nedenlerle etkilenmesi sonucu ortaya çıkan bir semptomdur. Baş ağrısı yakınması asıl olarak merkez sinir sistem kaynaklı olabileceği gibi, vücudun diğer bölümlerine bağlı rahatsızlıklarının bir bulgusu da olabilmektedir (21).

Baş ağrısı intrakranial ve/veya ekstrakranial alanda yer alan ağrıya duyarlı fibrillerin uyarılması sonucu oluşabilmektedir. İntrakraniyal ağrıya duyarlı yapılar içinde kafa tabanını örten duramater (tentorium serebelli, falks serebri), duramaterde bulunan venöz sinüsler ve büyük arterler, intrakranyumda bulunan büyük arterler ve meningial arterler, 5. (N. Trigemini), 9. (N. Glossopharyngeus) ve 10. (N. Vagus) kranial sinirler ve üst servikal sinirlerin intrakraniyal ve ekstrakraniyal bölümleri yer alır. Ekstrakraniyal ağrıya duyarlı yapılar yüz ve baştaki arterler ve arterioller, saçlı deri, baş ve boyunda bulunan çizgili kaslar, dişler ve buradaki periostal yapılar ve mukoza ve gözle birlikte orbitadır. Ağrıya duyarlı fibrillerin uyarılması, hassas nosireseptörlerin inflamasyon, traksiyon, kompresyon veya tümöral hücre infiltrasyonu ile tetiklenmesi organik kökenli ağrıları ortaya çıkarır. Ekstrakraniyal sistemik vasküler değişiklikler, trigeminovasküler sistem anormallikleri, hipotalamik disfonksiyon, nörotransmitterlerin merkezi sinir sistem üzerindeki etkisi ve nörojenik inflamasyon baş ağrısı oluşum mekanizması üzerinde önemli başlıkları oluşturmaktadır (22, 23).

Baş ağrısı Çocuk Nörolojisi polikliniğinde en sık doktora başvurma nedenlerindedir. Baş ağrısının görülme sıklığının yüksek olması, günlük aktiviteler, yaşam kalitesi, iş veya okul verimliliği ve sosyal etkileşim üzerinde olumsuz etkilerinin olması, iş gücü kaybı ve ekonomik yükünün yüksekliği nedeni ile baş ağrısı tanısının konulması, sınıflandırılması, patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılması ve tedavisi ile ilgili çalışmalar tüm dünyada yaygın bir şekilde sürdürülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sunduğu verilere göre baş ağrısı, işgücü kaybına sebep olan ilk on semptom içindedir (24). Çocuklarda ağrıya yol açan durumlar içerisinde en sık görülen yakınmaların başında baş ağrısı gelmektedir. GTBA ve migren dünyada en yaygın hastalıklar içinde; %21 ve %15 görülme prevalansı ile sırasıyla listede ikinci ve üçüncü sırada yer almaktadır (1). Yetişkinlerde, yaşam boyu GTBA ve migren baş ağrısı prevalansı Uluslararası Baş Ağrısı Bozukluklarının Sınıflandırılmasına göre, sırasıyla %46 ve %14 olarak bildirilmiştir (2). Yapılan çalışmalarda bir yıl içinde en az bir kez baş ağrısı atağı geçiren çocuk ve adölesan hasta oranının %90 olduğu, adölesan hastaların %26-32'sinin haftada en az bir kez baş ağrısı yaşadığı görülmüştür (25, 26). Çocuklarda tekrarlayan baş ağrısı sıklığı Almanya'da 8800 çocukta yapılan çalışmada (11)

%53.2 bulunmuştur. Brezilya'da 5232 çocukta yapılan çalışmada (27) %84.2, Japonya'da ilk ve orta okul çocuklarında yapılan çalışmada (28) %49.4 olarak bulunmuştur. Ülkemizde ise baş ağrısı sıklığı Mersin'de 5562 çocukta yapılan çalışmada (3) %49.2, Kayseri'de 10584 çocuğu kapsayan geniş popülasyonlu çalışmada (4) tekrarlayan baş ağrısı sıklığı %47.5 bulunmuştur. Migren ve GTBA, çocukluk ve adölesan çağında en sık görülen baş ağrısı tipleri olup ülkemizde yapılan çalışmada prevalans, migrende %10.4, GTBA'da %24.7 olarak bulunmuştur (3). Literatür taramalarında baş ağrısı sıklığı, 7 yaşına kadar kız ve erkeklerde yaklaşık olarak eşit oranda görülürken, bu yaştan sonra kız çocuklarda baş ağrısı sıklığının giderek arttığı görülmektedir. Adölesan dönemde baş ağrısı sıklığı kızlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülmektedir. Okul hayatının başlaması ile çocukluk çağında baş ağrısı sıklığının arttığı bildirilmiştir (4, 28-30).

1.2. BİRİNCİL BAŞ AĞRILARIN SINIFLANDIRILMASI ve TANI ÖLÇÜTLERİ

Baş ağrısı tanısında standart bir ölçütün olmaması, laboratuvar ve radyolojik belirteçlerin nonspesifik olması, özellikle çocukluk yaş grubunda olmak üzere kişilerin baş ağrısının özellikleriyle ilgili ayrıntıları tam olarak hatırlayamamaları gibi nedenlerle baş ağrısı tanısı ve sınıflandırılmasında zorluklar yaşanabilmektedir. Bu nedenle geçmişten günümüze kadar baş ağrılarına ilişkin tanı ölçütlerinde sürekli bir güncelleme gerekliliği duyularak (Vahlquist-1955, Ad Hoc-1962, Prenskey ve Sommer-1979, IHS-1988, Gladstein-1993, Winner-1995, Maytal-1997, ICHD-II-2004) en son ICHD-3 beta kriterleri kabul görmüştür (8).

1.2.1. Uluslararası 3. Baş Ağrısı Sınıflandırma Ölçeği (ICHD-3 beta)

A.PRİMER BAŞ AĞRILARI

1. Migren

1.1 Aurasız migren

1.2 Auralı migren

1.2.1 Tipik auralı migren

1.2.1.1 Baş ağrısı olan tipik aura

1.2.1.2 Baş ağrısı olmaksızın 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, diğ er 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 İskemi olmaksızın dirençli aura
 - 1.4.3 Migrene bağı lı infarkt
 - 1.4.4 Migren aurasının tetiklediğ i 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 paroksismal vertigo
 - 1.6.3 Benign paroksismal tortikollis
- 2. Gerilim tipi baş ađ rısı (GTBA)**
 - 2.1 Sık olmayan epizodik gerilim tipi baş ađ rısı
 - 2.1.1 Perikranyal hassasiyet ile ilişkili sık olmayan epizodik gerilim tipi baş ađ rısı
 - 2.1.2 Perikranyal hassasiyet ile ilişkili olmaksızın sık olmayan epizodik gerilim tipi baş ađ rısı
 - 2.2 Sık epizodik gerilim tipi baş ađ rısı
 - 2.2.1 Perikranyal hassasiyet ile ilişkili sık epizodik gerilim tipi baş ađ rısı
 - 2.2.2 Perikranyal hassasiyet ile ilişkili olmayan sık epizodik gerilim tipi baş ađ rısı
 - 2.3 Kronik gerilim tipi baş ađ rısı
 - 2.3.1 Perikranyal hassasiyet ile ilişkili kronik gerilim tipi baş ađ rısı

2.3.2 Perikranyal hassasiyet ile ilişkili olmayan kronik gerilim tipi baş ağrısı

2.4 Olası gerilim tipi baş ağrısı

2.4.1 Olası sık olmayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı

2.4.2 Olası sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı

2.4.3 Olası kronik gerilim tipi baş ağrısı

3. Trigeminal otonomik sefaljiler

4. Diğer primer baş ağrısı bozuklukları

B.İKİNCİL BAŞ AĞRILAR

C.AĞRILI KRANİAL NÖROPATİLER, DİĞER FASİYAL AĞRI ve DİĞER BAŞ AĞRILAR

1.2.2. Migren ve GTBA Tanı Kriterleri (8)

1.2.2.1. Migren Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri

1.2.2.1.1. Aurasız Migren

2-72 saat süren ataklarla ortaya çıkan tekrarlayıcı baş ağrısı bozukluğudur. Tek taraflı, zonklayıcı, orta veya şiddetli, günlük bedensel hareketlerle artış gösteren, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği baş ağrısı karakterliği vardır.

A. B-D kriterlerine uyan en az 5 atak varlığı

B. 2-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavisiz veya başarısız tedaviyle)

C. Baş ağrısı atakları aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalıdır:

1. Tek taraflı

2. Zonklayıcı özellikte

3. Orta ya da ağır şiddetli

4. Günlük bedensel hareketlerle şiddetlenme (yürümek, merdiven çıkmak gibi)

D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi bulunmalıdır:

1. Bulantı ve/veya kusma

2. Fotofobi ve fonofobi

E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması.

1.2.2.1.2. Auralı Migren

Geri dönüşümlü tek taraflı nörolojik belirtilerin (görsel, işitsel veya diğer nörolojik belirtiler) genellikle yavaş yavaş geliştiği, 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürdüğü, tekrarlayıcı ataklarla karakterize migren semptomlarının olduğu baş ağrısı bozukluğudur.

A. B-D'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 belirtiler
- 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. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması ve geçici iskemik atağın ekarte edilmiş olması.

1.2.2.1.2.1. Tipik Auralı Migren

A. B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak olmalı

B. Görme, duyusal ve/veya konuşma/dil belirtilerinden oluşan, her biri tamamen tersine çevrilebilen, ancak motor, beyin sapı veya retinal semptomlardan yoksun aura olmalı

C. Aşağıdaki dört özellikten en az ikisi:

1. En az bir aura belirtisinin ≥ 5 dakikada ilerleyerek gelişmesi ve/veya farklı aura belirtilerinin ≥ 5 dakikada arka arkaya gelişmesi
2. Her bir aura belirtisi 5-60 dakika sürer
3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır
4. Baş ağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli

D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması ve geçici iskemik atağın ekarte edilmiş olması.

1.2.2.1.2.2. Beyin Sapı Auralı Migren

Motor güçsüzlüğün olmadığı, beyin sapından kaynaklanan aura semptomları olan migren tipi.

A. B-D ölçütlerini karşılayan en az iki atak

B. Görme, duyuşal ve/veya konuşma/dil belirtilerinden oluşan, her biri tamamen tersine çevrilebilen, ancak motor veya retinal semptomları olmayan aura

C. Aşağıdaki beyin sapı belirtilerinin en az ikisi:

1. Dizartri

2. Baş dönmesi

3. Kulak çınlaması

4. İşitme kaybı

5. Diplopi

6. Ataksi

7. Bilinç düzeyinin azalması

D. Aşağıdaki dört özellikten en az ikisi:

1. En az bir aura belirtisinin ≥ 5 dakikada ilerleyerek gelişmesi ve/veya iki veya daha fazla farklı aura belirtilerinin arka arkaya gelişmesi

2. Her bir aura semptomu 5-60 dakika sürer

3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır

4. Baş ağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli

E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması ve geçici iskemik atağın ekarte edilmiş olması.

1.2.2.1.2.3. Hemiplejik Migren

Motor güçsüzlüğün bulunduğu, genetik olarak heterojen karakterde, otozomal dominant geçen nadir görülen, bir migren alt grubudur. Ailesel ve Sporadik hemiplejik migren olarak iki alt guruba ayrılmıştır. Ailesel hemiplejik migrende AHM1, AHM2, AHM3 ve diğer lokuslar olmak üzere 4 alt tipi tanımlanmıştır. Genetik olarak spesifik lokuslar tanımlanmış olup AHM1'de kromozom 19 üzerinde CACNA1A geninde (nöronal voltaj kapılı Ca^{++} kanallarının α -1 alt ünitesini kodlayan gen), AHM2'de SCN1A genlerinde (nöronal Na^+ kanallarını kodlayan genler) mutasyon saptanmıştır. Diğer tip olan AHM3'de ise ATP1A geninde (Na^+ - K^+ ATPaz'ların α -2 alt ünitesini kodlayan gen) mutasyon tespit edilmiştir.

Sporadik hemiplejik migren atakları Ailesel hemiplejik migren ile aynı klinik özelliklere sahip olup birinci veya ikinci derece akrabalar hemiplejik migren kriterlerini karşılamaz.

A. B ve C'ye uyan en az iki atak vardır.

B. Aşağıdakilerden ikisini de içeren aura:

- Geriye tam dönebilen motor güçsüzlük
- Geriye tam dönebilen görme, duyu ve konuşma bozuklukları

C. Aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması:

1. En az bir aura belirtisinin ≥ 5 dakikada ilerleyerek gelişmesi ve/veya iki veya daha fazla farklı aura belirtilerinin arka arkaya gelişmesi
2. Her non-motor aura belirtisinin 5-60 dakika içinde sonlanması, motor belirtilerin 72 saatten kısa sürmesi
3. En az bir aura belirtisinin unilateral olması (afazi her zaman unilateral belirtili olarak kabul edilmektedir, dizatri kabul edilir veya edilmeyebilir.)
4. Baş ağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli

D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması ve geçici iskemik atak ile inmenin ekarte edilmiş olması.

1.2.2.1.2.4. Retinal Migren

Migren baş ağrısı ile ilişkili sintilasyonlar, skotoma veya körlük de dahil olmak üzere monoküler görme bozukluğunun görüldüğü migren tipi.

A. B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak

B. Tamamen geri dönüşümlü monoküler pozitif ve/veya negatif görsel fenomenden (örneğin, sintilasyonlar, skotomalar veya körlük) oluşan aura, aşağıdakilerin herhangi birinin veya her ikisinin atak sırasında doğrulanması:

1. Klinik görme alanı incelemesi
2. Monoküler alan kusurunun hasta çizimi (açık talimatın ardından yapılır)

C. Aşağıdaki üç özellikten en az ikisi

1. Aura ≥ 5 dakika boyunca aşamalı olarak yayılır
2. Aura semptomları son 5-60 dakika
3. Baş ağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli

D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması ve amaurosis fugax ekarte edilmiş olması.

1.2.2.1.3. Kronik Migren

Aylık sürede 15 gün ya da daha fazla, toplam 3 aydan fazla, her ay en az 8 gün olan migren baş ağrısıdır.

A. Baş ağrısı (gerilim tipi benzeri ve/veya migren benzeri) ayda ≥ 15 gün ve 3 aydan fazla B ve C kriteri içerir

B. Aurasız migren B-D ve/veya auralı migren B ve C kriterlerini yerine getiren en az beş atak varlığı

C. 3 aydan fazla ayda ≥ 8 gün olan ataklarda aşağıdakilerden herhangi birini yerine getirmeli:

1. Aurasız migren için C ve D kriterleri

2. Auralı migren için B ve C kriterleri

3. Hastanın başlangıcında migren olması ve bir triptan veya ergot türevi ile rahatlaması

D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması.

1.2.2.1.4. Migren Komplikasyonları

1.2.2.1.4.1. Migren Statusu

İşten düşüren/zayıflatan ve 72 saatten uzun süren baş ağrısı atağının olduğu migren tipidir.

A. B ve C kriterlerini karşılayan bir baş ağrısı atağı

B. Mevcut baş ağrısı atağı 1.1 aurasız migren ve/veya 1.2 auralı migren kriterlerini süre ve şiddet haricinde karşılar

C. Baş ağrısında aşağıdakilerden ikisinin olması:

1. 72 saatten uzun sürmesi

2. İşten düşürücü/zayıflatıcı şiddette ağrı ve/veya ilişkili semptomların olması

C. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması.

1.2.2.1.4.2. İskemi Olmaksızın Dirençli Aura

Nörogörüntüleme ile iskeminin kanıtı olmaksızın bir hafta veya daha uzun süre devam eden aura semptomları vardır.

A. Aura B kriterini yerine getirir

B. Bir haftadan uzun süren aura belirtileri vardır

C. Nörogörüntüleme ile iskemi görülmez

D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması.

1.2.2.1.4.3. Migrene Bağlı İnfarkt

Nörogörüntüleme ile görüntülenen iskemik beyin lezyonu ile ilişkili bir veya daha fazla migren aura belirtileri vardır.

- A. B ve C kriterlerini karşılayan bir migren atağı
- B. Auralı migrene uyan bir veya daha fazla aura semptomunun 60 dakikanın üzerinde seyretmesi
- C. Nörogörüntülemede iskemik infarkt alanı tespit edilir
- D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması.

1.2.2.1.4.4. Migren Aurasının Tetiklediği Nöbet

Migren aurası ile tetiklenen bir epileptik nöbet vardır.

- A. Epileptik karakterde ve aşağıdaki B kriterini içeren
- B. Migren aurası sırasında ya da sonrasındaki 1 saat içinde tetiklenen nöbet vardır
- C. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması.

1.2.2.1.5. Olası Migren

Migren benzeri ataklar, yukarıda kodlanmış bir migren alt tipi için tüm kriterleri yerine getirmek için gerekli olan özelliklerden birini eksik karşılıyorsa ve başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamıyorsa olası migren adını alır.

1.2.2.1.5.1. Olası Aurasız Migren

- A. Atakların aurasız migren için A-D tanı kriterlerinin biri dışında tümünü karşılaması
- B. Diğer baş ağrısı bozuklukları için ICHD-3 kriterlerini karşılamaması
- C. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması.

1.2.2.1.5.2. Olası Auralı Migren

- A. Atakların auralı migren veya onun herhangi bir alt formu için A-C tanı kriterlerinin biri dışında tümünü karşılaması
- B. Diğer baş ağrısı bozuklukları için ICHD-3 kriterlerini karşılamaması
- C. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması.

1.2.2.1.6. Migrenle ilişkili Olabilecek Epizodik Sendromlar

1.2.2.1.6.1. Tekrarlayan Gastrointestinal Rahatsızlık

Tekrarlayan karın ağrısı ve/veya rahatsızlık, mide bulantısı ve/veya kusma, nadiren, kronolojik olarak veya öngörülebilir aralıklarla ortaya çıkan ve migrenle ilişkili olabilen ataklar vardır.

- A. Karın ağrısı ve/veya rahatsızlık ve/veya mide bulantısı ve/veya kusma bölümleriyle en az beş atak
- B. Normal gastrointestinal muayene ve değerlendirme
- C. Başka bir bozukluğa/hastalığa bağlanmaması.

1.2.2.1.6.1.1. Siklik Kusma Sendromu

Tekrarlayan şiddetli bulantı ve kusma atakları olmakla birlikte, ataklar birbirinin aynısıdır. Atak sırasında yorgunluk ve halsizlik vardır. Ataklar arasında semptomlar tamamen kaybolmaktadır.

- A. En az beş şiddetli bulantı ve kusma atağı, kriter B ve C'yi yerine getirir
- B. Bireysel hastada stereotipik ve öngörülebilir periyodik tekrarlar
- C. Aşağıdakilerin hepsi:

- 1. Bulantı ve kusma saatte en az dört kez meydana gelir
- 2. Ataklar ≥ 1 saat ve 10 güne kadar sürer
- 3. Ataklar ≥ 1 hafta aralıklarla gerçekleşir

- D. Ataklar arasında semptom yoktur
- E. Başka bir bozukluğa/hastalığa bağlanmaması.

1.2.2.1.6.1.2. Abdominal Migren

Orta-ağır şiddetli 2-72 saat süren karın ağrısı ile birlikte vazomotor belirtiler, bulantı ve kusma ile ilişkili idiyopatik tekrarlayan bir bozukluktur. Baş ağrısı bu epizodlar sırasında meydana gelmez.

- A. B-D kriterlerini karşılayan en az beş karın ağrısı atağı
- B. Ağrı aşağıdaki üç özellikten en az ikisini taşır:

- 1. Orta hatta, periumbikal veya kötü lokalize
- 2. Künt vasıflı
- 3. Orta veya ağır şiddetli

- C. Ataklar sırasında, aşağıdakilerden en az ikisi:

- 1. Anoreksiya
- 2. Bulantı
- 3. Kusma
- 4. Solukluk

- D. Tedavi edilmediğinde veya başarısız bir şekilde tedavi edildiğinde 2-72 saat süren ağrılar

- E. Atak arasında semptomların tam olarak yokluğu
- F. Başka bir bozukluğa/hastalığa bağlanmaması.

1.2.2.1.6.2. Benign Paroksizmal Vertigo

Başka türlü sağlıklı çocuklarda, uyarılmadan ortaya çıkan ve kendiliğinden düzelen kısa süreli tekrarlayan vertigo atakları ile karakterize bir bozukluktur.

- A. B ve C kriterlerini karşılayan en az beş atak
- B. Başlangıçta maksimum ve dakikadan saatler sonra bilinç kaybı olmadan spontan olarak çözülen vertigo
- C. Aşağıdakilerden en az biriyle ilgili semptom veya bulgular:
 - 1. Nistagmus
 - 2. Ataksi
 - 3. Kusma
 - 4. Solukluk
 - 5. Korku
- D. Normal nörolojik muayene ve odiyometrik testler ve vestibüler fonksiyonların ataklar arasında normal olması
- E. Başka bir bozukluğa/hastalığa bağlanmaması.

1.2.2.1.6.3. Benign Paroksizmal Tortikolis

Kendiliğinden, belki de hafif bir rotasyonla bir tarafa baş eğiminin olduğu tekrarlayan ataklar vardır. Bu durum, ilk yıldaki bebekler ve küçük çocuklarda ortaya çıkar.

- A. Küçük çocuklarda, B ve C kriterlerini yerine getiren tekrarlayan ataklar
- B. Başın hafif döndürme ile veya olmadan dakikalar sonra günlerce kendiliğinden her iki tarafa doğru eğilmesi
- C. Aşağıdakilerden en az biriyle ilgili semptom veya bulgular:
 - 1. Solukluk
 - 2. Sinirlilik
 - 3. Keyifsizlik
 - 4. Kusma
 - 5. Ataksi
- D. Ataklar arasında normal nörolojik muayene
- E. Başka bir bozukluğa/hastalığa bağlanmaması.

1.2.2.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri

1.2.2.2.1. Sık olmayan Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı (EGTBA)

Tipik olarak iki taraflı, basınç veya sıkıştırıcı vasıflı (zonklayıcı olmayan) ve hafif-orta şiddetli baş ağrısı atakları vardır. Dakikalar-günler sürer, günlük bedensel hareketlerle kötüleşmez. Bulantı eşlik etmez, fotofobi ya da fonofobi olabilir.

A. B-D'yi tam karşılayan ayda 1 günden az (< 12 gün/yıl) olan en az 10 atak

B. Baş ağrısı 30 dakikadan 7 güne kadar sürer

C. Aşağıdaki 4 özellikten en az 2 tanesinin olması:

1. İki taraflı yerleşim

2. Basınç/sıkıştırıcı vasıflı

3. Hafif-orta şiddetli

4. Yürüme ya da merdiven çıkma gibi rutin fiziksel aktivite ile kötüleşmez

D. Aşağıdakilerden 2'sinin olması

1. Bulantı ya da kusmanın olmaması

2. Fotofobi ya da fonofobinin olması

E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması.

1.2.2.2.1.1. Perikranial hassasiyetle ilişkili sık olmayan EGTBA

A. Sık olmayan EGTBA için A-E kriterlerinin olması

B. Manuel olarak muayenede perikranial hassasiyetin artması

1.2.2.2.1.2. Perikranial hassasiyetle ilişkili olmayan sık olmayan EGTBA

A. Sık olmayan EGTBA için A-E kriterlerinin olması

B. Manuel olarak muayenede perikranial hassasiyet artışının olmaması

1.2.2.2.2. Sık Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı

A. B-D tam olarak karşılayan, en az 3 ay boyunca (≥ 12 ve < 180 gün/yıl)

1-14 gün/ay en az 10 baş ağrısı atağı

B. Baş ağrısı 30 dakikadan 7 güne kadar sürer

C. Aşağıdaki 4 özellikten en az 2 tanesinin olması

1. İki taraflı yerleşim

2. Basınç/sıkıştırıcı vasıflı

3. Hafif-orta şiddetli

4. Yürüme ya da merdiven çıkma gibi rutin fiziksel aktivite ile kötüleşmemesi

D. Aşağıdakilerden 2'sinin olması:

1. Bulantı ya da kusmanın olmaması
 2. Fotofobi ya da fonofobinin birden fazlasının eşlik etmemesi
- E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması.

1.2.2.2.3. Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı

Sık görülen EGTBA'dan evrimleşen, günlük veya çok sık görülen, tipik olarak iki taraflı, hafif-orta şiddette, saatlerce süren ya da aralıksız devam eden baş ağrısı atakları ile karakterize bir bozukluktur. Ağrı, rutin fiziksel aktivite ile kötüleşmez, ancak hafif mide bulantısı, fotofobi veya fonofobi ile ilişkili olabilir.

A. Son 3 ayda ayda ≥ 15 gün baş ağrısı atağı olması (≥ 180 gün/yıl) ve B-D tam olarak karşılanması

B. Baş ağrısı saatler içinde sonlanır ya da süreğendir

C. Aşağıdaki 4 özellikten az 2'sinin olması:

1. İki taraflı
2. Basınç/sıkıştırıcı
3. Hafif-orta şiddetli
4. Yürüme ya da merdiven çıkma gibi rutin fiziksel aktivite ile kötüleşmemesi

D. Aşağıdakilerden 2'sinin olması:

1. Hafif bulantı ya da fotofobi veya fonofobiden bir tanesinden fazla eşlik etmemesi
2. Orta ya da ağır bulantı ya da kusma

E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması.

1.2.2.2.4. Olası Gerilim Tipi Baş Ağrısı

Baş ağrısı, yukarıda kodlanmış GTBA alt kategorisi için tüm kriterleri yerine getirmek için gerekli özelliklerden birini eksik ve başka bir tip baş ağrısı bozukluğu için kriterleri yerine getiremeyen ataklar olması, olası GTBA adını alır.

1.3. MİGREN BAŞ AĞRISI

1.3.1. Patofizyolojisi

Migren patofizyolojisi kesin bir şekilde bilinmemekle birlikte bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Son yıllarda hem nörogörüntüleme hem de nörofizyolojik ilerlemeler migren baş ağrısı patofizyolojisinin karmaşıklığını çözümlenmeye çalışmaktadır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) gibi fonksiyonel nörogörüntüleme teknikleri beynin ağrı ile ilişkili çeşitli bölgelerinde metabolik değişiklikler gösterilmiştir (31, 32).

Migren patolojisinde altta yatan ana mekanizma, anormal merkezi bilgi işleme ve değişerek artmış serebral korteks uyarılabilirliğinin varlığıdır (32, 33). Biyolojik, psikolojik ve çevresel etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyona bağlı “kortikal yayılan depresyon (KYD) dalgasının trigeminovasküler lifleri tetikleyerek auraya yol açabileceği düşünülmektedir (7, 10, 32). Yapılan son çalışmalarda migren fizyopatolojisinde nörovasküler teori baskın hale gelmektedir (34). Vasküler teoriye göre kraniyal arterlerin vazokontrüksiyonu sonucunda kan akımında azalma migren belirtileri ve aura semptomları oluşması sonrasında ekstrakraniyel arterlerin vazodilatasyonu meydana gelmekte, bu sırada baş ağrısı oluşmaktadır. Nörovasküler teoriye göre ise belirtiler, genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde, ataksız dönemdeki biyokimyasal ve fizyolojik bozukluklar, atakların başlamasına neden olan iç ve dış faktörler nedeniyle oluşan nöronal aktivasyona bağlı olarak gelişen vasküler değişiklikler sorumlu tutulmuştur. Kortikal ağrıya duyarlı bölgelerde bulunan kan damarlarındaki vazodilatasyon, trigeminal sinir aktivasyonunda artışa ve böylece ağrıya neden olmaktadır (7, 10, 32, 35). Trigeminal sinir oftalmik dalı baş ağrısında önemli yer kaplamaktadır. Pia, araknoid ve duramaterde bulunan damarlarla birlikte intrakranial damarların proksimalini de inerve etmektedir. Periferik trigeminal aksonların uyarılması ile neurokinin A, calitonin gene-related peptide (CGRP), substance P, endotelin gibi nöropeptidler salgılanır. Salgılanan nöropeptitler trigeminal sinirin innerve ettiği damarlar ve yapılarda vazodilatasyona yol açar. Ayrıca protein ekstrasvazasyonuna neden olarak nörojenik inflamasyona sebep olurlar. Öte yandan salınan nöropeptidler endotelial hücre ve mast hücreleri ile birlikte trombositleri de uyararak arakidonik asit metabolitleri, histamin ve serotonin gibi birçok fazla ağrı reseptörünün uyarılmasına yol açan ürünlerin sentezlenmesine neden olur. Periferik aksonlarının aktivasyonu ile trigeminal sinir, ağrı duyusunu servikal C2'den bulbus seviyesine kadar uzanım gösteren trigeminal nükleus caudalis (TNC) iletir (7, 10, 32). Oluşan ağrının TNC'den beyin ön bölgelerine yayılması sırasında süperior salivatör nükleus uyarılarak, pterigopalatin ve otik ganglion sayesinde, parasempatik aktivasyona ve böylece vazodilatasyona neden olan nitrik oksit (NO) ve vazoaaktif intestinal polipeptit (VIP) salınımı meydana gelmektedir (7, 10, 32).

Migren hastalarında ağrı öncesi meydana gelen aura belirtilerine, serebral kortekste bir lobdan kaynaklanan, “yayılan nöronal depolarizasyon” sonrasında meydana KYD dalgasının neden olabileceği gösterilmiştir (32, 35, 36). Beyin parankiminde oluşan depolarizasyon hidrojen, potasyum, glutamat, araşidonik asit metabolitleri ve nitrik oksit benzeri vazoaktif ve nosiseptif iyonların salınımına yol açarak, vasküler, nöronal, glial hücrelerin katıldığı KYD dalgalarının serebral korteksi etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Fonksiyonel MRG ve PET çalışmalarında yayılan kortikal potansiyelde ani düşüş olduğu; nörotransmitterlerde (glutamat ve glutamat reseptör agonisti n-metil d-aspartat (NMDA)) geçici artışla birlikte, eşlik eden hiperemiye takiben uzun süre devam eden nöronal uyarılabilirlik artışı; sonrasında gelişen kan akımı azalması ile birlikte, serebral korteks boyunca yavaş yayılan bir dalganın aura belirtilerine neden olduğu gösterilmiştir (32, 37). Ayrıca KYD'nin pia-glial bariyer ve serebral kortekste matriks mettallopeptidaz (MMP)-9 aktivasyonuna, kan beyin ve kompartmanel bariyerlerde laminin gibi markerlarda azalmaya neden olduğu, bunun sonucunda vasküler geçirgenlikte sürekli bir artış meydana geldiği gösterilmiştir (38).

Migren patofizyolojisinde beyin sapı yapılarının önemli rol aldığı migren atakları sırasında aktive olduğu, yapılan PET ve fMRG çalışmalarıyla gösterilmiştir. Görüntüleme çalışmalarıyla serebral diğer bölgelere göre beyin sapında metabolizma artışı görülmektedir (31, 32). Trigemiovasküler nosiseptif uyarıların düzenlenmesinde anatomik olarak, periakvaduktal gri madde (PAG), lokus seruleus ve dorsal raphe gibi aminerjik beyin sapı çekirdeklerinin önemli rol oynadığı da ortaya çıkarılmıştır. Görüntülenen bu yapıların beyin kan akımını düzenleyebildiği, kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebildiği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmalarda aurasız migren atağı sırasında çekilen PET görüntülemelerinde PAG'ta lokus seruleus, dorsal raphe nükleusu çevresinde aktivasyonlar gösterilmiştir (7, 32, 39). PAG, lokus seruleus, raphe nükleusu ve rostral ventromedial medulla gibi yapılar primer olarak nosisepsiyon modülasyonunda rol almaktadır. Baş ağrısının olmadığı dönemde aktif olmayan bu yapıların baş ağrısı süresinde ve atakların tedavi edilmesinden hemen sonraki süreçte de aktif kaldığı tespit edilmiştir (7, 32).

Migren patofizyolojisinin aydınlatılması için yol gösteren diğer bir gelişme, vazokonstriktör özelliklerinden faydalanarak kullanılan ergot alkaloidlerinin, aslında

5HT-1B/D reseptör agonisti etkileri olduğunun keşfedilmesidir. Serotonin'in, migrenin patolojisinde etkinliği tam olarak açıklanamamakla birlikte vazokonstrüksiyon, arteriollerde ise vazodilatasyon meydana getirmesi, ataklar sırasında idrarda 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA)'in atılımında artış olması gibi nedenler, migren patogenezinde etkin bir mediatör olduğunu göstermektedir. Trigeminoasküler sistemin artan önemi ile birlikte trigeminal akson uçlarında yoğun bir şekilde bulunan 5HT-1B/D reseptörlerin agonistleri ile uyarılması, meydana gelen nörojenik inflamasyonu inhibe edebilmektedirler (7, 32, 39). Bu bilgiler ışığında 5HT-1B/D reseptörlerin özgün agonisti olan triptanlar, migren tedavisinde geliştirilerek etkin bir şekilde kullanılmaktadır (40).

Migren baş ağrısında genetik paternin olduğu düşüncesi araştırılmış ve ailesel hemiplejik migren patofizyolojisinde önemli yer edinmiştir. Genetik olarak spesifik lokusların tanımlandığı AHM1'de CACNA1A geninde, AHM2'de SCN1A geninde ve AHM3'de ise ATP1A geninde mutasyonlar nedeni ile otozomal dominant kalıtıldığı gösterilmiştir (8).

Sonuç olarak tanımlanan bütün karmaşık modeller, migrenin fizyopatolojisini tam olarak aydınlatmakta yeterli olmasa da; ilerleyen nörogörüntüleme teknikleri ve artan genetik çalışmalar umut vaatmektedir.

1.3.2. Migren Baş Ağrılarının Klinik Özellikleri

Migren baş ağrısı; ataklar şeklinde seyreden, prodromal dönem, aura, baş ağrısı ve eşlik edebilen bazı semptomlar ve son düzelme dönemini içeren, sık görülen küresel bir hastalıktır. Atak sırasında tüm fazların birlikte olması gerekmemektedir. Aura her hastada görülmeyebilir. Çocukluk çağında aurasız migren oranı %60-85 olarak çalışmalarda belirtilmekte, aurasız migrende de prodromal dönem görülmekte ve otonomik bulgular gözlenebilmektedir. Migren prodromal döneminde bazı hastalarda kişilik değişikliklerinin olduğu, irritabilite veya öfori, çok yeme, bazı yiyecekleri çok tüketme ve çok sıvı alma gibi belirtiler görülebilmekte ve bu dönem saatler, günler sürebilmektedir. Atak sırasında baş ağrısı; dakikalar, saatler içinde gittikçe şiddetlenebilir, 1-72 saat sürebilir, zonklayıcı orta-şiddetli karakterdedir. Tek taraflı olmakla birlikte çocuk hastalarda genelde bilateraldir ve bedensel aktivite ile artar. Baş ağrı ile birlikte bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, ishal, baş dönmesi, bayılma ve fotofobi, fonofobi gibi otonomik bulgular oluşabilmektedir (8, 41).

Çocukluk çağı migren olgularında yapılan çalışmalarda %15-30 oranında aura olduğu görülmektedir. Aura, pozitif skotomlar (renkler, gökkuşağı vb) veya negatif skotomlar (görme kaybı) şeklinde görsel, sensoriyel, konfüzyon, motor veya amnezi, afazi tarzında pisişik bulgular görülebilmektedir (42). En sık görülen çocukluk çağı auraları görsel auradır. Aura semptomları ağrıdan önce veya ağrı ile birlikte başlayabilir ve genellikle aura dakikalar boyunca devam edebilmektedir. Yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu gibi semptomlar baş ağrısı atağı geçtikten sonra da devam edebilmektedir (8, 41).

Migren baş ağrısını tetikleyen faktörler arasında uykusuzluk, yorgunluk, stres, feniletamin, nitrit, monosodyum glutamat içeren yiyecekler, bazı özel kokular, kafein, gürültü, güçlü ışık, sıcaklık gibi faktörler sıralanmakla birlikte (43) migrende ayrıca genetik faktörlerin de önemi bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda migrenli çocuklarda ailede migren öyküsünün çoğunlukla bulunduğu görülmüştür (3, 4).

1.3.3. Migren Baş Ağrısında Tedavi

Çocukluk çağı migren tedavisi önleyici tedaviler (migren atak sıklığını azaltmaya yönelik) ve akut semptomları azaltmak veya durdurmak için yapılan akut tedaviden oluşur.

Tedavinin planlanmasından önce baş ağrısının ayırıcı tanısını yapmak gerekmektedir. Tedavide seçilecek yöntemler baş ağrısına eşlik eden semptomlara, baş ağrısı sıklığına, süresine, şiddetine, hayat kalitesindeki bozulmaya, günlük aktivitelerinde alıkoyma derecesine, komorbid durumlara ve hastanın ağrı toleransına bağlıdır (44). Migrende temel tedavi; muhtemel tetikleyicileri saptamak ve onlardan sakınmaktır. Atak dönemlerinde ise akut tedavi ile ağrıyı gidermek, baş ağrısı atak sıklığını ve şiddetini azaltmak amaçlanır.

Ağrıyı tetikleyen faktörler mümkün olduğunca tespit edilip, kaçınılmaya çalışılmalıdır. Tetikleyici faktörlerden uzak durmak, düzenli beslenmek, yeterli uyumak, aşırı ve uygun olmayan analjezik kullanımından kaçınmak, stresten uzaklaşmak, monosodyum glutamat, nitrat, tiramin gibi maddeleri içeren yiyeceklerden, kafeinli içeceklerin tüketilmesinden kaçınmak ve vazodilatör, bronkodilatör, kontraseptif gibi ilaçların kullanılmamasını içerir.

Tedavi başarısı için mutlaka yaşam tarzı düzenlemeleri yapılması ve tetikleyici etmenlerden uzak durmak son derece önemlidir. İyi bir şekilde tutulmuş baş ağrısı günlüğü; ağrının sıklığı, şiddeti, günlük yaşamda yeti yitimi olup olmadığı konusunda bilgi verir. Ayrıca baş ağrısını tetikleyicileri saptamada yararlı olabilir. Tedavinin düzenlenmesinde ve etkinliğinin değerlendirilmesinde baş ağrısı günlüğü önem arz etmektedir.

1.3.3.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi

Pediyatrik migren hastaları için farmakolojik olmayan terapötik seçeneklerin tartışılması, yaşam tarzı değişikliğinden bahsedilmeden düzenlenmesi eksik olur. Baş ağrısı olan bir hastanın ilk değerlendirmesi ayrıntılı olarak yapılmalı, yetersiz sıvı alımı, kafein kullanımı, yemek atlama, yetersiz uyku süresi veya kalitesi, psikososyal stresin varlığı, analjeziklerin aşırı kullanımı, baş ağrısı sıklığı ve şiddetini arttırabilen etmenler detaylı saptanmalıdır. Bu risk faktörlerinin modifikasyonu konusunda uygun danışmanlık verilmesi, biofeedback tedavisi ve bilişsel davranışçı terapi (BDT) uygulanması, farmakolojik tedavi ile birlikte kullanıldığında baş ağrısı sıklığını tek başına farmakolojik tedaviye göre daha iyi azalttığı gösterilmiştir (45).

1.3.3.2. Koruyucu Migren Tedavisi

Ayda 4'ten fazla baş ağrısı atakları ve oluşan ataklar okula devamlılığı etkileyecek kadar uzun süreli veya günlük işlerini kısıtlıyacak, okul performansını azaltacak kadar şiddetli ise profilaktik tedavi düşünülebilir. Profilaktik tedavide amaç baş ağrısı atak sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak, akut atak tedavi cevabı arttırmak ve oluşan yeti yitimini önlemektir (46). Çocuklarda baş ağrısına bağlı işlev bozukluğu-yeti yitiminin değerlendirilebilmesi için kullanılan Pediatric Migraine Disability Assessment (pedMIDAS) ölçeği, çocukların son üç ay içerisinde baş ağrısına bağlı ne kadar süreyle rutin günlük işlevlerini (okula gitme, ödev yapma gibi) yapmaktan uzak kaldığını değerlendirilerek, profilaktik tedavi başlama gereksinimi ve ilaca bağlı oluşan cevabı değerlendirilebilir (47).

Migren profilaksisi için çocukluk çağında yeteri kadar büyük çaplı araştırmalar olmasa da en sık kullanılan ilaçlar: antikonvülzanlar (valproat, topiramet ve gabapentin), antidepresan (amitriptilin) ve propranolol gibi beta blokerlerdir. Pediyatrik migrende birçok yönüyle olduğu gibi tedavi seçenekleri de büyük ölçüde yetişkin araştırmalarından yayınlanan verilere dayanmaktadır.

1.3.3.2.1. Antiepileptik İlaçlar

Antikonvülzanların profilakside rolleri tam tanımlanamamakla birlikte çocukluk çağı migrenin profilaktik tedavisinde topiramamat, levatirasetam, valproat ve gabapentinin kullanımı giderek artmaktadır (48). Yakın zamanda yapılan 12-17 yaş adölesan çocukları kapsayan çalışmada topiramamat, amitriptilin ve plasebo karşılaştırılmış ve topiramamatın migren koruyuculuğunda etkinlik olarak ilk sırada yer aldığı görülmüştür (49).

1.3.3.2.2. Antidepresanlar

Trisiklik antidepresan (amitriptilin) ve seratonin geri alım inhibitörleri (SGAİ) kullanılabilir, SGAİ'nin son yıllarda artan çalışmalarla ağrı mekanizmasında etkili olabileceği düşünülmüş, yapılan çalışmada kronik migren gelişmiş hastalarda, ayda 15 günden fazla atak tarifleniyorsa, 6 aydan uzun süre bu durum mevcutsa antidepresanların kullanılması önerilmiştir (50).

1.3.3.2.3. Beta Adrenerjik Bokerler

Bu grupta bulunan propranolol, migren profilaksisinde ana ilaç olup profilakside önerilen propranolol dozu 1mg/kg/gün 2 doz olacak şekilde verilmelidir. Doz 2-4 haftada kademeli olarak 3-4 mg/kg/güne çıkartılabilir. Yan etki olarak bradikardi ve hipotansiyona bağlı olarak halsizlik, yorgunluk, uykusuzluk, bulantı, baş dönmesi, depresyon ve hafıza problemleri olabilmekle birlikte astımlı hastalarda kullanılması kontredikedir. Tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek için 6-16 haftalık süre boyunca tedavinin kullanılması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarla propranolol tedavisinin migren atak sıklığında %50 oranında azalma yaptığı gösterilmiştir (51).

1.3.3.2.4. Antihistaminikler

Kalsiyum kanal blokajı yapan antiserotonerjik özellikte olan siproheptatin çocukluk yaş grubu içinde migren profilaksisinde kullanılan ilaçlardandır. Siproheptatin tedavi olarak tek doz şeklinde düşük dozlarda başlanıp 2-4mg/kg/gün kullanılıp lüzüm halinde kontrollü bir şekilde 12mg/kg/güne çıkılabilir. Siproheptatin gibi antihistaminik grubu ilaçlar irritabilite, kuru ağız, sedasyon, kilo alımı gibi yan etkileri meydana getirebilir. Sedasyon özelliğinden dolayı akşam yatarken içilmesi önerilmektedir (52).

1.3.3.2.5. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Yan etkileri kilo alımı ve gündüz uyuklamalar olmakla birlikte, yapılan kontrollü çalışmada etkin olduğu kanıtlanmış, baş ağrısı sıklığını ve süresini azaltıcı özellikte olduğu belirtilmiştir. Bu grupta tedavide flunarizin kullanılmaktadır (46, 53).

1.3.3.3. Akut Migren Tedavisi

Akut tedavinin amacı, ağrının azaltılarak normal günlük aktivitelere devam edilebilmesi ve tekrardan oluşacak relapsı önlemektir. Akut tedavide birinci basamak olarak spesifik olmayan nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ; ibuprofen, naproksen sodyum) ve asetaminofen tedavide kullanılmalıdır. Eğer tedavisinde başarılı olunamazsa migrene spesifik olan ilaçlarla tedaviye başlanmalıdır (40). Oral triptanlar (sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan) ve nazal spreyleyler (sumatriptan, zolmitriptan) kullanılabilmekle birlikte 12 ile 17 yaşlarındaki ergenlerde akut migren tedavisi için FDA onaylı olanlar: Almotriptan (oral), zolmitriptan (burun spreyi), rizatriptan (melt), sumatriptan / naproksen (oral); 6 yaş ve üstü çocuklarda kullanım izni olan tripan, rizatriptan (melt)'dir.

1.3.3.3.1. Dopamin Reseptör Antagonisti

Dopamin reseptör antagonistleri belirgin mide bulantısı olan çocuklar ve adölesanlar için kullanılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda klorpromazinin yetişkinlerde olduğu gibi akut migren tedavisinde çocuklarda da kullanılabileceğini göstermiştir (54).

1.4. GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI

1.4.1. Patofizyoloji

Gerilim tipi baş ağrısında ağrının periferik mekanizmalardan mı yoksa merkezi sinir sisteminden mi kaynaklandığı halen tartışma konusudur.

Gerilim tipi baş ağrısının, anormal olan nöron duyarlılığına ve azalmış ağrı eşiğine sekonder geliştiği düşüncesi hakimdir. GTBA'da, ağrı duyarlılığında artış ve perikraniyal kaslarda hassasiyet mevcuttur (55, 56). Baş ağrısından bağımsız olarak bazen elektromiyografi (EMG)'de kaslarda gözlenen aktivite artışı görülebilmektedir (55). GTBA patofizyolojisinde myofasial mekanizmalar önemli yer tutmakta, perikranial miyofasial yapılarıdaki hassasiyet önemli olup hassasiyet varlığına göre GTBA sınıflandırılması yapılmaktadır (8, 56).

Gerilim tipi baş ağrısında fiziksel veya psikolojik stresle perikranial kaslarda hassasiyet ortaya çıkabilir. Oluşan hassasiyete bağlı olarak perikranial kaslarda nosisepsiyon artışı, ağrı modülasyonunda bozulma meydana gelmiş bir kişide GTBA atağını tetikleyebilir. Öte yandan emosyonel mekanizmalar da antinosiseptif sistemi baskılayabilmektedir. Nosiseptif nöronların, merkezi nosiseptif mekanizmalar nedeni ile uzun süreli aktivasyonu ve ayrıca antinosiseptif sistemin aktivitesinde oluşan azalma GTBA'ya neden olabilmektedir. Merkezi sinir sistemi perikranial myofasial uzamış nosiseptif uyarılar nedeniyle duyarlı hale gelmektedir (7, 56).

Trigeminal nükleus caudalis perikraniyal kaslardan ve kraniyal kan damarlarından gelen tüm ağrı ile ilişkili olan iletileri almaktadır. Trigeminal nükleus caudalis hem eksitatör hem de inhibitor girdiye açık olmakta ve artmış nöronal aktivite ile duyarlılığının artabildiği gösterilmiştir (35). GTBA'da supraspinal fasilitasyon sonucunda, TNC aşırı duyarlı hale gelmesi ile antinosiseptif sistemlerin fonksiyonunda azalma oluşabilir. Migrende görülen damarsal nosiseptörlerde aşırı duyarlılık haline benzer şekilde, GTBA'da da perikraniyal miyofasial nosiseptörlerde aşırı bir duyarlılık ile giden olay söz konusu olabilir. Perikraniyal kas hassasiyetinin eşlik etmediği GTBA'da ise, genel bir nosisepsiyon artışı, baş ağrısından sorumlu tutulabilir. TNC'nin duyarlı hale gelmesi ile ağrıya neden olmayacak uyarıların ağrıya neden olmaya başlaması, tetikleyici noktaların ortaya çıkması GTBA oluşmasına yol açabilir (39, 56, 57). GTBA'da oluşan perikraniyal hassasiyet oluş mekanizmasının, santral veya miyofasial mekanoreseptörlerin, afferent liflerinin ya da her ikisinin aynı anda aktivasyonu ve kimyasal olarak duyarlı hale gelmesi ve sonuçta kas kasılmasının bir nedeni olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir (7, 39, 56).

1.4.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı Kliniği

Gerilim tipi baş ağrısının herhangi bir öncül belirtisi veya aurası olmayıp; ağrı künt, zonklayıcı olmayan, gerginlik, sıkışma veya basınç hissi olarak ifade edilir. Yapılan çalışmalarda ağrının %58 oranında zonklayıcı olmadığı gösterilmiştir (4, 8). GTBA da ağrı genellikle hafif-orta şiddettedir. Hastaların çoğunda baş ağrısı iki yanlı olmakla birlikte (8) ağrının yerleşim bölgesi her hastada farklı olabilmekte, her atakta da farklılık gösterebilmektedir. Baş ağrısı frontal, temporal, parietal veya oksipital bölgelerden birinde veya bir kaçında birlikte yerleşim gösterebilir. Atak

sırasında sık yer değiştirme olabilir. Tek taraflı baş ağrısı az olmakla birlikte hastaların % 28.7'sinde görülebilmektedir (4).

Gerilim tipi baş ağrısı sıklıkla, migrene kıyasla günlük bedensel hareketleri etkilemez ve günlük bedensel hareketlerin baş ağrısının şiddetini artırması üzerinde etkisi yoktur (8).

Gerilim tipi baş ağrısı hastalarında migrende olduğu gibi baş ağrısına eşlik eden belirtilerden fotofobi, fonofobi veya baş dönmesinden biri veya bir kaçı olabilmektedir. Yapılan çalışmada fonofobi % 15.9, fotofobi % 84.1 ve baş dönmesi %28.2 sıklığında bulunmuştur (4). GTBA hastalarında migrende olduğu gibi emosyonel stres, gerginlik, yorgunluk, uykusuzluk, açlık ve adet görme gibi durumların baş ağrısını tetikleyebileceği veya şiddetlendirebileceği bilinmektedir. Ayrıca yapılan bir çalışmada GTBA hastalarında daha fazla depresyon, öğrenme problemi ve sosyal ve davranışsal problem olduğu görülmüştür (56, 58).

Organik bozuklukların dışlanması birincil baş ağrısı bozukluğu tanısı için mutlaka gerekmektedir. GTBA birincil baş ağrısı bozuklukları içinde en sık görülen (1, 3, 4, 11) baş ağrısı tipidir. GTBA'da klinik tanı migren için özgül olan belirtilerin (tek taraflılık, zonklayıcılık, günlük bedensel hareketlerle artma, bulantı veya kusmanın olmaması) yokluğuna dayanır (8). GTBA için herhangi bir spesifik tanı testi yoktur. Sekonder organik baş ağrısı tipleri GTBA'yı taklit eden belirtiler gösterebildiğinden (örneğin, tümör gibi yer kaplayan kitleler veya kanama gibi intraserebral lezyonlar) hastalar atipik belirtiler ve nörolojik muayene bulguları açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir (7).

1.4.3. Gerilim Tipi Baş Ağrısı Tedavisi

Tedavide nonfarmakolojik tedavi ve farmakolojik tedavi seçenekleri bulunmakla birlikte hastaların çoğu basit bir analjezikle tedavilerini yaparlar. Farmakolojik tedavi akut tedavi ve koruyucu tedavi olarak ikiye ayrılabilir (56).

1.4.3.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi

Gerilim tipi baş ağrısında migrende olduğu gibi baş ağrısını tetikleyen nedenleri ortadan kaldırmak; düzenli uyku ve beslenme korunmada önemlidir. Hastanın duygu durumu gözden geçirilerek, depresyon ve anksiyete ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır. Gevşeme egzersizleri, biofeedback, stres yönetimi ve fizyoterapi GTBA hastalarında uygulanabilmektedir (59).

1.4.3.2. Akut Tedavi

Gerilim tipi baş ağrısı akut tedavisi, basit analjeziklerin ve nonsteroid antiinflamatuvar ajanların tek başına veya kombine bir şekilde kullanılmasına dayanmaktadır. En sık kullanılan analjezikler; asetaminofen, ibuprofen ve naproksen sodyum içeren ilaçlardır (56, 60). Analjezikler, baş ağrısını çabuk iyileştirmekle birlikte ilaçların fazla ve kontrolsüzce kullanımı kronik günlük baş ağrısı riskini artırmaktadır (59).

1.4.3.3. Koruyucu Tedavi

Haftada iki günden fazla baş ağrısı atağı oluşuyorsa, günlük aktivitelerde kısıtlılığa yol açıyorsa, ağrı süresi 4 saatten uzunsa ya da akut atak tedavisinde kullanılan ilaçlara duyarlılık veya kontrendikasyon mevcutsa koruyucu tedaviye başlanması düşünülmelidir (60). Kronik GTBA'da trisiklik antidepressan kullanımını da içeren koruyucu tedavi uygulanması önerilmektedir (56, 59).

1.5. DEMİR ve DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ (DEA)

1.5.1. Demir Metabolizması

Demir, insan biyolojisi açısından son derece önemli bir element olup vücutta iki şekilde bulunur; ferröz (Fe^{2}) ve ferrik (Fe^{3}) form (61). Demir elementi hemoglobin, miyoglobin, demir içeren enzimlerin sentezinde son derece önemli olup, hemosiderin ve ferritin şeklinde demir depolarının idamesinde gereklidir. Hemoglobin vücutta bulunan demirin büyük bir kısmını oluşturur. Miyoglobin demirin %10'unu içerir ve kas kasılması sırasında oksijenizasyonu sağlar. Demir; sitokromlar, sitokrom oksidaz, peroksidaz, katalaz ve homogentisik asit oksidaz gibi vücutta önemli fonksiyon gösteren enzimlerin yapısında bulunur (61, 62). Yaş, cinsiyetle birlikte içinde bulunulan fizyolojik durumlara bağlı olarak günlük alınması gereken demir ihtiyacı 1-4 mg/gün arasındadır. Günlük alınan diyetle 10-20 mg demir bulunmasına rağmen, demirin ancak %5-10'u emilerek kan dolaşımına geçer (61, 63-65). Gastrik sekresyonların etkisi ile demir çözülerek Fe^{2} formuna redükte olmakta ve diğer maddelerle çözünebilir kompleksler oluşmaktadır. Gastrointestinal sistemden emilen demir ile kaybedilen demir miktarı düzeyi arasında kolerasyon vardır (61).

Demirin emilimi; demirin kullanılabilirliği, demir form ve miktarlarına, diyetle alınan gıdaların içeriğine, gastrointestinal sistem faktörlerine bağlı olarak

farklılık arz etmektedir (61). Günlük diyetteki demiri yüksek oranda (%90'dan fazlasını) non-hem demiri oluştururken; hayvansal kaynaklı hem demiri alınan diyetin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Hem demirinin gastrointestinal sistem (GİS) mukozasında emilimi yüksektir (%20-30). Öte yandan non-hem demirin %5'i kullanılabilir (64).

Demir emilimine yardımcı olan maddeler hidroklorik asit (HCl), askorbik asit gibi indirgeyici maddeler olurken; antasitler, tannat, fosfatlar gibi maddeler demir emilimini olumsuz etkiler (61, 64). Diyetle alınan inorganik ferrik demir (Fe^3) gastrik sıvıda yer alan HCl ve organik asitler yardımıyla bağlı olduğu bileşiklerden serbestleşir. Ayrı hale gelen ferrik demir (Fe^3), asidik ortam sayesinde fruktoz, askorbik asit, sitrik asit, sülfidril grupları ve enzimler ile şelat oluşturarak GİS mukoza hücrelerine taşınır. Diyetle alınan inorganik non-hem ferröz demir (Fe^2) pH'nın hafif alkali olduğu ortamda çözülerek ligandlarla şelat oluşturur. Ferröz demir, diyetteki demirin küçük bir kısmını oluşturmakla birlikte, GİS mukozasında çok kolaylıkla absorbe edilir. Şelatlarla bağlanan inorganik demir özel taşıyıcılarla ve tam olarak çözülmemeyen bir mekanizma ile mukozal hücreler içine girmekte ve ferrik demir (Fe^3) haline yükseltilmektedir. Barsaklardan emilen demir, mukozal hücrelerden dolaşıma geçer, transferrin proteini sayesinde demir kemik iliğinde gelişmekte olan eritrositlere taşınır. Retikuloendotelial sistemde (kemik iliği, karaciğer ve dalak) depolanan demirle birlikte, birçok hücrenin içinde bulunan, ferritin ve hemosiderin, demir depolarını oluşturmaktadır. Hemosiderin, demirin aşırı arttığı durumlarda tüm dokularda birikebilmektedir. Demir depoları dolu olduğunda, mukoza hücrelerinde demir, ferritin şeklinde depolanmakta ve vücuttan sekestre olan hücreler sayesinde 3-4 gün sonra atılmaktadır. Günlük bazal demir emilimi 1 mg olup GİS mukozası vücut demir miktarının dengeli ve sabit kalmasında önemli rol oynar (63-65).

Demirin mukoza kapillerleri arası naklini düzenleyen apoferritin, mukozal hücreler tarafından sentezlenerek, demir gereksiniminin azaldığı durumda ferritin halinde depolanır. Demir gereksinimi arttığı durumlarda apoferritin sentezi azalarak kapillere demir nakli artmaktadır. Günlük emilen bazal demir miktarınca yaklaşık 1 mg demir ter, cilt, idrar ve GİS'den kaybedilir (63-65).

1.5.2. Demir Eksikliği Anemisi (DEA)

Demir eksikliği anemisi dünyada en sık görülen anemi çeşididir. Dünyada %10-30, ülkemizde %15-40 oranda DEA olduğu belirtilmektedir. DEA en sık görülen hematolojik hastalıkların başında gelir. Her yaştaki insanlarda görülmekle birlikte çocuklarda, adölesanlarda, fakir diyetle beslenen veya diyetle yeterli demirin alınmadığı, emiliminde kusurun olduğu durumlarda ve doğurganlık çağındaki kadınlarda daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (66).

Demir eksikliği anemisi; kemik iliğinde yapılan eritropoezin uygun şekilde devam edebilmesi için gerekli olan demirin yetersiz olduğu anemi olarak tariflenmektedir. Anemi oluşmadan da demir eksikliğinden bahsedilebilir. Demir ihtiyacı oluştuğunda demir depolardan mobilize olur ve erken dönemde ilk bulgu olarak depo demiri azalır (61, 67).

Kemik iliğinde bulunan depo demiri hakkında, ferritin çok değerli bilgi verir. Bir mikrogram serum ferritin düzeyi ilikteki demir deposunun 10 mg'ına karşılık gelmektedir. Öte yandan, akut faz reaktanı olması nedeni ile ferritin; kronik enflamasyon, neoplazi, karaciğer yetmezliği durumlarında artabilmektedir (63, 68). Ferritin düzeyinin <10-12 µg/l olması depo demirin tamamen azaldığını gösterir. Meydana gelen demirde azalma sonucunda demir miktarı eksik olan eritropoez oluşur. Serum demirindeki bu azalma, total demir bağlama kapasitesinde artış ve azalmış transferrin saturasyonu ile gözlenir (63-65). Erken döneminde demir eksikliğine bağlı Hb miktarı etkilenmeden kemik iliği demir depolarında azalma, mikrositer hücrelerin normositik hücrelerin yerini alması ile eritrositlerin dağılım genişliği (RDW) artışı ve azalmış serum demir transportu gözlenir. Demir seviyesinde azalma ile eritropeni, protoporfirinde artma, ortalama eritrosit hacmi (MCV)'nde azalma ve son olarak şiddetli demir eksikliği gelişir (61, 64, 65).

Demir eksikliği sadece hem proteini, serum demir, ferritin düzeyinde azalma ile kalmamakta, aynı zamanda demir ihtiva eden enzimlerde ve demirin kofaktör olarak kullanıldığı reaksiyonlarda azalmaya neden olmaktadır. Nükleik asit biyosentezi, mitokondri fonksiyonu, oksidatif solunum, katekolamin metabolizması ve metabolik ürünlerin detoksifikasyonu etkilenmektedir (62, 69, 70).

Beyinde bulunan demirin dağılımı değişkenlik göstermekte, gri ve ak maddede bulunmaktadır (71). Reseptör aracılı endositoz yolu sayesinde demir beyin

endotel hücrelerine girer. Beyinde bulunan demir miktarının çoğu oligodentrositlerde bulunmakla birlikte transferrin, laktoferrin, ferritin, lipitler ve enzimlerle birlikte veya serbest olarak bulunabilir. Beyinde demir depolanması ve santral sinir sistemine demirin taşınmasında oligodentrositler sorumlu iken (71), demir miyelin yapımı için gereklidir (14, 70).

1.5.2.1. Demir Eksikliği Anemi Nedenleri

Demir eksikliği ile DEA her yaşta görülmekle birlikte, gereksiniminin arttığı bebeklik ve süt çocuğu dönemi ile ergenlik döneminde artış görülmektedir. Gereksinim duyulan demir miktarı ile alınan demir arasındaki dengesizlik esas nedeni oluşturur (61). Oluş mekanizmasına göre farklı olmakla birlikte DEA'ya neden olan etmenler 3 başlık altında toplanabilir (62, 64, 65):

A. Yetersiz demir alımı yapan bazı nedenler:

- Diyetle yetersiz alım
- Antiasid tedavisi/gastrik pH'nın artışı
- Malabsorbsiyona neden olan durumlar (çölyak, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kısa bağırsak sendromu)
- Helikobakter pylori enfeksiyonuna bağlı kronik gastrit

B. Gereksinim artışı (süt çocukluğu, ergenlik, gebelik,)

C. Demir kaybı yapan bazı nedenler:

- İnek sütü allerjisi,
- Parazitöz,
- Meckel's divertikülü, kolon divertikülleri, divertikülit,
- Aşırı menstruasyona bağlı kanama artışı, GİS kanamaları,
- İdiyopatik pulmoner hemosideroz,
- Hemoglobinüri

Demir eksikliğin en önemli nedenini kan kayıpları oluşturmaktadır. Demir eksikliği gelişen her olguda özellikle büyük çocuklarda gizli kanamaya yol açan peptik ülser, meckel divertikülit, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi GİS'e ait patolojiler akla gelmelidir. 1 ml kanda 0.5 mg demir bulunmaktadır (61, 72)

Demir eksikliği anemisi önemli bir sağlık problemi olup, DSÖ verilerine göre gelişmekte olan ülkelerdeki 0-4 yaş çocukların %30'unda, 5-14 yaş arası

çocukların ise %48'inde anemi mevcuttur. Ülkemizde çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalarda DEA sıklığı %15.2 ile %62.5 arasında bulunmuştur (72, 73).

1.5.2.2. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Tanı

Demir eksikliğine bağlı belirtiler ve bulgular aneminin gelişme hızına bağlı olmakla birlikte, hastanın yaşı ve sahip olduğu kardiyovasküler sisteminin durumuna da bağlıdır. Büyük kan kayıpları veya akut hemolizleri takiben kısa sürede gelişen anemilerde belirti ve bulgular daha gürültülü olup acil olarak tedavi gerekmektedir (61). Yavaş gelişen demir eksikliği anemisinde insan organizması düşük Hb düzeylerine uyum sağlayabildiği için ağır belirti ve bulgular olmayabilir. Normal Hb değeri yaş ve cinsiyetle birlikte farklılık göstermektedir (74) (Tablo1).

Tablo 1. Yaş ve cinsiyete göre normal Hb, Hct ve MCV değerleri için ortalama ve alt sınırlar (74)

Yaş (yıl)	Hemoglobin (g/dL)		Hematokrit (%)		MCV (μM^3)	
	Ortalama	Alt Sınır	Ortalama	Alt Sınır	Ortalama	Alt Sınır
0,5-1,9	12.5	11.0	37	33	77	70
2-4	12.5	11.0	38	34	79	73
5-7	13.0	11.5	39	35	81	75
8-11	13.5	12.0	40	36	83	76
12-14 Kız	13.5	12.0	41	36	85	78
12-14 erkek	14.0	12.5	43	37	84	77
15-17 kız	14.0	12.0	41	36	87	79
15-17 erkek	15.0	13.0	46	38	86	78
18-49 kadın	14.0	12.0	42	37	90	80
18-49 erkek	16.0	14.0	47	40	90	80

Anemi, akut kanama ya da hemoliz gibi hızlı kan kayıpları sonucu gelişmiş ise doku hipoksisine karşı gelişen kardiyovasküler dekompanseasyon sonucu taşikardi, takipne veya ilerleyici olarak Hb düzeyleri düştükçe giderek belirgin hale gelen şok tablosu oluşabilir. Demir eksikliğine bağlı hastalarda öğrenme zorluğu, gelişme geriliği yanı sıra entellektüel fonksiyonlarda da etkilenme görülebilir (72,

75). Demir eksikliği anemisine bağlı semptomlar gelişmiş ise Hb düzeyi genellikle 8g/dl'nin altında veya Hb ve Hct yaş ve cinsiyete göre normalde olması gereken değerinin %95'inden daha düşüktür. Klinik olarak genellikle halsizlik, çabuk yorulma, çarpıntı, kulak çınlaması, baş ağrısı, baş dönmesi, tırnak ve saçlarda kolay kırılma, kaşık tırnak görünümü, deri ve mukozalarda solukluk, dil papillalarında atrofi ve gelişme geriliği görülebilir (61, 65).

1.5.2.3. Demir Eksikliği Anemisinde Laboratuvar Bulgular

Demir eksikliği anemisinde plazmadaki demir durumunu gösteren laboratuvar parametreler, periferik kan bakımı ve kemik iliğindeki değişiklikler tanı konulmasında önemlidir. İlerleyici demir eksikliği anemisinde bir dizi hematolojik ve biyolojik olaylar gelişir. DEA'nın değerlendirilmesi zor olmamakla birlikte belli başlı parametreler göz önünde bulundurulur. İlk olarak depo demirinde azalmaya karşın eritrosit sayısı DEA gelişim sürecinde uzun bir süre normal sınırlarda kalabilir. Ancak aneminin ilerlemesi ile eritrosit yapımı hemoglobin yapımının azalması ile aynı derecede bozulmuştur. Hematokritte düşme meydana gelmektedir. Sonuçta eritrosit sayısında azalma meydana gelir. Ortaya çıkan aneminin süresine ve ağırlığına bağlı olarak MCV, Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerleri normalden düşük olduğu görülür. Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW) eritrositlerin şekil farklılığını yansıtan önemli bir parametredir. Demir eksikliğine bağlı oluşan yeni eritrositler normal eritrositlere göre küçük olmaktadır. Talasemi ve demir eksikliği ayrımı için kullanılan RDW'nin normali yaklaşık %12 olup 13'ün altında ise talasemi taşıyıcılığı, 13'ün üstünde ise demir eksikliği lehine yorumlanır (67, 68, 72). Serum demir ve transferrin saturasyonu (TS) demir eksikliğinin gösterilmesi için kullanılan önemli testlerdendir. Serum demiri DEA tanısı için tek başına yeterli olmaz. Serum demiri ile birlikte mutlaka total demir bağlama kapasitesi (TDBK) de istenmelidir. DEA'da serum demir ve transferrin saturasyonu azalmakla birlikte TDBK'da artış olmaktadır. TDBK, transferrinin bağlayabileceği demiri göstermektedir. Transferrin saturasyonu direkt olarak nefelometrik ölçülebilmekle birlikte günlük uygulamalarda serum demir ve TDBK ölçümlerinin oranlaması kullanılır. Transferin saturasyonu; $TS = \text{Serum demir düzeyi} \times 100 / \text{total demir bağlama kapasitesi}$ ile formülize edilir. Hesaplanan bu oran < 16 ise demir eksikliği düşünülür. Eğer oran 12'den düşük ise

ağır tipte bir demir eksikliği söz konusudur (63). Ferritin miktarı kemik iliği depo demirini indirekt olarak gösterir. Demir eksikliği ekartasyonu açısından depolarda az da olsa demir olduğunun gösterilmesi önem taşıamaktadır. Ancak ferritinin enfeksiyöz, inflamatuvar ve karaciğer hastalıklarında da artış göstermesi laboratuvar değerinin yorumlanmasını zorlaştırır (61, 65).

Periferik kanda hipokromi ve mikrositoz görülmekle birlikte, kemik iliği incelemesinde eritroid hiperplazi oluşmakta; mikronormoblastlarda artış görülmektedir (68).

1.5.2.4. Demir eksikliği Anemisinde Tedavi

Tedavide amaç demir depolarını doldurarak hemotopoezin devamlılığını sağlamaktır. Tedavide seçilecek yol hastanın klinik durumu ile yakından ilişkilidir. Hemodinamik bozukluk yoksa tercih edilecek ilk yol oral demir preparatları ile tedavidir. Hayatı tehdit edecek hemodinamik bozukluk anemiye bağlı gelişmişse acil olarak eritrosit transfüzyonu yapılması gerekir (64, 65). Oral kullanılan demir preparatları, ferröz ve ferrik içeren tuzlardır. Oral tedaviye bağlı epigastrik rahatsızlık, ishal ve kabızlık, bulantı hastalarda görülebilmektedir. Oral demir tedavisine uyum sağlanamayan hastalarda, inflamatuvar barsak hastalığı, kronik kanama veya demir emilim bozukluğu olan hastalarda parenteral demir tedavisi de uygulanmaktadır. Parenteral tedavi intravenöz veya intramüsküler yapılır (64, 65).

Demir tedavisine yanıt, kemik iliğinde ilk 24 saat içerisinde görülebilir. Hücre içinde bulunan demir bağımlı enzimlerde aktivasyon gelişmekte, ikinci gün kemik iliğinde eritroid hiperplazi başlamaktadır. Tedaviye başlanılan 48-72 saat içinde retikülositoz başlar, 4-30 gün sonra Hb miktarında artma 1-3 ay içinde demir depolarının dolması gerçekleşir (76). Önerilen tedavi dozu hastanın yaşı, kliniği ile farklı olmakla birlikte Türk Pediatrik Hematoloji Derneği DEA'da 3-6 mg/kg/gün, demir eksikliğinde 2-3 mg/kg/gün demir kullanılmasını önermektedir (77).

1.5.3. Migren ve GTBA ile Demir Eksikliği Parametreleri Arasındaki İlişki

Anemi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin popülasyonu etkileyen bir halk sağlığı problemidir. Anemi vakaların yarısı demir eksikliğinden kaynaklanmaktadır (66). Bu nedenle, en sık görülen anemi türü DEA'dır. Genel olarak, DEA ve baş ağrısının birlikteliği iyi bilinirken, migren veya GTBA ile ilişkisini araştıran literatürde az sayıda araştırma vardır.

Demir, insanların en sık tükettiği besin maddelerinin başında gelmektedir. Demir eksikliği oksijen taşıma, miyelinizasyon, elektron transportu, oksidatif fosforilasyon, nörotransmitter metabolizması, bağışıklık fonksiyonları ve DNA sentezi gibi birden fazla hücresel süreci etkiler (70).

Demir eksikliği parametreleri ile migren ve GTBA'daki ilişki belirsiz olmakla birlikte Aamodt ve ark.'nın (78) yaptığı çalışmada Hb seviyesinde düşüklük ile (<11.5 g/dl) hem migren hem de baş ağrısı prevelansı arasında benzer bir ilişki saptanmıştır. Ferritin düzeyi ile baş ağrısı prevelansı arasında ise ilişki saptanmamıştır.

Demir eksikliği anemisinde Hb'nin oksijen taşıma kapasitesi ve kan oksijen seviyesi azalmıştır. Oluşan bu hipoksik durumdan dolayı da kan damarlarında genişleme ve kan basıncında değişiklikler meydana gelerek baş ağrısı tetiklenebilir. Yapılan bir çalışmada Hb değeri 7 g/dl'nin altında olan şiddetli anemilerde, hipoksi ve intrakraniyal vazodilatasyon sonucu baş ağrısının geliştiği görülmüştür (79).

Demir eksikliği anemisinin beyin üzerinde hipokampus nöronlarının gelişiminin bozulmasına, enerji metabolizmasında bozulmaya, miyelinin olgunlaşmasında gecikmeye, norepinefrin, dopamin, glutamat, GABA, serotonin gibi sinaptik nörotransmitter sistem üzerinde ve monoamin ve aldehit oksidaz enzim aktivitesi üzerinde değişikliğe yol açtığı düşünülmektedir (14). DEA'da inhibitör bir nörotransmitter olan, hipotalamohipofizer aks hormonlarının salınımını düzenleyen GABA'nın metabolizmasıyla ilgili enzimlerin aktivitesinde azalma gözlenmiştir (80). Demir eksikliğinin dopaminerjik nörotransmisyonunda da anormalliklere neden olduğu, serotonin yıkımında hız kısıtlayıcı basamağı olan aldehit oksidaz aktivitesinde azalmaya yol açtığı ve böylece serotonin seviyelerinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir (81). Çıkan noradrenerjik sistem, lokus ceruleus'tan başlayarak, mikrosirkülasyonu innerve edip serebral kortekse yayılım göstermektedir. Merkezi sinir sistemi, ağrıyı modüle eden sistemler yoluyla periferik ağrı reseptörlerinden gelen uyarıları kontrol etmektedir. Norepinefrin, GABA ihtiva eden internöronlar kullanılarak, serotonerjik sistemde 5-HT adrenerjik sistemde olduğu gibi, enkafalin nöronlarıyla etkileşmektedir (82). Bundan yola çıkarak demir eksikliğinin GABA ve serotonin düzeylerini etkileyerek baş ağrısına yol açabileceği düşünülmektedir. Ayrıca günümüzde migren tedavisinde kullanılan serotonin geri

alım inhibitörü ilaçlar migren fizyopatolojisinde serotoninin de rolü olduğunu göstermektedir (7, 50).

Çalışmalar, periaqueductal gri madde ve merkezi sistemde ağrı ile ilişkili serebral çoklu derin çekirdeklerde artan demir konsantrasyonu/birikimi ile tekrarlanan migren ataklarının olduğunu göstermiştir (83). Ayrıca yapılan çalışmalarda yüksek hemoglobin düzeyi ile kan viskozitesinin arttığı ve böylece baş ağrısının tetiklenebileceği yönünde görüşler bildirilmiştir (13).

Migren ve GTBA'da baş ağrısını tetikleyen nedenlerden anksiyete ve depresyonun DEA'lı çocuklarda sık olduğu belirtilmiştir. Bundan dolayı DEA'nın hem baş ağrısı patogenezinde rol aldığı hem de anksiyete ve depresyonun görülme sıklığını artırarak baş ağrısını tetikleyebileceği söylenebilir (70).

1.6. VİTAMİN B12

1.6.1. Tanım

B12 vitamini (kobalamin), kobaltla koordine edilen dört pirol nitrojen ile birlikte, heme benzeri düzlemsel bir corrin halka yapısı ile çevrelenmiş bir merkezi kobalt atomundan oluşur. "Alt" pozisyonda koordinasyon yoluyla kobalt ile bağlantılı nitrojenlerden biri ile bir fosforibo-5,6-dimetilbenzimidazolil yan grubu içerir. Enzimlere bağlı olduğunda, bu alt eksenel ligand genellikle bir aktif bölge histidil kalıntısı ile değiştirilir. "Üst" eksenel pozisyon, metil, hidroksil ve 5p-deoksiadenosil grupları dahil olmak üzere bir dizi farklı ligand tarafından işgal edilebilir. Yaygın olarak vitamin B12 olarak bilinen bileşikte, üst ligand bir siyano grubudur (siyanokobalamin) (84, 85).

1.6.2. Emilim, Taşıma ve Biyoyararlanım

B12 vitamini biyoyararlanımı, diyetle B12 vitamini miktarına bağlı olarak değişir, ancak normal olarak ortalama olarak %50 civarındadır (86). Gıdadaki B12 vitamini proteine bağlanır ve midede asit ortamı ve pepsin tarafından bağlayıcıların proteoliziyle serbest bırakılır. Serbest bırakılan B12 vitamini, B12 vitamini için afinitesi olan R-bağlayıcılara bağlanır. Mide, gastrik asit üreten H⁺, K⁺-ATPaz içeren özel parietal hücreler içerir. İnsanlarda, bu hücreler ayrıca, B12 vitamini bağlayabilen intrinsik faktör (IF) olarak adlandırılan bir 50-kDa glikoprotein salgılar. Vitamin B12-R-bağlayıcı kompleksleri ince bağırsaktan geçerken, R-bağlayıcılar pankreas proteazları tarafından hidrolize edilir ve serbest B12 vitamini IF'ye

bağlanır. B12 vitamini, ince bağırsağın ucundaki distal ileumda bulunan reseptörler aracılığıyla emilir. IF-reseptörü (cubulin), B12 vitamini değil, IF-vitamin B12 kompleksini tanır ve komplike bir reseptör aracılı endositotik süreç tarafından emilim sağlanır (84, 87). Endozomlar lizozomlarla birleşir, IF degrade olur ve B12 vitamini sitozole salınır. B12 vitamini, transkobalamin II (TC-II) olarak adlandırılan bu süreçte 38-kDa proteine kompleks bir şekilde bağlanmış bağırsak epitelyal hücrelerinden ayrılır. Cubulin, ikinci bir protein olan amnionless (AMN) ile etkileşir (88).

Transkobalamin II-vitamin B12 kompleksi vücuda yeni emilmiş B12 vitamini taşır ve dokulara B12 vitamini sağlar. TC-II-B12, reseptör aracılı endositoz ile dokulara aktarılır, bu durumda TC-II'yi tanıyan bir reseptör devrededir. Endositoz yapıldığında, TC-II-B12 kompleksi lizozomda ayrışır ve serbest B12 vitamini lizozomdan sitozole çıkarılır (89).

Plazma iki tane daha vitamin B12 bağlayıcı glikoprotein içerir; haptocorrin (transkobalamin I, TC-I) ve transkobalamin III (TC-III). Bu transkobalaminlerin plazma devri, TC-II'den çok daha yavaştır. Yeni absorbe edilen B12 vitamini TC-II ile ilişkili olmasına rağmen, plazma B12 vitamininin yaklaşık %75'i TC-I ile ilişkilidir (84). Sağlıklı bireylerde toplam TC-II seviyeleri TC-I düzeylerinden 2-3 kat daha yüksektir. Bununla birlikte, TC-I, B12 vitamini ile yaklaşık % 90 oranında doymuşken, TC-II'nin sadece %10'u holo TC-II 'dir (90). Yaklaşık 2 ile 3 mg arasında tahmin edilen B12 vitamininin vücut deposunun çoğu karaciğerdir. Metilmalonil KoA mutazına bağlanan 5'-Deoksiadenosilkobalamin, karaciğerdeki vitaminin ana formu iken, metilkobalamin plazmada ana formdur. Vitamin B12 idrar yoluyla ve safra yoluyla atılır. Vitamin B12'nin günlük turnoveri yaklaşık tüm vücuttaki vitamin B12 'ye göre %0.1 olarak tahmin edilmiştir (84).

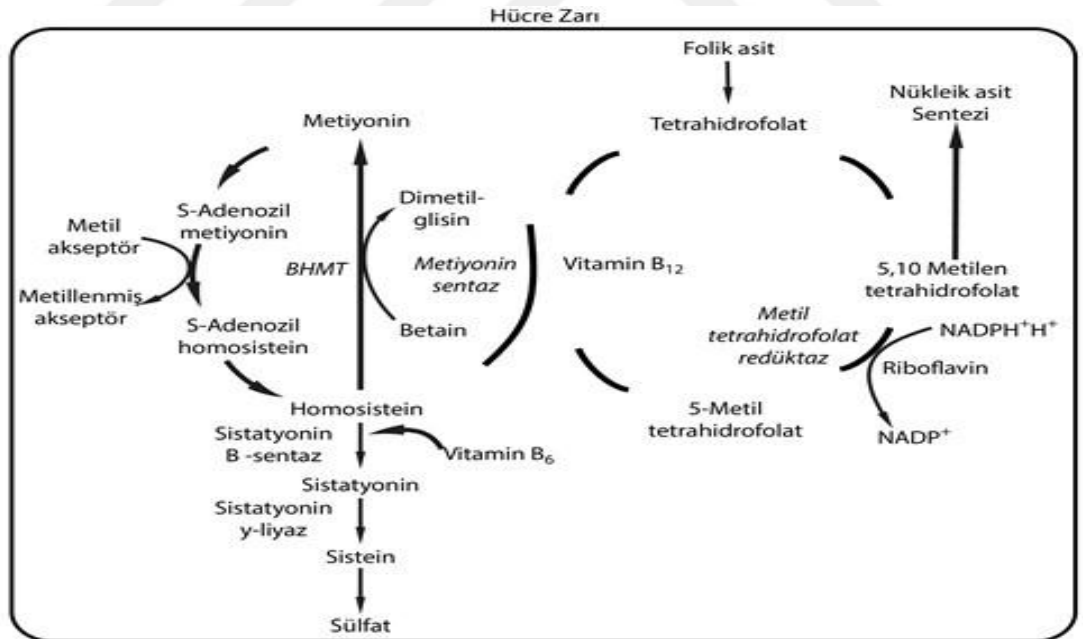
1.6.3. Biyokimya ve Fonksiyonları

Memeliler, vitamin B12'yi iki enzime kofaktör olarak kullanır; mitokondriyal metilmalonil KoA mutaz (kofaktör olarak 5'-deoksiadenosilkobalamini kullanır) ve sitozolik metiyonin sentaz (metilkobalamini kofaktör olarak kullanır). B12 vitamini, hidroksikobalamin olarak hücrelerin sitozolüne salınır ve kobalamine indirgenir. Kobalamin daha sonra metiyonin sentazına bağlandıktan sonra metilkobalamine metillenir (91).

1.6.3.1. Metiyonin Sentaz

Metilkobalamin, folat-bağımlı metiyonin sentazın homosistein remetilasyonuna katılmasıyla ilgili bir kofaktördür. Bu reaksiyon N5-Metiltetrahidrofolata da ihtiyaç duymaktadır (92). Kobalamin, 5-metil-H4PteGlu ile enzim-bağılı metilkobalamine metilleştirilir ve daha sonra metilkobalamin metiyonini oluşturmak için metil grubunu homosisteine aktarır. Kobalt-karbon bağının heterolitik bölünmesi, enzim-bağılı kobalamin kofaktörünü yeniden oluşturur (84).

Vitamin B12'nin THF'nin (tetrahidrofolat) oluşumunda etkinliği olmakla birlikte, folatın poliglutamat koenzim formuna geçmesinde ve hücre içi transportunda da etkin olduğu düşünülmektedir. THF folik asitin etkin formu olup sentez edilen THF türevleri DNA, pürin ve pirimidin sentezi için gerekli tek karbon transport fonksiyonunu gerçekleştirmektedir. Homosisteininin metiyonine dönüştürülmesi sırasında metiltetrahidrofolat metil grubunu kaybederek tetrahidrofolata dönüşür. Folat kofaktörlerinin birbirlerine ve en sonunda da THF'a dönüşmesi sayesinde pürin ve pirimidin sentezi, timidilat sentezi ve serin aminoasidinden glisin sentezi gerçekleşmiş olur (93) (Şekil 1).

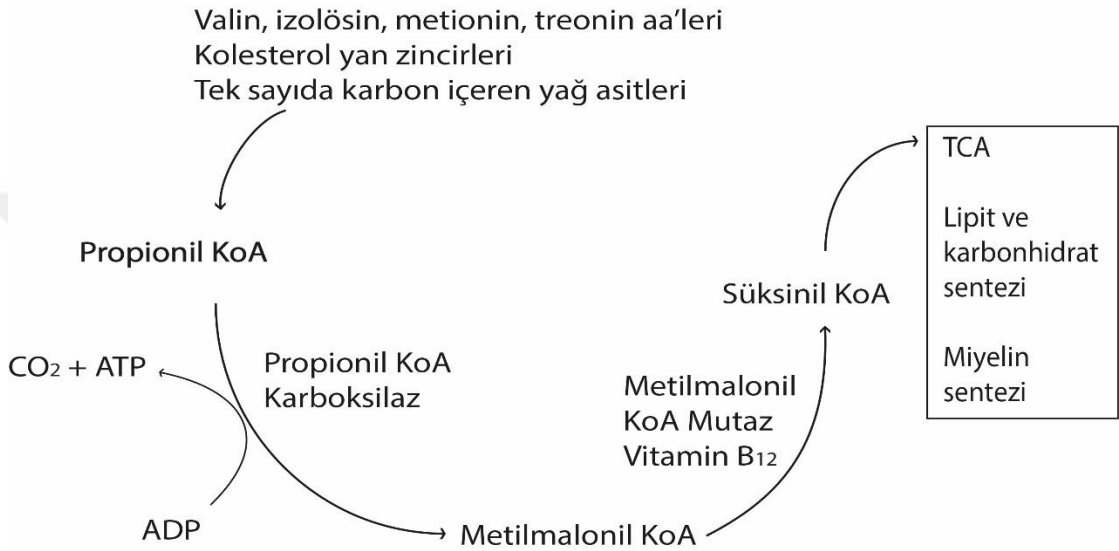


Şekil 1. Metiyonin sentezi. BHMT, betain-homosistein metiltransmetilaz

1.6.3.2. Metilmalonil KoA Mutaz

Diyetteki tek zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal β -oksidasyonu asetil KoA'ya ek olarak propionil KoA üretir. Propionil KoA, biyotin bağımlı propionil KoA karboksilaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonda D-metilmalonil KoA'ya

dönüştürülür. Propionil KoA ve metilmalonil KoA da izolösin, valin, metiyonin ve treonin katabolizması sırasında ortaya çıkabilir (84). Bir rasemaz D-metilmalonil KoA'yı L-metilmalonil KoA'ya dönüştürür ve 5'-deoksiadenosilkobalamin-bağımlı metilmalonil KoA mutaz, L-metilmalonil KoA'nın süksinil KoA'ya dönüşümünü katalize eder. Tüm bu reaksiyonlar mitokondriyada meydana gelir ve oluşan süksinil KoA, sitrik asit döngüsüne katılır ve hem biyosentezi, lipit ve karbonhidrat sentezi dahil olmak üzere birçok önemli metabolik yolda görev almaktadır (85) (Şekil 2).



Şekil 2. Propionil KoA dan Süksinil KoA sentezi. TCA, Trikarboksilik Asit Döngüsü

1.6.4. Vitamin B12 Eksikliğine Bağlı Metabolik Semptomlar

Megaloblastik anemi ve pernisiyöz anemi vitamin B12 eksikliğinde oluşabilmektedir. Pernisiyöz anemi IF üretiminin eksikliğinden dolayı B12 vitamini emiliminin bozulmasından kaynaklanır. Hastalık midede, H⁺, K⁺-ATPaz veya IF'ye karşı antikorların üretildiği otoimmün bir hastalıktan kaynaklanan pariyetal hücrelerin tahrip edilmesinden kaynaklanır. Pariyetal hücrelerin tahrip edilmesi, asit üretimini azaltır ve bu da protein bağlayıcısından alınan besin kaynaklı vitaminlerin salınmasını engeller (94).

Subakut kombine dejenerasyon (SCD), vitamin B12 eksikliği olanlarda ortaya çıkan demiyelinizasyon hastalığının altındaki mekanizma anlaşılmamıştır. Vitamin B12 eksikliği mitokondride metilmalonil KoA birikmesine, dolaşımdaki metilmalonatta yükselmeye, asidoz ve yüksek metilmalonat atılımına neden olur. Mitokondriyal metilmalonil KoA'nın birikmesi, diğer mitokondriyal enzimler ve metabolitler için mevcut olan KoA havuzunu tüketir ve arttırılmış propionil KoA,

asetil KoA'nın yerine uzun zincirli yağ asitlerine dahil edilebilir. Oluşan anormal yağ asitlerinin miyelinin içinde birikerek demiyelinizasyona neden olabileceği öne sürülmüştür (84, 95).

1.6.5. Vitamin B 12 Eksikliğinin Nedenleri

1. Diyetle yetersiz alıma bağlı vitamin B12 eksikliği nedenleri:

- a) Vejeteryan diyet, malnütrisyon, kötü sosyoekonomik koşullar
- b) Gebelik döneminde annede kobalamin eksikliği, pernisiyöz anemili anne sütünde vitamin B12 düzeyi eksikliği.

2. Kobalamin emiliminde bozukluğa bağlı vitamin B12 eksikliği nedenleri:

- a) İntrinsek faktör eksikliği oluşturanlar;
 - Konjenital intrinsek faktör eksikliği,
 - İF mutasyonu,
 - Pernisiyöz anemi,
 - Otoimmün poliendokrinopatilere eşlik eden pernisiyöz anemi,
 - Gastrik mukozal hastalıklar (H. pylori gastriti, kronik gastrit, gastrektomi, Zollinger Ellison sendromu vb. hastalıklar)
- b) İnce bağırsaklardan emilimin bozulmasına neden olanlar;
 - İleal rezeksiyon veya hastalık,
 - Kör bağırsak sendromu,
 - Parazitler,
 - Malabsorpsiyon,
 - Kobalamin emilim bozukluğu –İmerslund-Grasbeck sendromu

3. Kobalaminin metabolik bozuklukları.

4. Transport bozuklukları - Transkobalamin eksikliği sayılmaktadır (96).

1.6.6. Vitamin B12 Durumunun Değerlendirilmesi

Kobalamin eksikliği direk olarak düşük ölçülen serum kobalamin seviyesi ile saptanır. Normal serum değerleri 200 - 900 pg/ml olarak kabul edilmekle birlikte, megaloblastik anemisi bulunan hastalarda vitamin B12 düzeyi çoğunlukla 100 pg/ml'den düşük olarak tespit edilmiştir. Serum kobalamin seviyesi hepatik kobalamin rezervini dolaylı olarak göstermektedir. Bir kısım hastada (%5'inde), megaloblastik anemi ve düşük serum kobalamin değeri olmadan da fonksiyonel olarak kobalamin eksikliği tespit edilebilmektedir. Kobalamin yetersizliğinin tanısı

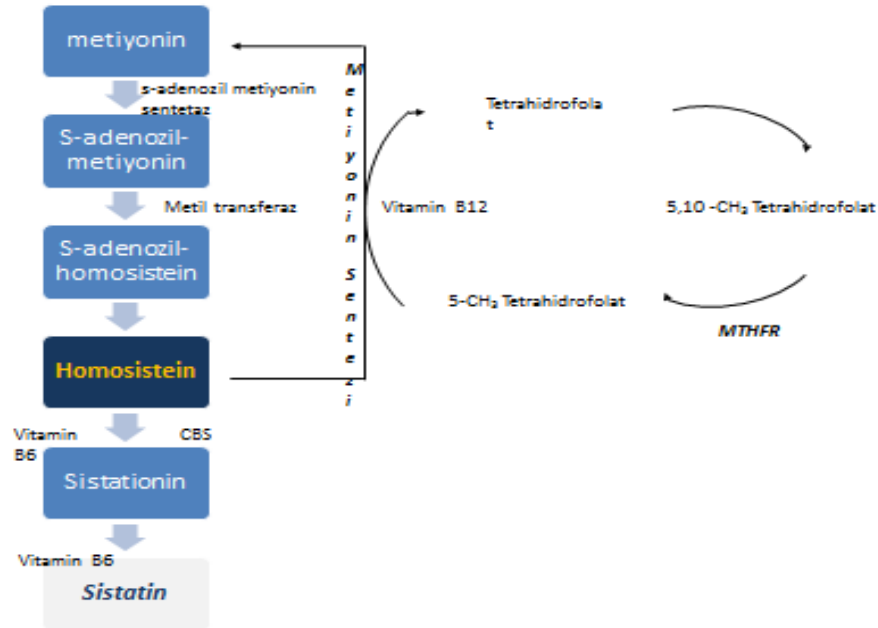
artmış serum metilmalonik asit (MMA) ve total homosistein seviyeleri ile ölçülebilir (96).

1.6.7. Vitamin B12 İhtiyaçları

Vitamin B12 hayvansal gıdalarda, özellikle kırmızı ette yüksek oranda bulunmakla birlikte Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), süt çocukları için 0.1 mcg/gün, gebe kadınlar için 1.4 mcg/gün, emziren kadınlar için 1.3 mcg/gün ve yetişkinler için 1mcg/gün oral kobalamin alımını önermektedir (97).

1.6.8. Vitamin B12 ve Baş Ağrısı

Homosistein, Sistein'den farklı olarak basit bir sülfür grubu molekülü içeren amino asittir. Bu aminoasit prekürsor molekül Metiyonin'den kompleks metabolik yollarla, önemli enzim ve ko-faktörlerle (metilentetrahidrofolat reduktaz (MTHFR), metiyonin sentaz (MS), sistationin beta sentaz (CBS), folik asid (vitamin B9), piridoksin (vitamin B6) ve kobalamin (vitamin B12)) aktif olarak insanlarda sentezlenir (98) (Şekil 3).



Şekil 3. Homosistein metabolizması. CBS, Sistationin B-sentaz; MTHFR, metilentetrahidrofolat reduktaz.

Bu metabolik döngünün kalıtsal veya kazanılmış yollarla bozulması, bir ya da birden fazla enzim ve ko-faktör eksikliği, sıklıkla hiperhomosisteinemiye eşlik eder. Homosistein oldukça reaktif bir amino asittir ve deneysel hayvan ve hücre kültür çalışmalarında endotel hücre hasarı yaptığı gösterilmiştir. Bu hasarın patofizyolojisi

bozulmuş serbest nitrik oksit (NO) salınımına bağlıdır (99). NO, damar duvarında, trombositlerde ve makrofajlarda anormal reaksiyonlara neden olabilir. Nörovasküler fonksiyonlarda ve kanın pıhtılaşma özelliklerinde önemli değişikliklere neden olur. Dolayısıyla homosisteine bağlı endotel disfonksiyonu migren epizodonun tetiklenmesine ve devam ettirilmesine neden olabilir (100).

Hiperhomosisteineminin aterosklerotik vasküler hastalık riskini artırdığına dair geniş çalışmalar mevcuttur (101). Migren hastaları, özellikle auranın eşlik ettiği, beyin lezyonları ve iskemik inme için artmış risk taşırlar (102).

Migren hastalarında homosistein düzeyinin yükseldiğinden tam emin olunamamakla birlikte migrende ortaya çıkan serebral kan akımını değiştiren, baş ağrısı meydana getiren kortikal depresyon dalgası, inme atağı sırasında ortaya çıkabilir. Migren ve inmenin komorbiditesine dayanılarak, homosisteinin serebrovasküler sistem üzerinde nöro ve vasküler patolojide rol oynadığı düşünülmektedir (103).

Homosisteinin beyinde lokal yayılımı birkaç putativ mekanizmayla migren tetiklenmesine ve çoğalmasına neden olabilir. Homosistein GABA-A reseptör antagonisti gibi davranır (104). Böylece homosistein migren hastalarında ağrı eşiğini negatif olarak modüle eder. Homosistein güçlü bir eksitatör nörotransmitter olan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör aktivasyonu yaptığı, bunun da negatif elektrofizyolojik hiperaktiviteyi artırabildiği düşünülmektedir. Ayrıca homosistein, nöroinflamasyonu ve oksidatif stresi tetikleyebilir (15).

B grubu vitaminler, metilasyon döngüsü ile homosistein hemostazının sürdürülmesinde etkili ko-enzimlerdir. Vitamin B12 verilen hastalarda migren özürüllüğünde, sıklığı ve şiddetinde azalma gösterilmiştir (16, 17).

Vitamin B12'nin rol aldığı diğer bir yolak olan metilmalonik KoA'dan Süksinil KoA sentezi sırasında (adenozilkobalaminin metilmalonil KoA mutazın kofaktörü) vitamin B12 eksikliği olması durumlarında D-metilmalonil KoA, metilmalonil KoA hidrolazın katalizlediği geri dönüşümsüz bir reaksiyonla metilmalonik asite (MMA) dönüşür ve böylece kanda MMA birikmesine neden olur. Vitamin B12 eksikliğinde önce serum ve idrarda MMA konsantrasyonlarında artışın meydana geldiği ve böylece MMA, doku düzeyinde vitamin B12 eksikliğini gösteren önemli bir belirteç olduğu vurgulanmıştır (96, 105).

Metilmalonik asit beyinde nörotoksik etkiye sahiptir. MMA'ya bağlı olarak oluşan sistemik ve nörolojik bulguların, MMA'nın dokularda ve vücut sıvılarında birikmesine, sonuç olarak da enerji metabolizmasının bozulmasına bağlı olduğu düşünölmektedir (106). MMA ile yapılan çalışmada in vitro şartlarda MMA'nın solunum zinciri komplekslerini inhibe ettiği, ATP (adenozin trifosfat) / ADP (adenozin difosfat) oranını azalttığı ve laktat üretimini arttırdığı gösterilmiştir (107). MMA'nın mitokondri fonksiyonları üzerindeki etkisi öncelikli olarak mitokondrial enzim aktivitelerinin ve transport sistemlerinin inhibe olmasına dayandırılır (108). MMA'nın beyinde serbest radikal oluşumuna aracılık ederek Na, K-ATPaz'ı inhibe ettiği de görölmüştür (109). Başka yapılan çalışmada ise MMA'nın serebral korteks hücre iskeletinde yar alan proteinlerinde fosforilasyonu artırarak hücrenel hasara neden olan nörotoksik etki gösterebileceği vurgulanmıştır (110).

1.7. VİTAMİN D

1.7.1. Tanımı ve Önemi

D vitamini, vitaminler arasında eşsizdir, çünkü cildin güneş ışığına maruz kalmasıyla üretilir. D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevidir özelliğinde olup, yağda eriyen bir hormon özellikli vitamindir. Ciltte sentezlenen vitamin D'nin prekürsörleri karaciğer ve böbrekte ayrı ayrı transformasyona uğrayarak biyolojik olarak aktif formuna dönüştürölür. Aktif şeklinin kimyasal yapısı olarak, vitamin D steroid hormonlarına benzemektedir (111). On kadar farklı bileşik bilinmekle birlikte biyolojik olarak vücutta vitamin D iki temel şekliyle bulunmaktadır (111):

- 1) Vitamin D3 veya diğer adı ile kolekalsiferol
- 2) Vitamin D2 veya diğer bir adla; ergokalsiferol.

Kolekalsiferol ve ergokalsiferol benzer yollarla metabolize edildikleri için ortak olarak D vitamini adı ile anılırlar. Vitamin D3 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole güneş ışınlarının etkisiyle ciltte, 7-dehidrokolesterol'den sentezlenir. D vitamininin temel kaynağı bu endojen üretim olup vitamin D gereksiniminin %90-95'ini karşılar (112). Vitamin D2 (ergokalsiferol) bitkisel kaynaklı olup daha çok maya ve mantarlarda bulunan doğal bir D vitamindir. Ergosterolün morötesi ışınlarla maruz kalmasıyla oluşur (111).

D vitamini eksikliği çok sık görölen toplumsal bir sağlık problemi olup ocuk

ve yetişkin popülasyonun üzerinde yapılan çalışmada %30-80 oranda vitamin D eksikliği olduğu görülmüştür (113).

1.7.2. Vitamin D Metabolizması

D2 vitamini ve D3 vitamini D vitamini bağlayıcı proteinler sayesinde bağırsaklardan emildikten sonra, dolaşıma geçer. D2 veya D3 vitaminleri biyolojik olarak inaktiftir. D vitamininin sadece %1-3'ü serbest halde bulunurken, hemen hemen tüm şekilleri serumda D vitamini bağlayıcı proteine (DVBP) bağlı bir şekilde taşınır (114). Bağlayıcı proteinler vasıtasıyla karaciğere taşınan D vitamini 25-hidroksilaz enzimi (CYP27A1) sayesinde 25-hidroksi vitamin D'ye (25(OH)D) dönüştürülür (115). 25-hidroksi vitamin D, vücutta bulunan D vitamin düzeyi hakkında bilgi veren en iyi parametredir (112).

25-hidroksi vitamin D3 ve 25-hidroksi vitamin D2'yi tanımlamak için 25(OH)D (kalsitriol) tanımı kullanılmaktadır. Karaciğerde sentezlenmiş olan 25(OH)D, DVBP olan globuline bağlanarak böbrek dokusuna taşınır. Renal tübül hücrelerine giren 25(OH)D vitamini, mitokondride 1- α -hidroksilaz enzimi sayesinde aktif formu olan olan 1-25(OH)2D'ye dönüştürülür. 1- α -hidroksilaz enzimi, sitokrom P450 enzim sistemi ailesinde olup 1. karbonundan hidroksilasyonla 25(OH)D vitaminin aktif metaboliti 1,25 dihidroksi kolekalsiferol oluşurken, 24-hidroksilaz 24. karbonunun hidroksilasyonu oluşturarak inaktif özellikteki metabolit olan 24,25-dihidroksi vitamin D3'ü oluşturabilmektedir (111). Oluşan 1-25(OH)2D yeterli miktarda ise 1-25(OH)2D 24-hidroksilaz aktivitesini uyarıp 1- α -hidroksilaz aktivitesini engeller. Böylece 1,25 dihidroksi kolekalsiferol kendi sentezini kontrol eder (116).

1.7.3. Vitamin D Eksikliği Nedenleri

İnsan metabolizması için vitaminin D'nin başlıca kaynağı, güneş ışığı sayesinde ciltte yapılan vitamin D sentezidir. Günlük diyetle alınan gıdaların çok azı vitamin D içermekte ve gıdaların çok az kısmında vitamin D takviyesi eklenmektedir. Güneş ışığına yetersiz maruziyet vitamin D eksikliğinin en önemli nedenidir (117). Güneş koruyucu faktörü 30 olan bir güneş kremi kullanmak, ciltte D vitamini sentezini %95'ten fazla azaltır. D vitamini eksikliği için çeşitli başka nedenler de vardır (111). Vücut kitle indeksi (VKİ) (30 kg/m² 'nin üzerinde olan bireyler için) ile serum 25 (OH) D arasında ters korelasyon ortaya çıkar ve bu

nedenle obezite D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilir (117, 118). Yağ malabsorpsiyon sendromlarında genellikle yağda çözünen D vitamini emilmez ve nefrotik sendromlu hastalar idrardaki D vitamini bağlayıcı proteine bağlı 25 (OH) D kaybederler. Antikonvülzanlar ve AIDS / HIV tedavisi için kullanılan ilaçlar da dahil olmak üzere çok çeşitli ilaç kullanan hastalar risk altındadır çünkü bu ilaçlar 25 (OH) D ve 1,25 (OH) 2D katabolizmasını artırır (111, 117, 119).

1.7.4. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi

Vitamin D'nin durumunu en iyi gösteren parametre, serum 25(OH)D düzeyidir. Yayınlanan çalışmalarla birlikte son yıllarda vitamin D eksikliği serum 25(OH)D düzeyi < 20 ng/ml; vitamin D yetersizliği serum düzeyinin 21-30 ng/ml arasında olması şeklinde tanımlanmıştır. Yeterli düzey için Vitamin D düzeyinin >30 ng/ml (80 nmol/l) olması kabul görmüştür (120).

1.7.5. Vitamin D Fizyolojisi

1-25(OH)₂ D vitamini, hedef dokulara taşınmasını DVBP'ye bağlanarak yapmaktadır. 25(OH)D veya 1-25(OH)₂D vitamininin sadece %1'i kan dolaşımında serbest şekilde bulunur. Vitamin D hedef organ etkisini, vücudun birçok yerinde bulunan (bağırsak, kemik, böbrek, cilt, meme, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, hipofiz, paratiroid bezi, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktif T ve B lenfositlerde) hücrelerin hem sitoplazması ve hem de nükleusunda yer alan vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla oluşturmaktadır (121).

1.7.6. Vitamin D İhtiyaçları

Vitamin D yiyeceklerde çok az miktarda bulunur. Vitamin D ihtiyacının büyük kısmı ciltte güneş ışınları sayesinde 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Bundan dolayıdır ki güneşli günlerde düzenli ve bilinçli olarak güneşlenmek vitamin D homeostazı için son derece önemlidir. Sadece güneşlenme sayesinde her yaşta oluşacak D vitamini eksikliğinden korunmak mümkün olmaktadır. Buna rağmen herhangi bir nedenle güneşlenmek mümkün olmuyorsa diyet ile D vitamini takviyesi almak gerekmektedir (118).

1.7.7. Vitamin D Fonksiyonu ve Eksikliğinin Sonuçları

1.7.7.1. Kemik Metabolizmasındaki Etkileri

Aktif form 1,25 dihidroksi vitamin D₃ duodenumdan kalsiyum emilimini artırırken, ileumdan ise fosfor emilimini arttırmaktadır. Böbreklerdeki kalsiyum

atılımını önlemekte, kemik rezorbsiyonunu da arttırmaktadır. 1,25 dihidroksi vitamin D3 ayrıca parathormon (PTH) sentezini azaltmakla birlikte, insülün yapımını da arttırmaktadır (115). D vitamini eksikliği, kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasındaki anormalliklerle sonuçlanır. Özellikle D vitamini eksikliği, sindirim yoluyla alınan kalsiyum ve fosfor emiliminde azalmaya neden olarak PTH düzeylerinde artışa neden olur (111, 118). Sekonder hiperparatiroidizm, kalsiyumun iskeletten kana geçirilmesini ve böbreklerde fosfor kaybının artmasına neden olarak normal aralıkta serum kalsiyumunu korur. Osteoklastik aktivitede PTH aracılı artış, kemikte zayıf lokal odaklar oluşturur ve kemik mineral yoğunluğunda (KMY) genel bir azalmaya neden olur, bu da osteopeni ve osteoporoz ile sonuçlanır. Sekonder hiperparatiroidizmden kaynaklanan fosfatüri, düşük normal veya düşük serum fosfor düzeyine neden olur. Bu durum, yetersiz kalsiyum fosfor ürünü ile sonuçlanır ve iskelette mineralizasyon bozukluğu meydana gelir (118). İskeletlerinde çok az mineral bulunan küçük çocuklarda bu defekt, klasik olarak rikets olarak bilinen çeşitli iskelet şekil bozukluklarına neden olur (122). Yetişkinlerde, epifiz plakları kapanmıştır ve iskelet deformatelerini önlemek için iskelette yeterli mineral bulunur, böylece osteomalazi olarak bilinen bu mineralizasyon defekti çoğu zaman fark edilmez. Bununla birlikte, osteomalazi KMY'de azalmaya neden olur ve kemiklerde ve kaslarda izole veya jeneralize ağrı ve ağrılarla ilişkilidir. D vitamini eksikliği ayrıca kas güçsüzlüğüne neden olur; etkilenen çocuklar ayakta durmakta ve yürümekte zorluk çekmektedir (111, 122).

1.7.7.1 Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri

Vitamin D hem kalsiyum metabolizması hem de iskelet dışı etkilerini vitamin D reseptörü aracılığı ile yapmaktadır. Birçok hücrede VDR'nin bulunması, 25(OH)D'nin böbrek dışı dokularda da 1- α hidroksilaz enzimi sayesinde 1,25(OH)2D'ye dönüşebildiğinin gösterilmesi; vitamin D'nin parakrin ve otokrin düzenleyici özellikleri olan hormon olduğunu göstermektedir (121). Aynı zamanda direk ya da indirekt olarak 1,25(OH)2D hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu veya apoptozisinin regülasyonu ile ilgili genleri kontrol ettiği gösterilmiştir. Ayrıca adaptif immün sistemin güçlü bir immün düzenleyicisi olup enfeksiyonlara karşı doğal immün cevabın uyarılmasında rol oynamaktadır (123). Yapılmış olan çalışmalarda D vitamini eksikliğine bağlı tip I diyabet, çeşitli kardiyovasküler hastalıklar,

multipler skleroz, romatoid artrit, osteoartrit, Crohn hastalığı ve pek çok kanser artış tespit edilmiştir (124).

1.7.8. Vitamin D ve Baş Ağrısı

Vitamin D sadece kemik sağlığı ve kalsiyum mineral homeostaz dengesi bakımından önemli olmayıp, immün sistem, hücre proliferasyonu, endotel fonksiyonu üzerinde etkili olan anti-inflamatuar özellik gösteren bir hormondur (18). Vitamin D anti-inflamatuar etkilerini interlökin ürünleri, tümör nekrozis faktör (TNF) ve makrofaj aktivitesi üzerinden gerçekleştirebilmektedir. D vitamini eksikliğine bağlı pro-inflamatuar bir durum ve interlökin salınımı meydana gelir (125). Vitamin D'nin ayrıca mast hücre proliferasyonu ve NO salınımı üzerinde negatif etki yaptığı gösterilmiştir (126).

Çalışmalar migren atak patofizyolojisini, nörovasküler inflamasyona dayandırmaktadır (34). Yapılan araştırmalarda artmış inflamatuvar sitokinler ve interlökinler migren akut atak döneminde yüksek bulunmuştur (127). D vitaminin migren patogenezinde immün sistem regülasyonunu azalttığı, inflamasyonun çözülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (19, 20). Ayrıca migren hastalarında hipersensitiv damarların vazoaaktif bileşik olan NO'ya bağlı disfonksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (128). NO, plazma protein ekstrasvazasyonunda etkili mediatörlerden biri olup, vasküler hücrelerden vazokonstriksiyona yanıt olarak salınmaktadır. Yapılan çalışmalarda nitrogliserin infüzyonu ile migren baş ağrısının tetiklendiği görülmüştür. Altta yatan patolojik mekanizmanın duramaterde gecikmiş inflamatuvar cevap, IL-1(interlökin) ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinler ile birlikte indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunda artış olduğu düşünülmektedir (129).

Bir dizi çalışmada migren atakların soğuk mevsimlerde ve yüksek enlemlerde arttığı, atak sıklığındaki artışın düşük serum D vitaminine bağlı olabileceği bildirilmektedir (130). Motaghi ve ark.'nın (125) yaptığı çalışmada ise vitamin D reseptör polimorfizmin aurasız migren ve baş ağrısı şiddeti ile bağlantılı olabileceği belirtilmiştir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Mayıs 2017-Eylül 2017 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Hastanemiz Çocuk Nöroloji Polikliniğine tekrarlayan baş ağrısı şikayeti ile başvuran, tetkikleri tam olup yapılan değerlendirmeler sonucunda International Classification of Headache Disorders-Uluslararası Baş Ağrısı Bozukluklarının Sınıflandırması (ICHD)-3 beta versiyonuna göre migren tanısı alan 100 hasta ile GTBA tanısı alan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak da hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine rutin kontrol için başvuran, akut ve kronik hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan, demografik özellikleri hasta grubuna benzeyen 7-17 yaş 100 sağlıklı çocuk alındı. Çalışma öncesi Fırat Üniversitesi Etik Kurulu onayı alındı.

Hastalardan baş ağrısı ile ilgili ayrıntılı öykü alındıktan sonra, fizik ve nörolojik muayene yapıldı. Organik patoloji ayırımı ve ayırıcı tanı açısından beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), göz muayenesi yapıldı, bazı hastalara epilepsiden ayırım için elektroensefalografi (EEG) çekildi. Okuma yazması olmayan, Türkçe bilmeyen, mental geriliği olan hastalar ve ebeveyn, ayrıca diyabet, hipertansiyon, guatr, epilepsi gibi kronik hastalığı olan ve ilaç kullanan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların ebeveynlerinden onam formu (EK-1) alındıktan sonra tüm hastalara ICHD 3 beta'ya uygun olarak migren ve GTBA tanısına yönelik hazırlanmış anket formu uygulandı. Ekte sunulan baş ağrısı değerlendirme formu (EK-2), Vizuel analog skala (EK-3) ve baş ağrısına bağlı gelişen ağrının şiddet derecesini göstermek için pediatric Migraine Disability Assessment (pedMİDAS) ölçeği (EK-4) ebeveyn ve çocuklara dağıtılıp soruların cevaplanması istendi ve daha sonra doldurulan bilgiler çocuk nöroloji uzmanı, hasta ve ebeveyn ile birlikte tekrar gözden geçirilerek doğruluğu ve güvenilirliği kontrol edildi. PedMİDAS ölçeği skor aralığına göre değerlendirilirken: 1-10 arası olanlar hiç yok, 11-30 arası hafif, 31-50 arası orta, 50'den yukarı olanlar şiddetli olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan hemogram (hemoglobin, hematokrit, MCV, MCHC, MCH, RDW), rutin biyokimya, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon, vitamin B12 ve vitamin D düzeyleri için 3 cc venöz kan alındı.

Tüm olgularda Hb, Hct, MCV, MCHC, MCH, RDW düzeyi hastanemiz merkez laboratuvarındaki otomatize tam kan sayımı cihazında (Siemens ADVIA 2120i); serum demir, demir bağlama kapasitesi, kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz tam otomatik biyokimya cihazında (Siemens ADVIA 2400); ferritin, parathormon ve vitamin B12 düzeyleri Siemens ADVIA Centaur XP immunoassay system cihazında ve vitamin D düzeyi Yüksek performans Sıvı Kromatografisi (HPLC, Shimadzu RF-10AxL) cihazı ile ölçüldü. Transferrin satürasyonu: serum demir düzeyi x 100 / total demir bağlama kapasitesi olarak hesaplandı. Vitamin D eksikliği; serum 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml ve altında olması; vitamin D yetersizliği, serum düzeyinin 21-30 ng/ml arasında olması şeklinde tanımlandı. Vitamin D için yeterli düzey >30 ng/ml olarak kabul edildi.

Çalışmanın amacı; migren ve GTBA olan hastalarda laboratuvar parametrelerin kontrol grubu ile karşılaştırılması, migren ve GTBA olan hastaların baş ağrı özelliklerinin laboratuvar parametreleri ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Çalışmanın istatistiksel analizi IBM SPSS (statistical package for the social sciences) Version 22.0 programında gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri median (minimum-maximum), kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise frekans ve yüzde ile sunulmuştur. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen sürekli değişkenlerin ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırması Kruskal-Wallis H testi ile, ve sonrasında Post Hoc test olarak Dunn testi ile karşılaştırılmıştır. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin iki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler için Pearson ki-kare ve Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen sürekli ölçüm değerlerine sahip bağımsız iki değişkenin arasındaki ilişkinin tespit edilmesinde Spearman rho ilişki katsayısı kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya 100 migren, 30 GTBA olan çocuk ve 100 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu dahil edildi. Migren tanısı alan hastaların 60'ı kız (%60.00), 40'ı erkekti (%40.00). GTBA hastalarının 20'si kız (%66.66), 10'u erkekti (%33.33). Kontrol grubunun 60'ı kız (%60.00) ve 40'ı erkekti (%40.00).

Migren hastalarının yaş ortalaması 13.70 yıl (7.08-17.00 yıl), GTBA hastalarının yaş ortalaması 14.00 yıl (7.25-17.00 yıl), kontrol grubu yaş ortalaması ise 13.50 yıl (9.41-17.00 yıl) idi. Üç grup arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.784$, $p=0.872$) (Tablo 2).

Tablo 2. Her üç grupta cinsiyet ve yaşlara göre dağılım

	Migren	GTBA	Kontrol	P
Cinsiyet/kız (%)	60 (%60.00)	20 (%66.66)	60 (%60.00)	0.784
Cinsiyet/erkek (%)	40 (%40.00)	10 (%33.33)	40 (%40.00)	
Yaş/yıl (median (min-max))	13.70 (7.08-17.00)	14.00 (7.25-17.00)	13.50 (9.41-17.00)	0.872

GTBA, Gerilim tipi baş ağrısı

Anne eğitim düzeyi bakımından gruplar karşılaştırıldığında migrenli grupta 8 çocuğun annesi okuryazar değil (%8.00), 6'sı okuryazar (%6.00), 56'sı ilkokul (%56.00), 19'u ortaokul (%19.00), 8'i lise (%8.00) ve 3'ü yüksekokul mezunu idi (%3.00). GTBA grubunda 1 çocuğun annesi okuryazar değil (%3.33), 20 çocuğun annesi ilkokul (%66.66), 7'si ortaokul (%23.33), 1'i lise (%3.33) ve 1'i yüksekokul (%3.33) mezunu idi. Çalışma grubu ile benzer şekilde dağılım gösteren kontrol grubu ile birlikte üç grup arasında anne eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.247$) (Tablo 3).

Baba eğitim düzeyi bakımından gruplar karşılaştırıldığında migrenli grupta 3 çocuğun babası okuryazar (%3.00), 36'sı ilkokul (%36.00), 31'i ortaokul (%31.00), 22'si lise (%22.00) ve 8'i yüksekokul mezunu idi (%8.00). GTBA grubunda 10 çocuğun babası ilkokul (%33.33), 8'i ortaokul (%26.66), 8'i lise (%26.66) ve 4'ü yüksekokul (%13.33) mezunu idi. Çalışma grubu ile benzer şekilde dağılım gösteren kontrol grubu ile birlikte üç grup arasında baba eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.714$) (Tablo 4).

Tablo 3. Anne eğitim düzeyine göre grupların karşılaştırılması

	Migren	GTBA	Kontrol	p
	Anne sayısı (%)	Anne sayısı (%)	Anne sayısı (%)	
Okuryazar değil	8 (%8.00)	1 (%3.33)	3 (%3.00)	
Okuryazar	6 (%6.00)	0 (%0.00)	8 (%8.00)	
ilkokul	56 (%56.00)	20 (%66.66)	46 (%46.00)	0.247
Ortaokul	19 (%19.00)	7 (%23.33)	34 (%34.00)	
Lise	8 (%8.00)	1 (%3.33)	7 (%7.00)	
Yüksekokul	3 (%3.00)	1 (%3.33)	2 (%2.00)	

Tablo 4. Baba eğitim düzeyine göre grupların karşılaştırılması

	Migren	GTBA	Kontrol	p
	Baba sayısı (%)	Baba sayısı (%)	Baba sayısı (%)	
Okuryazar değil	0 (%0.00)	0 (%0.00)	0 (%0.00)	
Okuryazar	3 (%3.00)	0 (%0.00)	0 (%0.00)	
ilkokul	36 (%36.00)	10 (%33.33)	34 (%34.00)	0.714
Ortaokul	31 (%31.00)	8 (%26.66)	30 (%30.00)	
Lise	22 (%22.00)	8 (%26.66)	27 (%27.00)	
Yüksekokul	8 (%8.00)	4 (%13.33)	9 (%9.00)	

Migrenli çocuklarda hastalık süresi ortalama 24 ay (6-84 ay) iken, GTBA grubunda ortalama 18 ay (8-60 ay) idi. Her iki grup arasında hastalık süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.036$).

Atak sıklığı bakımından migrenli hastalar değerlendirildiğinde; 17 hastada (%17.00) ayda 1-3, 14 hastada (%14.00) haftada 1, 42 hastada (%42.00) haftada 2-3, 27 hastada (%27.00) haftada 4 atak bildirildi. GTBA hastalarında ise atak sıklığı; 4 hastada (%13.33) ayda 1-3, 4 hastada (%13.33) haftada 1, 16 hastada (%53.33) haftada 2-3, 6 hastada (%20.00) haftada 4 atak olmakta idi. Atak sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.727$) (Tablo 5).

Ağrının şekli bakımından gruplar karşılaştırıldığında migrenli hastaların 64'ünde (%64.00) zonklayıcı karakterde baş ağrısı, 15 hastada (%15.00) baskı yapan karakterde baş ağrısı olurken, 21 hastada (%21.00) hem zonklayıcı hem de baskı yapıcı karakterde baş ağrısı saptandı. GTBA'lı hastaların 2'sinde (%6.66) zonklayıcı karakterde baş ağrısı, 23 hastada (%76.66) baskı yapan karakterde baş ağrısı olurken, 5 hastada (%16.66) hem zonklayıcı hem de baskı yapıcı karakterde baş ağrısı

olmakta idi. Ağrının şekli bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 6).

Tablo 5. Baş ağrısı atak sıklığı açısından grupların karşılaştırılması

	MİGREN	GTBA	p
	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)	
Ayda 1-3 kez	17 (%17.00)	4 (%13.33)	0.727
Haftada 1 kez	14 (%14.00)	4 (%13.33)	
Haftada 2-3 kez	42 (%42.00)	16 (%53.33)	
Haftada 4 kez	27 (%27.00)	6 (%20.00)	

Tablo 6. Baş ağrısının şekline göre grupların karşılaştırılması

	MİGREN	GTBA	p
	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)	
Zonklayıcı	64 (%64.00)	2 (%6.66)	<0.001
Baskı yapan	15 (%15.00)	23 (%76.66)	
Her ikisi	21 (%21.00)	5 (%16.66)	

Ağrının şiddeti bakımından değerlendirildiğinde migrenli çocukların 1'inde (%1.00) hafif, 33 hastada (%33.00) orta, 66 hasta (%66.00) şiddetli baş ağrısı atağı tariflenmekte idi. GTBA hastaların 19'unda (%63.33) orta, 11 hastada (%36.66) ise şiddetli baş ağrısı olmakta idi. Ağrının şiddeti bakımından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p=0.011$) (Tablo 7).

Tablo 7. Baş ağrısı şiddetine göre grupların dağılımı

	MİGREN	GTBA	p
	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)	
Hafif	1 (%1.00)	0 (%0.00)	0.011
Orta	33 (%33.00)	19 (%63.33)	
Şiddetli	66 (%66.00)	11 (%36.66)	

Baş ağrısı atak süresi migrenli hastaların 21'inde (%21.00) 0,5-1 saat iken, 44 hastada (%44.00) 1-3 saat, 30 hastada (%30.00) 4-24 saat, 5 hastada (%5.00) 24-72 saat sürmekte idi. GTBA olan hastaların 11'inde (%36.66) baş ağrısı atak süresi 0.5-1 saat iken, 17 hastada (%56.66) 1-3 saat, 2 hastada (%6.66) 4-24 saat sürmekte idi. Atak süresi bakımından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.021$) (Tablo 8).

Tablo 8. Baş ağrısı atak süresine göre grupların karşılaştırılması

	MİGREN	GTBA	p
	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)	
0.5-1 saat	21 (%21.00)	11 (%36.66)	
1-3 saat	44 (%44.00)	17 (%56.66)	0.021
4-24 saat	30 (%30.00)	2 (%6.66)	
24-72 saat	5 (%5.00)	0 (%0.00)	

Migrenli çocukların 52'si (%52.00) baş ağrılarını tek taraflı olarak lokalize ederken, 35'i (%35.00) çift taraflı tariflemekte, 13'ünde (%13.00) baş ağrısı lokalizasyonunu net olarak saptanamadı. GTBA hastaların baş ağrısı lokalizasyonu 10 hastada (%33.33) tek taraflı iken, 16 hastada (%53.33) çift taraflı, 4 hastada (%13.33) ise baş ağrısı lokalizasyonu net olarak saptanamadı. Baş ağrısı lokalizasyonu açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.160) (Tablo 9).

Tablo 9. Baş ağrısı lokalizasyonu açısından grupların değerlendirilmesi

	MİGREN	GTBA	p
	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)	
Tek taraflı	52 (%52.00)	10 (%33.33)	
Çift taraflı	35 (%35.00)	16 (%53.33)	0.160
Belirsiz	13 (%13.00)	4 (%13.33)	

Baş ağrısına eşlik eden semptomlar sorgulandığında migrenli hastaların 80'ine (%80.00) ışıktan rahatsızlık, 92'sine (%92.00) sesten rahatsızlık, 64'üne (%64.00) bulantı, 25'ine (%25.00) kusma, 39'una (%39.00) kokudan rahatsızlık, 43'üne (%43.00) gözlerde yaşarma, 65'ine (%65.00) baş dönmesi, 24'üne (%24.00) karın ağrısı eşlik ediyordu. GTBA hastaların 14'üne (%46.66) ışıktan rahatsızlık, 24'üne (%80.00) sesten rahatsızlık, 7'sine (%23.33) kokudan rahatsızlık, 8'ine (%26.66) gözlerde yaşarma, 14'üne (%46.66) baş dönmesi, 7'sine (%23.33) karın ağrısı eşlik ediyordu. GTBA hastaların hiç birinde bulantı ve kusma baş ağrısına eşlik etmiyordu. İstatistiksel olarak gruplar arasında ışıktan rahatsızlık (p < 0.001) bulantı (p < 0.001) ve kusma (p = 0.002) açısından anlamlı fark vardı (Tablo 10).

Tablo 10. Baş ağrısına eşlik eden semptomlar açısından grupların karşılaştırılması

	MİGREN	GTBA	p*
	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)	
Işıktan rahatsızlık	80 (%80.00)	14 (%46.66)	< 0.001
Sesten rahatsızlık	92 (%92.00)	24 (%80.00)	0.089
Bulantı	64 (%64.00)	0 (%0.00)	< 0.001
Kusma	25 (%25.00)	0 (%0.00)	0.002
Kokudan rahatsızlık	39 (%39.00)	7 (%23.33)	0.115
Gözlerde yaşarma	43 (%43.00)	8 (%26.66)	0.108
Baş dönmesi	65 (%65.00)	14 (%46.66)	0.071
Karın ağrısı	24 (%24.00)	7 (%23.33)	0.940

Baş ağrısını tetikleyici faktörler arasında stres, üzüntü yaratan durumlar, açlık ve uykusuzluk en sık nedenler olarak saptandı. Migrenli hastaların 40'ında (%40.00) bedensel çalışma ile baş ağrılarında artma olduğu tespit edildi. 54'ünde (%54.00) zihinsel çalışma, 64'ünde (%64.00) açlık, 34'ünde (%34.00) susuzluk, 73'ünde (%73.00) uykusuzluk, 35'inde (%35.00) okula gidiş, 28'inde (%28.00) televizyon izleme, 35'inde (%35.00) bilgisayar kullanma, 45'inde (%45.00) soğuk hava, 29'unda (%29.00) sıcak hava, 2'sinde (%2.00) kahve içme, 29'unda (%29.00) sigaralı ortamda bulunma ile baş ağrısında artış olduğu görüldü. Ayrıca baş ağrısı atağı sırasında migrenli hastaların 18'i (%18.00) aşırı heyecanlanma, 49'u (%49.00) iç sıkıntısı, 71'i (%71.00) stresli hissettiği bildirildi. GTBA hastaların 4'ünde (%13.33) bedensel çalışma ile baş ağrılarında artma, 11'inde (%36.66) zihinsel çalışma, 14'ünde (%46.66) açlık, 6'sında (%20.00) susuzluk, 14'ünde (%46.66) uykusuzluk, 9'unda (%30.00) okula gidiş, 6'sında (%20.00) televizyon izleme, 9'unda (%30.00) bilgisayar kullanma, 5'inde (%16.66) soğuk hava, 8'inde (%26.66) sıcak hava, 3'ünde (%10.00) sigaralı ortamda bulunma ile baş ağrısında artış olduğu görüldü. Ayrıca baş ağrısı atağı sırasında GTBA'lı hastaların 5'i (%16.66) aşırı heyecanlanma, 15'i (%50.00) iç sıkıntısı, 23'ü (%76.66) stresli hissettiği bildirildi. İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldığında bedensel çalışma (p=0.007), uykusuzluk (p=0.007), soğuk hava (p=0.005) ve sigaralı ortamda bulunma (p=0.034) ile anlamlı fark saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Baş ağrısını etkileyen nedenlerin gruplar arasında karşılaştırılması

	MİGREN	GTBA	P*
	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)	
Bedensel çalışma	40 (%40.00)	4 (%13.33)	0.007
Zihinsel çalışma	54 (%54.00)	11 (%36.66)	0.096
Aşırı heyecanlanma	18 (%18.00)	5 (%16.66)	0.867
İçsel sıkıntı	49 (%49.00)	15 (%50.00)	0.923
Stres	71 (%71.00)	23 (%76.66)	0.543
Açlık	64 (%64.00)	14 (%46.66)	0.089
Susuzluk	34 (%34.00)	6 (%20.00)	0.145
Uykusuzluk	73 (%73.00)	14 (%46.66)	0.007
Okula gidiş	35 (%35.00)	9 (%30.00)	0.612
Televizyon izleme	28 (%28.00)	6 (%20.00)	0.382
Bilgisayar kullanma	35 (%35.00)	9 (%30.00)	0.612
Soğuk hava	45 (%45.00)	5 (%16.66)	0.005
Sıcak hava	29 (%29.00)	8 (%26.66)	0.804
Kahve içme	2 (%2.00)	0 (%0.00)	0.435
Sigaralı ortam	29 (%29.00)	3 (%10.00)	0.034

Migrenli hastalar görsel, işitsel, duyuşsal auralar açısından değerlendirildiğinde 14 hastada (%14.00) görme kaybı, 5 hastada (%5.00) renkli görme, 16 hastada (%16.00) çizgisel şekiller görme, 10 hastada (%10.00) kol ve bacakta uyuşma şeklinde auralar olduğu tespit edildi.

Migrenli hastaların 81'i (%81.00) dinlenmekle, 8'i (%8.00) soğuk uygulama, 25'i (%25.00) yemek yeme, 13'ü (%13.00) kusma, 55'i (%55.00) ilaç alımı ile baş ağrılarının azaldığını belirtti. GTBA hastaların ise 22'si (%73.33) dinlenmekle, 3'ü (%10.00) soğuk uygulama, 8'i (%26.66) yemek yeme, 18'i (%60.00) ilaç alımı ile baş ağrılarının azaldığını belirtti (Tablo 12).

Hastaların Visüel Anolog Skorlamaya (VAS) göre ağrı şiddetini belirlemeleri istendiğinde migren hastalarının ortalama ağrı şiddeti 8.00 (4-10) olarak tespit edilmiştir. GTBA hastaların ortalama ağrı şiddeti ise 7.00 (4-10) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında VAS açısından istatistiksel anlamda farklılık saptandı (p=0.002). (Tablo 13).

Tablo 12. Baş ağrısını azaltan nedenlerin gruplar arası karşılaştırılması

	MİGREN	GTBA	P*
	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)	
Dinlenmek	81 (%81.00)	22 (%73,33)	0.364
Soğuk uygulama	8 (%8.00)	3 (%10.00)	0.730
Yemek yeme	25 (%25.00)	8 (%26,66)	0.854
Kusma	13 (%13.00)	0 (%0.00)	
İlaç alımı	55 (%55.00)	18 (%60.00)	0.628

Hasta grupların pedMİDAS skoru değerlendirildiğinde migrenli hastaların ortalama pedMİDAS skoru 19.00 (0-155), GTBA olan hastaların ortalama pedMİDAS skoru 15.00 (0-77) olarak değerlendirilmiştir. İki grup arasında pedMİDAS skoru açısından istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı (p=0.126) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta gruplarında VAS ve pedMİDAS skoru karşılaştırılması

	MİGREN	GTBA	p
VAS (median (min-max))	8.00 (4-10)	7.00 (4-10)	0.036
PedMİDAS (median (min-max))	19.00 (0-155)	15.00 (0-77)	0.126

PedMİDAS skoruna göre derecelendirme yapıldığında migrenli hastaların 23'ü (%23.00) çok az-yok, 48'i (%48.00) hafif, 13'ü (%13.00) orta, 16'sı (%16.00) şiddetli grupta olduğu görüldü. GTBA hastaların pedMİDAS skoruna göre derecelendirmesi yapıldığında 8'i (%26,66) çok az-yok, 17'si (%56.66) hafif, 4'ü (%13.33) orta, 1'i (%3.33) şiddetli grupta olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.346) (Tablo 14).

Tablo 14. pedMİDAS skoruna göre derecelendirilme

	MİGREN	GTBA	p
	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)	
Çok az-yok	23 (%23.00)	8 (%26.66)	
Hafif	48 (%48.00)	17 (%56.66)	
Orta	13 (%13.00)	4 (%13.33)	
Şiddetli	16 (%16.00)	1 (%3.33)	0.346

Ailede baş ağrısı öyküsü açısından değerlendirildiğinde; 61 migren hastasında (%61.00) ailede tekrarlayan baş ağrısı öyküsü tespit edildi. Migrenli çocukların 36'sında (%36.00) annede, 14'ünde (%14.00) babada, 3'ünde (%3.00) kardeşlerde, 8'inde (%8.00) hem annede hem de babada, 4'ünde (%4.00) hem anne hem kardeşte, 1'inde (%1.00) hem baba hem kardeşte, 1'inde (%1.00) anne, baba ve kardeşte aynı anda, 1 hastanın (%1.00) teyzesinde ve 3 hastanın (%3.00) halasında tekrarlayan baş ağrıları olduğu bildirildi.

Migren hastalarının alt grupları ICHD-3 beta'ya göre özgül tanıları temel alınarak değerlendirildiğinde; hastaların 82'si (%82.00) aurasız migren, 8'i (%8.00) auralı migren, 10'u (%10.00) kronik migren tanısı aldı.

Ortalama Hb değerleri migren hastalarında 13.70 (11.20-16.60) g/dl, GTBA hastalarında 13.90 (10.90-16.60) g/dl, kontrol grubunda ise 13.80 (8.60-17.80) g/dl idi. Ortalama Hct değerleri migren grubunda %40.80 (33.40-50.10) olarak saptanırken, GTBA grubunda %41.40 (32.10-50.20), kontrol grubunda ise %41.50 (30.00-51.80) idi. Ortalama Hb ve Hct değerleri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.931$, $p=0.306$).

Ortalama MCV değeri migren grubunda 84.65 (60.90-96.40) fl, GTBA grubunda 83.80 (74.70-91.80) fl, kontrol grubunda 83.50 (64.20-96.30) fl idi. MCH migrende 28.35 (18.90-32.80) pg, GTBA'da 27.90 (24.20-30.70) pg, kontrol grubunda 28.00 (18.30-32.40) pg, MCHC ise migren hastalarında 33.70 (30.40-36.00) g/dl, GTBA hastalarında 33.60 (31.70-37.50) g/dl, kontrol grubunda ise 33.35 (28.60-37.50) g/dl olarak saptandı. Ortalama MCV, MCH ve MCHC değerleri yönünden bakıldığında, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.405$, $p=0.060$, $p=0.059$).

Ortalama RBC değeri migren grubunda 4.84 (3.89-6.05) $10^6/mm^3$, GTBA'da 4.83 (3.97-6.05) $10^6/mm^3$, kontrol grubunda 4.98 (4.18-5.99) $10^6/mm^3$ idi. Ortalama RDW değeri migren hastalarında %13.60 (10.60-17.70), GTBA hastalarında %13.75 (11.70-17.50), kontrol grubunda %13.50 (10.70-19.50) idi. Ortalama RBC ve RDW değerleri yönünden bakıldığında, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.066$, $p=0.354$).

Ortalama serum demir değeri migrenli hasta grubunda 69.50 (3.00-165.00) ug/dl, GTBA grubunda ise 64.00 (12.00-135.00) ug/dl, kontrol grubunda 58.50

(6.00-168.00) ug/dl idi. Ortalama TDBK migrende 375.50 (194.00-484.00) ug/dl, GTBA'da 371.00 (292.00-447.00) ug/dl, kontrol grubunda 376.50 (278.00-482.00) ug/dl olarak bulundu. Her üç grupta ortalama transferrin saturasyonuna bakıldığında migren hastalarında %18.39 (0.80-50.77), GTBA hastalarında %17.88 (2.94-41.53), kontrol grubunda % 15.04 (1.41-43.75) olarak görüldü. Serum ferritin değerlerine bakıldığında migren grubunda 25.60 (5.70-247.40) ng/ml, GTBA'da ise 23.45 (3.90-96.40) ng/ml, kontrol grubunda 25.90 (3.90-161.80) ng/ml olarak tesbit edildi. Ortalama serum demir, TDBK, transferrin saturasyonu ve ferritin değerleri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.091, p=0.508, p=0.076, p=0.792) (Tablo 15).

Tablo 15. Demir eksikliği parametreleri ortalamalarının gruplar arasında karşılaştırılması

	Migren	GTBA	Kontrol	p*
	median (min-max)	median (min-max)	median (min-max)	
Hb (g/dl)	13.70 (11.20-16.60)	13.90 (10.90-16.60)	13.80 (8.60-17.80)	0.931
Hct (%)	40.80 (33.40-50.10)	41.40 (32.10-50.20)	41.50 (30.00-51.80)	0.306
MCV (fl)	84.65 (60.90-96.40)	83.80 (74.70-91.80)	83.50 (64.20-96.30)	0.405
MCH (pg)	28.35 (18.90-32.80)	27.90 (24.20-30.70)	28.00 (18.30-32.40)	0.060
MCHC (g/dl)	33.70 (30.40-36.00)	33.60 (31.70-37.50)	33.35 (28.60-37.50)	0.059
RBC($10^6/mm^3$)	4.84 (3.89-6.05)	4.83 (3.97-6.05)	4.98 (4.18-5.99)	0.066
RDW (%)	13.60 (10.60-17.70)	13.75 (11.70-17.50)	13.50 (10.70-19.50)	0.354
Serum demir (ug/dl)	69.50 (3.00-165.00)	64.00 (12.00-135.00)	58.50 (6.00-168.00)	0.091
TDBK (ug/dl)	375.50 (194.00-484.00)	371.00 (292.00-447.00)	376.50 (278.00-482.00)	0.508
Transferrin saturasyonu(%)	18.39 (0.88-50.77)	17.88 (2.94-41.53)	15.04 (1.41-43.75)	0.076
Ferritin (ng/ml)	25.60 (5.70-247.40)	23.45 (3.90-96.40)	25.90 (3.90-161.80)	0.792

Migren grubunda serum vitamin B12 düzeyi 278.50 (135.00-748.00) pg/ml, GTBA grubunda 283.50 (147.00-419.00) pg/ml, kontrol grubunda ise 278.00 (131.00-907.00) pg/ml idi. Serum Vitamin B12 açısından bakıldığında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.428).

Migren grubunda kalsiyum düzeyi 9.78 (8.86-10.80) mg/dl, GTBA grubunda 9.60 (8.60-10.31) mg/dl, kontrol grubunda ise 9.68 (8.50-10.80) mg/dl idi. Fosfor düzeyleri migren hastalarında 4.20 (2.20-6.30) mg/dl, GTBA grubunda 4.20 (3.10-5.50) mg/dl, kontrol grubunda 4.40 (2.60-6.00) mg/dl idi. Alkalen fosfataz düzeyi migren hastalarında 139.50 (40.00-362.00) U/L, GTBA grubunda 103.00 (64.00-442.00) U/L, kontrol grubunda ise 198.50 (48.00-467.00) U/L olarak hasta gruplarına göre yüksek tespit edildi. Parathormon migren grubunda 39.05 (11.80-188.00) pg/ml, GTBA grubunda 39.60 (13.20-171.00) pg/ml, kontrol grubunda 41.90 (9.80-134.90) pg/ml idi. Kalsiyum, fosfor, parathormon açısından bakıldığında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.363, p=0.225, p=0.849). ALP düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.005). ALP değerinin migren ve GTBA grupları arasındaki karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.524).

D vitamini düzeyi açısından gruplar karşılaştırıldığında migrenli çocukların vitamin D düzeyi 17.40 (3.30-123.00) ng/ml, GTBA grubunda 13.85 (1.10-56.00) ng/ml, kontrol grubunda ise 18.30 (1.00-89.00) ng/ml olarak tespit edildi. Serum vitamin D düzeyi açısından bakıldığında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.629) (Tablo 16).

Tablo 16. Vitamin B12, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon ve vitamin D düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması

	Migren	GTBA	Kontrol	p
	median (min-max)	median (min-max)	median (min-max)	
Vitamin B12 (pg/ml)	278.50 (135.00-748.00)	283.50 (147.00-419.00)	278.00 (131.00-907.00)	0.428
Ca (mg/dl)	9.78 (8.86-10.80)	9.60 (8.60-10.31)	9.68 (8.50-10.80)	0.363
P (mg/dl)	4.20 (2.20-6.30)	4.20 (3.10-5.50)	4.40 (2.60-6.00)	0.225
ALP (U/L)	139.50 (40.00-362.00)	103.00 (64.00-442.00)	198.50 (48.00-467.00)	0.005
PTH (pg/ml)	39.05 (11.80-188.00)	39.60 (13,20-171.00)	41.90 (9.80-134.90)	0.849
Vitamin D (ng/ml)	17.40 (3.30-123.00)	13.85 (1.10-56.00)	18.30 (1.00-89.00)	0.629

Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı grubun serum D vitamini düzeylerine bakıldığında; migrenli hastaların 60'ında (%60) D vitamini eksikliği, 29'unda (%29) D vitamini yetersizliği, 11'inde (%11.00) ise D vitamini seviyesi normal olarak saptandı. GTBA hastaların 20'sinde (%66.66) D vitamini eksikliği, 7'sinde (%23.33) D vitamini yetersizliği, 3'ünde (%10.00) D vitamini seviyesi normal olarak; kontrol grubunda 56 olguda (%56.00) D vitamini eksikliği, 35'inde (%35.00) D vitamini yetersizliği, 9'unda (%9.00) ise D vitamini seviyesi normal olarak saptandı. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.757) (Tablo17).

Tablo 17. Her üç grupta D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

	Migren	GTBA	Kontrol	p
	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)	
Eksiklik (0-20 ng/ml)	60 (%60.00)	20 (%66.66)	56 (%56.00)	0.757
Yetersizlik (21-30 ng/ml)	29 (%29.00)	7 (%23.33)	35 (%35.00)	
Normal (>30 ng/ml)	11 (%11.00)	3 (%10.00)	9 (%9.00)	

Migren ve GTBA hastalarında saptanan hematolojik parametreler ve vitamin düzeyleri (Hb, Hct, hematokrit, MCV, MCHC, MCH, RDW, serum demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, Ca, P, ALP, PTH, vitamin B12 ve vitamin D) ile baş ağrısı özellikleri (hastalık süresi, atak sıklığı, şiddeti, atak süresi) arasındaki ilişkiye bakıldığında migrenli hasta grubunda baş ağrısı hastalık süresi ne kadar uzunsa atak sıklığında artış (p=0.029), baş ağrısı şiddetinde artış (p=0.044) ve atak süresinde artış (p=0.003) olduğu görüldü. Hastalık süresi ile Hb (p=0.338), Hct (p=0.717), MCV (p=0.628), MCHC (p=0.075), MCH (p=0.238), RDW (p=0.713), RBC (p=0.975), serum demir (p=0.960), TDBK (p=0.592), transferrin saturasyonu (p=0.719), Ca (p=0.109), P (p=0.792), PTH (p=0.602) ve vitamin B12 (p=0.743) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken hastalık süresi artıkça ferritin (p=0.021), ALP (p=0.027) ve vitamin D düzeyinde (p=0.004) azalma saptandı.

Migrenli hastalarda baş ağrısı sıklığı artıkça atak süresinde uzama (p=0.24) saptanmakla birlikte Hb (p=0.830), Hct (p=0.950), MCV (p=0.897), MCHC (p=0.855), MCH (p=0.957), RDW (p=0.836), RBC (p=0.594), serum demir

(p=0.121), TDBK (p=0.759), transferrin saturasyonu (p=0.191), Ca (p=0.770), PTH (p=0,163) ve vitamin B12 (p=0.931) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Atak sıklığı artıkça ferritin (p=0.003), P (p=0.031), ALP (p=0.002) ve vitamin D düzeyinde (p=0.002) azalma saptandı.

Migrenli hastalarda baş ağrısı şiddeti ile atak süresinde artış (p=0.001) saptandı. Baş ağrısı şiddeti ile Hb (p=0.977), Hct (p=0.973), MCV (p=0.527), MCHC (p=0.721), MCH (p=0.648), RDW (p=0.753), RBC (p=0.165), TDBK (p=0.138), ferritin (p=0.432), Ca (p=0.830), P (p=0.622), ALP (p=0.381), PTH (p=0.297), vitamin B12 (p=0.985) ve vitamin D (p=0.280) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Baş ağrısı şiddeti artıkça serum demir (p=0.010), transferrin saturasyonunda (p=0.009) azalma saptandı.

Benzer şekilde baş ağrı şiddetinin ölçüldüğü VAS değerleri ile Hb, Hct, MCV, MCHC, MCH, RDW, RBC, serum demir, TDBK, transferrin saturasyonu, ferritin, Ca, ALP, PTH, vitamin B12 ve vitamin D değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken VAS skoru artıkça P düzeyinde azalma (p=0.018) saptandı.

Migrenli hastalarda pedMİDAS skoru ile Hb, Hct, MCV, MCHC, MCH, RDW, serum demir, TDBK, transferrin saturasyonu, ferritin, Ca, PTH, vitamin B12 ve vitamin D değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Öte yandan pedMİDAS skoru artıkça RBC (p=0.014), P (p=0.032), ALP (p=0.006) düzeyinde azalma saptandı.

Migren tanısı alan hastaların atak süresi ile Hb, Hct, MCV, MCHC, MCH, RDW, RBC, serum demir, TDBK, transferrin saturasyonu, ferritin, Ca, P, ALP, PTH ve vitamin B12 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken baş ağrısı atak süresi artıkça vitamin D düzeyinde azalma (p=0.034) saptandı.

Gerilim tipi baş ağrısı hasta grubunda hastalık süresi ile atak sıklığı, baş ağrısı şiddeti ve atak süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalık süresi ile Hb, Hct, MCV, MCH, RDW, serum demir, TDBK, transferrin saturasyonu, Ca, P, PTH, vitamin B12 ve vitamin D değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken, hastalığın süresi ile MCHC (p=0.021) ve ferritin (p=0.012) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Hastalık süresi uzadıkça MCHC ve ferritin değerlerinde azalma görüldü.

Gerilim tipi baş ağrısı hastalarının baş ağrısı atak sıklığı ile MCV, MCHC, MCH, RDW, serum demir, TDBK, transferrin saturasyonu, ferritin, Ca, P, PTH, vitamin B12 ve vitamin D değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Atak sıklığı ile Hb (p=0.011), Hct (p=0.016) düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Atak sıklığı arttıkça Hb ve Hct değerleri azalmakta idi.

Gerilim tipi baş ağrısı hasta grubunda, hastaların baş ağrısı şiddeti, baş ağrısı atak süresi ve pedMİDAS skoru ile Hb, Hct, MCV, MCHC, MCH, RDW, serum demir, TDBK, transferrin saturasyonu, ferritin, Ca, P, PTH, vitamin B12 ve vitamin D değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Gerilim tipi baş ağrısı hastaların ağrı şiddetinin ölçüldüğü VAS değerleri ile Hb, Hct, MCV, MCHC, MCH, RDW, TDBK, ferritin, Ca, P, PTH, vitamin B12 ve vitamin D değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken, VAS skoru arttıkça serum demir (p=0.014) ve transferrin saturasyonunda (p=0.032) artış saptandı.

Migren ve GTBA hasta gruplarının kranial MRG sonuçlarına bakıldığında; migren hastaların 48'inde (%48.00) kranial MRG normal, 10'nunda (%10.00) beyaz cevher intensiteleri, 26'sında (%26.00) sinüzit, 3'ünde (%3.00) araknoid kist, 2'sinde (%2.00) beyaz cevher intensiteleri ve sinüzit, 6'sında (%6.00) iskemik gliotik alan, 1'inde (%1.00) araknoid kist ve sinüzit, 2 hastada (%2.00) venöz malformasyon, 1'inde (%1.00) ventrikülomegali, 1'inde (%1.00) de mega sisterna magna görüldü. GTBA hasta grubunda kranial MRG sonuçlarına göre; 14 hastada (%46.66) normal görüntüleme, 6'sında (%20.00) beyaz cevher intensiteleri, 7'sinde (%23.33) sinüzit, 1'inde (%3.33) araknoid kist, 1'inde (%3.33) parsiyel emptysella ve 1'inde (%3.33) serebellar tonsiller ektopi görüldü (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta gruplarına göre kranial MRG bulguları

	Migren	GTBA
	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)
Normal	48 (%48.00)	14 (% 46.66)
Beyaz cevher intensiteleri	10 (%10.00)	6 (%20.00)
Sinüzit	26 (%26.00)	7 (%23.33)
Araknoid kist	3 (%3.00)	1 (%3.33)
Beyaz cevher intensiteleri + sinüzit	2 (%2.00)	0 (%0.00)
İskemik gliotik alan	6 (%6.00)	0 (%0.00)
Araknoid kist+sinüzit	1 (%1.00)	0 (%0.00)
Venöz malformasyon	2 (%2.00)	0 (%0.00)
Ventrikülomegali	1 (%1.00)	0 (%0.00)
Mega sisterna magna	1 (%1.00)	0 (%0.00)
Parsiyel emptysella	0 (%0.00)	1 (%3.33)
Serebellar tonsiller ektopi	0 (%0.00)	1 (%3.33)

4. TARTIŞMA

Baş ağrısı dünyada en yaygın şikayetlerden biri olup doktora en sık başvuru nedenleri arasındadır. Yapılan çalışmalarda bir yıl içinde en az bir kez baş ağrısı atağı geçiren çocuk ve adölesan hasta oranının %90 olduğu, adölesan hastaların %26-32'sinin haftada en az bir kez baş ağrısı yaşadığı görülmüştür (25, 26). Migren ve GTBA, çocukluk ve adölesan çağında en sık görülen baş ağrısı tipleri olup ülkemizde yapılan çalışmalarda prevalans, migrende %7.2-15.2, GTBA'da %7.8-24.7 olarak bulunmuştur (3-5). Ortaya çıkan farklı prevalans değerlerinin yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan yöntem ve sınıflandırma farklılıklarına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Literatür taramalarında baş ağrısı sıklığı, 7 yaşına kadar kız ve erkeklerde yaklaşık olarak eşit oranda görülürken, bu yaştan sonra kız çocuklarda baş ağrısı sıklığı giderek arttığı görülmektedir. Adölesan dönemde baş ağrısı görülme sıklığı kızlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülmektedir. Okul hayatının başlamasıyla çocukluk çağında baş ağrısı görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (3, 4, 28-30). Cinsiyet hormonlarının migren üzerindeki etkisini ele alan çalışmalar az olmakla birlikte yapılan iki ayrı toplum tabanlı çalışma (131, 132) menarş ve migren arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Kröner-Herwig ve ark. (131) baş ağrısı ve baş ağrısı sıklığı riskinin menarş oluşumu ile arttığını analiz ettiler. Bu çalışmaya 9-14 yaşları arasında 2.252 (1.142 kız ve 1.110 erkek) çocuk katılmış ve üç yıl sonra posta ile gönderilen anket formunun doldurulması istenmiştir. Yapılan lojistik regresyon analizleri önceki iki yıl boyunca menarş yaşamış kızlarda, menarş olmayan kızlara göre baş ağrısında artmış risk gösterilmiştir. Aksine, menarştan sonra baş ağrısı sıklığında bir artış ortaya konulmamıştır. Aegidius ve ark.'nın (132) menarş yaşı ve baş ağrısı prevalansı arasında ilişkiyi incelediği çalışmada 3.196 kız öğrenciyle görüşülmüş ve menarş başlangıcını bildiren 2,766 öğrenci saptanmış. Yapılan çok değişkenli analizlerde baş ağrısı prevalansı 12 yaşında veya daha önce menarş olanlarda, 12 yaşından sonra menarş olan kızlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, artan menarş yaşı ile migren ve GTBA prevalansında azalmaya doğru olan bir eğilim saptanmıştır. Çalışmada menarş ve baş ağrısı prevalansı arasındaki ilişki, östrojen hormonuna karşı duyarlılık ve erken menarşın neden olduğu baş ağrısına artan duyarlılık ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. GTBA'da

cinsiyet hormonlarının baş ağrısına etkisi migrene göre daha az araştırıldığı için eldeki veriler yetersizdir (133). Çalışmamızda ICHD-3 beta sınıflamasına göre migren tanısı alan hastaların %60'ı kız, %40'ı erkekti. GTBA hastalarında %66.66 kız, %33.33 erkek oranı olması literatürle uyumluydu.

Migren baş ağrısı atak süresinin GTBA hasta grubuna göre daha uzun sürdüğü çalışmalar da belirtilmektedir (3, 4, 134). Özge ve ark.'nın (3) çalışmasında migren baş ağrısı atak süresinin GTBA'dan daha uzun sürdüğü bildirilmiştir. Güçtürk'ün (5) çalışmasında, migrenlilerin %66.9'unda ve GTBA'lıların %87.6'sında baş ağrısı bir saatten kısa sürmekteymiş. Migrenlilerin %1.1'inde baş ağrısı 72 saatten uzun sürerken; GTBA'lıların hiçbirinde 72 saatten uzun süren baş ağrısı öyküsü alınmamıştır. Yaptığımız çalışmada da baş ağrısı atak süresinin GTBA'lı hastalara göre migrenlilerde daha uzun sürdüğü saptandı.

Migren tanı kriterleri olan bazı özellikler (zonklayıcı, tek taraflı olma, bulantı, günlük aktivitelerle ağrı artışı, fotofobi ve/veya fonofobi) GTBA olan hastalarda da görülebilmektedir.

Migrenli çocuklarda zonklayıcı baş ağrısı, Özge ve ark.'nın (3) çalışmasında %54, Güçtürk'ün (5) çalışmasında %80.4, Alp ve ark.'nın (135) yaptığı çalışmada %76.8 oranında zonklayıcı, %16.1 oranında hem zonklayıcı hem de sıkıştırıcı karakterde, Amouroux ve ark.'nın (136) yaptığı çalışmada %80 ve Poyrazoğlu ve ark.'nın (4) çalışmasında ise %55.4 olarak bildirilmiştir. GTBA'lı çocuklarda zonklayıcı baş ağrısı ise Özge ve ark.'nın (3) çalışmasında %41.4, Güçtürk'ün (5) çalışmasında %57, Alp ve ark.'nın (135) yaptığı çalışmada %8.4 hem zonklayıcı hem de sıkıştırıcı karakterde, Amouroux ve ark.'nın (136) yaptığı çalışmada %40, Poyrazoğlu ve ark.'nın (4) çalışmasında ise %42 bulunmuştur. Migrenli çocuklarda sıkıştırıcı karakterde baş ağrısı Güçtürk'ün (5) çalışmasında %15.6, Alp ve ark.'nın (135) yaptığı çalışmada %7 oranında sıkıştırıcı, %16.1 oranında hem zonklayıcı hem de sıkıştırıcı karakterde ve Poyrazoğlu ve ark.'nın (4) çalışmasında ise %15.7 olarak bildirilmiştir. GTBA'lı çocuklarda sıkıştırıcı baş ağrısı ise Güçtürk'ün (5) çalışmasında %29.6, Alp ve ark.'nın (135) yaptığı çalışmada %91.5 oranında sıkıştırıcı, % 8.4 oranında hem zonklayıcı hem de sıkıştırıcı karakterde ve Poyrazoğlu ve ark.'nın (4) çalışmasında ise %31.5 bulunmuştur. Poyrazoğlu ve ark.'nın (4) çalışmasında zonklayıcı ağrının migrende, sıkıştırıcı ağrının ise GTBA'da özgülüğünün yüksek

olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda migren ve GTBA arasında ağrının şekli bakımından farklılık tespit edilmiş olup migrenli hastalarda zonklayıcı karakterde baş ağrısının, GTBA'da ise sıkıştırıcı karakterde baş ağrısının daha yüksek oranda olduğu görüldü.

Çocuklarda ve ergenlerde migren baş ağrısı, erişkinlere göre daha sık bilateral olma eğilimindedir. Tek taraflı ağrı genellikle geç ergenlikte veya erken yetişkin yaşamında ortaya çıkmaktadır. Migren baş ağrısı çocuklarda ve ergenlerde genellikle frontotemporaldir. Çocuklarda oksipital baş ağrısı nadirdir ve teşhis dikkati gerektirmektedir (8). Migrenli çocuklarda tek taraflı baş ağrısı Özge ve ark.'nın (3) çalışmasında %11.1, Güçtürk'ün (5) çalışmasında %7.9, Alp ve ark.'nın (135) yaptığı çalışmada %28.2, Amouroux ve ark.'nın (136) çalışmasında %47.5, Poyrazoğlu ve ark.'nın (4) çalışmasında %39.8 olarak bildirilmiştir. GTBA'lı çocuklarda tek taraflı ağrı ise Özge ve ark.'nın (3) çalışmasında %1.1, Güçtürk'ün (5) çalışmasında %7.9, Alp ve ark.'nın (135) yaptığı çalışmada %7.6, Amouroux ve ark.'nın (136) çalışmasında %13, Poyrazoğlu ve ark.'nın (4) çalışmasında %28.7 olarak bulunmuştur. Özge ve ark. (3) ile Poyrazoğlu ve ark.'nın (4) yaptığı çalışmalarda tek taraflı ağrının migrenli hastalarda özgüllüğünün yüksek olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tek taraflı ağrı migrenlilerde %52 ve GTBA'lı çocuklarda %33.3 oranında mevcuttu.

Baş ağrısı şiddetinin migren hastalarında, GTBA hasta grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır (4, 8, 135-137). Baş ağrısı şiddeti baş ağrısı tanı kriteri olarak kullanılmaktadır (8). Orta veya şiddetli baş ağrısı; Alp ve ark.'nın (135) çalışmasında migrenlilerde %94.9, GTBA'lılarda %15.9, Amouroux ve ark.'nın (136) yaptığı çalışmada migrenlilerde %88.7, GTBA'lılarda %33.3, Poyrazoğlu ve ark.'nın (4) yaptığı çalışmada ise migrenlilerde %32.9, GTBA'lılarda %10 oranında görülmüştür. Bizim çalışmamızda ağrı şiddeti ve VAS migren grubundaki hastalarda GTBA grubuna göre daha fazla idi.

Günlük bedensel aktivitelerle baş ağrısı artışı; Güçtürk'ün (5) çalışmasında migrenlilerin %46.6'sında, GTBA'lıların %3.1'inde söz konusu iken, Alp ve ark.'nın çalışmasında (135) migrenlilerde %85.3, GTBA'lılarda %14.2, Amouroux ve ark.'nın (136) yaptığı çalışmada migrenlilerde %61.2, GTBA'lılarda %26.7, Poyrazoğlu ve ark.'nın (4) çalışmasında ise migrenlilerde %49.4, GTBA'lılarda

%16.3 oranında tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada günlük bedensel aktivitelerle ağrı artışı hem migrenli hem de GTBA'lı çocuklarda görülebilmekle birlikte migrenli hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Migrenlilerde fotofobi ve/veya fonofobi sıklığı Güçtürk'ün (5) çalışmasında %92.9 oranında bulunmuş. Alp ve ark.'nın (135) çalışmasında migrenlilerde fotofobi %83.8, fonofobi %91.4, Amouroux ve ark.'nın (136) yaptığı çalışmada fotofobi ve/veya fonofobi %83 oranında, Poyrazoğlu ve ark.'nın (4) çalışmasında migrenlilerde fotofobi %63.1, fonofobi %88.4 olarak görülmüştür. GTBA'lılarda fotofobi ve/veya fonofobi oranı; Alp ve ark.'nın (135) çalışmasında fotofobi %12.6, fonofobi %39.4, Amouroux ve ark.'nın (136) yaptığı çalışmada fotofobi ve/veya fonofobi %20, Poyrazoğlu ve ark.'nın (4) çalışmasında fotofobi %15.9, fonofobi %84.1 oranında tespit edilmiştir. Poyrazoğlu ve ark. (4) fotofobinin migrende yüksek özgülüğe sahip olduğunu bildirmiştir. Güçtürk'ün (5) çalışmasında ise GTBA'lıların hiçbirinde fotofobi ve/veya fonofobiye rastlanmamıştır. Çalışmamızda fonofobinin hem migrenli hastalarda hem de GTBA'lı hastalarda yüksek oranda olduğu tespit edilmekle birlikte, fotofobi açısından farklılık vardı. Fotofobinin migrenli hastalarda daha fazla olduğu saptandı.

Migrenlilerde bulantı ve/veya kusma Güçtürk'ün (5) çalışmasında %33.3, Alp ve ark.'nın (135) çalışmasında bulantı %92.4, kusma %42.4, Amouroux ve ark.'nın (136) yaptığı çalışmada bulantı ve kusma %60, Poyrazoğlu ve ark.'nın (4) çalışmasında bulantı %33, kusma %12.5 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda migrenli çocukların %64'ünde bulantı ve %25'inde kusma semptomları vardı. Çalışmamızda GTBA'lı çocukların önceki çalışmalarda olduğu gibi hiçbirinde bulantı ve/veya kusma semptomu baş ağrısına eşlik etmiyordu (4, 5). Bizim sonuçlarımız da ICHD-3 beta migren kriterlerinde tanımlandığı gibi bulantı ve/veya kusmanın migrene ait semptomlar olduğu görüldü.

Baş ağrısı tetikleyicilerin bilinmesi, tetikleyici etkenin saptanması ve eliminasyonu ile baş ağrısı atakları engellenebilir. Solotareff ve ark.'nın (138) migrenli çocuk hastalarda yaptığı çalışmada en az bir tetikleyici etken hastalarda tespit edilmiştir. En sık etkenler; yeterli süre uyumama (uykusuzluk), stres, sıcak hava ve gürültü tespit edilmiştir. Goto ve ark.'nın yaptığı çalışmada (28) en sık baş ağrısı tetikleyicilerinin hem migrende hem de GTBA'da yorgunluk, uykusuzluk,

anksiyete olduğunu göstermekle birlikte; açlık, güneşli hava veya parlak güneş ışığı, boyun ve omuz ağrısı, bulutlu veya yağmurlu havalar ve anksiyete migrenli hastalarda GTBA'lı hastalara göre anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Güçtürk'ün (5) çalışmasında migrenlilerin %82.8'inde, GTBA'sı olanların %60'ında tetikleyici bir faktör bildirmiştir. Baş ağrılarının genelinde, hem migrende hem de GTBA'da baş ağrısını tetikleyen en sık etkenler uykusuzluk, sınav dönemi, ders çalışma, sıcak hava ve açlık olarak belirtilmiştir. Özge ve ark.'nın çalışmasında (3) baş ağrısını tetikleyen en sık etkenler; sıcak hava, ders çalışma, televizyon izleme, aşırı fiziksel aktivite ve açlık olduğu belirtilmiştir. Alp ve ark.'nın (135) çalışmasında da en sık tetikleyicilerin migrenlilerde stres, sigara içiciliği, uykusuzluk ve kötü koku olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada GTBA'da en sık tetikleyici etkenlerin; stres, uykusuzluk ve sigara içiciliği olduğu belirtilmiştir. Poyrazoğlu ve ark.'nın (4) çalışmasında sıcak hava, soğuk hava, açlığın migrenli hastalarda GTBA'lı hastalara göre istatistiksel olarak daha fazla baş ağrısını tetiklediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda baş ağrısını tetikleyici faktörler hem migrenlilerde hem de GTBA'lılarda; stres, içsel sıkıntı, açlık, uykusuzluk ve zihinsel çalışma en sık nedenler olarak görülmekle birlikte uykusuzluk, soğuk hava ve sigaralı ortamda bulunmanın GTBA'lı hastalara göre migrenlilerde daha fazla baş ağrısını tetiklediği görüldü.

Çocuklarda baş ağrısına bağlı işlev bozukluğu-yeti yitimini değerlendirmek için kullanılan PedMIDAS ölçeği, çocukların son üç ay içerisinde baş ağrısına bağlı ne kadar süreyle rutin günlük işlevlerini (okula gitme, ödev yapma gibi) yapmaktan uzak kaldığı değerlendirirken, (47) Albers ve ark. (137) ile Fuh ve ark.'nın (139) çalışmasında migren hastalarında daha yüksek olduğu görülmüştür. Yaptığımız çalışmada ise migren ve GTBA hasta grupları arasında pedMIDAS ölçeği bakımından bir fark görülmedi. Bu sonucun sık ataklarla karakterize kronik gerilim tipi baş ağrısının dahil olduğu GTBA alt tiplendirilmesinin yapılmamış olmasına bağlı olabilir.

Pamuk ve ark.'nın (70) yaptığı çalışmada baş ağrısı (%79.5) ve migren sıklığı (%36.2) DEA hastalarında yüksek olduğu, özellikle migren sıklığı ile hemoglobin düşüklüğü arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmüştür. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada (58) migren hastalarında demir eksikliği prevalansının GTBA

hastalarına göre yüksek olduğu görülmüş, altta yatan patolojik mekanizmanın DEA'da hepatositlerde sentezlenen, demir metabolizmasında anahtar rol alan 25-aminoasit peptid yapıdaki Hepsidin'in etkili olabileceği düşünülmüştür. Demir eksikliğinde hepsidin üretimindeki artışın lipopolisakkarid, IL-6 ve IL-1 artışına yol açarak migrende lokal nöroinflamasyona ve ağrı sinyalizasyonunda artışa neden olduğu öne sürülmüştür.

Menstrüel migren hastalarında yapılan çalışmada (140) DEA'nın bu gruptaki hastalarda sık görüldüğü, DEA'ya bağlı baş ağrısı şiddeti ve süresinin arttığı görülmüştür. Migrenli 5-15 yaş arası çocuklarda yapılmış olan çalışmada (141) demir eksikliği anemisi olan çocuklarda DEA olmayan çocuklara göre daha fazla baş ağrısı atak sıklığı, şiddeti ve yüksek pedMİDAS skoru olduğu görülmüş, baş ağrısı atak süresi üzerinde ise farklılık görülmemiştir. Demir eksikliği olan hastalara 90 günlük ferro sülfat tedavisi uygulanmış, tedavi sonrası DEA'lı migren hastalarında baş ağrısı atak sıklığında, şiddetinde, süresinde ve pedMİDAS skorlamasında düşüş olduğu belirtilmiştir. Gür-Özmen ve ark.'nın (142) yaptığı çalışmada migrenli hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük Hb değeri ve daha yüksek DEA olduğu görülmüştür. Bu çalışmada GTBA hasta grubu ile kontrol grubu arasında DEA veya demir metabolizması ile ilgili parametreler arasında farklılık görülmemiştir. Migrenli hastalar arasında yapılan karşılaştırmada, atak sıklığı, şiddeti, süresi üzerinde Hb, ferritin, serum demir ve TDBK'nın etkinliği görülmemekle birlikte hastalık süresi uzun olan hastalarda düşük Hb değeri olduğu görülmüştür. Demirel ve ark.'nın (143) migren ve GTBA hastalarını içeren çalışmasında ise, GTBA hasta grubunda ağrı sıklığı arttıkça serum ferritin, Hb ve Hct düzeylerinde azalma gözlenmiş, baş ağrısı şiddet ve süresi üzerinde ise demir eksikliği ile ilgili parametrelerde etkinlik görülmemiştir. Acar ve ark.'nın (144) yaptığı çalışmada serum ferritin düzeyi kontrol grubu ile benzer bulunmakla birlikte, serum ferritin düzeyi atak sırasında başvuran migrenli hastalarda ataksız dönemde başvuran migrenlilere göre anlamlı düzeyde düşük bulunduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada serum ferritin düzeyi ile baş ağrısı sıklığı arasında ilişki saptanmamıştır.

Öte yandan polisitemi veralı hastalarda baş ağrısı en fazla görülen semptomlardan bir tanesi olup belirtilerin bozulmuş mikrosirkülasyonu indükleyen hiperviskozite ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Artmış hiperviskoziteye

muhtemelen hematokritte artış, trombositlerin artan adezyonu ve eritrosit sayısında artışın katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (13). Hb seviyesinde artış ve hipoksiye sekonder meydana gelen hiperviskozitenin, dokulara oksijen taşınmasını azaltarak ve merkezi sinir sisteminde çeşitli nörotransmitterlerin seviyesini değiştirerek migren patofizyolojisinde rol oynayabileceği belirtilmektedir (13, 14).

Norveç'te yapılan geniş çaplı çalışma (145) ilerleyici demir birikimi olan hemokromatozlu kadınlarda yüksek migren prevalansı olduğunu göstermiştir. Hemokromatozis geni üzerinde yapılan çalışmada (146) hemokromatozis gen polimorfizmi ile migren atak sıklığı arasında ilişki bulunmuş olup, polimorfizme bağlı olarak demir emiliminde artış, kan beyin bariyerinde demir geçişinin artması ile periakvaduktal gri madde ve merkezi sistemde ağrı ile ilişkili merkezlerde demir birikimi olabileceği belirtilmiştir. Benzer şekilde Kruit ve ark.'nın (83) yaptığı kranial MRG çalışmasında migrenli hastaların putamen, globus pallidus ve nükleus ruber'inde lokal demir birikimi olduğu gösterilmiştir. Aamodt ve ark.'nın (78) çalışmasında Hb değeri 11.5 g/dl altında olan kadınlarda, baş ağrısı görülme sıklığının normal Hb değerindeki kadınlara göre azaldığı saptanmıştır. Ferritin değeri ile baş ağrısı prevalansı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Demirel ve ark.'nın (143) yaptığı çalışmada ise migren grubunda baş ağrısı sıklığı arttıkça TDBK'da azalma ve ferritin düzeyinde artış saptanmıştır. Baş ağrısı süresi ve şiddeti ile demir eksikliği parametreleri arasında istatistiksel anlamlılık görülmemiştir.

Çalışmamızda migren ve GTBA ile kontrol grubu arasında; demir eksikliği anemisi parametreleri açısından (Hb, Hct, MCV, MCHC, MCH, RDW, serum demir, total demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve ferritin) istatistiksel farklılık görülmemiştir. Öte yandan migrenli hastalar arasında hastalık süresi ve atak sıklığı arttıkça ferritin değerinde azalma, baş ağrısı şiddeti arttıkça ise serum demir ve transferrin saturasyonunda azalma izlendi. Migrenli hastalarda atak süresi ve demir eksikliği anemisi ile ilgili parametreler arasında bir ilişki saptanmazken pedMİDAS skoru arttıkça RBC değerinde düşüklük olduğu görüldü. Benzer şekilde GTBA hasta grubunda hastalık süresi uzadıkça MCHC ve ferritin değerinde azalma, atak sıklığı arttıkça Hb ve Hct değerlerinde azalma görüldü. Baş ağrısı şiddeti, atak süresi ve pedMİDAS ile demir eksikliği anemisi parametreleri arasında ilişki saptanmadı.

Vitamin B12 ile ilgili Van der Kuy ve ark. (147) yaptıkları çalışmada intranazal hidrokobalamin uygulanan 19 migren hastasının 10'unda atak sıklığında %50 oranında azalma görülmekle birlikte migren atak süresinde kısaltma yaptığı gösterilmemiştir. Hidrokobalaminin NO süpürücüsü olarak hem migren hem de kronik GTBA'da akut tedavide ve migren koruyucu tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Literatürde migren ve vitamin B12 veya homosistein değerleri arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar arasında farklılık görülmektedir. Nelson ve ark.'nın (30) Amerika'da yaptığı ulusal sağlık araştırmasında 4-19 yaş 11770 çocuk taranmış, 2295'inin (%19,5) şiddetli veya tekrarlayan baş ağrısına sahip olduğu görülmüş, baş ağrısı olan çocuklarda düşük vitamin B12 ve yüksek homosistein düzeyi olduğu belirtilmiştir. Acar ve ark.'nın (144) yaptığı çalışmada migren hastalarında vitamin B12 değeri kontrol grubuna göre düşük bulunmuş, hatta baş ağrısı atak dönemlerindeki migren hastalarında, atak döneminde olmayan migrenlilere göre vitamin B12 düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bottoni ve ark.'nın (148) yaptığı çalışmada ise migrenli çocuklarda ölçülen homosistein düzeyinin sağlıklı çocuklara göre artmış olarak görülmesine rağmen vitamin B12 düzeyinde farklılık görülmemiştir. Lea ve ark.'nın (16) auralı migren hastalarını kapsayan; migrenli hastalarda ortalama homosistein düzeyinin genel topluma göre daha yüksek olduğu, vitamin B12 düzeyinin normal sınırlarda olduğu çalışmasında, hastalara vitamin supplement tedavisi (2 mg folik asid, 25 mg vitamin B6 ve 400 µg vitamin B12) verilmiş, altı ayın sonunda homosistein düzeyinde, migren atak sıklığında, ağrı şiddetinde ve MİDAS ölçeğinde azalma görülmüştür. Plasebo verilen hastalarda ise atak sıklığı, şiddeti ve MİDAS skorunda değişiklik görülmemiştir. Yine aynı şekilde Menon ve ark. (17) migrenli hastalara supplement (2 mg folik asid, 25 mg vitamin B6 ve 400 µg vitamin B12) tedavisi vermiş, altı ayın sonunda homosistein düzeyinde %20 azalma ile birlikte migren atak sıklığında, ağrı şiddetinde ve MİDAS skorunda azalma görülmüştür. Çalışmanın başında migrenli hastaların homosistein düzeyinin normal popülasyona göre yüksek olduğu görülmekle birlikte vitamin B12 düzeyinin normal aralıkta olduğu belirtilmiştir. Hering ve ark. (100) ile Sarı ve ark.'nın (149) yaptığı iki farklı çalışmada migren grubu hastalarında ölçülen homosistein düzeyi ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir.

Yakın zamanda Çalık ve ark.'nın (150) yaptığı, GTBA olan çocukların dahil olduğu çalışmada; B12 vitaminin eksikliğinin anksiyete ve depresyon riskini artırdığı, GTBA ve anksiyeteli hastalarda yüksek oranda vitamin B12 eksikliğinin görülmesi üzerine, vitamin B12 eksikliğine bağlı oluşan anksiyete ve depresyonun GTBA nedeni olabileceği düşünülmüştür. Hastalara verilen 3 aylık vitamin B12 tedavisi sonrasında hastalarda baş ağrısı ve anksiyetede tamamen düzelme görüldüğü bildirilmiştir.

İpçioğlu ve ark.'nın (151) yaptığı çalışmada migren hasta grubunda vitamin B12 düzeyinde eksiklik olmamasına rağmen, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek homosistein ve idrar MMA düzeyi ölçülmüştür. MMA'ya bağlı oksidatif stresin, serbest radikallerin migren patolojisinde rol oynayabileceği, böylece vitamin B12 düzeyinde eksiklik olmasa da fonksiyonel vitamin B12 eksikliğinin oluşabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda migren, GTBA ve sağlıklı kontrol grubu arasında vitamin B12 düzeyi açısından farklılık yoktu. Migren hasta grubunda baş ağrısı hastalık süresi, atak sıklığı, şiddeti ve süresi üzerinde vitamin B12 açısından istatistiksel farklılık görülmedi. Aynı şekilde GTBA hasta grubunda da baş ağrısı hastalık süresi, atak sıklığı, şiddeti ve süresi üzerinde vitamin B12 açısından istatistiksel farklılık görülmedi. Vitamin B12 düzeyi hem migren grubunda hem de GTBA üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmuyor gibi gözükse de, fonksiyonel vitamin B12 eksikliğinin göstergesi olan homosistein ve serum ve idrar MMA düzeyinin ölçülmemiş olması çalışmamızın kısıtlayıcı faktörlerinden biridir.

Son yıllarda vitamin D eksikliği/yetersizliği dünya çapında birçok popülasyonda önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Çocuk ve yetişkin popülasyonun üzerinde yapılan çalışmada %30-80 oranında vitamin D eksikliği olduğu görülmüştür (113).

Çalışmalar migren atak patofizyolojisini, nörovasküler inflamasyona dayandırmaktadır (34). Yapılan araştırmalarda artmış inflamatuvar sitokinler ve interlökinler migren akut atak döneminde yüksek bulunmuştur (127). D vitaminin migren patogenezinde immün sistem regülasyonunu azalttığı, inflamasyonun çözülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (19, 20). Ayrıca migren hastalarında hipersensitiv damarların vazoaaktif bileşik olan NO'ya bağlı disfonksiyondan

kaynaklandığı düşünülmektedir (128). NO plazma protein ekstrasvazasyonunda etkili mediatörlerden biri olup, vasküler hücrelerden vazokonstriksiyona yanıt olarak salınmaktadır. Yapılan çalışmalarda nitrogliserin infüzyonu ile migren baş ağrısının tetiklendiği görülmüştür. Altta yatan patolojik mekanizmanın duramaterde gecikmiş inflamatuvar cevap, IL-1 (interlökin) ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler ile birlikte indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunda artış olduğu düşünülmektedir (129). Ayrıca vitamin D migren patolojisinde etkili olan serotonin (10) ve dopamin (152) nörotransmitterlerin salınımına neden olabileceği, hipotalamusta vitamin D reseptörü (VDR) varlığının baş ağrısı patofizyolojisine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (130).

Epidemiyolojik çalışmalar D vitamini düşüklüğü ile kronik kas-iskelet sistemi ağrıları arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (153). GTBA patofizyolojisinde kas sistemi ile ilgili faktörler çok önemlidir. Perikraniyal kas duyarlılığı ve bu perikraniyal elektromiyografi değişiklikler hipotezinden yola çıkarak D vitamini ile GTBA arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir (154).

Songa ve ark.'nın (155) migrenli hastalarla yaptığı çalışmasında hastalarda D vitamini eksikliğinin ilkbahara göre sonbaharda arttığı (%61'den %89.1'e) görülmekle birlikte baş ağrısı atak sıklığında artış olduğu kaydedilmiştir. Baş ağrısı şiddeti ile D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Prakash ve ark.'nın (130) yaptığı çalışmada baş ağrısı atak sıklığının kış mevsiminde arttığı, yaz mevsiminde ise azaldığı gösterilmiş, D vitamini yetersizliği baş ağrısı sıklığı ile ilişkilendirilmiştir. Buettner ve ark.'nın (156) yaptığı randomize kontrollü çalışmada simvastatin ile D vitamini kombinasyon tedavisinin migren baş ağrılarını önlemede etkili olduğu bildirilmiştir. Migren ve D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada (157) D vitamini düzeyi ile baş ağrısı atak sıklığı arasında negatif lineer bir korelasyon görülmüştür. Motaghi ve ark.'nın (125) yaptığı moleküler çalışmada vitamin D reseptör polimorfizmin auralı migren patolojisinde rol alabileceği, baş ağrısı şiddeti üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir. O'Brien ve ark.'nın (158) migrenli 300 çocuk üzerinde yapılan çalışmasında, 25-OH D seviyesinin çocukların % 37.3'ünde 20 ng/mL'nin altında ve % 83'ünde 30 ng/ml'nin altında olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada ayrıca tekrarlayan baş ağrısı prevalansının normal popülasyona kıyasla, D vitamini eksikliği olan hastalarda daha

yüksek olduğu saptanmıştır. Tozzi ve ark.'nın (159) primer baş ağrılı 159 çocuk hasta ile yaptığı araştırmasında hastaların %52'sinde hipovitaminozis D olduğu; auralı, migren ile aurasız migren ve GTBA hastalarında yaygın bir şekilde hipovitaminozis D görüldüğü bildirilmiştir. Dönmez ve ark.'nın (160) 5-16 yaş arası migren ve GTBA'lı çocuklarla yaptığı çalışmada; hem migrenli hem de GTBA'lı hasta grubunda vitamin D düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edilmiştir. Hasta gruplarla sağlıklı grup arasında Ca, P, ALP, PTH açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemekle birlikte migrenli hasta grubunun vitamin D düzeyi GTBA'lı gruba göre daha düşük saptanmıştır. Gruplar içinde vitamin D düzeyine göre migrenlilerin %15.1'inde normal, %17.6'sında yetersizlik ve %70.6'sında eksiklik görülmüştür. Aynı şekilde GTBA'lı hastaların %15.1'inde normal vitamin D düzeyi, %17.7'sinde yetersizlik ve %67.2'sinde eksiklik tespit edilmiştir. Kjaergaard ve ark.'nın (161) yaptığı çalışmada migren ile vitamin D arasında ilişki bulunmazken, düşük vitamin D düzeyini migren olmayan baş ağrıları ile ilişkilendirmişlerdir. Prakash ve ark.'nın (154) yaptığı kronik GTBA hastalarını kapsayan çalışmada kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük vitamin D düzeyi hasta grubunda tespit edilmiştir. Ek olarak, kronik GTBA hastalarında D vitamini eksikliği ile ilgili semptomlar; yorgunluk, kas-iskelet ağrısı, kas ve kemik hassasiyeti ve proksimal ekstremitte zayıflığı olduğu belirtilmiştir. Son olarak Zandifer ve ark.'nın (162) yaptığı çalışmada vitamin D ile migren arasında atak sıklığı, süresi ve şiddet ile ilgili bir ilişki saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda migren, GTBA ve sağlıklı kontrol grubu arasında vitamin D düzeyi açısından farklılık görülmemesine rağmen, ortalama vitamin D düzeyi eksikliği mevcuttu. Bu sonuç vitamin D eksikliğinin sık görülen toplumsal bir sağlık sorunu olduğunu düşündürülebilir. Öte yandan migren grubu hastaların baş ağrısı özelliklerinin vitamin D ile karşılaştırılmasında; hastalık süresi uzadıkça vitamin D düzeyi azalmıştı. Aynı şekilde atak sıklığı ve atak süresi ile vitamin D düzeyi arasında bir ilişki olduğu, atak sıklığı ve süresi artıkça vitamin D düzeyinde azalma görüldü. Migren baş ağrısı şiddeti ve pedMİDAS skoru ile vitamin D arasında bir ilişki saptanmadı.

Gerilim tipi baş ağrısı hasta grubunun baş ağrısı özelliklerini vitamin D düzeyi ile karşılaştırdığımızda; hastalık süresi, atak sıklığı, şiddeti ve süresi ile

vitamin D düzeyi arasında ilişki görülmemekle birlikte hem migren hem de GTBA'da hasta sayılarının arttırıldığı, kontrol grubunun bulunduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Baş ağrısı nedeniyle yapılan kranial MRG bulguları hakkında çeşitli çalışmalar mevcuttur. Rho ve ark.'nın (163) çalışmasında; tekrarlayan baş ağrısı olan 1204 pediatrik hastanın %9.3'ünde anormal görüntüleme bulguları izlenmiştir. İnce'nin (164) baş ağrısı ile başvuran, pediatrik popülasyonu kapsayan çalışmasında hastaların %29.5'inde kranial MRG'de patoloji saptanırken, hastaların %70.5'inde ise kranial MRG normal olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada saptanan patolojiler; beyaz cevher lezyonu (%34.2), sinüzit (%33.5), kortikal patoloji (%1.9), bazal ganglia lezyonu (%1.9), beyin sapı lezyonu (%1.3), serebellum patolojisi (%0.6), vasküler malformasyon (%2.5), mastoid inflamasyonu (%5.1), araknoid kist (%4.4), diğer kistler (%6.3) ve kitle lezyonları, iskemik lezyon (%1.3), varyasyonlar (%3.8) ve ventriküler patoloji (%1.3) olarak tespit edilmiştir. Eidlitz-Markus ve ark.'nın (165) migrenli çocuklarda yaptığı çalışmasında %10.6 oranında beyaz cevher lezyonu saptarken migren dışı baş ağrısı olmayan çocuklarda bu lezyonlar görülmemiştir. Swartz ve ark.'nın (166) erişkin migren hastalarını içeren çalışmasında migreni olan hastalarda beyaz cevher lezyonlarının kontrol grubuna göre 4 kat daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Migren tanılı hastalarda yapılan çalışmada (167); hasta grubunun %20'sinde sinüzit tespit edilmiştir. Kist (%7), arteriovenöz malformasyon (%1), iskemik serebrovasküler hastalık (%3), intrakranial hemoraji, demiyelinizan lezyon, mastoidit, vaskülit, malformasyon lezyonları “diğer lezyonlar” olarak gruplanmış ve hasta grubunun %21'inde diğer lezyonlar tespit edilmiştir. Valenca ve ark. (168) migren ve GTBA tanısı alan hastalarda yapılan çalışmasında; çekilen 78 kranial BT'de; baş ağrısıyla ilişkili ciddi anomali saptanmadığını, istenen görüntülemelerin %61.5'inin normal olduğunu, %38.5'inde tesadüfi anomaliler gözleendiği bildirilmiştir. Dikkat edilmesi gereken nokta sinüzit çocukluk çağı baş ağrılarının önde gelen nedeni olsa da görüntüleme ile ortaya konan sinüzit bulgularının diğer nedenlerle kranial BT çekilmiş semptomsuz hastalarda %27-42.5 sıklığında görülebildiği belirtilmektedir (166). ICHD-3 beta sınıflamasına göre rinosinüzite bağlı baş ağrısı diyebilmek için baş ağrısının rinosinüzitle başlaması, rinosinüzitin kötüleşmesi ile baş ağrısının artması veya rinosinüzitin

gerilemesi ile baş ağrısının iyileşmesi, baş ağrısının paranasal sinüslere uygulanan basınçla şiddetlenmesi, unilateral bir rinosinüzit durumunda, baş ağrısının aynı tarafla lokalize olması gerektiği belirtilmiştir (8). Yaptığımız çalışmada hastaların nörolojik ve fizik muayeneleri normal olup, migren hastaların %48'inde kranial MRG normal, %10'unda beyaz cevher intensiteleri, %26'sında sinüzit, %3'ünde araknoid kist, %2'sinde beyaz cevher intensiteleri ve sinüzit, %6'sında iskemik gliotik alan, %1'inde araknoid kist ve sinüzit, %2 hastada venöz malformasyon, %1'inde ventrikülomegali, %1'inde de mega sisterna magna görüldü. GTBA hasta grubunun kranial MRG sonuçlarına göre %46.7 hastada normal görüntüleme, %20'sinde beyaz cevher intensiteleri, %23.3'ünde sinüzit, %3.3'ünde araknoid kist, %3.3'ünde parsiyel empty sella ve %3.3'ünde serebellar tonsiller ektopi görüldü.

Sonuç olarak

1. Migren ve GTBA hasta grupları arasında baş ağrısı atak sıklığı açısından farklılık saptanmadı. Migren ve GTBA hasta grupları arasında ağrının şekli, şiddeti ve süresi açısından farklılık vardı.

2. Migren tanılı hastalarda günlük bedensel aktivitelerle baş ağrısında artış GTBA'lı hastalara göre daha yüksekti. Stres, içsel sıkıntı, açlık, uykusuzluk ve zihinsel çalışma gibi baş ağrısı tetikleyici faktörler hem migrenlilerde hem de GTBA'lılarda en sık nedenler olarak bulundu. Ayrıca migrenli hastalarda uykusuzluk, soğuk hava ve sigaralı ortamda bulunma gibi faktörlerin GTBA'lı hastalara göre daha fazla baş ağrısını tetiklediği görüldü.

3. Migrenli hastalarda hastalık süresi ile baş ağrısı atak sıklığı artıkça ferritin ve vitamin D düzeyinde azalma saptandı. Baş ağrısı şiddeti artıkça serum demiri ve transferrin saturasyonunda azalma saptandı. Ayrıca baş ağrısı atak süresi artıkça vitamin D düzeyinde azalma saptandı.

4. Gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda hastalık süresi uzadıkça MCHC ve ferritin değerlerinde azalma saptandı. Baş ağrısı atak sıklığı artıkça Hb ve Hct değerlerinde azalma görülürken, baş ağrısı şiddeti ve atak süresi ile Hb, Hct, MCV, MCHC, MCH, RDW, serum demir, TDBK, transferrin saturasyonu, ferritin, vitamin B12 ve vitamin D değerleri arasında ilişki saptanmadı.

Klinik olarak farklılık gösteren, patogenezlerinde halen tam açıklanamayan hipotezlerin varlığı göz önünde bulundurulduğunda, küresel bir sorun olarak görülen

migren ve GTBA ile demir eksikliği parametreleri, vitamin B12 ve vitamin D arasındaki ilişkinin inceleneceği geniş, kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



5. KAYNAKLAR

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163-2196.
2. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193-210.
3. Özge A, Buğdaycı R, Şaşmaz T, Kaleağası H, Kurt Ö, Karakelle A, et al. The linear trend of headache prevalence and some headache features in school children. *Ağrı* 2007; 19 (2): 20-32.
4. Poyrazoğlu HG, Kumandas S, Canpolat M, Gümüş H, Elmali F, Kara A, Per H. The prevalence of migraine and tension-type headache among schoolchildren in Kayseri, Turkey: an evaluation of sensitivity and specificity using multivariate analysis. *Journal of Child Neurology* 2015; 30 (7): 889-895.
5. Güçtürk İ. Denizli’de İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Baş Ağrısı Sıklığı, Eşlik Eden Faktörler ve Sağlık Hizmeti Kullanımı. Uzmanlık Tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2012.
6. Lewandowski AS, Palermo TM, Stinson J, Handley S, Chambers CT. Systematic review of family functioning in families of children and adolescents with chronic pain. *J Pain* 2010; 11: 1027–1038.
7. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby P. Klinik Uygulamada Baş Ağrısı. İkinci basım. Ertaş M, Akman-Demir G (Çeviren), İstanbul, Yelkovan yayıncılık, 2004.
8. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
9. Fenichel GM. Clinical pediatric neurology: a signs and symptoms approach. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.

10. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad Neurol* 2012; 15 (5): 15–22.
11. Kröger-Herwig B, Heinrich M, Morris L. Headache in German children and adolescents: a population-based epidemiological study. *Cephalgia* 2007; 27: 519-527.
12. Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder. *Curr Opin Neurol* 2006; 19 (3): 305-309.
13. Blumenthal DT, Glenn MJ. Neurological manifestation of hematological disorders. *Neurol Clin* 2002; 20: 265-281.
14. Yadav D, Chandra J. Iron deficiency: beyond anemia. *Indian J Pediatr* 2011; 78: 65-72.
15. Wu JT. Circulating homocysteine is an inflammation marker and a risk factor of life threatening inflammatory diseases. *J Biomed Lab Sci* 2007; 19: 107–112.
16. Lea R, Colson N, Quinlan S, Macmillan J, Griffiths L. The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine lowering and migraine disability. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 422-428.
17. Menon S, Lea RA, Roy B, Hanna M, Wee S, Haupt LM, et al. Genotypes of the MTHFR C677T and MTRR A66G genes act independently to reduce migraine disability in response to vitamin supplementation. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22: 741-749.
18. Talmor Y, Golan E, Benchetrit S, Bernheim J, Klein O, Green J, Rashid G. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *American Journal of Physiology* 2008; 294 (5): 1059–1064.
19. Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347: 121–127.
20. Yilmaz IA, Ozge A, Erdal ME, Edgünlü TG, Cakmak SE, Yalin OO. Cytokine polymorphism in patients with migraine: some suggestive clues of migraine and inflammation. *Pain Med* 2010; 11: 492–497.

21. Aji DY. An approach to children with headache other than migraine. *Turkish Archives of Pediatrics* 2002; 37 (2): 74-80.
22. Cohen BH. Headaches in childhood. In: KliegmanRM, Nieder ML, Super DM (ed). *Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy* Philadelphia: WB Saunders, 1996: 574-589.
23. Abend NS, Younkin D. Medical causes of headache in children. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 401-407.
24. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193-210.
25. King S, Chambers CT, Huguet A, MacNevin RC, McGrath PJ, Parker L, MacDonald AJ. The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: a systematic review. *Pain* 2011; 152: 2729-2738.
26. Stanford EA, Chambers CT, Biesanz JC, Chen E. The frequency, trajectories and predictors of adolescent recurrent pain: a population-based approach. *Pain* 2008; 138: 11-21.
27. Albuquerque RP, Santos AB, Tognola WA, Arruda MA. An epidemiologic study of headaches in Brazilian schoolchildren with a focus on pain frequency. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67 (3): 798-803.
28. Goto M, Yokoyama K, Nozaki Y, Itoh K, Kawamata R, Matsumoto S, Yamagata T. Characteristics of headaches in Japanese elementary and junior high school students: a school-based questionnaire survey. *Brain & Development* 2017; 39: 791–798.
29. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 1088–1097.
30. Nelson KB, Richardson AK, He J, Lateef TM, Khoromi S, Merikangas KR. Headache and biomarkers predictive of vascular disease in a representative sample of US children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 358-362.

31. Cohen AS, Goadsby PJ. Functional neuroimaging of primary headache disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2005; 9: 141–146.
32. Boran HE, Bolay H. Migren patofizyolojisi. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2013; 50: 1-7.
33. Schoenen J. Neurophysiologic features of the migrainous brain. *Neurol Sci* 2006; 27: 77–81.
34. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* 2005; 64: 9–15.
35. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol* 2010; 30 (2): 120-130.
36. Moskowitz MA. Defining a pathway to discovery from bench to bedside: the trigeminovascular system and sensitization. *Headache* 2008; 48 (5): 688-690.
37. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 2002; 8 (2): 136-142.
38. Ozdemir YG, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bermpohl D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP 9. *The Journal of Clinical Investigation* 2004; 113: 1447-1455.
39. İnan LE. Nörolojide Yeni Ufuklar Baş ağrıları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2011: 15-61.
40. Hersley AD. Current approaches to diagnosis and management of pediatric migraine. *Lancet neurol* 2010; 9: 190-204.
41. Winner P. Childhood periodic syndromes and migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2005; 9: 197-201.
42. Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 628-36.
43. Wober C, Wober-Bingol C. Triggers of migraine and tension-type headache. *Handb Clin Neurol* 2010; 97: 161–172.

44. Gunner KB, Smith HD, Ferguson LE. Practice guideline for diagnosis and management of migraine headaches in children and adolescents: part two. *J Pediatric Health Care* 2008; 22(1): 52-59.
45. Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, LeCates SL, Allen JR, Slater SK, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for children and adolescents with chronic migraine reduces headache days to ≤ 4 per month. *Headache* 2016; 56 (4): 711–716.
46. Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric migraine: pharmacologic agents for prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (7): 1181-1190.
47. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, LeCates S, Kabbouche MA, Maynard MK. PedMIDAS: development of questionnaire to assess disability of migraines in children. *Neurology* 2001; 57: 2034-2039.
48. Parisi P. Who is still afraid of the link between headache and epilepsy? Some reactions to and reflections on the article by Marte Helene Bjork and co workers. *J Headache Pain* 2009; 10: 327-329.
49. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of amitriptyline, topiramate and placebo for pediatric migraine. *N Engl J Med* 2017; 376 (2): 115–124.
50. Lewis D. Pediatric migraine. *Neurol Clin* 2009; 27: 481-501.
51. Bidabadi E, Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2010; 12 (4): 269–275.
52. Wasiewski W. Preventive therapy in pediatric migraine. *J Child Neurol* 2000; 16: 71-77.
53. Lewis D, Diamond S, Scott D. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004; 44: 230-237.
54. Patniyot IR, Gelfand AA. Acute treatment therapies for pediatric migraine: a qualitative systematic review. *Headache* 2016; 56 (1): 49–70.

55. Bendtsen L, Fernández-de-la-Peñas C. The role of muscles in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 451-458.
56. Karadaş Ö. Gerilim tipi baş ağrısı: kronik tip değerlendirmesi. *J Clin Anal Med* 2013; 4 (6): 522-526.
57. Chong SC, Chan YH, Ong HT, Low PS, Tay KH. Headache diagnosis, disability and co-morbidities in a multi-ethnic, heterogeneous paediatric Asian population. *Cephalgia* 2010; 30 (8): 953-961.
58. Eidlitz-Markus T, Zolden S, Haimi-Cohen Y, Zeharia A. Comparison of comorbidities of migraine and tension headache in a pediatric headache clinic. *Cephalgia* 2017; 37 (12): 1135–1144.
59. Institute for Clinical Systems Improvement Health Care Guideline, Diagnosis and Treatment of Headache Eleventh Edition, 20 Ocak 2014. (http://www.icsi.org/_asset/qwrzng/Headache.pdf.)
60. Coskun O. Gerilim tipi baş ağrısı ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2008; 1 (1): 22-26.
61. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: klinik hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu, 2001: 23-32.
62. Philip Lansowsky: *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*, Fourth ed, Academic Pres. USA, Elsevier, 2005: 31-46.
63. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron Homeostasis and the assesment of the iron status. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 693-708.
64. Nathan and Oski's: *Hematology of Infancy and Childhood*, 7th ed, Canada: Elsevier Saunders, 2009: 521-570.
65. Anak SS, Aydoğan G, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk G, Yeşilipek MA. *Pediyatrik Hematoloji*. Birinci basım, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2011: 214-247.
66. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. World wide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2008.

67. Sevcan E, Nazan Ö. Demir eksikliği. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences* 2015; 11 (2): 45-50.
68. Ferrari M, Mistura L, Patterson E, Sjöström M, Díaz LE, Stehle P, et al. Evaluation of iron status in European adolescents through biochemical iron indicators: the HELENA study. *European journal of Clinical Nutrition* 2011; 65 (3): 340–349.
69. Prasad AN, Prasad C. Iron deficiency; non- hematological manifestations. *Prog Food Nutr Sci* 1991; 15: 255-283.
70. Pamuk GE, Top MS, Uyanık MS, Köker H, Akker M, Ak R, et al. Is iron-deficiency anemia associated with migraine? Is there a role for anxiety and depression? *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 (8): 576-580.
71. Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 85-92.
72. Özdemir N. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi. *Türk Ped Arş* 2015; 50: 11-19.
73. Gür E, Yıldız I, Celkan T. Prevalence of anemia and the risk factors among school children in İstanbul. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 346-350.
74. Bru gnara C, Oski FJ, Nathan and Oski's Hematology of Incancy and Childhood, ed 7, Philadelphia: WB Saunders, 2009: 456.
75. Akman M, Cebeci D, Okur V. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1391-1396.
76. Tunç B. Çocuklarda demir eksikliği anemisi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2008; 2 (2): 43-57.
77. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği; Ulusal tedavi Kılavuzu, 2011.
78. Aamodt AH, Borch-Johnsen B, Hagen K, Stovner LJ, Asberg A, Zwart JA. Headache prevalence related to haemoglobin and ferritin. *Cephalalgia* 2004; 24: 758-762.

- 79.** Newman LC, Solomon S. Infectious, toxic and metabolic headaches. in: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ (editors). *Wolff's Headache and Other Head Pain*, 7th ed. New York: Oxford University Press, 2001: 434-446.
- 80.** Shukla A, Agarwal KN, Shukla GS. Latent iron deficiency alters gammaaminobutyric acid and glutamate metabolism in rat brain. *Experientia* 1989; 45: 343-345.
- 81.** Öge AE, Bahar SZ. Baş ağrıları. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi; Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları Nöroloji; Nobel Tıp Yayınları 2004: 309-320.
- 82.** Mackler B, Finch C. Iron in central nervous system oxidative metabolism. In: Pollitt E, Leibel RL (editor). *Iron Deficiency: Brain Biochemistry and Behavior*. New York: Raven Press, 1982: 31-8.
- 83.** Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, van Buchem MA, Ferrari MD. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. *Cephalalgia* 2009; 29: 351–359.
- 84.** Shane B. Folate and vitamin B12 metabolism: overview and interaction with riboflavin, vitamin B6, and polymorphisms. *Food and Nutrition Bulletin* 2008; 29 (2): 5-19.
- 85.** Shane B. Folate, vitamin B12 and vitamin B6. In: Stipanuk MH, ed. *Biochemical, Physiological, Molecular Aspects of Human Nutrition*, 2nd ed. New York: Saunders, 2006: 693–732.
- 86.** Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin B12. In: *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline*. Washington, DC: National Academy Press, 2000: 306–356.
- 87.** Fedosov SN, Fedosova NU, Berglund L, Moestrup SK, Nexø E, Petersen TE. Composite organization of the cobalamin binding and cubilin recognition sites of intrinsic factor. *Biochemistry* 2005; 44: 3604–3614.
- 88.** Fyfe JC, Madsen M, Hojrup P, Christensen EI, Tanner SM, de la Chapelle A, et al. The functional cobalamin (vitamin B12)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood* 2004; 103: 1573–1579.

89. Shih VE, Axel SM, Tewksbury JC, Watkins D, Cooper BA, Rosenblatt DS. Defective lysosomal release of vitamin B12 (cb1F): a hereditary cobalamin metabolic disorder associated with sudden death. *Am J Med Genet* 1989; 33: 555–563.
90. Nexø E, Hvas AM, Bleie O, Refsum H, Fedosov SN, Vollset SE, et al. Holo-transcobalamin is an early marker of changes in cobalamin homeostasis. A randomized placebo controlled study. *Clin Chem* 2002; 48: 1768–1771.
91. Mansoorabadi SO, Padmakumar R, Fazliddinova N, Vlasie M, Banerjee R, Reed GH. Characterization of a succinyl-CoA radical-cob(II)alamin spin triplet intermediate in the reaction catalyzed by adenosylcobalamin dependent methylmalonyl-CoA mutase. *Biochemistry* 2005; 44: 3153–3158.
92. Drennan CL, Matthews RG, Ludwig ML. Cobalamin dependent methionine synthase: the structure of a methylcobalamin-binding fragment and implications for other B12-dependent enzymes. *Curr Opin Struct Biol* 1994; 4: 919–929.
93. Murray RK, Granner DK, Mayes PA. *Harper's Biochemistry*, 24th ed. Appleton & Lange, 2003; 253: 313-318.
94. Bunting RW, Bitzer AM, Kenney RM, Ellman L. Prevalence of intrinsic factor antibodies and vitamin B12 malabsorption in older patients admitted to a rehabilitation hospital. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 743–747.
95. Metz J. Cobalamin deficiency and the pathogenesis of nervous system disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12: 59–79.
96. Sonja AR, Paul MF, Kelley SS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 10-17.
97. Whitehead VM, Rosenblatt DS, Cooper BA. Megaloblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, editors. *Hematology of Infancy and Childhood*. 15th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1998; 385-415.
98. McCully KS. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1563–1568.

99. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, Loscalzo J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308–318.
100. Hering-Hanit R, Gadoth N, Yavetz A, Gavendo S, Sela B. Is blood homocysteine elevated in migraine. *Headache* 2001; 41: 779–781.
101. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202.
102. Kurth T. Migraine and ischaemic vascular events. *Cephalalgia* 2007; 27: 965–975.
103. Silberstein SD. Shared mechanisms and comorbidities in neurologic and psychiatric disorders. *Headache* 2001; 41 (1): 11–17.
104. Lominadze D, Tyagi N, Sen U, Ovechkin A, Tyagi SC. Homocysteine alters cerebral microvascular integrity and causes remodeling by antagonizing GABA-A receptor. *Mol Cell Biochem* 2012; 371: 89–96.
105. Gebarski SS, Gabrielsen TO, Knake JE, Latack JT. Cerebral CT findings in methylmalonic and propionic acidemias. *Am J Neuroradiol* 1983; 4: 955-957.
106. Morath MA, Okun JG, Müller IB, Sauer SW, Hörster F, Hoffmann GF, Kölker S. Neurodegeneration and chronic renal failure in methylmalonic aciduria-A pathophysiological approach. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 35-43.
107. Malfatti CRM, Royes LFF, Francescato L, Sanabria ERG, Rubin MA, Cavaleiro EA, Mello CF. Intrastratial methylmalonic acid administration induced convulsions and TBARS production, and alters Na, K- ATPase activity in rats striatum and cerebral cortex. *Epilepsia* 2003; 44: 761-767.
108. Mirandola SR, Melo DR, Schuck PF, Ferreira GC, Wajner M, Castilho RF. Methylmalonate inhibits succinate-supported oxygen consumption by interfering with mitochondrial succinate uptake. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 44-54.
109. Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Age associated changes in the metabolism of vitamin B12 and folic acid: prevalence, etiopathogenesis and pathophysiological consequences. *Z Gerontol Geriatr* 2004; 37: 109-135.

110. Almeida LM, Funchal C, Pelaez PdeL, Pessutto FD, Loureiro SO, Vivian L, et al. Effect of propionic and methylmalonic acid on the in vitro phosphorylation of intermediate filaments from cerebral cortex of rats during development. *Metab Brain Dis* 2003; 18: 207-219.
111. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–1930.
112. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2005; 22: 2739-2747.
113. Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4: 25-29.
114. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 99-119.
115. Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. D vitamininin biokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008; 6: 23-31.
116. Hatun Ş, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 224-241.
117. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared to 2000–2004. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1519–1527.
118. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281.
119. Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, Thummel KE. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2006; 116: 1703–1712.
120. Holick MF. The Dilemma: to screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Clinical Chemistry* 2010; 56 (5): 729-731.

121. Kruse K. Endocrine control of calcium and bone metabolism. In Brook CGD (ed). Clinical Paediatric Endocrinology 3. edition. Oxford: Backwell Science Ltd, 1995: 712–743.
122. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, Cox JE. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2716–2721.
123. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-1737.
124. Mutlu YG, Hatun Ş. Perinatal D vitamini yetersizliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 87-98.
125. Motaghi M, Javanmard SH, Haghoost F, Tajadini M, Saadatnia M, Rafiee L, Zandifar A. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and migraine without aura in an Iranian population. *BioMed Research International* 2013; 351942: 1-6.
126. Baroni E, Biffi M, Benigni F, Monno A, Carlucci D, Carmeliet G, et al. VDR-dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Journal of Leukocyte Biology* 2007; 81(1): 250–262.
127. Vanmolkot FH, De Hoon JN. Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine. *Cephalalgia* 2007; 27: 843–846.
128. Vanmolkot FH. and De Hoon JN. Endothelial function in migraine: a cross-sectional study. *BMC Neurology* 2010; 10: 119.
129. Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen I, Chiarugi A, Sanchez del Rio M, Letourneau R, et al. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain* 2001; 124: 2490-2502.
130. Prakash S, Mehta NC, Dabhi AS, Lakhani O, Khilari M, Shah N.D. The prevalence of headache may be related with the latitude: a possible role of vitamin D insufficiency? *The Journal of Headache and Pain* 2010; 11 (4): 301–307.
131. Kröner-Herwig B, Vath N. Menarche in girls and headache longitudinal analysis. *Headache* 2009; 49: 860–867.

- 132.** Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, Dyb G, Holmen TL, Stovner LJ. Increased headache prevalence in female adolescents and adult women with early menarche. *The Head-HUNT Studies. Eur J Neurol* 2011; 18: 321–328.
- 133.** Marcus DA. Estrogen and tension type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5: 449-453.
- 134.** Rothner AD, Menkes JH. Headaches and nonepileptic episodic disorders. In: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. *Child Neurology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006: 943-968.
- 135.** Alp R, Alp SI, Palanci Y, Sur H, Boru UT, Ozge A, Yapici Z. Use of the International Classification of Headache Disorders, Second Edition, criteria in the diagnosis of primary headache in schoolchildren: epidemiology study from eastern Turkey. *Cephalalgia* 2010; 30(7): 868–877.
- 136.** Amouroux R, Rousseau-Salvador C, Pillant M, Antonietti JP, Tourniaire B, Annequin D. Longitudinal study shows that depression in childhood is associated with a worse evolution of headaches in adolescence. *Acta Pædiatrica* 2017; 106: 1961–1965.
- 137.** Albers L, Straube A, Landgraf MN, Filippoulos F, Heinen F, Kries R. Migraine and tension type headache in adolescents at grammar school in Germany – burden of disease and health care utilization. *The Journal of Headache and Pain* 2015; 16: 52.
- 138.** Solotareff L, Cuvellier JC, Duhamel A, Vallee L, Nguyen S. Trigger factors in childhood migraine: a prospective clinic-based study from North of France. *Journal of Child Neurology* 2017; 32 (8): 754-758.
- 139.** Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Liao YC, Chen SP, Yang CY. Headache disability among adolescents: a student population-based study. *Headache* 2010; 50: 210-218.
- 140.** Vuković-Cvetković V, Plavec D, Lovrenčić-Huzjan A, Galinović I, Šerić V, Demarin V. Is iron deficiency anemia related to menstrual migraine? – post hoc analysis of an observational study evaluating clinical characteristics of patients with menstrual migraine. *Acta Clin Croat* 2010; 49: 389-394.
- 141.** Fallah R, Zare Bidoki S, Ordooei M. Evaluation efficacy of ferrous sulfate therapy on headaches of 5-15 years old iron deficient children with migraine. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology* 2016; 6 (1): 32-37.

142. Gür-Özmen S, Karahan-Özcan R. Iron deficiency anemia is associated with menstrual migraine: a case-control study. *Pain Medicine* 2016; 17: 596-605.
143. Demirel H, Emre U, Atasoy HT, Ünal A, Ankaralı H. Migren ve epizodik gerilim tipi baş ağrıları ile hematolojik parametrelerin ilişkisi. *Türk Nöroloji Dergisi* 2008; 14 (6): 394-398.
144. Acar A, Evliyaoğlu O, Uzar E, Yücel Y, Çevik MU, Güzel I, ve ark. Migren hastalarında serum vitamin B12, folik asit ve ferritin düzeyleri. *Turk Norol Derg* 2011; 17: 90-95.
145. Hagen K, Stovner LJ, Asberg A, Thorstensen K, Bjerve KS, Hveem K. High headache prevalence among women with hemochromatosis: the Nord- Trondelag health study. *Ann Neurol* 2002; 51 (6): 786-789.
146. Rainero I, Rubino E, Rivoiro C, Valfrè W, Binello E, Zampella E, et al. Haemochromatosis gene (HFE) polymorphisms and migraine: an association study. *Cephalgia* 2006; 27: 9-13.
147. Van der Kuy PH, Merkus FW, Lohman JJ, ter Berg JW, Hooymans PM. Hydroxycobalamin, a nitric oxide scavenger, in the prophylaxis of migraine: an open, pilot study. *Cephalgia* 2002; 22: 513-519.
148. Bottini F, Celle ME, Calevo MG, Amato S, Minniti G, Montaldi L, et al. Metabolic and genetic risk factors for migraine in children. *Cephalgia* 2006; 26: 731-737.
149. Sarı SÖM, Hız F, Bilge S, Çelebi A. Migrenli hastalarda homosistein düzeyleri. *Turk Norol Derg* 2011; 17: 90-95.
150. Calik M, Aktas MS, Cecen E, Piskin İE, Ayaydın H, Ornek Z, et al. The association between serum vitamin B12 deficiency and tension-type headache in Turkish children. *Neurological Sciences* 2018; 39(6): 1009-1014.
151. Ipçioğlu OM, Ozcan O, Gültepe M, Tekeli H, Senol MG. Functional vitamin B12 deficiency represented by elevated urine methylmalonic acid levels in patients with migraine. *Turk J Med Sci* 2008; 38 (5): 409-414.

152. Kesby JP, Cui X, Ko P, McGrath JJ, Burne THJ, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters dopamine turnover in neonatal rat forebrain. *Neuroscience Letters* 2009; 461 (2): 155–158.
153. Hsiao MY, Hung CY, Chang KV, Han D, Wang TG. Is serum hypovitaminosis D associated with chronic widespread pain including fibromyalgia? A meta-analysis of observational studies. *Pain Physician* 2015; 18: 877-887.
154. 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.
155. Songa TJ, Chub MK, Sohnc JH, Ahnd HY, Lee SH, Choe SJ. Effect of vitamin D deficiency on the frequency of headaches in migraine. *J Clin Neurol* 2018; 14 (3): 366-373.
156. Buettner C, Nir RR, Bertisch SM, Bernstein C, Schain A, Mittleman MA, et al. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: a randomized, controlled trial. *Ann Neurol* 2015; 78: 970-981.
157. Rapisarda L, Mazza MR, Tosto F, Gambardella A, Bono F, Sarica A. Relationship between severity of migraine and vitamin D deficiency: a case-control study. *Neurological Sciences* 2018; 39 (1): 167–168.
158. O'Brien H, Hershey AD, Kabbouche MA, Powers S, Cherney S, LeCates S. Prevalence of vitamin D deficiency among pediatric patients with recurrent headaches. In: 52nd Annual Scientific Meeting American Headache Society, Los Angeles, USA, 2010: 24-27.
159. Tozzi E, Boncristiano A, Antenucci AR and Giovanni Farello. Vitamin D [25(OH)D] serum level on headache children. *iMedPub Journals* 2016: 1 (2): 17.
160. Donmez A, Orun E, Sonmez FM. Vitamin D status in children with headache: a case-control study. *Clin Nutr ESPEN* 2018; 23: 222-227.
161. Kjaergaard M, Eggen AE, Mathiesen EB, Jorde R. Association between headache and serum 25-hydroxyvitamin D, the Tromso Study: tromso 6. *Headache* 2012; 52 (10): 1499-1505.

- 162.** Zandifar A, Masjedi SS, Banihashemi M, Asgari F, Manouchehri N, Ebrahimi H, et al. Vitamin D status in migraine patients: a case - control study. *BioMed Research* 2014; 2014: 514782.
- 163.** Rho Y, Chung HJ, Suh ES, Lee KH, Eun BL, Nam SO, et al. The role of neuroimaging in children and adolescents with recurrent headaches – multicenter study. *Headache* 2011; 51: 403-408.
- 164.** İnce A. Pediatrik Yaş Grubunda Baş Ağrısı İle Gelen Hastalarda MRG Bulguları. Uzmanlık Tezi, Antalya: Akdeniz üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, 2015.
- 165.** Eidlitz-Markus T, Zeharia A, Haimi-Cohen Y, Konen O. MRI white matter lesions in pediatric migraine. *Cephalalgia* 2013; 33 (11): 906-913.
- 166.** Schwedt JT, Guo Y, Rothner D. Benign abnormalities on brain imaging in children with headache. *Headache* 2006; 46: 387-398.
- 167.** Güngen BD. Migren Anamnezi İle Polikliniğe Başvuran Hastalarda Yapılan Kranial Görüntüleme Bulguları. Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, 2012.
- 168.** Valenca MM, Valenca LP, Menezes TL. Computed tomography scan of the head in patients with migraine or tension-type headache. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 542-547.

6. EKLER

EK-1. Hasta ve Kontrol Grubu İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yapılacak olan bu çalışmanın amacı; 7-17 yaş arası Migren ve Gerilim tipi baş ağrısı tanısı olan hastalarda, baş ağrısı ile Vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Sizlerin bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz, araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecek ve size ek bir ödeme de yapılmayacaktır, katılmayı reddettiğiniz takdirde size uygulanan tanısız ve tedavi yaklaşımında herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

Katılımcının/ailesinin Beyanı

Sayın Yard. Doç. Dr. H. Gamze POYRAZOĞLU başkanlığında Sayın Dr. Ramazan ARI tarafından Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda "7-17 yaş arası Migren ve Gerilim tipi baş ağrısı tanısı olan hastalarda, baş ağrısı ile Vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması" adlı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafımıza aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak çocuğum davet edildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında çocuğumun kişisel bilgilerinin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çocuğumu çekebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çocuğumu çekeceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına ebeveynleri olarak girmiyoruz. Çocuğuma da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Ramazan

ARI'ya cep telefonundan veya F.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'ndan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya çocuğum katılmak zorunda değil ve katılmayabilir. Araştırmaya katılmak konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değiliz. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başımıza belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı (Velisi)

Görüşme tanığı

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, ünvanı:

Adı soyadı, ünvanı:

Adı soyadı, ünvanı:

Adres:

Adres:

Adres:

Tel:

Tel:

Tel:

İmza:

İmza:

İmza:

EK-2. Baş Ağrısı Değerlendirme Formu

Adı Soyadı:

Adres:

Dosya No:

Öğrenim Durumu:

Doğum Tarihi:

Tansiyon:

Telefon:

Boy:

Cinsiyet:

Kilo:

Anne Yaşı-Eğitim Durumu-Mesleği:

Baba Yaşı-Eğitim Durumu-Mesleği:

Baş Ağrısının Süresi:

Ağrının Sıklığı: ayda 1-3 kez () haftada 1 kez () haftada 2-3 () haftada 4 kez ()

Ağrının Şekli: Zonklayıcı () Baskı Yapan () Her ikisi ()

Ağrının Yerleşimi: Tek taraflı () Çift taraflı ()

Ağrının Şiddeti: Hafif () Orta () Şiddetli ()

Ağrının Süresi: 0,5-1 saat () 1-3 saat () 4-24 saat () 24-72 saat ()

Ağrınız 24 saat içinde tekrarlar mı?: Evet () Hayır ()

Baş ağrınızın başlangıç zamanı: Sabah () öğleden sonra () akşam ()

Bedensel aktivite ile baş ağrısında artma var mı?

Evet () Hayır () Fark etmedim ()

Baş ağrısına eşlik eden semptomlar:

İşıktan rahatsızlık : Evet() Hayır(), Sesten rahatsızlık : Evet() Hayır()

Mide bulantısı : Evet() Hayır(), Kusma : Evet() Hayır()

Kokudan rahatsızlık: Evet() Hayır(), Gözlerde yaşarma : Evet() Hayır()

Baş dönmesi : Evet() Hayır(), Karın ağrısı : Evet() Hayır()

Baş ağrınız aşağıdaki nedenlerle artıyor mu?

Bedensel çalışma (), zihinsel çalışma (), aşırı heyecanlanma (), içsel sıkıntı (),

stres (), açlık (), susuzluk (), uykusuzluk (), okula gidiş (), televizyon izleme (),

bilgisayar kullanma(), soğuk hava (), sıcak hava (), kahve içme (),

sigara içilen ortamda bulunma()

Baş ağrısı sırasında ve öncesinde şu semptomlar oluşur mu?

Görme kaybı (), renkli görme () çizgisel şekil görme () kol ve bacakta uyuşma ()

Araç tutması var mı? Evet () Hayır ()

Baş ağrınızı azaltan nedenler:

Dinlenmek (), soğuk uygulama (), yemek yeme (), kusma (), ilaç alımı ()

Baş ağrısı nedeniyle okula gidilmeyen gün sayısı?

ayda < 3 gün (), ayda > 3 gün()

Ağrı sırasında ilaç alımı:

Almam () ara sıra () genellikle () daima alırım ()

Ağrı sırasında alınan ilacın etkisi: Çok () orta () az ()

Ağrı sırasında hissettikleriniz: Korku () aşırı gerginlik () iç sıkıntısı ()

Ailede migren tanısı olan kimse var mı?

Evet (), hayır (), anne (), baba (), kardeş ()

Tedavi ve süresi:

Etkinliği: Var () yok ()

Hb:

Hct:

MCV:

MCHC:

MCH:

RDW:

Demir (serum):

Total demir bağlama kapasitesi:

Ferritin:

Vitamin B12:

Vitamin D:

Parathormon:

Kalsiyum:

Fosfor:

Alkalin Fosfataz:

Kranial MRG:

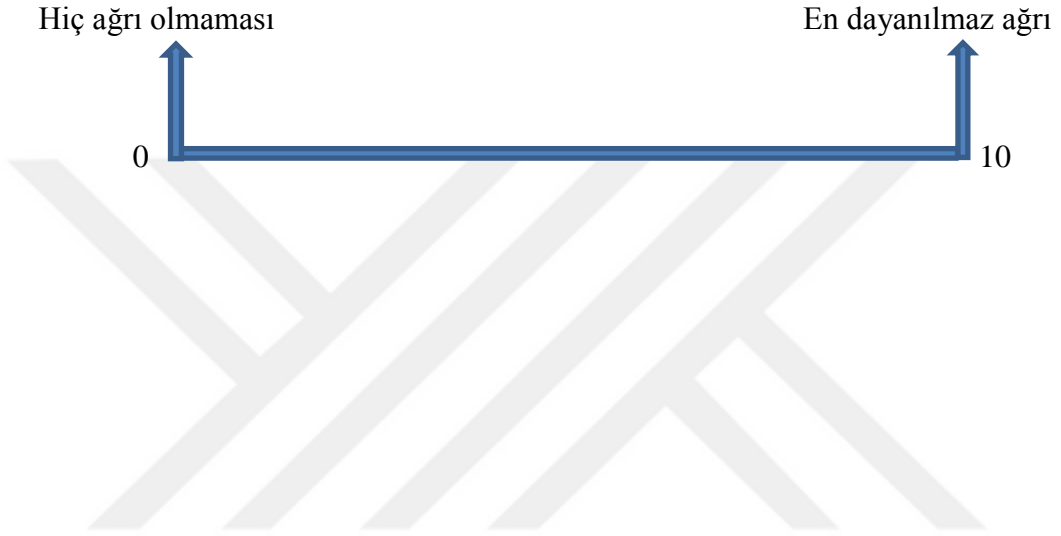
Tanı (ICHHD-3 beta):

EK-3. Vizuel Analog Skala (VAS)

Adınız Soyadınız:

Tarih:

Ağrı Őiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde iŐaretleyin.



EK-4. pedMİDAS Anketi

(Pediatrik Yaş Grubunda Baş Ağrısına Bağlı Günlük Aktivitelere Yetersizlik Düzeyi Belirleme Anketi)

Aşağıdaki sorular son üç ayda baş ağrısının günlük aktivite üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Lütfen evet veya hayır cevabı olmadan en iyi tahmini cevabınızı doldurunuz.

1. Son üç ay içerisinde kaç tam okul günü baş ağrısı nedeniyle okulunuzu kaçırdınız?

2. Son üç ay içerisinde kaç kısmi okul günü baş ağrısı nedeniyle okulunuz kaçırdınız? (1. maddede cevapladığınız tam okul gününü saymayınız.)

3. Son üç ay içerisinde kaç gün, baş ağrınız yüzünden okuldaki verimliliğinizde yarı yarıdan daha fazla azalma oldu? (ilk iki maddede cevapladığınız günleri saymayınız.)

4. Kaç gün baş ağrısı yüzünden evde bir şeyler yapmak mümkün olmadı? (örneğin, ev işi, ev ödevi ve benzeri...)

5. Kaç gün baş ağrısı yüzünden diğer aktivitelerinize katılamadınız? (örneğin, oyun, dışarı çıkma, spor ve benzeri)

6. Kaç gün baş ağrısı nedeniyle katıldığınız bu aktivitelerden, verimliliğinizde yarı yarıdan daha fazla azalma oldu? (5. Maddede cevapladığınız günleri saymayın)

Toplam PedMİDAS Puanı

Baş Ağrısı Sıklığı

Baş Ağrısı Şiddeti

7. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Adıyaman'da doğdum. İlköğretim ve lise eğitimini Adıyaman'da tamamladım. 2004 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım, 2008 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne yatay geçiş yaptım. Haziran 2011'de Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Adıyaman 82. Yıl Devlet Hastanesi ve Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servislerinde pratisyen hekim olarak çalıştım. Eylül 2014 TUS dönemi sınavı ile Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nı kazandım. Aynı TUS sınavında yeniden yerleştirme yapıldığında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'na geçiş yaptım. Halen orada Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.