

**T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MİGREN'DE VİTAMİN D BAĞLAYICI PROTEİN VE SERBEST D
VİTAMİNİ KONSANTRASYONLARI**

Serpil ERDOĞAN

**TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Ayşe Yeşim GÖÇMEN**

YOZGAT - 2019



**YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI**

**T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

İmza
Serpil ERDOĞAN
S. Prof.



YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
YÖNERGE UYGUNLUK SAYFASI

T.C.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

“Migren’de Vitamin D Bağlayıcı Protein ve Serbest D Vitamini Konsantrasyonları” adlı Tıbbi-Biyokimya Ana Bilim Dalı yüksek lisans tezi, Yozgat Bozok Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi ’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Serpil ERDOĞAN

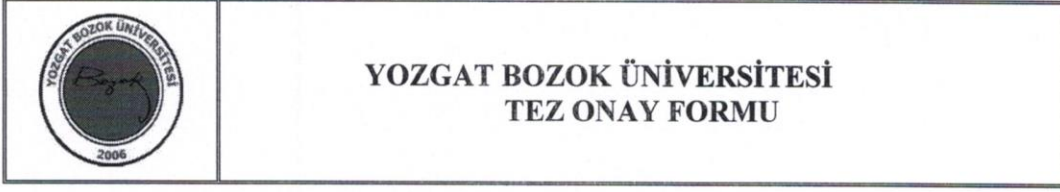
İmza

Danışman
Doç.Dr. Ayşe Yeşim GÖÇMEN

İmza

Prof. Dr. Muhammed Feri POLAT
Ana Bilim Dalı Başkanı

İmza



T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Enstitümüzün Tıbbi-Biyokimya Ana Bilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı 90110516003 öğrenci numaralı öğrencisi Serpil ERDOĞAN'ın hazırladığı "Migren'de Vitamin D Bağlayıcı Protein ve Serbest D Vitamini Konsantrasyonları" başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri gereğince 18/07/2019 tarihinde (saat: 11:00) yapılmış, tezin onayına oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Başkan : Doç.Dr. Ayşe Yeşim GÖÇMEN

Jüri Üyesi : Dr.Öğr.Üyesi Ayşen CANIKLIOĞLU

Jüri Üyesi : Dr.Öğr.Üyesi Ceylan HEPOKUR

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve sayılı Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof.Dr.Yalçın ARAL
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

MİGREN'DE VİTAMİN D BAĞLAYICI PROTEİN VE SERBEST D VİTAMİNİ KONSANTRASYONLARI Serpil ERDOĞAN

Amaç: Vitamin D eksikliğinin migren hastalığının patogeneğinde önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, migren hastası olan ve olmayan bireylerde serum D vitamini, vitamin D bağlayıcı proteinini (VDBP) ve Vitamin D reseptörü (VDR) düzeylerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Metot: Çalışma grubu; yaş ve cinsiyet açısından eşleşmiş, migren tanısı alan 24 hasta ve 22 kontrol deneginin katıldığı toplam 46 kişiden oluşmaktadır. Migren tanı ve sınıflandırılması “Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflaması 2018”e göre değerlendirilmiştir. Araştırmaya katılan gruplara Midas Yeti Yitimi Ölçeği, Baş Ağrısı Etki Testi ve Baş Ağrısı Günlüğü testleri uygulanmıştır. Çalışma grubundan elde edilen serum örneklerinde Vitamin D, VDBP ve VDR düzeyleri ELISA kitleri kullanılarak ölçüldü. Elde edilen sonuçların tüm istatistiksel analizleri SPSS 22.0 (Statistical Packagefor Social Sciens) programıyla yapılmıştır. Sonuçların normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösterenler parametrik, normal dağılım göstermeyenler non-parametrik testlerle (t testi, Mann Whitney U testi) değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda kontrol ve migren grubu arasındaki Vitamin D düzeyleri karşılaştırılmıştır. Migren grubunda vitamin D, VDBP ve VDR düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Migren grubunda (n=24) vitamin D yetersizliği 11 hastada gözlenmiştir, 13 hastanın vitamin D değerleri normaldir. Migren grubundaki vitamin D yetersizliği olan ve normal bireyler kıyaslandığında, MİDAS, baş ağrısı süresi ve baş ağrısının sıklığı, hastalık süresi, aura açısından iki grup arasında fark gözlenmemiştir.

Sonuç: Migren ve serum D vitamini düzeyi arasında önemli bir ilişki olduğunu söyleyebiliriz. Ancak; daha geniş bir popülasyonda, migrende vitamin D değişikliklerinin mekanizmasını aydınlatacak çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Migren, Vitamin D, vitamin D bağlayıcı proteinini, Vitamin D reseptörü

ABSTRACT

Master's Thesis

CONCENTRATION OF VITAMIN D CONNECTOR PROTEIN AND FREE D VITAMIN IN MIGRAINE

Serpil ERDOĞAN

Objective: Vitamin D deficiency is thought to have an important role in the pathogenesis of migraine. In this study, we aimed to compare serum Vitamin D, Vitamin-D binding protein (VDBP) and Vitamin D receptor (VDR) levels in individuals with and without migraine.

Methods: The study group consisted of 46 people with 24 diagnoses of migraine and 22 control subjects with the same proportion as age and gender. Migraine diagnosis and classification were evaluated according to the International Classification of Headache Disorders 2018. Midas Disability Scale, Headache Impact Test and Headache Diary tests were applied to the groups. Serum vitamin D, VDBP and VDR levels were measured using ELISA kits. All statistical analysis of the obtained results was done by SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences). The results were evaluated by Shapiro Wilk test to check for normality, and those with normal distribution were evaluated by parametric (t test), and those without were evaluated by non parametric tests (Mann Whitney U test).

Results: In the present study, vitamin D levels between control and migraine group were compared. The levels of Vitamin D, VDBP and VDR were significantly decreased in the migraine patients than the control group. In the migraine group (n = 24), vitamin D deficiency was observed in 11 patients and vitamin D levels were normal in 13 patients. When we compared vitamin D deficient and normal individuals in migraine group, no statistical difference was observed in means of MIDAS, headache duration, pain frequency, disease duration and aura.

Conclusion: In conclusion, we can say that there is a significant relationship between migraine and decreased serum vitamin D levels. But; studies in a larger population are necessary to elucidate the mechanism of vitamin D changes in migraine.

Key Words: Migraine, Vitamin D, Vitamin-D binding protein, Vitamin D receptor

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	ii
TEZ ONAY FORMU	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
ÖNSÖZ	xv
GİRİŞ	1
1.1. Problem Durumu	1
1.2. Araştırmanın Amacı	1
1.3. Araştırmanın Önemi	2
1.4. Sayıtlar	2
1.5. Sınırlılıklar	2
1.6. Tanımlar	3
1.6.1. Baş Ağrısı	3
1.6.2. Migren	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Baş Ağrısı	4
2.1.1. Baş ağrısının tarihçesi	4
2.1.2. Gerilim tipi baş ağrıları	4
2.2. Migren	4
2.2.1. Migrenin tarihçesi	5
2.3. Migren Epidemiyolojisi	5
2.4. Migren Genetiği	6
2.5. Migrenin Patolojisi	6
2.6. Migren Biyokimyası	9
2.7. Migrende Sınıflama	9
2.7.1. Aural migren tanı ölçütleri	13

2.7.1.1. Tipik auralı migren tanı ölçütleri	14
2.7.1.2. Beyin sapı auralı migren	15
2.7.1.3. Hemiplejik migren.....	16
2.7.1.4. Retinal migren	17
2.7.1.5. Kronik migren	18
2.7.2. Aurasız migren tanı ölçütleri.....	18
2.8. Migrende Atak Dönemleri	19
2.8.1. Prodrom dönemi.....	20
2.8.2. Aura dönemi.....	20
2.8.3. Ağrı dönemi.....	20
2.8.4. Postdrom dönemi.....	21
2.9. Migrende Tetikleyici Faktörler	21
2.10. Migrende Tedavi.....	23
2.11. Vitamin D, Vitamin D Reseptörü (VDR) ve Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP) Tanımları	24
2.12. Vitamin D (Kalsiferol).....	24
2.13. Vitamin D Metabolizması	25
2.14. Vitamin D Eksikliği ve Nedenleri.....	26
2.15. Vitamin D Serum Düzeylerinin Değerlendirilmesi	28
2.16. Vitamin D Reseptörü (VDR)	28
2.17. Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP)	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. Araştırmanın Evren ve Örneklemi	31
3.2. Yöntem.....	31
3.2.1. Çalışma grubu.....	31
3.2.1.1. Çalışmaya dahil olma ölçütleri:	31
3.2.1.2. Çalışma dışı bırakılma ölçütleri	32
3.2.1.3. Çalışma planı	32
3.3. Veri Toplama Araçları.....	33
3.3.1. Kişisel bilgi formu (Sosyodemografik)	33
3.3.2. Baş ağrısı günlüğü	33
3.3.3. Baş ağrısı etki testi.....	35

3.4. Biyokimyasal Değişkenlerin Ölçülmesi	40
3.4.1.1. Vitamin D (VD) ELİSA kiti	40
3.4.1.1.1. Kitin depolanması.....	41
3.4.1.1.2. Test prensibi.....	42
3.4.1.1.3. Örnek Hazırlama	42
3.4.1.1.4. Sonuçların hesaplanması	43
3.4.1.1.5. Tipik veri	44
3.4.1.1.6. Özet olarak vitamin D kullanımı.....	44
3.4.1.2. Vitamin D reseptörü (VDR) ELİSA kiti.....	45
3.4.1.2.1. Kitin depolanması.....	46
3.4.1.2.2. Test prensibi.....	46
3.4.1.2.3. Örnek hazırlama.....	46
3.4.1.2.4. Sonuçların hesaplanması	47
3.4.1.2.5. Tipik veri	47
3.4.1.2.6. Özet olarak vitamin D reseptör kit kullanımı.....	48
3.4.1.3. Vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ELİSA kiti	48
3.4.1.3.1. Kitin depolanması.....	49
3.4.1.3.2. Test prensibi.....	50
3.4.1.3.3. Örnek hazırlama.....	50
3.4.1.3.4. Sonuçların hesaplanması	51
3.4.1.3.5. Tipik veri	51
3.4.1.3.6. Özet olarak vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) kullanımı:	52
3.5. Sonuçların İstatistiksel Analizi.....	52
4. BULGULAR	54
4.1. Kontrol ve Migren Grubunda Vit D, VDBP ve VDR Sonuçları	54
4.1.1. Kontrol ve migren grubu arasındaki yaşa göre dağılım grafiği.....	55
4.1.2. Kontrol ve migren grubu arasındaki vitamin D düzeylerinin grafiği	55
4.1.3. Kontrol ve migren grubu arasında VDBP Düzeylerinin grafiği	56
4.1.4. Kontrol ve migren grubu arasında VDR düzeylerinin grafiği.....	56
4.2. Kontrol Grubunda Vit D, VDBP ve VDR Düzeylerinin Cinsiyetle İlişkisi.....	57
4.2.1. Kontrol grubunda kadın ve erkek arasındaki yaşa göre dağılım grafiği.....	58

4.2.2. Kontrol grubunda Vit D düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği.....	58
4.2.3. Kontrol grubunda VDBP düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği.....	59
4.2.4. Kontrol grubunda Vit D, VDBP ve VDR düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği	59
4.3. Migren Grubunda Vit D, Vit DBP ve Vit VDR Düzeylerinin Cinsiyetle İlişkisi	60
4.3.1. Migren grubunda yaşa göre vitamin D düzeyleri sonuçlarında kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği.....	61
4.3.2. Migren grubunda Vit D düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği.....	61
4.3.3. Migren grubunda VDBP düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği.....	62
4.3.4. Migren grubunda VDR düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği.....	62
4.5. Totalde Tüm Çalışma Gruplarında Arasındaki Vit D, VDBP ve VDR Düzeylerinin Cinsiyete Göre Kıyaslanması.....	63
4.5.1.Totalde tüm çalışma gruplarında yaşa göre vitamin D düzeyleri sonuçlarının grafiği.....	64
4.5.2. Totalde tüm çalışma gruplarında Vit D düzeyleri sonuçlarının grafiği.....	64
4.5.3.Totalde tüm çalışma gruplarında VDBP düzeyleri sonuçlarının grafiği	65
4.5.4. Totalde tüm çalışma gruplarında VDR düzeyleri sonuçlarının grafiği	65
4.6. Sosyo Demografik Sonuçların Değerlendirilmesi.....	66
4.6.1. Migren grubunda baş ağrısına ait özelliklerin ve vitamin D düzeylerinin sonuçları	66
4.6.2. Vitamin D düzeyleri ve migren hastaları arasındaki baş ağrısı özelliklerinin karşılaştırılması	67
4.6.3. Migren ve vitamin D düzeyleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.	67
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	72
7. KAYNAKLAR.....	73
8. EKLER.....	82

EK 1. Etik Kurul Raporu	82
9. ÖZ GEÇMİŞ	85



,

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) 2018 sınıflama sistemine göre birincil baş ağrısı bozuklukları	10
Tablo 2. Tipik auralı migren tanı ölçütleri.....	14
Tablo 3. Beyin sapı auralı migren tanı ölçütleri	15
Tablo 4. Hemiplejik migren tanı ölçütleri	16
Tablo 5. Retinal migren tanı ölçütleri	17
Tablo 6. Kronik migren tanı ölçütleri	18
Tablo 7. Aurasız migren tanı ölçütleri	19
Tablo 8. Migrende tetikleyici faktörler	22
Tablo 9. Vitamin D eksikliğinin nedenleri	27
Tablo 10. Baş ağrısı günlüğü tablosu.....	34
Tablo 11. MİDAS değerlendirme testi	38
Tablo 12. MİDAS Yeti yitimi ölçeği soruları.....	39
Tablo 13. Vitamin D kit bileşenleri ve depolama	41
Tablo 14. Vitamin D reseptörü (VDR) kit bileşenleri	45
Tablo 15. Vitamin D bağlayıcı protein kit bileşenleri	49
Tablo 16. Kontrol ve migren grubunda Vit D, VDBP ve VDR sonuç tablosu.....	54
Tablo 17. Kontrol grubunda Vit D, VDBP ve VDR düzeylerinin cinsiyetle ilişkisi....	57
Tablo 18. Migren grubunda Vit D, VDBP ve VDR düzeylerinin cinsiyetle ilişkisi	60
Tablo 19. Totalde tüm çalışma gruplarında Vit D, VDBP ve VDR düzeylerinin cinsiyete göre kıyaslanması	63
Tablo 20. Migren grubunda baş ağrısına ait özelliklerin ve vitamin D düzeylerinin sonuç tablosu.....	66
Tablo 21. Vitamin D düzeyleri ve migren hastaları arasındaki baş ağrısı özelliklerinin karşılaştırılması	67
Tablo 22. Migren ve vitamin D düzeyleri korelasyon tablosu	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Migren atağı oluşumu (Kaymaz, 2017).	8
Şekil 2. Vitamin D yapıları (Üstdal ve vd., 2003).....	24
Şekil 3. Vitamin D metabolizması (Palomer vd., 2008).	25
Şekil 4. Vitamin D reseptör metabolizması (Özcan, 2009).....	29
Şekil 5. Vitamin D Bağlayıcı Protein (Yıldırım, 2013).	30
Şekil 6. Baş ağrısı etki testi (http://www.agritedaviunitesi.com/bas-agrisi-ve-degerlendirmesi/ , 2016).....	36
Şekil 7. Vizüel Analog Ağrı Ölçeği	40
Şekil 8. Dilüsyon gradyanı standart referansları	43
Şekil 9. Vitamin D (OD) grafiği.....	44
Şekil 10. Vitamin D reseptörü için (OD) grafiği.....	48
Şekil 11. Vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) için OD değerleri	52
Şekil 12. Kontrol ve migren grubu arasındaki yaşa göre dağılım grafiği	55
Şekil 13. Kontrol ve migren grubu arasında vitamin D düzeylerinin grafiği.....	55
Şekil 14. Kontrol ve migren grubu arasında VDBP düzeylerinin grafiği	56
Şekil 15. Kontrol ve migren grubu arasında VDR düzeylerinin grafiği	56
Şekil 16. Kontrol grubunda kadın ve erkek arasındaki yaşa göre Vit D, VDBP ve VDR düzeylerinin sonuçlarının grafiği	58
Şekil 17. Kontrol grubunda Vit D düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği.....	58
Şekil 18. Kontrol grubunda VDBP düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği.....	59
Şekil 19. Kontrol grubunda Vit D, VDBP ve VDR düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği	59
Şekil 20. Migren grubunda yaşa göre vitamin D düzeyleri sonuçlarında kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği	61
Şekil 21. Migren grubunda Vit D düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği.....	61
Şekil 22. Migren grubunda VDBP düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği.....	62

Şekil 23. Migren grubunda VDR düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği.....	62
Şekil 24. Totalde tüm çalışma gruplarında yaşa göre vitamin D düzeyleri sonuçlarının grafiği.....	64
Şekil 25. Totalde tüm çalışma gruplarında Vit D düzeyleri sonuçlarının grafiği	64
Şekil 26. Totalde tüm çalışma gruplarında VDBP düzeyleri sonuçlarının grafiği.....	65
Şekil 27. Totalde tüm çalışma gruplarında VDR düzeyleri sonuçlarının grafiği.....	65



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

CGRP	: Nöropeptid
KYD	: Kortikal Yayılan Depresyon
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
ICHD	: The International Classification of Headache Disorders
IHS	: International Headache Society
KYD	: Kortikal Yayılan Depresyon
MİDAS	: Migraine Disability Assessment (Migren Yeti Yitimi Ölçeği)
NSAİİ	: Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar
PROF.	: Profesör
SPSS	: Statistical Package For Social Sciences (İstatiksel Analiz)
TNC	: Trigeminal Nucleus Caudalis
VAS	: Visuell Analog Skala (Ağrı Ölçeği)
VD	: Vitamin D
VDBP	: Vitamin D Bağlayıcı Protein
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖNSÖZ

Tez çalışma süresi boyunca önemli bilgileri ve tecrübeleriyle bana yol gösterip, her konuda yanımda olan saygı değer danışman hocam sayın Doç. Dr. Ayşe Yeşim GÖÇMEN'e, araştırmamızın sorumluluğunu üstlenen saygı değer hocam Prof. Dr. Levent Ertuğrul İNAN'a ve araştırmalarımız boyunca bizden her türlü yardımını esirgemeyen sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet HAMAMCI'ya teşekkür eder, onları saygıyla selamlarım.

Umutsuzluğa düştüğüm her an beni yalnız bırakmayan canım abim Mehmet Salih ERDOĞAN'a, tezimle ilgili her konuda yanımda olup yardımlarını esirgemeyen canım abim Mustafa ERDOĞAN'a, tezimin çevirileri ve grafiksel işlemleri ile ilgili yardım eden değerli kuzenlerim Dr. Ahmet Çağrı EVRAN ve Dr. Mültehan EVRAN'a, hep dualarında olduğum canım annem Nurten ERDOĞAN'a ve destekleriyle her daim yanımda olan tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Serpil ERDOĞAN

Yozgat-2019

GİRİŞ

Bu bölümde, tez konusu olarak incelenen araştırmanın problemine, amacına, önemine, sayıtlarına ve sınırlılıklarına yer verilmiştir. Ayrıca bu araştırma konusuyla ilgili tanımlara yer verilmiştir.

1.1. Problem Durumu

Nöroloji ve genel polikliniklere başvuran hastaların oranına baktığımızda en sık başvuru nedenlerinden birinin baş ağrısı olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde baş ağrısı şikâyetiyle nöroloji polikliniğine gitme oranı %38,9' dur. Kadın hastalarda başvuru oranı %46,1 iken erkek hastalarda %30,1'dir (Nicholson, Houle, Rhudy ve Norton, 2007). Baş ağrıları, primer ve sekonder olmak üzere iki başlık altında değerlendirilir. Primer baş ağrıları, baş ağrısı çeşitlerinin %90 'ını kapsar. Migren ve gerilim tipi baş ağrısı çoğunlukla primer baş ağrıları içinde yer alır (Baş, Demirci, Arslan ve Salman, 2015). Migren; tekrarlayan, şiddetli baş ağrısının en yaygın nedenidir. Kadınların %20 'sini erkeklerin ise % 10 ' dan fazlasını etkilemektedir. Migren eğilimi genetik bir temele dayanmaktadır ancak migren, iç ve dış etkenler tarafından da tetiklenebilir (Mark, 2015). Migren, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, erkek ve kadınlarda sosyal yaşamda engellere yol açan hastalıklar arasında 19. sırada yer almaktadır. Neden olduğu problemler ve genel hayattaki aksaklıklar nedeniyle, hastalığın tanısı ve tedavisi önem arz etmektedir (Dinçer, 2016).

1.2. Araştırmanın Amacı

D vitamini eksikliğinin migren patogenezinde önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir. D vitamininin migren ile ilişkisini inceleyen veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, migren hastalarında serum D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ve vitamin D reseptörü (VDR) ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

1.3. Araştırmanın Önemi

Çalışma sonucunda migren hastalarında vitamin D, vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ve vitamin D reseptörü (VDR) düzeyleri değerlendirildi. Hastaya yaklaşımda ve hastanın tedavisinde seçilecek ilaçlar ve tedavide destekleyici yöntemler konusunda katkılar sağlanması beklenmektedir.

1.4. Sayılılar

Bu araştırmada kullanılan veri toplama araçları, araştırmanın amacına uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya katılan katılımcılar, veri toplama araçlarını gönüllü olarak cevaplandırmıştır.

1.5. Sınırlılıklar

Araştırmanın sınırlılıkları;

- a. Araştırmaya katılan hastaların sadece Yozgat ili içerisinde yaşayan migren hastaları olması
- b. Hastaların 18-55 yaş arası olması
- c. Hastaların kognitif fonksiyonları etkileyebilecek ilaç kullanmaması
- d. Hastaların alkollü madde kullanmaması
- e. Hastaların psikiyatrik ve nörolojik hastalığı olmaması
- f. Hastaların Tiroid Fonksiyon Testi (TFT), vitamin B12 ve folat düzeyi normal olan kişiler olması

1.6. Tanımlar

1.6.1. Baş Ağrısı

Baş ağrısı, kafatası içinde veya dışında bulunan ağrıya duyarlı yapıların inflamasyonu, irritasyonu, yer değiştirmesi, gerilmesi, dilatasyonu veya invazyonu sonucunda ortaya çıkan bir rahatsızlıktır (Ray ve Wolff, 1940).

1.6.2. Migren

Migren, bir dizi otonom sinir sistemi semptomları ile birlikte, sıklıkla tekrarlayan, orta şidette ya da çok şiddetli baş ağrıları ile seyreden müzmin, nörolojik bir hastalıktır (Dodick ve Gargus, 2008).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Baş Ağrısı

Baş ağrısı, insan nüfusunun % 90'ından fazlasını etkileyerek, günlük yaşamsal faaliyetleri kötü yönde etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (Büyükyörük, 2017). Baş ağrısının evrensel olarak görülen belirtileri arasında kafa içi basınç, bulantı, kusma, anevrizma ve stres gibi nedenler sayılabilir (Bucioğlu, 2018). Baş ağrılarının büyük bir kısmı; birincil baş ağrısı adı verilen migren, gerilim ve küme baş ağrısı olarak ifade edilen baş ağrılarında oluşur (Quliyeva, 2016).

2.1.1. Baş ağrısının tarihçesi

Baş ağrısının tarihçesi milattan sonra 130 yıl öncesine kadar dayanmakla birlikte bu konu hakkındaki bilgilerin çoğu son 30-40 yıl içinde süregelen çalışmalara dayanmaktadır (Yaltkaya, 2000). 1962 yılında İsveç'te Prof. Bo Bille'nin okul dönemindeki 9000 çocuk üzerinde baş ağrısı tipi ve görülme sıklığı üzerine yaptığı çalışma, baş ağrısında yapılan ilk çalışma olarak kaydedilmiştir (Dünya, 2017).

2.1.2. Gerilim tipi baş ağrıları

Birincil baş ağrıları sınıfında çok sık rastlanan baş ağrısı tipidir. Bu gruptaki baş ağrılarında ağrı ataklarla oluşur. Baş ağrısı zonklayıcı şekilde veya tek taraflı görülebilir. Hastaların %80'inde kaslarda gerginlik ve dikkat eksikliği ile birlikte seyredebilir. Gerilim tipi baş ağrılarına migrenden daha sık rastlanıldığı ve kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Gerilim tipi baş ağrıının toplumda görülme sıklığı %32 civarındadır. Gerilim tipi baş ağrısı, hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir (Ekizoğlu, Kocasoy, Uzunkaya ve Baykan, 2019).

2.2. Migren

Migren, genellikle otonom sinir sisteminde bazı belirtilerle birlikte ortaya çıkan, yineleyici, orta veya çok şiddetli baş ağrısıyla seyreden kronik bir hastalıktır (George ve Robert, 2015).

Migren hastalığının belirtileri arasında tekrarlayıcı baş ağrılarının yanı sıra bulantı, kusma, ışıktan ve sestten etkilenmeyle birlikte, aura adı verilen görsel, duyuşsal ve dilsel özelliklerle ortaya çıkan geçici nörolojik belirtilerde görülür (International Headache Society [IHS], 2013).

Migrende, baş ağrısına eşlik eden belirtiler ve hastalığın kendine has özellikleri kişiden kişiye değişebilir (Özdemir, 2011).

2.2.1. Migrenin tarihçesi

Migrenin tarihçesi milattan sonra ikinci yüzyıla dayanmaktadır. Arateus, başın belli bir bölgesinde başlayan, mide bulantısıyla seyreden baş ağrısı belirtisi olarak migreni bulmuştur. İlk kez Galen tarafından kullanılan "hemicrania" kavramı zamanla evrimleşerek Fransızca kökenli "migraine" kelimesi haline gelmiştir (Akgün, 2015). Migrene, mideden başa doğru çıkan gazların sebep olduğunu ve kusma ile baş ağrısının hafifleyebileceğini söyleyen Hipokrat, migrenin cinsel yaklaşımlardan ve egzersizden tetiklenebileceğini belirtmiştir (Erdişiçi, 2016).

2.3. Migren Epidemiyolojisi

Dünya üzerindeki yaygınlığına göre değerlendirecek olursak migrenin yaşa, cinsiyete ve ekonomik duruma göre büyük farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Migrenin beyaz ırkta ve düşük gelirlielerde daha fazla olduğu gözlenmiştir. Asyalılarda bu oranın daha az olduğu görülmüştür. Migren hastalığı; insanların sosyo-ekonomik ve eğitim düzeyi yönünden incelendiğinde, bu düzeylerin iyi olduğu kişilerde hastalık yüksek oranda tespit edilmiştir (Magiorkinis, Diamantis, Mitsikostas ve Androutsos, 2009). Migren en çok kadınlarda görülmektedir. Ergenlikten önce, erkeklerde daha fazla iken ergenlikle birlikte kadınlarda daha fazla görülmektedir. Hastalık, kadınlarda 40-45 yaş arası dönemde daha fazlayken, menopoz döneminden sonra azaldığı görülmüştür (Silberstein, Lipton ve Dalessio, 2008). Ülkemizde yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre migren prevalansı erkeklerde yaklaşık %9, kadınlarda %25'tir. Bölgesel bir çalışmada migrenin Akdeniz'de %20.9, Güneydoğu'da %24, Ege'de %20.6, Orta Anadolu'da %11.7, Marmara'da %11.4 ve Karadeniz'de %14.7 oranında bulunduğu gözlenmiştir (Zarifoglu, Siva ve Hayran, 1998).

2.4. Migren Genetiği

Migren genetik olarak incelendiğinde, hastalığın monogenetik veya genellikle ailesel oluşumların görüldüğü poligenetik olarak kalıtım gösterdiği görülmüştür. Migren hastaları üzerine yapılan birden fazla değişik çalışmada, hastalığın PRDM16, TRPM8 ve LRP1 genleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (Silberstein ve Dodick, 2013). Migrenle sonuçlanan tek gen hastalıkları nadir görülür (Vries, Frants, Ferrari ve Maagdenberg, 2009). Bunlardan biri, otozomal dominant kalıtmı ve auralı bir migren türü olan ailesel hemiplejik migrendir (Montagna, 2008). Ailesel hemiplejik migren üzerinde dört genin rol oynadığı gösterilmiştir. Bu genlerin üçü iyon taşınmasında rol oynar (Ducros, 2013). Dördüncüsü ekzositoz kompleksi ile ilişkili olan bir aksonal proteindir. Migren ile ilişkili başka bir genetik hastalık, cadasal sendromu veya subkortikal infarktlar ve lökoensefalopatili serebral otozomal dominant arteriyopatidir (Levy, 2009).

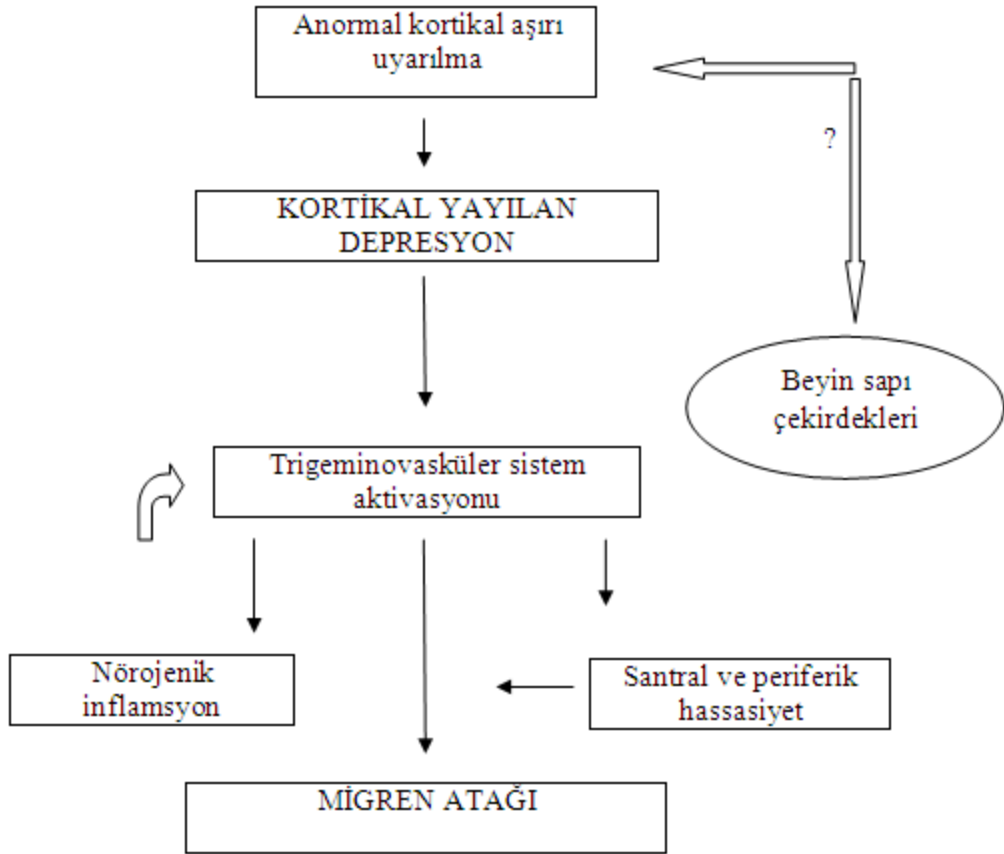
Bu hastalık üzerine yapılan birçok çalışmada, ikiz bireyler arasında migren varlığı ve ailesel aktarım özelliği araştırılmıştır. Migrende, kromozomların belli bölgelerle ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Yapılan kontrollü çalışmalarda migren hastalığı olan kişilerin aile ve akrabalarında da bu durum gözlenmiştir. Bu durum aurasız migren görülen birinci derece akrabalarda 1.9 oranında iken, auralı migren görülen akrabalarda ise dört kat arttığı gözlenmiştir (Russell ve Olesen, 1995).

2.5. Migrenin Patolojisi

Migren rahatsızlığının atak nedeni hala bulunamamıştır. Migren ağrısına, serebral meninksler ve bununla ilişkili kan damarlarını innerve eden nosiseptif primer afferent nöronlarının sebep olduğu belirtilmektedir. Migrende meningeal nosiseptörlerin, biyokimyasal, elektrofizyolojik ve anatomik özelliklerinin değerlendirilmesiyle önemli veriler elde edilse de, migren atağı sırasında bu nöronların nasıl aktifleştiği bulunamamıştır (Irene ve Semenov, 2015). Migren hastalarında görülen nöronal eksitabilite ve spontan depolarizasyon; magnezyum eksikliği, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve sinir hücresinin voltaja bağlı kalsiyum kanal işlevlerindeki farklılıkla ilişkilidir. Bu durumun nöronal eksitabilitenin, kortikal yayılan depresyon (KYD) fenomenine ve sonrasındaki kan akımı değişimlerine neden olduğu söylenmektedir. Occipital korteksten başlayarak aynı hemisfer doğrultusunda yavaş

ilerleyen (3 mm/dakika) geçici nöronal depolarizasyon dalgası olarak tanımlanan KYD'nin migren aurasının temeli olduğu söylenmektedir (Silberstein, 2004). Migrenin nedeninin, aşırı uyarılabilir bir serebral korteks varlığından kaynaklandığı belirtilmektedir. Migren ataklarından biri olan aura ve trigemino vasküler sistem aktivasyonunun, iç ve dış nedenlere bağlı olarak uyarılan nöronal zarlardaki polarize durumun bozulması sonucunda dağılan kortikal depresyon dalgasından (CSD) kaynaklandığı düşünülmektedir. Familial hemiplejik migrenin sebebi; nöronal kalsiyum akım yoğunluğunun artışı, CSD eşiğinin azalmasıdır. Trigeminal sinir inaktivasyonu, ağrı duyusu ortodromik olarak trigeminal gangliondan, trigeminal nucleus caudalis (TNC) aracılığı ile beyne iletilmektedir. Aynı zamanda antidromik olarak nöropeptidler (CGRP, substance P), perivasküler alana salınmakta ve buna bağlı olarak kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonu oluşmaktadır. Bu durum da nörojenik inflamasyona neden olmaktadır (Curter, 2010).

Migren atağının, trigemino vasküler sistemin rol oynadığı nöronal ve vasküler değişiklikler, kortikal yayılan depresyon, kortikal eksitabilite gibi durumlardan dolayı oluştuğu belirtilir. Sonuç olarak tüm bu gelişmelere rağmen migren patofizyolojisi hala tam olarak çözülememiştir (Bolay ve Boran, 2013). Migren atağının oluşumu Şekil 1'de gösterilmiştir (Kaymaz, 2017).



Şekil 1. Migren atağı oluşumu (Kaymaz, 2017).

2.6. Migren Biyokimyası

1970’li yıllardan itibaren migren biyokimyası üzerinde yapılan arařtırmalarda, serotoninin migren ile iliřkili olduđu dūřünülmektedir (Sicuteri, 1967). 1965 ve 1967 yıllarında yapılmıř olan arařtırmaların sonuçları bu dūřünceyi desteklemektedir (Curran, Hinterberger ve Lance, 1965). Çalıřmalardan elde edilen bilgilere gōre trombositlerdeki 5-HT (Hidroksi Triptamin) dūzeylerinin migren atađı bařladıđı sırada hızla dūřtūđū ve serotonin yıkım ūrünü olan 5-hidroksi-indol asetik asit (5-HIAA)’e idrarda rastlandıđı tespit edilmiřtir (Buzzi ve Moskowitz, 1990). Ayrıca serotonin ile iliřkili biyokimyasal arařtırmaların açıklıđa kavuřması açısından serotonin reseptōrleri, alt tūrleri ve dađılımlarının bulunması çok etkili olmuřtur (Ferrari ve Sexana, 1993). Serotoninin vazokonstriktōr ūzellikleri sebebiyle kullanılan ergot alkaloidlerin, serotonin reseptōrlerinden biri olan 5-HT- 1BD reseptōrlerinin agonisti olarak keřfedilmesinden sonra migrende etken bir ilaç olarak triptanlar kullanılmaya bařlanmıřtır (Cumberbatch, Hargreaves, Hill, Mason ve Williamson, 1999). Trigeminal sinir uçlarında bu reseptōre yođun olarak rastlanmıřtır. Bundan dolayı kullanılan agonistlerin, trigeminal aktivasyonu, nōropeptid salınmasını ve iflamasyonu inhibe ettiđi gōrūlmüřtur (Tūrk Bař Ađrısı Epidemiyoloji alıřma Grubu, 1997).

2.7. Migrende Sınıflama

Uluslararası Bař Ağrısı Derneđi (IHS), 1988 yılında, ilk kez bař ağrılarında ayrıntılı bir şekilde sınıflama yapmıştır. Bu bař ağrısı sınıflaması, dūnya genelinde kabul gōrmüř bir tanımlamaya sahip olup, ūzellikle tıbbi araştırmalarda yararlanılması amaçlanan ilk sınıflama sistemidir.

Bilimsel alandaki gelişmeler doğrultusunda 2004 ve 2013’te IHS beta sınıflamaları yapılmış ve bař ağrısı ūzerine yapılan son sınıflama Ocak 2018’de yayımlanmıştır (<http://www.itfnoroloji.org/basagrasi/basagrasi.htm>, 2019).

2018 Uluslararası baş ağrısı sınıflandırılması Tablo 1’de gōsterilmiřtir.

Tablo 1. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) 2018 sınıflama sistemine göre birincil baş ağrısı bozuklukları

1. MİGREN
1.1. Aurasız Migren
1.2. Auralı Migren
1.2.1. Tipik Auralı Migren
1.2.1.1. Baş Ağrılı Tipik Aura
1.2.1.2. Baş Ağrısız Tipik Aura
1.2.2. Beyin Sapı Auralı Migren
1.2.3. Hemiplejik Migren
1.2.3.1. Ailesel Hemiplejik Migren
1.2.3.1.1. Ailesel Hemiplejik Migren (FHM1)
1.2.3.1.2. Ailesel Hemiplejik Migren (FHM2)
1.2.3.1.3. Ailesel Hemiplejik Migren (FHM3)
1.2.3.1.4. Ailesel Hemiplejik Migren, Diğer Lokus.
1.2.3.2. Sporadik Hemiplejik Migren (SHM)
1.2.4. Retinal Migren
1.3. Kronik Migren
1.4. Migren Komplikasyonları
1.4.1. Status Migrenozus
1.4.2. İnfarkt Olmaksızın Kalıcı Aura
1.4.3. Migrenöz İnfarkt
1.4.4. MigrenAurasıyla Tetiklenen Nöbet
1.5. Olası Migren
1.5.1. Aurasız Olası Migren

1.5.2. Auralı Olası Migren
1.6. Migrenle İlişkili Olabilecek Epizodik Sendromlar
1.6.1. Yineleyen Gastro İntestinal Rahatsızlık
1.6.1.2. Abdominal Migren
1.6.2. Selim Paroksizmal Vertigo
1.6.3. Selim Paroksizmal Tortikollis
2.GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI
1.2. Seyrek Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı
1.2.1. Perikranyal Duyarlılığın Eşlik Ettiği Seyrek Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı
1.2.2. Perikranyal Duyarlılığın Eşlik Etmediği Seyrek Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı
2.2. Sık Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı
2.2.1. Perikranyal Duyarlılığın Eşlik Ettiği Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı
2.2.2. Perikranyal Duyarlılığın Eşlik Etmediği Sık Gerilim Tipi Baş Ağrısı
2.3. Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı
2.3.1. Perikranyal Duyarlılığın Eşlik Ettiği Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı ki
2.3.2. Perikranyal Duyarlılığın Eşlik Etmediği Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı
2.4. Olası Gerilim Tipi Baş Ağrısı
2.4.1. Olası Seyrek Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı
2.4.2. Olası Sık Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı
2.4.3. Olası Kronik Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı
3. TRİGEMİNAL OTONOMİK SEFALALJİLER (TOS)
3.1. Küme Baş Ağrısı
3.1.1. Epizodik Küme Baş Ağrısı
3.1.2. Kronik Küme Baş Ağrısı

3.2. Paroksizmal Hemikranya
3.2.1. Epizodik Paroksizmal Hemikranya
3.2.2. Kronik Paroksizmal Hemikranya
3.3. Kısa Süreli Tek Yanlı Nevralji Form Baş Ağrısı Atakları
3.3.1. Konjunktival Kanlanma ve Yaşarmalı Kısa Süreli Tek Yanlı Nevralji Form Baş Ağrısı (SUNCT)
3.3.1.1. Epizodik SUNCT
3.3.1.2. Kronik SUNCT
3.3.2. Kranyal Otonomik Semptomların Eşlik Ettiği, Kısa Süreli Tek Yanlı Nevralji Form Baş Ağrısı (SUNA)
3.3.2.1. Epizodik SUNA
3.3.2.2. Kronik SUNA
3.4. Hemikranya Kontinua
3.4.1. Hemikranya Kontinua, Remisyonlu Alt Tip
3.4.2. Hemikranya Kontinua, Remisyonuz Alt Tip
3.5. Olası Trigeminal Otonomik Baş Ağrıları
3.5.1. Olası Küme Baş Ağrısı
3.5.2. Olası Paroksizmal Hemikranya
3.5.3. Olası Kısa Süreli Tek Yanlı Nevralji Form Baş Ağrısı Atakları
3.5.4. Olası Hemikranya Kontinua
4. DİĞER PRİMER BAŞ AĞRILARI
4.1. Primer Öksürük Baş Ağrısı
4.2. Primer Egzersiz Baş Ağrısı
4.3. Cinsel Etkinliğe Eşlik Eden Primer Baş Ağrısı
4.4. Primer Gök Gürültüsü Baş Ağrısı
4.5. Soğukla Uyarılan Baş Ağrısı

4.6. Dış Basınçla İlişkili Baş Ağrısı
4.7. Primer Saplanıcı Baş Ağrısı
4.8. Numüler Baş Ağrısı
4.9. Hipnik Baş Ağrısı
4.10. Yeni Günlük Israrcı Baş Ağrısı

2.7.1. Auralı migren tanı ölçütleri

Auralı migrende, tek taraflı gelişip ağır ağır ilerleyen baş ağrısını; tamamen geri dönüşümlü, belirli bir süre sonra ortaya çıkan, görsel, duyuşsal ve diğer merkezi sinir sistemi semptomlarını etkileyen sürekli bir baş ağrısı takip eder. Bu atak dönemi 5-20 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürelidir. Auralı migren sürecinden sonra aurasız migren baş ağrısı süreci başlar (Akdeniz, 2016). Auralı migren ölçütleri kendi içinde 5 sınıfa ayrılmıştır (IHS, 2018).

1. Tipik Auralı Migren
2. Beyin Sapı Auralı Migren
3. Hemiplejik Migren
4. Retinal Migren
5. Kronik Migren

2.7.1.1. Tipik auralı migren tanı ölçütleri

Tablo 2. Tipik auralı migren tanı ölçütleri

1.	A. B ve C ölçütlerine uygun olan en az iki atak geçirmiş olmak.
2.	<p>B. Aura özelliklerini takip eden tam geri dönüşümlü belirtilerden birinin olması</p> <ul style="list-style-type: none"> * Görsel * Duyusal * Konuşma ya da dil * Beyin sapı * Motor * Retinal semptomlar görülmez.
3.	<p>C. Aşağıda verilen dört belirtiden en az ikisinin bulunması</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yavaş yavaş gelişen ve 5 dakikadan daha uzun veya 60 dakikadan kısa süren en az 1 aura bulgusu veya daha fazla sayıda peş peşe ortaya çıkan semptomlar 2. Tek taraflı gelişen en az 1 aura semptomu 3. Aurayı takiben 60 dakika içinde oluşan baş ağrısı
4.	Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı ile açıklanamaz (IHS, 2018).

2.7.1.2. Beyin sapı auralı migren

Tablo 3. Beyin sapı auralı migren tanı ölçütleri

Tanısal Ölçütler:
A. B ve C ölçütlerine uygun minimum 2 atak sayısı
B. i. Tamamen düzelen aşağıdaki beyin sapı semptomlarından en az ikisi görülür:
1. Hipoakuzi
2. Tinnitus
3. Diplopi
4. Dizartri
5. Vertigo
6. Duyusal zayıflıkla tanımlanamayan ataksi
7. Uyanıklık seviyesindeki azalma
ii. Motor ve retinal semptomlar görülmez
C. Aşağıdaki özelliklerden minimum ikisi bulunmalı
1. 5 dakika veya 5 dakikadan uzun süren basamaksı gelişme gösteren minimum bir aura belirtisi ya da peşpeşe takip eden 2 ya da daha çok belirti görülür.
2. Ortaya çıkan her aura belirtisi 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan az sürelidir.
3. Minimum bir aura belirtisi görülür ve tek yanlıdır.
4. Aura sırasında ya da sonrasındaki 60 dakika süresince baş ağrısı başlar.
D. Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır (IHS, 2018).

2.7.1.3. Hemiplejik migren

Tablo 4. Hemiplejik migren tanı ölçütleri

Tanısal Ölçütler:
A. B ve C ölçütlerine uyan minimum 2 atak sayısı
B. i. Tamamen düzelen motor güçsüzlük görülür.
ii. Tam düzelen görsel, duysal bulgular ve/veya konuşma/lisan bozukluğu görülür.
C. Aşağıdaki özelliklerden minimum 2 seçenek:
1. 5 dakika veya 5 dakikadan daha uzun süre seyreden ve basamaksı gelişme gösteren minimum bir aura belirtisi ya da peş peşe 2 ve daha çok belirti görülür.
2. Aura belirtilerinin her biri 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürelidir.
3. Tek taraflı minimum 1 aura belirtisi görülür.
4. Aura sırasında ya da sonrasındaki 60 dakikalık süre boyunca baş ağrısı başlar.
D. Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır (IHS, 2018).

2.7.1.4. Retinal migren

Tablo 5. Retinal migren tanı ölçütleri

Tanısal Ölçütler:
A. B ve C ölçütlerine uygun minimum 2 atak sayısı
B. i. Tamamen düzelen mono-oküler, pozitif ya da negatif görsel semptomlar (körlük, sintilasyonlar ya da skotom); atağın gelişimi sırasında aşağıdakilerden en az biri ile doğrulanmış olmalı:
1. Klinik görme alanı muayenesi
2. Hastanın çizerek ifade ettiği mono-oküler görme alanı bozukluğu
ii. Aşağıdaki özelliklerden minimum iki belirti:
1. 5 dakika ya da 5 dakikadan daha uzun sürede basamaksı gelişme görülür.
2. 5 dakikadan fazla ve 60 dakikadan kısa süren semptomlar
3. Aura esnasında ya da sonrasındaki 60 dakika süresince baş ağrısı başlar.
C. Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır ve diğer amarozis fugaks nedenleri dışlanmıştır (IHS, 2018).

2.7.1.5. Kronik migren

Tablo 6. Kronik migren tanı ölçütleri

Tanım: Atağın 3 aydan çok sürdüğü ya da ayda minimum 8 gün görülen migren baş ağrısı özellikleri
Tanısal Ölçütler:
A. Atağın 3 aydan daha uzun süre devam edip ayda 15 ya da 15 günden daha fazla süren migren veya gerilim tipi baş ağrısı benzeri, B ve C ölçütlerine uyan baş ağrısı
B. Aurasız migren ölçütlerine uygun minimum 5 ya da auralı migren ölçütlerine uyan minimum iki atak geçirmiş hastalarda gelişmesi
C. Ayda minimum 8 gün süren ve 3 aydan fazla devam eden aşağıdaki belirtilerden herhangi birine uyması:
1. Aurasız migren ölçütleri
2. Auralı migren ölçütleri
3. Hasta tarafından başlangıçta migren olduğunun düşünülmesi ve triptan veya ergot türevleri ile iyileşmesi
D. Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır (IHS, 2018).

2.7.2. Aurasız migren tanı ölçütleri

IHS 2018 tanı ölçütlerine göre; aurasız migren, ataklar şeklinde ortaya çıkan, genellikle başın bir tarafında gelişen, orta şiddette ya da daha şiddetli seyreden, zonklayıcı günlük fiziksel aktivitelerle çoğalan, yüksek sestten ve ışıktan rahatsızlık, mide bulantısı ve kusma durumlarının birlikte görüldüğü sürekli olan baş ağrısı rahatsızlığı olarak belirtilir. Migren hastalarının yaklaşık %75'i aurasız migren hastasıdır (Ertaş, 2003). Yetişkin bireylerde aurasız migrenin teşhis edilmesi için uluslararası baş ağrısı sınıflandırmasının (Guideline) belirlemiş olduğu ölçütler aşağıda Tablo 7'de gösterilmiştir (Linde, Sances ve Viana, 2016).

Tablo 7. Aurasız migren tanı ölçütleri

1.	A. Aşağıda bulunan ölçütlere göre, B ve D şıklarına uygun minimum 5 atak sayısı
2.	B. Ağrı ataklarının 4-72 saat sürdüğü görülür. (Tedavili /tedavisiz/baş ağrısız)
3.	C. Aşağıda ifade edilen seçeneklerden minimum ikisinin bulunduğunu gösteren baş ağrısı durumu 1. Ağrının bir taraflı yerleşimi 2. Ağrının zonklayıcı olması 3. Ağrının orta veya ağır şiddette olması (işin yapılmasını zorlayıcı ve engelleyici) 4. Günlük işleri ve uğraşları yaparken artan ağrı (merdiven çıkma, yürüme)
4.	D. Minimum tek belirtinin ağrı esnasında belirmesi 1. Mide bulantısı ya da kusma 2. Işığa veya yüksek sese hassasiyet
5.	E. Sınıflamada yer alan farklı bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır (IHS, 2018).

2.8. Migrende Atak Dönemleri

Migren dört atak döneminden oluşmaktadır (Siva, 2002).

1. Prodrom fazı
2. Aura fazı
3. Baş ağrısı fazı
4. İyileşme fazı

2.8.1. Prodrom dönemi

Migren ataklarının başlama sinyalini veren prodrom dönemi, baş ağrısı atağından saatler veya günler öncesinden (3 gün öncesine kadar) ortaya çıkar. Prodrom dönemi belirtileri arasında; aşırı yorgunluk hissi, fonofobi, fotofobi, konsantrasyon güçlüğü, düşünme güçlüğü, ensede gerginlik, irritabilite, kontrolsüz esneme, çikolata, tatlı gibi belirli yiyecekleri yeme isteğı veya iştahsızlık, kabızlık, sık idrara çıkma ya da ishal gibi belirtiler görülebilir. Prodrom döneminde görülen bu belirtiler beyin sapının dopaminerjik ve serotonerjik değışikliklerine bağılı olarak oluşmaktadır (İnan, 2011). Migren hastaları incelendiğinde, prodrom semptomlarının bir veya birkaçının hastaların yaklaşık %50-60'ında görüldüğü belirtilmiştir (Grant, 2004).

2.8.2. Aura dönemi

Aura, baş ağrısından önce veya ağrı sırasında oluşan geçici bir fokal nörolojik fenomendir. Aura birkaç dakika süresince artarak devam eder ve bu süreç 60 dakikadan kısadır. Aura belirtileri motor, duyuşsal veya görsel şekilde olabilir ve bu belirtiler çoğı insanda birden fazla görülür. Bu dönemde görsel efektler vakaların % 99'unda görülür ve vakaların %50'sinden fazlasında duyuşsal veya motor etkiler eşlik etmez (Vijayaalakshmi ve Pharm, 2014).

2.8.3. Ağrı dönemi

Bu dönemde klasik olarak başın ağrı belirtileri bir yanlı, orta veya daha sert ve zonklayıcı şekilde görülebilir. Genellikle yavaş yavaş ortaya çıkar ve fiziksel aktivite ile ağırlaşır. Daha ayrıntılı olarak vakaların% 40'ında görülen baş ağrısı genellikle boyun ağrısı ile ilişkilidir. Bilateral ağrı, özellikle aurasız migren olanlarda yaygındır. Daha az yaygın olarak ağrı, başın arkasında yer alabilir. Ağrı yetişkinlerde genellikle 4 ila 72 saat sürer, ancak küçük çocuklarda sıklıkla 1 saatten az sürer. Atakların sıklığı, yaşam boyu birkaç saatten, haftaya kadar süren değışkenlikler gösterirken, ortalama ayda bir olarak görülür (Olesen, 2006).

2.8.4. Postdrom dönemi

Postdrom döneminde, baş ağrısı geçse bile migrenin etkileri günler boyunca sürebilir. Migrenin görüldüğü bölgede ağrı hissiyatı ve ağrıdan sonraki dönemde gelişen düşünce bozuklukları görülebilir. Hastalarda, yorgunluk, akşamdan kalma hissi ve başta hala devam eden baş ağrısı ile birlikte sindirim sistemi rahatsızlıkları, psikolojik sıkıntılar ve kavrama güçlükleri görülebilir (Kelman, 2006).

2.9. Migrende Tetikleyici Faktörler

Migren hastalığında ağrı ataklarının oluşumuyla ilişkili olarak ‘‘Tetik Faktörler’’ bulunmaktadır. Migren çeşitli nedenlerden dolayı tetiklenebilir. Migren baş ağrısını tetikleyen besinler; çikolata, peynir, fındık, turunçgiller, yağlı yiyecekler, monosodyum glutamat, aspartam, kahve, kırmızı şarap ve bira gibi alkollü içeceklerdir (Finocchi ve Sivori, 2012). Migrende ağrı ataklarını tetikleyen bu faktörler Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Migrende tetikleyici faktörler

Migrende Ağrıyı Tetikleyen Faktörler	
1	Stres (anksiyete, akut stres, depresyon)
2	Stres sonrası gevşeme
3	Dıştan gelen duyuşal uyarılar (parlak ışık, keskin kokular, yüksek ses)
4	Başa gelen ani travma
5	Menstruasyon, oral kontraseptifler ve hormon tedavisi.
6	Uykusuzluk
7	Öğün atlama
8	Bazı yiyecekler ve içecekler (yağlı yiyecekler, portakal, eski peynirler, çikolata, çiğ soğan, muz, alkollü içecekler, domates, fındık, salam, sosis)
9	Egzersiz
10	Hiperlipoproteinemi
11	Aşırı ergotamin veya kafein
12	Soğuk gıdalar (dondurma vs.)
13	Yükseklik
14	Vazodilatörler
15	Mevsimler

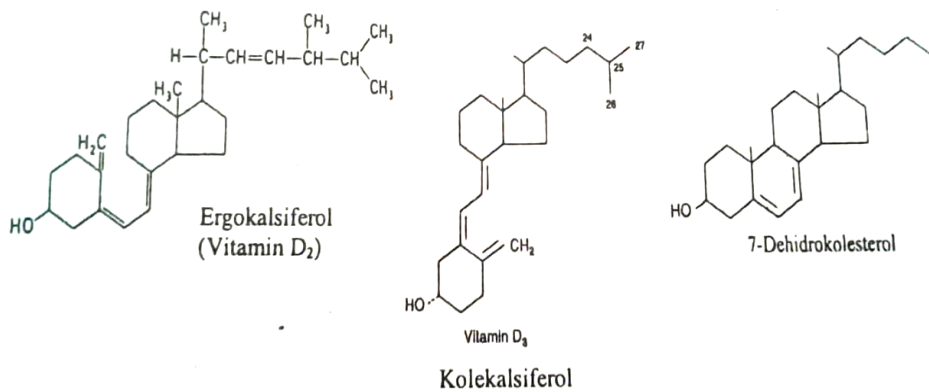
2.10. Migrende Tedavi

Bu hastalığın tedavisine yaklaşım, hastanın sürekli şikâyet ettiği rahatsız edici belirtilerin bilinmesi ve hastalığa doğru teşhisin konulmasıyla başlar. Migrende, akut (atak tedavisi) ya da önleyici ilaç tedavisi kullanılabilir. Migrende uygulanan atak tedavisi, baş ağrısı ataklarının belirmesiyle birlikte bu atakların geri döndürülmesi veya baş ağrısı ataklarının ilerlemesinin engellenmesini hedef alır. Migrenin önleyici tedavisinde ise hastada anlık olarak baş ağrısı olmasada gelişebilecek herhangi bir atağın sürekliliğini ve şiddetini hafifletmeyi hedef almaktadır. Genel anlamda migren hastalarına önleyici tedavi uygulansada oluşabilecek atakların önlenmesi açısından atak tedavisi önerilmektedir. Tepki (rebound) baş ağrılarının ortaya çıkmasına izin vermemek için akut tedavinin haftada en az iki ve en çok üç kez verilmesi gerekir (Antonaci, Dumitrache, Cillis ve Allena, 2009). Migren tedavisiyle alakalı olarak denetim altında yapılan ve yararları büyük olan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre migren atakları, başarılı olarak tedavi edilmiştir. Bu sonuçlara göre, hastalara uygulanan tedaviden iki saat sonra baş ağrısının sonlandığı ve orta şiddetli baş ağrısının azaldığı görülmüştür. Gerçekleşen üç baş ağrısından ikisinin başarılı bir şekilde sonlanacağı ve başarılı bir tedaviden sonra yirmi dört saat bitiminde tekrar eden baş ağrısının olmayacağı söylenebilir. Ayrıca tekrar ilaç kullanılmasına gerek duyulmamasından söz edilebilir. Migren ataklarının önlenmesinde kullanılan en yaygın ilaçlar migrene özgü olmayan ilaçlar (anti emetikler, basit analjezikler, nonsteroidantiinflamatuvar ilaçlar, kombine analjezikler, opioidler)ve migrene özgü ilaçlar (ergot deriveleri ve triptanlar) şeklinde iki sınıfa ayrılmıştır (Öztürk, 2013).

2.11. Vitamin D, Vitamin D Reseptörü (VDR) ve Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP) Tanımları

2.12. Vitamin D (Kalsiferol)

Vitamin D, yağda eriyen vitaminler sınıfı içerisinde bulunan ve hücre içinde sentezlenebildiklerinden dolayı hormon ve hormon öncülleri yapısında olan bir steroldür (Bringham, 2005). İnsanlar için gerekli olan vitamin D'yi güneş ışığı karşılamaktadır. Ultraviyole ışığın deri üzerindeki etkileşimiyle üretilen vitamin D, esas olarak steroid yapılı bir prohormondur. Vitamin D'nin deri üzerinde üretilen formuna kolekalsiferol (vitamin D₃) adı verilirken besinler yoluyla elde edilen formu ise ergokalsiferol (vitamin D₂) olarak adlandırılır (Muszkat, Camargo, Griz ve Lazaretti, 2010). Vitamin D'nin fosfor ve kalsiyum metabolizmasında ve kemik mineralizasyonunda önemli etkisi vardır (Champe, 2007). İnsan metabolizmasında kemik sağlığı için hayat boyu gerekli olan vitamin D ihtiyacı; deri altında bulunan 7-dehidrokolesterolden sentezlenerek karşılanabileceği gibi balık, süt, yumurta gibi besinlerin yapısında serbest halde bulunduğundan bu besinlerden de karşılanabilir (Tüzün, 2005). Vitamin D eksikliğinde ve yetersizliğinde bulaşıcı hastalıklar, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler bulgular, yaygın kanserler ve daha birçok kronik hastalıklar görülebilir (Holick, 2008). Şekil 2'de vitamin D yapıları gösterilmiştir (Üstdal ve vd., 2003).

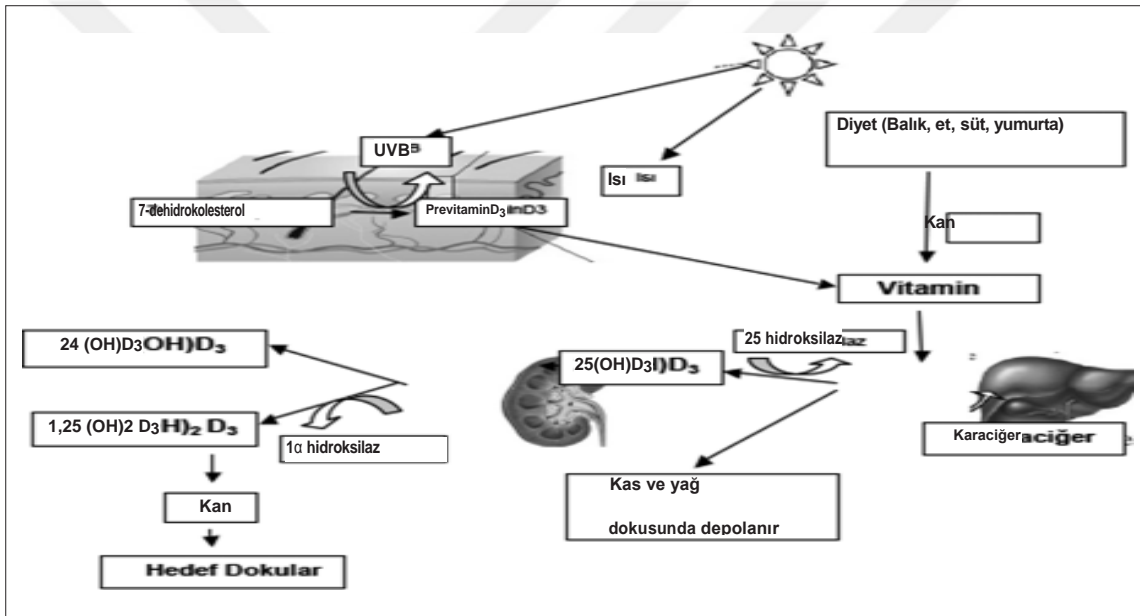


Şekil 2. Vitamin D yapıları (Üstdal ve vd., 2003).

2.13. Vitamin D Metabolizması

İnsan vücudunda sentezlenebilen tek vitamin vitamin D'dir. Vitamin D'nin iki formuda karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile ve 25-hidroksi vitamin D'ye yani 25(OH)D₃'e çevrilir ve buradan da böbreklerde 1- α -hidroksilaz enzimiyle 1,25(OH)₂D₃'e çevrilerek aktif hale gelir ve daha sonra vitamin D reseptörlerine bağlanarak vücutta fizyolojik etkilerini oluşturur (Howland, 2011).

Paratiroid hormon yokluğunda 1,25(OH)₂D₃ oluşumu gerçekleşemez (Guyton ve Hall, 2007). Vitamin D metabolizması şekil 3'te gösterilmiştir (Palomer vd., 2008).



Şekil 3. Vitamin D metabolizması (Palomer vd., 2008).

2.14. Vitamin D Eksikliği ve Nedenleri

Vitamin D eksikliği ve nedenleri üzerine yapılan bir araştırmada, İngiltere’de yaşayan yetişkin insan popölasyonunun %50’sinde kiş ve bahar dönemlerinde vitamin D düzeyi yetersizliği görölümüş; bu popölasyonun %16’sında ise ciddi oranda vitamin D eksikliği tespit edilmiştir (Pearce ve Cheetham, 2010). Ülkemizde vitamin D yetersizliği üzerine Ankara’da yapılan bir araştırmada ise vitamin D eksikliği %51.8 gibi yüksek bir oranda tespit edilmiştir. Ülke genelinde de % 20.7 oranında vitamin D yetersizliği görölümüştür (Uçar, Taşlıpınar, Soydaş ve Özcan, 2012). Vitamin D eksikliğinin vitamin D metabolizmasının kalıtsal ve sekonder problemlerinden kaynaklandığı belirtildiğinde asıl nedenin yetersiz beslenme ve vitamin D sentezindeki yetersizlik olduğu belirtilmiştir. Vitamin D eksikliği nedenleri Tablo 9’da gösterilmiştir (Özkan ve Döneray, 2008).

Tablo 9. Vitamin D eksikliğinin nedenleri**1.D vitamininin yetersiz sentezi**

- A.Güneş ışığının deri üzerinden yeterli emilmemesi
- B. Besinlerdeki yetersiz D vitamini
- C. Gebelikte kötü beslenme koşulları
- D. Cilt renginin koyuluğu

2.Yağda eriyen vitaminlerin yeterli miktarda emilememesi

- A. Kolestatik karaciğer hastalıkları
- B. Pankreas yetmezliği
- C.Safra yolu tıkanıklıkları
- D.Çölyak rahatsızlığı
- E.Kısa bağırsak belirtileri

3.D vitamini metabolizma sorunları

- A.Sitokrom P-450 enzim indüksiyonu(fenipion, fenobarbital, rifampin)
- B. 25 (OH)D vitamin sentezinde bozukluk
- C. Yayılım gösteren karaciğer rahatsızlığı
- D.Yetersiz 1.25 (OH)2D vitamin üretimi
- E.İlerlemiş böbrek rahatsızlıkları
- F.Böbreklerde kalıtsal olarak alfa-1 hidroksilaz eksikliği
- G.1.25 (OH)2D vitaminiyle ilişkili organ bozuklukları

2.15. Vitamin D Serum Düzeylerinin Değerlendirilmesi

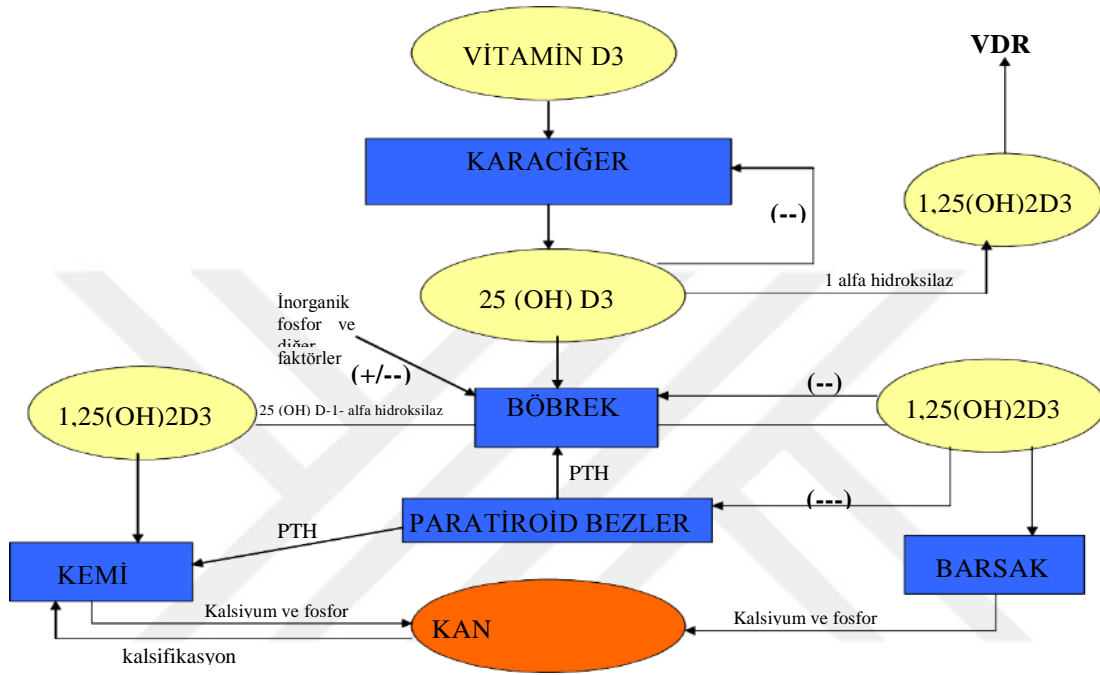
Vitamin D düzeylerinin belirlenmesinin en iyi yolu, kandaki serum (OH)D₃ düzeyine bakmaktır. 25 (OH)D₃, vitamin D'nin kan dolaşımındaki büyük formudur ve kan dolaşımında yarılanma süresi 2-3 haftadır. Vitamin D eksikliğini, vitamin D yeterlilik seviyelerini ve vitamin D toksik düzeyleriyle ilgili sınır değerlerini tespit etmek zordur (Zittermann, 2003). Günümüzde vitamin D eksikliğinde, serum D vitamini (25 (OH)D₃) düzeyi, 20 ng/mL ve altındaki değerlerle belirtilirken, vitamin D düzeyi yetersizliğinin ise 21-29 ng/mL'den az olduğu ifade edilmiştir (Penckofer, Kouba ve Byrn, 2010). Parathormonun etkisiz halde olacağı minimum 25 (OH)D₃ düzeyi 30 ng/mL' (75 nmol/L) dir (Holick, 2008). Vitamin D için yeterli olan 25 (OH)D₃ düzeyiyse >30 ng/mL (75 nmol/L) olarak belirtilmektedir (Holick, 2010). Vitamin D üzerinde yapılan güvenlik ve toksisite araştırmalarında <4000 IU/gün miktarda vitamin D tüketiminin güvenilir olduğu bulunmuştur. Vitamin D toksisitesinin doğuracağı problemler ise böbrek taşları, yumuşak ve vasküler doku kalsifikasyonudur (Howland, 2011).

2.16. Vitamin D Reseptörü (VDR)

Vitamin D reseptörü (VDR), retinoik asit reseptörleriyle birlikte, steroidleri ve tiroid hormonlarını da birlikte bulduran nükleer reseptör grubuna ait olan bir yapıdır. Bu reseptör geninin yapısında; aktif halde bulunan D vitamininin tutunduğu ligand bağlanma kısmı ile birlikte reseptörü DNA'ya bağlayan ve bunları bir denge içinde tutan birer çinko atomu (N-terminal bölge) yer almaktadır (Özkan ve Döneray, 2011).

VDR'nin, 30'dan fazla dokunun (miyokart, monosit, deri, endotel, beyin vs.) yapısında bulunduğu belirtilmiştir. Bunlara renal bölgeler dâhil değildir (Carson ve Nemere, 1998). Dolaşımdaki aktif vitamin D, hücre membranlarını ve hücre sıvısını (matriks) geçerek çekirdeğe ulaşır ve burada VDR'ye tutunur. Bu karmaşık yapıllı retinoik asit X reseptörü (RXR), daha sonra vitamin D cevap elemanı olan ve "VDRE" olarak adlandırılan, DNA üzerinde bulunan bölgeyle birleşir. Son olarak 1.25(OH)₂D-VDR-RXR-VDRE birleşimiyle gerekli gende DNA transkripsiyonunu oluşturur ve bu süreç koaktivatör ve koreseptörlerle denetlenir. Sonrasında aktif D vitamini, hücre zarı reseptörüyle birleşerek CAMP veya MAP gibi ikincil habercileri etkinleştirerek voltaj bağımlı kalsiyum (Ca) ve klor (Cl) yollarını açıp buradanda vasküler düz kaslar,

bağırsaklar, pankreas beta hücreleri ve monositlerde etkisini gösterir (Cantorna ve De Luca, 2001). VDR'nin etkilediği bu dokuların gerektiğinde 1,25(OH)D₃ ürettiğinde belirtilmiştir (Jameson ve Weetman, 2004). Şekil 4'te vitamin D reseptör metabolizmasının şekli gösterilmiştir (Özcan, 2009).



Şekil 4. Vitamin D reseptör metabolizması (Özcan, 2009).

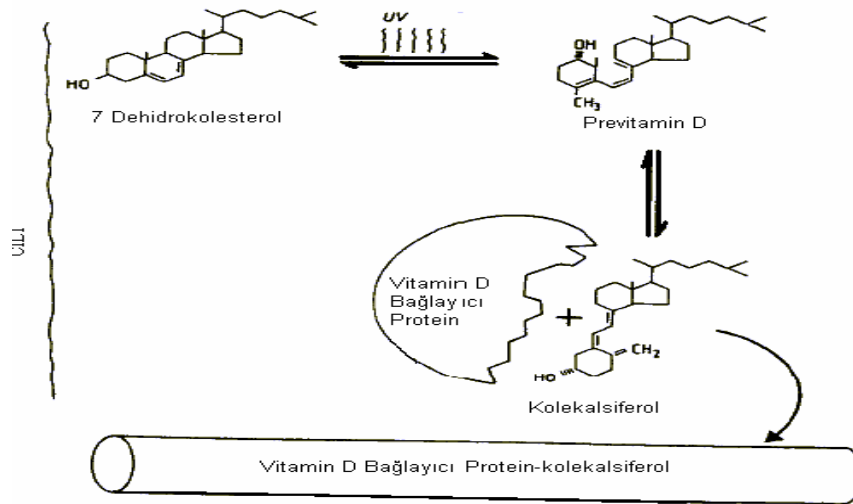
2.17. Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP)

VDBP, karaciğer tarafından sentezlenen ve yapısında 458 amino asit bulunduran, yüksek polimorfik özellikte olan tek zincirli serum glikoproteindir (Cooke ve David, 1985).

İnsan metabolizmasında rol alan VDBP geni 4q11-q13 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. İnsan VDBP geni 35 kb DNA üzerinde uzanır ve yapısında 13 ekzon ve 12 intron bulunur (Braun, Kofler, Morawietz ve Cleve, 1993). Vitamin D bağlayıcı protein (VDBP), GC ya da Gc- globulin adıyla bilinen ve 53 kDa ağırlığında bir protein olup sterol bağlanma bölgesindeki 25-hidroksi vitamin D₃ ve ana dolaşımda bulunan 1,25 (OH)2D₃ yapısındaki vitamin D metabolitlerine bağlanır (White ve Cooke, 2000). Buradan da karaciğer, böbrek, kemik ve diğer hedef dokulara taşınarak dolaşımdaki vitamin D metabolitlerini yarı ömürlü olarak depolar (Verboven vd., 2002). VDBP;

plazma, beyin omurilik sıvısı ve membranlar üzerindeki B lenfositleri ve yüzey immünoglobulinleri ile etkileşim içindedir (Jones ve Prosser, 2004). Makrofajların, makrofaj aktive edici faktör (MAF) ve nötrofilik reaksiyonlarında rol alır. Ek olarak VDBP'nin gen polimorfizmlerinin akciğer kanserindeki rolü, metabolitlerin bağlanmasını ve taşınmasını sağlamak ayrıca vitamin D yoğunluğunu etkilemektedir. Deride üretilen ve ince bağırsakta (diyet ve farmakolojik takviyelerden) emilen kolekalsiferol karaciğere taşınır ve VDBP'ye bağlanarak karaciğerde aktif bir vitamin D biyosentezinin ilk aşaması başlamış olur (Baykaral, Batur, Buyrul ve Erşen, 2017). Plazmada bulunan vitamin D bağlayıcı proteinin miktarı, dolaşımdaki vitamin D ve metabolitlerinin miktarından 20 kat fazladır. Dolaşımdaki vitamin D bağlayıcı proteinin %5'i, vitamin D ve metabolitleri ile doymuş haldedir. 25(OH)D veya 1.25(OH)2D metabolitlerinin toplam oranının % 1'i kadar kısmının kan dolaşımında bağımsız olarak bulunması, vitamin D zehirlenmeleri yönünden koruyucu olmaktadır (Barnett ve Klein, 2006).

Şekil 5'te Vitamin D bağlayıcı protein'in yapısı gösterilmiştir (Yıldırım, 2013).



Şekil 5. Vitamin D Bağlayıcı Protein (Yıldırım, 2013).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Katılımcılar; Yozgat iline ait üniversite hastanesinde bulunan nöroloji polikliniklerinde uzman nörologlarca, Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu 2018 ölçütlerine göre migren teşhisi konmuş hastalardan oluşmaktadır. Çalışma alanı olarak Türkiye'nin Orta Anadolu bölgesinde yer alan Yozgat'ta yürütülen bu epidemiyolojik olgu-kontrol çalışmasına, Nöroloji polikliniğine başvuran yirmi dört yeni tanı almış migren hastası ve yaşları 18-55 arasında değişen 22 kontrol grubu katılmıştır. Çalışma 2018 yılının güz döneminde Eylül, ekim ve kasım aylarını kapsayan 3 aylık bir zaman diliminde yapılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışma grubu

Çalışma grubuna; Nöroloji polikliniğine başvuran, 18-55 yaş arası olup en az beş yıllık eğitim almış, Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğunun sınıflama ölçütlerine göre migren teşhisi konmuş ve herhangi bir tedavi almayan hastalar (n=24) ile yaş, cinsiyet özellikleri, eğitim seviyesi, gelir seviyesi gibi sosyodemografik özellikler yönünden birbirine yakın olan sağlıklı kontroller (n=22) alınmıştır.

3.2.1.1. Çalışmaya dahil olma ölçütleri:

- Çalışmaya katılma açısından gönüllü olmak,
- İlkokul mezunu (okur-yazar) olmak,
- Belirtilen yaş aralığında olmak (18-55)
- Sürekli kullanılan herhangi bir ilaç almamak,
- Hasta grubunda migren teşhisi konulmuş olup migren haricinde başka bir rahatsızlığı bulunmamak,
- Kontrol grubunda sağlıklı olarak bulunmak

3.2.1.2. Çalışma dışı bırakılma ölçütleri

- Okuma, yazma bilmeyen hastalar, kognitif fonksiyonları etkileyebilecek ilaç kullananlar (antipsikotik, antidepresan)
- Alkol ve madde kullanım bozukluğu olanlar
- Kafa travması, obstrüktif uyku apne sendromu, ciddi sistemik hastalık veya psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar
- İnme, hipertansiyon, mental retardasyon, demans tanısı olanlar
- TFT, vitamin B12 ve folat düzeyinde anormallik olanlar

Migren tanısı, Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflaması 2018 ölçütlerine göre belirlenmiştir. Kontrol grupları, son bir ay içerisinde baş ağrısı şikâyeti olmayan sağlıklı kişiler olarak kaydedilmiştir. Migren hastalarında; baş ağrısı belirtilerinden olan aura varlığı, baş ağrısının şiddeti, baş ağrısının sıklığı ve migren atağı süresi ve hastalığın süresi gibi baş ağrısı özellikleriyle ilgili durumlar; baş ağrısı etki testi, baş ağrısı günlüğü ve MİDAS (Migren Yeti Yitimi Ölçeği) olarak adlandırılan sosyodemografik testlere göre değerlendirilmiştir. Baş ağrısının şiddetinin ölçümü, migren hastaları tarafından dile getirilmiş ve bu ağrının ölçümü Vizüel Ağrı Analog Ölçeği (VAS) değerlerine göre belirlenmiştir. Serum D vitamini düzeylerinin mevsimsel değişkenlerden etkilenmemesi için; çalışma Eylül, Ekim ve Kasım aylarını kapsayan üç aylık bir zaman dilimi içerisinde gerçekleştirilmiştir.

3.2.1.3. Çalışma planı

Açlık venöz kan örnekleri; kontrol ve migren gruplarındaki bireylerden rutin olarak alınan kandan arta kalan 2 cc'lik kan örneklerinden temin edilerek biyokimyasal ve hematolojik değerlendirmeleri yapılmıştır. Vitamin D, vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ve vitamin D reseptörünün (VDR) serum düzeyleri Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarı imkânları kullanılarak yapılmış olup çalışma için Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından gerekli onam izinleri alınmış; tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Kişisel bilgi formu (Sosyodemografik)

Migren hastalarının baş ağrısı özelliklerini belirlemek amacıyla hazırlanan MIDAS; baş ağrısı etki testi ve baş ağrısı günlüğü gibi sosyodemografik testlerde bireyin yaşı, cinsiyeti, baş ağrısı sıklığı, baş ağrısı süresi, baş ağrısının şiddeti, boy, kilo gibi durumlar sorulmuştur.

3.3.2. Baş ağrısı günlüğü

Baş ağrısının görülme sıklığı, yeti yitimine sebep olup olmadığı, ağrının şiddeti vb. konularda bilgi veren teste baş ağrısı günlüğü adı verilir. Baş ağrısı günlüğü, ağrıyı başlatan sebepler ile ilgili bilgi vermektedir. Bu günlüklerden elde edilen bilgilerle ağrıyı tetikleyici faktörler tespit edilebilir. Baş ağrısı günlüğünün düzgün şekilde tutulması için; baş ağrısının başlangıcı, ağrının auralı mı aurasız mı olduğu, ağrının şiddeti, yeti yitimi ve ağrı süresi gibi durumlar ağrı günlüğüne mutlaka yazılmalıdır. Bunlarla birlikte; bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi belirtilerde günlüğe not edilmelidir. Hastanın kullandığı ağrı kesicilerin hangi zaman aralığında ve ne kadar miktarda içildiği ile ilaç içildikten iki saat sonra ağrının sertlik durumu ağrı günlüğüne yazılmalıdır. Ancak bu bilgiler ağrının tetikleyicisini belirlemek için yeterli değildir. Ağrıları; menstrasyon, bilgisayar kullanımı, çok uyuma ve stres tetikleyebilir. Gerekli ve yeterli bilgileri içeren baş ağrısı günlükleri sayesinde epizodik ağrılara epizodik tedaviler uygulanabilir (Wasiewski, 2000).

Tablo 10. Baş ağrısı günlüğü tablosu

Yıl:		Ay:								
Gün	Ağrı (+)	Başlama saati	Süre, saat	Şiddet *	Aldığınız ağrı kesici adı, kaç tane, alındığı saat	İşktan rahatsızlık	Sesten rahatsızlık	Bulantı, kusma	Harekette artış	Şehir dışı seyahat
Örnek	*	13.00	4 saat	Orta	Aspirin(saat 14.00'de 2 tane)	+	+	+	+	+
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										

* **ŞİDDET:** Hafif=gündelik işleri güçlükle sürdürebiliyorum: Orta=gündelik işleri güçlükle sürdürebiliyorum:
Şiddetli=Hiçbir iş yapamıyor veya çok zor yapıyorum.

3.3.3. Baş ağrısı etki testi

Baş Ağrısı Etki Testi (HIT)-6; baş ağrısına yönelik hazırlanmış, altı sorudan oluşan bir ölçümüdür. Baş ağrısıyla ilişkili olarak hastanın neler hissettiğini ve neleri yapamadığını anlatmasına yardımcı olacak şekilde hazırlanmıştır (Coeytaux, Kaufman, Chao, Mann ve Devellis, 2006). Baş ağrısı etki testinin amacı; baş ağrısı şiddeti, yorgun olma durumu, zihinsel özellikler ile kişinin çalıştığı günler ya da boş zamanlardan kaynaklanan etkinlik kaybının baş ağrısından ne kadar etkilendiğini belirlemek ve baş ağrısı nedeniyle ortaya çıkan sıkıntılarını ele almaktır. Hastadan elde edilen bilgilere dayanarak baş ağrıları ve migren konusunda nicel bilgilere ulaşılmaktadır. Bu test, sağlık değerlendirme testini hazırlayan psikometri uzmanları ve nöroloji ana bilim dallarında baş ağrıları konusunda uzmanlaşmış uluslararası doktor grubu ile ortak bir çalışma sonucu hazırlanmıştır (Bjorner, Kosinski ve Ware, 2003). şekil 6'da baş ağrısı etki testi gösterilmektedir.

HIT-6™ BASAĞRISI ETKİ TESTİ

Bu soru formu başağrılarınıza bağlı olarak neler hissettiğinizi ve neleri yapamadığınızı tanımlamanıza ve anlatmanıza yardımcı olmak üzere hazırlanmıştır.



Lütfen her soru için yalnızca bir kutuyu işaretleyerek formu doldurunuz.

1	Basağrınız olduğunda hangi sıklıkla ciddi bir ağrı duyarsınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman
2	Basağrılarınız ev işleri, iş yaşamı, okul veya sosyal etkinlikler gibi günlük olağan faaliyetleri yürütme becerinizi ne sıklıkla kısıtlar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman
3	Basağrınız olduğunda ne sıklıkla uzanıp dinlenme isteği duyarsınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman
4	Geçtiğimiz 4 hafta boyunca ne sıklıkla kendinizi, başağrılarınıza bağlı olarak, işinizi ya da gündelik faaliyetlerinizi yürütemeyecek kadar yorgun hissettiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman
5	Geçtiğimiz 4 hafta boyunca ne sıklıkla başağrılarınız nedeniyle kendinizi bıkkın ve tedirgin hissettiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman
6	Geçtiğimiz 4 hafta boyunca başağrılarınız işinize ya da gündelik faaliyetlerinize yoğunlaşma becerinizi ne sıklıkla kısıtladı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman
		SÜTUN 1 (Herbiri 6 puan)	SÜTUN 2 (Herbiri 8 puan)	SÜTUN 3 (Herbiri 10 puan)	SÜTUN 4 (Herbiri 11 puan)	SÜTUN 5 (Herbiri 13 puan)

Skoru hesaplamak için her bir sütundaki puanları toplayınız.

Lütfen bu testin (HIT-6) sonuçlarını hekiminize gösteriniz.

Toplam Skor

Daha yüksek puan, başağrılarının yaşamınızda daha büyük etkisi olduğunu gösterir.
Puan aralığı 36-78'dir.

Şekil 6. Baş ağrısı etki testi (<http://www.agrivedaviunitesi.com/bas-agrisi-ve-degerlendirmesi/>, 2016).

3.3.4. Migren yeti yitimi ölçütleri (MİDAS)

Migren hastalarında, hastalığın sebep olduğu özürlülük durumu nedeniyle iş kaybı ve boşa geçirilen zaman kaybını ölçmek amacıyla geliştirilmiş güncel bir yeti yitimi ölçeğidir. Migren hastaları tarafından doldurulan ve son üç ay içerisinde hasta tarafından yapılan bütün etkinliklerde migren ile alakalı yeti yitimini belirleyen bir ölçektir. Türkçeye uyarlanarak geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Domaç, Boylu, Adıgüzel ve Özden, 2012). MİDAS yeti yitimi ölçütleri, kişinin baş ağrısı ile günlük yaşantısındaki tüm etkinliklerini ve sosyal ilişkilerini etkisi altına alan, orta sertlikte veya daha sert seyreden baş ağrısı olarak migrenli vakaların %10 'unda ortaya çıkmaktadır. Migren baş ağrısının hastaların yaşam kalitesini bozmasının yanı sıra, hastanın aile içi iletişimini ve sosyal yaşantıdaki günlük etkinliklerini, okul ve iş hayatlarını olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (Von Kroff, Stewart, Simon ve Lipton, 1998). Baş ağrısı atağı sırasında hastaların bir kısmı meşgul oldukları işi yapamaz duruma gelip çalışmalarını sonlandırmış, bir kısım hastalar ise meşgul oldukları işe devam etmiş ancak işlerinden yeterli verim alamadıklarını belirtmişlerdir. Hastaların fiziksel aktivitelerini engelleyerek sosyal yaşamlarına zarar veren bu durum Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeti yitimi olarak tanımlanmıştır (Bussone vd., 2001). Başta meydana gelen ağrı ile ortaya çıkan özürlülük durumu, migrenin tedavisinin belirlenmesinde mühim bir yöntemdir. MİDAS testi, sosyal hayattaki etkinliklerle ilgili olan (okul, ev, iş yeri vs.) beş soruluk bir testtir. MİDAS değerlendirme testindeki MİDAS skoru, baş ağrısından meydana gelen özürlülük nedeniyle verimli olarak çalışılmayan günler ile etkinliğin hemen hemen %50 azaldığı günlerde sorgulanır. Sorulara verilen cevaplar doğrultusunda, testten elde edilen puanlar hesaplanarak bulunur. MİDAS testinde değerlendirilen hasta grupları ve MİDAS Yeti Yitimi Ölçeği soruları Tablo 11 ve Tablo 12'de gösterilmiştir. MİDAS skoruna göre hastalar dört gruba ayrılmaktadır.

Tablo 11. MİDAS değerlendirme testi

1.Grup	Yeti yitimi minimum veya hiç yok	(0-5 puan)
2.Grup	Hafif seviyede yeti yitimi	(6-10 puan)
3.Grup	Orta seviyede yeti yitimi	(11-20 puan)
4.Grup	İleri seviyede yeti yitimi	(21 + puan ve üstü)

Tablo 12. MİDAS yeti yitimi ölçeği soruları

MİDAS YETİ YİTİMİ ÖLÇEĞİ	
1.Baş ağrıları sebebiyle, son üç yıl içerisinde kaç gün okula ya da işe gidemediniz?	
2.Baş ağrıları sebebiyle son üç ay içerisinde okuldaki ya da işteki verimliliğinizin yarı yarıya ya da daha fazla azaldığı gün sayısı kaçtır?	
3.Baş ağrıları sebebiyle son üç ay içerisinde ev işlerini kaç gün yapamadınız?	
4.Baş ağrıları sebebiyle son üç ay içerisinde ev işlerindeki verimliliğinizin yarı yarıya ya da daha fazla azaldığı gün sayısı kaçtır?	
5.Baş ağrıları sebebiyle son üç ay içerisinde, ailenize ve sosyal yaşantınıza ya da boş zaman etkinliklerinize vakit ayıramadığınız gün sayısı kaçtır?	
Yitirilen toplam gün sayısı (SKOR).....	
Hastanın MİDAS derecesi	
Skor 0-5	(I.derece).....
Skor 6-10	(II.derece).....
Skor 11-20	(III. derece):...
Skor 21 ve üzeri	(IV.derece)....
A. Son bir ay içerisinde kaç gün baş ağrınız oldu?	
B. 0-10 puan arasında değişen bir ölçekte baş ağrılarınızın ortalama şiddeti kaçtır?	
←—————→	

3.3.5. Visüel analog skala ağrı ölçeği (VAS)

VAS ölçeği, tespit edilemeyen bazı soyut verileri somut verilere dökmek amacıyla yapılır. 1'den 10'a kadar sayısal değerleri olan bu ölçeğin baş ve son kısmına ölçülecek olan ağrının parametre değerleri yazılır. Hastadan bu sayısal ölçeğin herhangi bir yerine, baş ağrısı durumuna göre (hiç baş ağrısının olmaması, hafif baş ağrısının olması ya da çok şiddetli baş ağrısının olması vb.) işaret koyması istenir. Daha sonra hastanın baş ağrısının hiç görülmediği yerden, ölçekte işaretlediği yere kadar olan aralık ağrı durumunu gösterir. VAS Ağrı Analog Ölçeği Şekil 7'de gösterilmiştir (Wewers ve Lowe, 1990).

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Şekil 7. Vizüel Analog Ağrı Ölçeği

3.4. Biyokimyasal Değişkenlerin Ölçülmesi

Araştırmamızda migren hastalarının vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ve vitamin D konsantrasyonlarıyla ilişkisini değerlendirmek için; vitamin D ELİSA kiti (VD), vitamin D reseptör (VDR) ELİSA kiti ve vitamin D bağlayıcı protein kitleri kullanıldı.

3.4.1. Vitamin D, vitamin D bağlayıcı protein ve vitamin D reseptör kitlerinin kullanım talimatları

3.4.1.1. Vitamin D (VD) ELİSA kiti

Vitamin D ELİSA kiti, kan sıvısı ve benzer biyolojik sıvılardaki vitamin D (VD) derişiminin invitro nicel tayini için geçerlidir. Bu kit örneklerde vitamin D'yi tanır. Bu testte kullanılan kit bileşenleri ve miktarları Tablo 13'teki gibidir.

Tablo 13. Vitamin D kit bileşenleri ve depolama

MADDE	ÖZELLİKLER	DEPOLAMA
Mikro ELİSA Plakası (Sökülebilir)	8 kuyu ve 12 şerit	-20 °C, 6 ay
Referans Standart	2 şişe	
Konsantre Biotin (100x)	1 şişe, 120 µL	
Konsantre HRP Konjugatı (100x)	1 şişe, 120 µL	-20 °C (gölgeleme ışığı) 6 ay
Referans Standart & Örnek Seyreltici	1 şişe, 20 mL	4°C, 6 ay
Biotin Seyreltici	1 şişe, 14 mL	
HRP Konjugat Seyreltici	1 şişe, 14 mL	
Konsantre Yıkama Tamponu (25x)	1 şişe, 30 mL	
Substrat Reaktif	1 şişe, 10 mL	
Durdurma Solüsyonu	1 şişe, 10 mL	
Plaka Mühürleyici	5 parça	
Ürün Açıklaması	1 kopya	
Analitik Belgesi	1 kopya	

3.4.1.1.1. Kitindepolanması

Açılmamış kit altı ay boyunca 4 °C’de saklanabilir. Kit bir ay içinde kullanılmazsa aşağıdaki koşullara göre ayrı ayrı saklanmalıdır. Tüm reaktif şişe kapakları buharlaşmayı ve mikrobiyal kirliliği önlemek için sıkılmalıdır. Reaktiflerin hacmi, etikette belirtilen hacimden biraz daha fazladır; doğrudan şişe içine dökmek yerine doğru ölçüm ekipmanı kullanılmalıdır.

3.4.1.1.2. Test prensibi

1. Standart çalışma solüsyonu ilk iki sütuna eklenir. Her kuyucuğa hemen 50 µL Biotin çözeltisi eklenir. Plaka, kit içinde sağlanan sızdırmazlık maddesi ile kapatılır. 45 dakika boyunca 37 °C’de inkübe edilir. Mikro ELİSA plakasının dibine solüsyonlar eklenirken iç duvara kesinlikle dokunulmamalı ve mümkün olduğunca bu durum köpürmeye neden olmamalıdır.

2. Her bir kuyucuktan solüsyon süzülür, her bir kuyuya 350 µL yıkama tamponu eklenir. 1-2 dakika bekletilir. Ve her bir kuyucuktan çözelti boşaltılır, kurutucu kâğıtla kurutulur. Bu yıkama adımı üç kez tekrarlanır. Bu adımda ve diğer yıkama adımlarında bir mikropilaka yıkayıcı kullanılmalıdır.

3. Her bir kuyucuğa HRP Konjugat çözeltisinden 100 µL eklenir. Yeni plaka sızdırmazlık maddesiyle örtülür. 30 °C’ de yaklaşık 30 dakika inkübasyona bırakılır.

4. Her bir kuyucuktan çözelti süzülür, yıkama işlemi adım 2’de gerçekleştirildiği gibi beş kez tekrarlanır.

5. Her bir tüpe 90 µL substrat reaktifi eklenir. Üzeri plaka sızdırmazlık maddesiyle kapatılır. 37 °C’de 15 dakika boyunca inkübe edilir. Levha ışıktan korunur. Reaksiyon süresi gerçek renk değişikliğine göre kısaltılabilir veya uzatılabilir. Ama süre 30 dakikadan fazla uzatılmamalıdır.

6. Her kuyuya 50 µL durdurma çözeltisi eklenir. Durdurma çözeltisinin eklenmesi, substrat solüsyonu ile aynı sırayla yapılmalıdır.

7. Her kuyucuğun optik yoğunluk değeri 450 nm’de okunur.

3.4.1.1.3. Örnek hazırlama

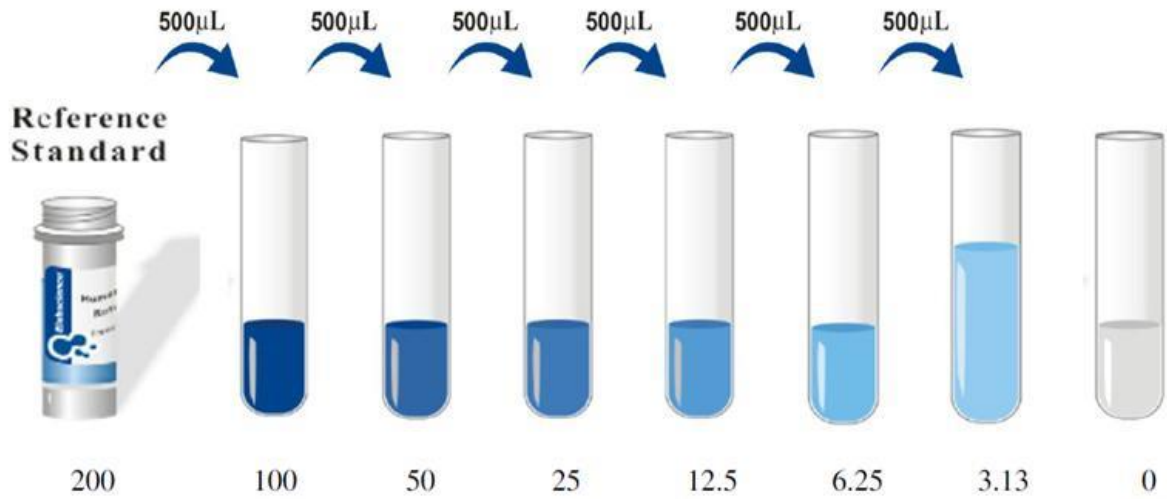
1. Tüm reaktifler, kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilir. Kurulum için mikroplatte okuyucu klavuzu izlenir ve optik yoğunluğun (OD) ölçümünden önce 15 dakika önceden ısıtılır.

2. Yıkama Tamponu: 750 mL yıkama tamponu hazırlamak için 720 mL dionize veya distile su ile 30 mL konsantre yıkama tamponu seyreltilir. Konsantre içinde kristaller oluşmuşsa 40 °C’lik bir su banyosunda ısıtılır ve kristaller tamamen eriyene kadar yavaşça karıştırılır.

3. Standart Çalışma Çözeltisi: Standart 1 dakika için 10,000xg’da santrifüj edilir. Standart örnek seyrelticeden 1.0 mL eklenir, 10 dakika boyunca ve nazıkçe birkaç kez

tersine çevirilir. Çözülme işlemi tamamlandıncaya pipet yardımıyla iyice karıştırılır. Hazırlanan çözeltiden 400 ng/mL çalışma solüsyonu elde edilir. Daha sonra gerektiği gibi seri seyreltmeler yapılır. Önerilen dilüsyon gradyanları: 400, 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 0 ng/mL'dir.

Seyreltme Metodu: 7 adet EP tüpü alınır, her bir tüpe 500 µL referans standart örnek seyreltici eklenir. 500 ng/mL stok çözeltisinin 400 µL'si birinci tüpe pipetlenir ve 200 ng/mL'lik bir çalışma solüsyonu üretmek için karıştırılır. Eski tüpten gelen solüsyondan 500 µL pipetle basamaklara göre pipetlenir. Aşağıdaki şekilde standart referansları gösterilmiştir.



Şekil 8. Dilüsyon gradyanı standart referansları

4. Biotin Solüsyonu: Denemeden önce işlem için gerekli miktar hesaplanır. Hesaplanandan biraz daha fazla hazırlanmalıdır. Kullanmadan önce stok tüpü santrifüjlenir. Biotin 1x işlem çözeltisi 100x konsantre Biotin ile seyreltilir.

5. Konsantre HRP konjugat çözeltisini denemeden önce gerekli miktar hesaplanır. Ve seyreltme işlemi yapılır. Hesaplanandan biraz daha fazla hazırlanmalıdır.

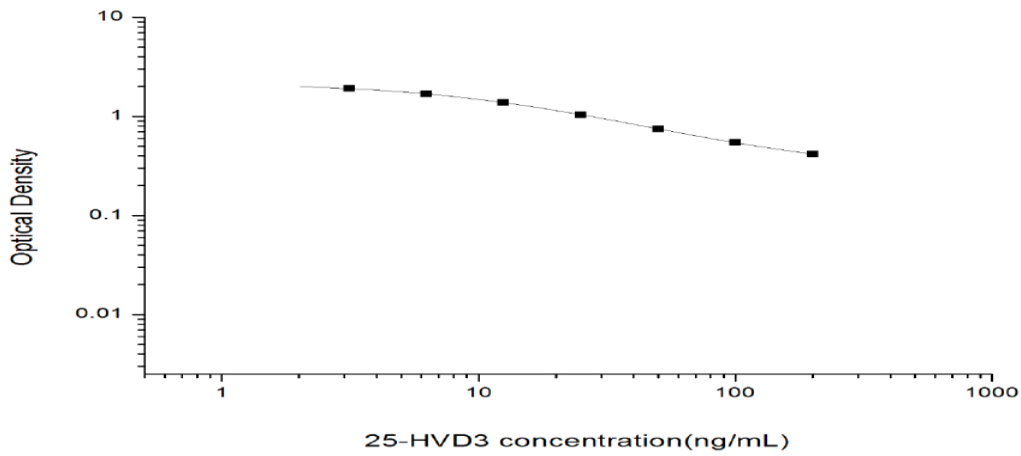
3.4.1.1.4. Sonuçların hesaplanması

Her bir standart ve numune için çift okumalar ortalınır. X eksenindeki standart konsantrasyon veya X eksenindeki optik yoğunluk (OD) değerleriyle log-grafik kağıdı üzerinde dört parametrelili bir lojistik eğrisi çizilir. Örnekler seyreltilmiş ise, standart eğriden hesaplanan konsantrasyon dilüsyon faktörü ile çarpılmalıdır. Eğer numunenin

optik yoğunluğu (OD), standart eğrinin üst sınırını aşarsa uygun bir dilüsyon ile tekrar test edilmelidir.

3.4.1.1.5. Tipik veri

Standart eğri grafiğinin optik yoğunluk (OD) değerleri, gerçek analizin başarı şartlarına göre değişebileceğinden (örn. Işık etkisi, pipetleme ve yıkama yöntemleri ya da sıcaklık tesiri gibi) yapılan her test için örnek bir standart eğri grafiği çizilmelidir. Standart eğri grafiği ve optik yoğunluk Şekil 9'da gösterildiği gibidir.



Şekil 9. Vitamin D (OD) grafiği

3.4.1.1.6. Özet olarak vitamin kit vitamin D kullanımı

1. ELİSA kitindeki her bir kuyuya 50 μ L standart veya belirli sayıda numune eklenir. 90 dakika bekletilir. Daha sonra her bir kuyuya 50 μ L biotin eklenir. 37 °C'de 45 dakika süresince inkübasyon yapılır.

2. Süzülür ve üç kez yıkanır.

3. Her kuyuya 100 μ L HRP Konjugat eklenir. 37 °C'de 30dakika süresince inkübasyon yapılır.

4. Süzülür ve beş kez yıkanır.

5. 900 μ L substrat reaktifi eklenir. 37 °C'de 15 dakika süresince inkübasyon yapılır.

6. 50 μ L durdurma çözeltisi eklenir. Sonuçlar 450 nm'de hemen okunur.

7. Sonuçlar hesaplanır.

3.4.1.2. Vitamin D reseptörü (VDR) ELİSA kiti

Bu ELİSA kiti, sadece araştırma amaçlı kullanım içindir. Vitamin D reseptörü ELİSA kiti, kan sıvısı ve farklı biyolojik sıvılardaki vitamin D reseptörü derişimlerinin invitro nicel tayini için geçerlidir. Vitamin D reseptörü ELİSA kiti, doğal ve rekombinant vitamin D reseptör'ünü tanıır. Bu testte kullanılan kit bileşenleri ve miktarları Tablo 14'te gösterildiği gibidir.

Tablo 14. Vitamin D reseptörü (VDR) kit bileşenleri

Madde	Özellikler	Depolama
Mikro ELİSA Plakası	8 kuyu ve 12 şerit	✓ 4 °C/- 20°C
Referans Standart	2 şişe	✓ 4 °C/- 20C
Referans Standart ve Örnek Seyreltici	1 küçük şişe (20mL)	4 °C
Konsantre Biotin	1 küçük şişe (120µL)	✓ 4 °C/- 20C
Biotiny AB Seyreltici	1 küçük şişe (10mL)	4 °C
Konsantre HRP Konjugatı	1 küçük şişe (120µL)	4 °C (shadinglight)
HRP Konjugat Seyreltici	1 küçük şişe (10mL)	4 °C
Konsantre Yıkama Tamponu (25x)	1 küçük şişe (30mL)	4 °C
Substrat Reaktif	1 küçük şişe (10mL)	4 °C (shadinglight)
Durdurma Çözeltisi	1 küçük şişe (10mL)	4 °C
Plaka Mühürleyici	5 parça	
Manuel	1 kopya	
Analitik Belgesi	1 kopya	

3.4.1.2.1. Kitin depolanması

Kit içindeki tüm reaktifler kılavuzdaki koşullara göre saklanmalıdır. Kullanılmayan kitler, kurutucu paketi ile folyo poşetine geri koyulmalı ve folyonun tüm kenarları sıkıca kapatılmalıdır. Reaktiflerin -20 °C’de tutulması gerektiğinden inkubasyon ve saklama sürecinde güçlü ışığa maruz bırakılmamalıdır. Reaktiflerin kapakları buharlaşmayı ve mikrobiyal kontaminasyonu önlemek için sıkılmalıdır. Yukarıdaki önerilere göre reaktifleri depolamamak hatalı sonuçlar oluşturabilir. Kit eğer 30 gün içinde kullanılıyorsa 4 °C’de, uzun süre sonra kullanılacaksa -20 °C’de tutulmalıdır.

3.4.1.2.2. Test prensibi

Bu ELİSA kiti yöntem olarak standarttır. Bu kitin içindeki mikro ELİSA plakası vitamin D standartlarına özgü bir antikör ile önceden kaplanmıştır. Mikro ELİSA plakası oyuklarına Avidin - peroksidaz (HRP) konjugatı ve spesifik bir biotin tespit antikoru art arda eklenir ve inkübasyon işlemi yapılır. Ve daha sonra yıkama işlemi gerçekleştirilir. Substrat çözeltisi kuyucuklara eklenir. Sadece vitamin D reseptörünün biotin çözeltisi ile birlikte Avidin HRP konjugatında bulunduran kuyularda renk değişimi olarak mavi renkler gözlemlenir. Oluşan bu reaksiyon, kuyucuklara durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sonlandırılır. Optik yoğunluk (OP) değeri 450 nm \pm 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik yöntemle ölçülür. Optik yoğunluk değeri, vitamin D reseptörü konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin optik yoğunluklarını standart eğri ile karşılaştırarak vitamin D reseptör konsantrasyonu hesaplanabilir.

3.4.1.2.3. Örnek hazırlama

1. Bu test, sadece vitamin D kiti için hazırlanmıştır. Kullanıcı, tüm testte ihtiyaç duyulan numunelerin olası miktarını hesaplamalıdır. Önceden yeterli örneklerin alınması tavsiye edilir.

2. Örnekler kılavuzda belirtilmemişse kitin geçerliliğini belirlemek için bir ön deneme gereklidir.

3. Kimyasal parçalama tamponu ile hazırlanan doku veya hücre ekstraksiyonu numuneleri, bazı kimyasalların etkileri nedeniyle beklenmedik ELISA sonuçlarına neden olabilir.

4. Kitlerimizde kullanılan diğer orjinlerden ve antikorlardan gelen antijen arasındaki uyumsuzluk olasılığı nedeniyle diğer üreticilerden bazı doğal veya rekombinant proteinler, kitlerimiz tarafından tespit edilemeyebilir.

5. Hücre canlılığı, hücre sayısı veya örnekleme zamanı dâhil olmak üzere faktörler tarafından etkilenen hücrelerdeki moleküler tabakadan süpernatant kesimi, kit tarafından tespit edilemeyebilir.

6. Hemolizli örnekler testte kullanılmak için uygun değildir.

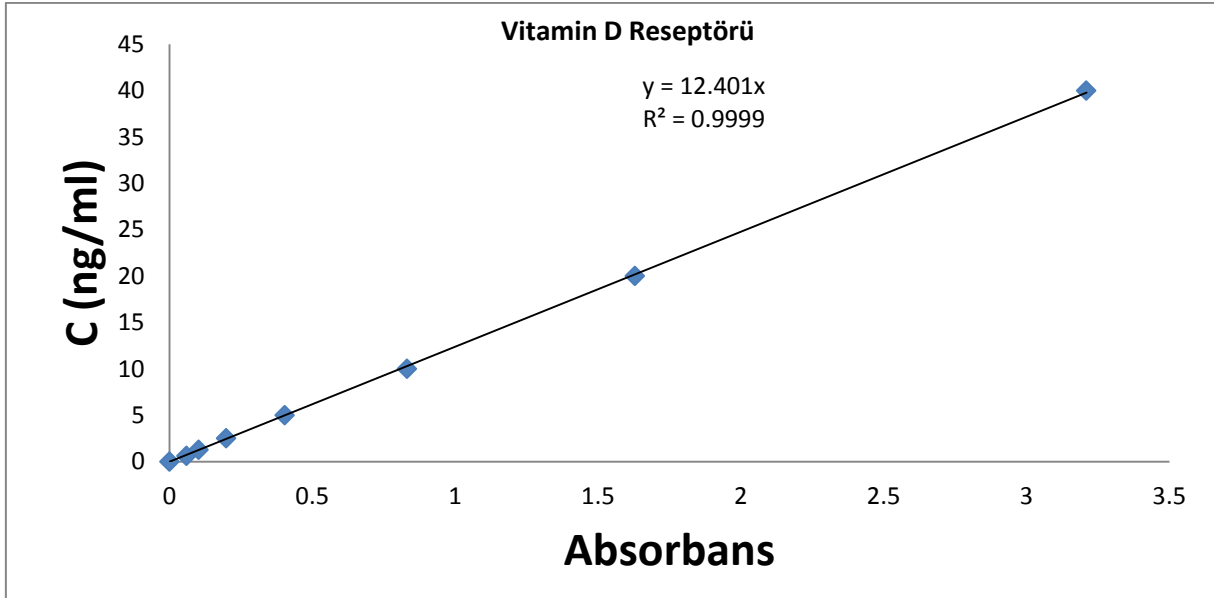
7. Test için uzun süre saklanmayan taze serum örnekleri tavsiye edilir. Aksi halde, protein bozunması ve denaturalizasyonu bu örneklerde ortaya çıkabilir ve bu durum yanlış sonuçlara yol açabilir.

3.4.1.2.4. Sonuçların hesaplanması

Her bir standart ve numune için çift okumalar ortalanır ve sonra ortalama sıfır standart optik yoğunluğundan çıkarılır. Y eksenindeki her bir standart için ortalama OD değerini X eksenindeki konsantrasyona göre çizerek standart bir eğri oluşturulur. Ve en uygun eğri çizilir. Grafikteki noktaları belirleyebilmek ve bu hesaplamayı yapabilmek için profesyonel bir yazılım kullanmak gereklidir. Yazılım, numunelerin optimum değerini girdikten sonra numunelerin konsantrasyonunu hesaplayacaktır.

3.4.1.2.5. Tipik veri

Standart eğri grafiğinin optik yoğunluk değerleri (OD), gerçek analizin başarı şartlarına (örneğin; ışık etkisi, pipetleme ve yıkama yöntemleri ya da sıcaklık etkileri v.b.) göre farklılık oluşturabileceği için, yapılan her test için tipik bir standart eğri grafiği oluşturulmalıdır. Bu eğri Şekil 10'da gösterildiği gibidir.



Şekil 10. Vitamin D reseptörü için (OD) grafiği

3.4.1.2.6. Özet olarak vitamin D reseptör kit kullanımı

1. Kitteki her kuyucuğa 100 µL standart eklenir ve 90 dakika beklenir.
2. Sıvı süzülür, kuyucuğa 100 µL biyotin eklenir ve 37 °C’de 1 saat boyunca inkübasyon yapılır.
3. Sıvı süzülür ve üç kez yıkanır.
4. 100 µL HRP Konjugate eklenir ve 30 dakika boyunca 37 °C’de inkübe edilir.
5. Sıvı süzülür ve beş kez yıkanır.
6. 90 mL substrat reaktifi eklenir, 15 dakika boyunca 37 °C beklenir.
7. 50 µL durdurma çözeltisi eklenir ve sonucu 450 nm’de okunur.
8. Test sonuçları hesaplanır.

3.4.1.3. Vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ELİSA kiti

Bu kit, sadece araştırma amaçlıdır. Vitamin D bağlayıcı protein ELİSA kiti, kan sıvısı ve benzer biyolojik sıvılardaki vitamin D bağlayıcı protein konsantrasyonlarının invitrokantitatif tayini için kullanılmaktadır. Bu kit, doğal ve rekombinant vitamin D

bağlayıcı proteinini tanıır. Bu testte kullanılan kit bileşenleri ve miktarları Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. Vitamin D bağlayıcı protein kit bileşenleri

Madde	Özellikler	Depolama
Mikro ELİSA Plakası	8 kuyu ve 12 şerit	✓ 4 °C/- 20 °C
Referans & Standart	2 şişe	✓ 4 °C/- 20 °C
Referans Standart ve Örnek Seyreltici	1 küçük şişe (20mL)	4 °C
Konsantre Biotin Ab Konjugatı	1 küçük şişe (120µL)	✓ 4 °C/- 20 °C
Biotin Ab Seyreltici	1 küçük şişe (10mL)	4 °C
Konsantre HRP Konjugatı	1 küçük şişe (120µL)	4 °C (shadinglight)
HRP Konjugat Seyreltici	1 küçük şişe (10mL)	4 °C
Konsantre Yıkama Tamponu (25x)	1 küçük şişe (30mL)	4 °C
Substrat Reaktifi	1 küçük şişe (10mL)	4 °C (shadinglight)
Durdurma Çözeltisi	1 küçük şişe (10mL)	4 °C
Plaka Mühürleyici	5 parça	
Manuel	1 kopya	
Analitik Belgesi	1 kopya	

3.4.1.3.1. Kitin depolanması

Kit içindeki tüm reaktifler, kılavuzdaki koşullara göre depolanmalıdır. Kullanılmayan kitler kurutucu paketi ile folyo poşetine geri konulmalı ve folyonun tüm kenarları sıkıca kapatılmalıdır. Reaktiflerin -20°C’de tutulması gerektiğinden inkubasyon ve saklama sürecinde güçlü ışığa maruz bırakılmamalıdır. Reaktiflerin kapakları buharlaşmayı ve mikrobiyal kontaminasyonu önlemek için sıkılmalıdır.

Yukarıdaki önerilere göre reaktifleri depolamamak, hatalı sonuçlar oluşturabilir. Kit eğer 30 gün içinde kullanılıyorsa 4 °C'de, daha uzun süre kullanılacaksa -20 °C'de tutulmalıdır.

3.4.1.3.2. Test prensibi

Bu ELİSA kiti, yöntem olarak ELİSA'yı kullanır. Bu kitte sağlanan mikro ELİSA plakası, vitamin D bağlayıcı proteinine (VDBP) özgü bir antikorla önceden kaplanmıştır. Standartlar veya örnekler, uygun mikro ELİSA plakası kuyucuklarına eklenir. Ve spesifik bir biyotin tespit antikoru, ardışık olarak eklenir ve inkübasyon yapılır. Daha sonra kuyucuklar yıkanır. Substrat çözeltisi her kuyuya sırayla eklenir. Sadece vitamin D bağlayıcı protein (VDBP), biyotin çözeltisi ve Avidin –HRP konjugatı bulunduran kuyular mavi renk olacaktır. Daha sonra reaksiyon, durdurma çözeltisi ilave edilerek sona erdirilir. Ve renk sarıya döner. Optik yoğunluk (OD), 450 nm \pm 2 nm dalga boyunda, spektrofotometrik yöntemlerle ölçülür. Vitamin D bağlayıcı proteininin (VDBP) bağlanmasıyla optik yoğunluğun değeri (OD) orantılıdır. Numunelerin optik yoğunluklarını (OD) standart eğriye göre karşılaştırarak numunelerin vitamin D bağlayıcı proteininin (VDBP) konsantrasyonu hesaplanır.

3.4.1.3.3. Örnek hazırlama

1. Bu test, sadece vitamin D kiti için hazırlanmıştır. Kullanıcı tüm testte ihtiyaç duyulan numunelerin olası miktarını hesaplamalıdır. Önceden yeterli örneklerin alınması tavsiye edilir.

2. Örnekler kılavuzda belirtilmemişse kitin geçerliliğini belirlemek için bir ön deneme gereklidir.

3. Kimyasal parçalama tamponu ile hazırlanan doku veya hücre ekstraksiyonu numuneleri, bazı kimyasalların etkileri nedeniyle beklenmedik ELİSA sonuçlarına neden olabilir.

4. Kitlerimizde kullanılan diğer orjinlerden ve antikorlardan gelen antijen arasındaki uyumsuzluk olasılığı nedeniyle, diğer üreticilerden bazı doğal veya rekombinant proteinler kitlerimiz tarafından tespit edilemeyebilir.

5. Hücre canlılığı, hücre sayısı veya örnekleme zamanı dahil olmak üzere faktörler tarafından etkilenen, hücrelerdeki moleküler tabakadan süpernatant kesimi; kit tarafından tespit edilemeyebilir.

6. Hemolizli örnekler testte kullanılmak için uygun değildir.

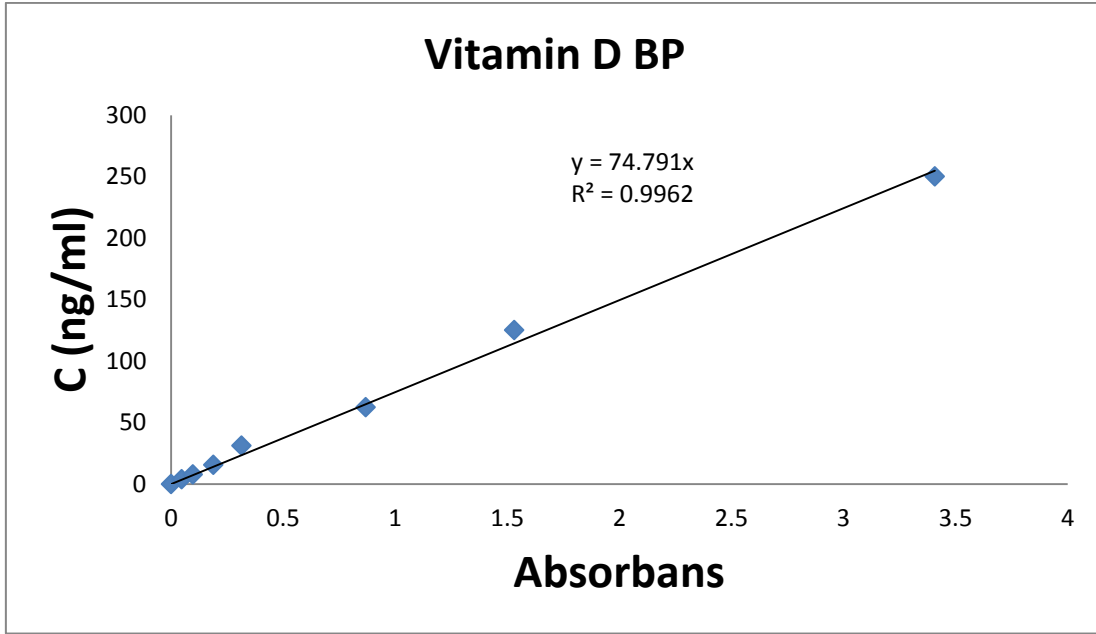
7. Test için uzun süre saklanmayan taze serum örnekleri tavsiye edilir. Aksi halde, protein bozulması ve denaturalizasyon bu örneklerde ortaya çıkabilir ve yanlış sonuçlara yol açabilir.

3.4.1.3.4. Sonuçların Hesaplanması

Her bir standart ve numuneler için çift okumalar ortalanır ve sonra ortalama sıfır standart optik yoğunluğundan çıkarılır. Y eksenindeki her bir standart için ortalama OD değerini X eksenindeki konsantrasyona göre çizerek standart bir eğri oluşturulur ve en uygun eğri çizilir. Grafikteki noktaları belirleyebilmek ve bu hesaplamayı yapabilmek için profesyonel bir yazılım kullanmak gereklidir. Yazılım, numunelerin optimum değerini girdikten sonra numunelerin konsantrasyonunu hesaplayacaktır.

3.4.1.3.5. Tipik Veri

Standart eğri grafiğinin optik yoğunluk (OD) değerleri, gerçek test analizinin başarı şartlarına göre değişebileceğinden (örneğin ışık etkisi, yıkama ve pipetleme teknikleri ya da sıcaklık etkisi vb.), yapılan her test için standart bir eğri grafiği çizilmelidir. Vitamin D bağlayıcı protein için standart eğri grafiği ve OD değerleri Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) için OD değerleri

3.4.1.3.6. Özet olarak vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) kullanımı:

1. ELİSA kitindeki kuyucuklara 100 mL Standart eklenir. 37 °C’de 90 dakika boyunca inkübasyon yapılır.
2. Sıvı süzülür ve her bir kuyucuğa 100 mL Biotin eklenerek 37 °C’de bir saat süreyle inkübasyon yapılır.
3. Sıvı süzülür ve üç defa yıkanır.
4. Test kitindeki kuyucukların hepsine 100 mL HRP Konjugatı eklenir. 37°C’de 30 dakika inkübasyon yapılır.
5. Sıvı süzülür ve beş kez yıkanır.
6. 90 mL substrat reaktifi eklenir. 15 °C’de 15 dakika inkübe edilir.
7. 50 mL durdurma solüsyonu eklenir. Sonuçlar 450 nm. de hemen okunur.
8. Sonuçlar hesaplanır.

3.5. Sonuçların İstatistiksel Analizi

Çalışmamızdan çıkarılan tüm istatistiksel analizler SSPS 22.0 (Sağlık Bilimleri İçin İstatistik Programı) kullanılarak yapılmıştır. Tüm sonuçlar, ortalama (\pm) standart

sapma olarak verilmiştir. Sağlıklı kontrollerle vakalar, homojenite açısından istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Sonuçların normal dağılıma orantılılığı Shapiro Wilk ölçüm yöntemiyle değerlendirilip normal dağılım gösterenler ve göstermeyenler ile parametrikve non parametrik teslerle (t testi, Mann Whitney U testi) değerlendirilmiştir. Ayrıca nicel parametreler ile ilişkisi değerlendirilirken korelasyon çözümlemesi (Pearson, Spearman) kullanılarak ve power analizi çalışma sonunda tekrarlanarak oluşturulmuştur.



4. BULGULAR

4.1. Kontrol ve Migren Grubunda Vit D, VDBP ve VDR Sonuçları

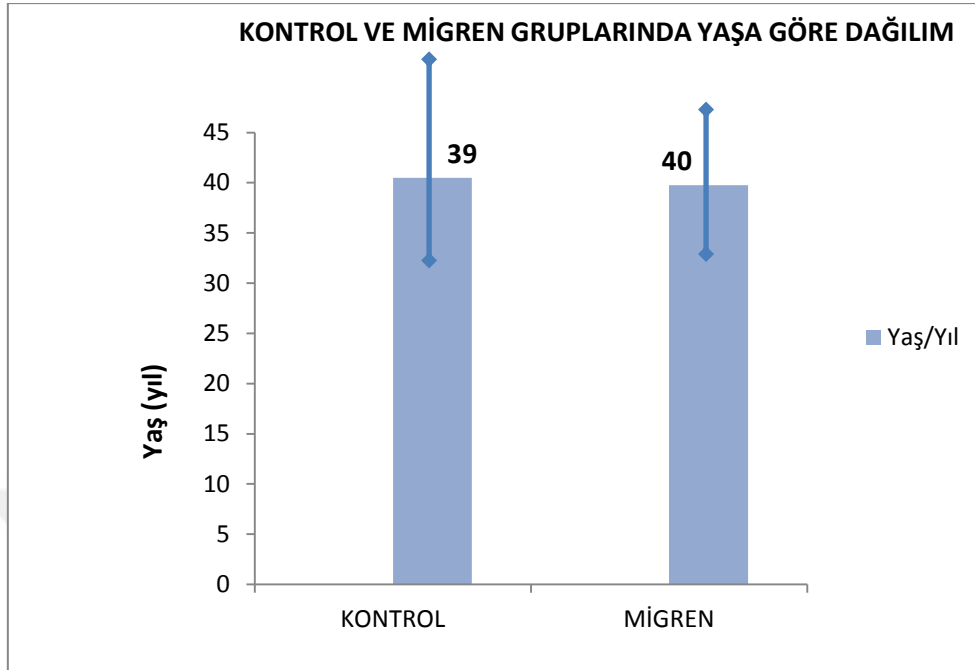
Kontrol grubunun ve migrenli hastaların klinik özellikleri Tablo 16’da gösterilmiştir. Bu tabloya göre kontrol gruplarında yaş seviyesi “ $40.50 \pm 7,16$ ”; migren hasta grubu yaş seviyesi ise “ $39,75 \pm 5,17$ ” olup farklılık bulunamamıştır ($p=0,7$). Kontrol gruplarında vitamin D oranının düzeyi “ $49,85 \pm 11,82$ ” olarak hesaplanmış olup migren hastalarına oranla “ $34,91 \pm 9,2$ ” anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Kontrol grubunun vitamin D bağlayıcı protein oranının düzeyi “ $79,39 \pm 15,96$ ”, migren hastalarına oranla “ $50,19 \pm 13,68$ ” anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Kontrol gruplarında vitamin D reseptörü oranının düzeyi “ $20,59 \pm 3,71$ ” olup migren hastalarına oranla “ $8,83 \pm 2,46$ ” anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).

Tablo 16. Kontrol ve migren grubunda Vit D, VDBP ve VDR sonuç tablosu

	Kontrol	Migren	P
Yaş (yıl)	n=22 $40.50 \pm 7,16$	n=24 $39,75 \pm 5,17$	0,7
Vit D (ng/ml)	$49,85 \pm 11,82$	$34,91 \pm 9,2$	0,001
Vit DBP (ng/ml)	$79,39 \pm 15,96$	$50,19 \pm 13,68$	0,001
Vit VDR (ng/ml)	$20,59 \pm 3,71$	$8,83 \pm 2,46$	0,001

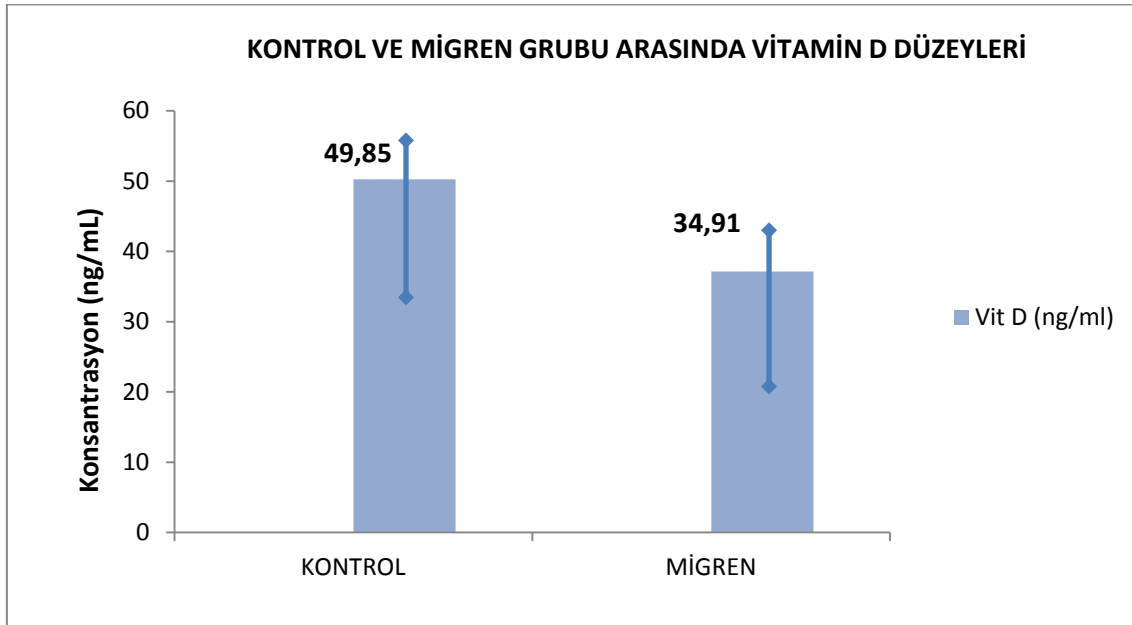
Tablo 16’ya ait istatistiksel verilerin grafikleri aşağıda gösterilmiştir:

4.1.1. Kontrol ve migren grubu arasındaki yaşa göre dağılım grafiği



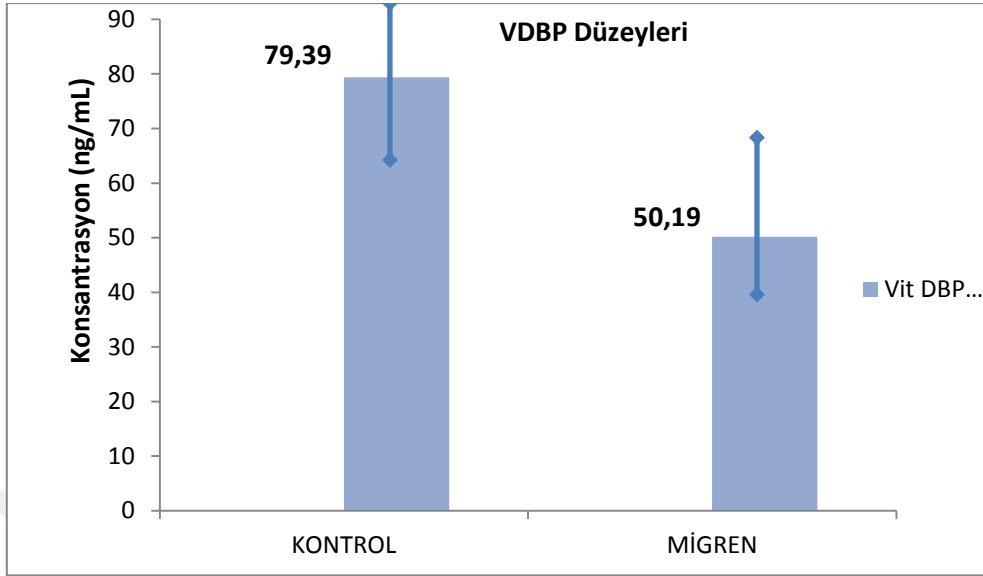
Şekil 12. Kontrol ve migren grubu arasındaki yaşa göre dağılım grafiği

4.1.2. Kontrol ve migren grubu arasındaki vitamin D düzeylerinin grafiği



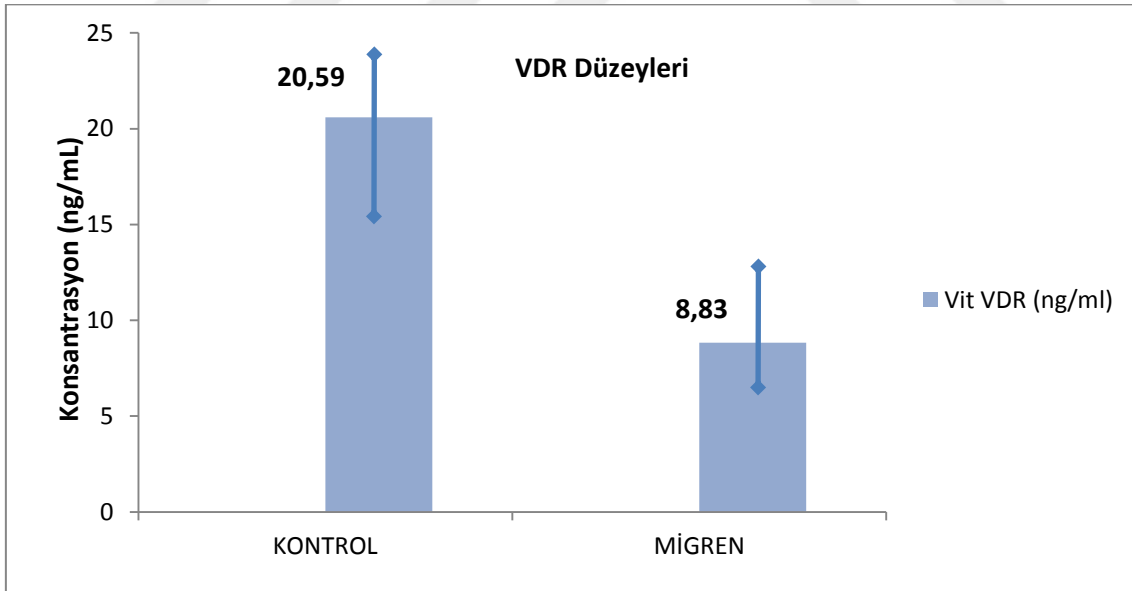
Şekil 13. Kontrol ve migren grubu arasında vitamin D düzeylerinin grafiği

4.1.3. Kontrol ve migren grubu arasında VDBP Düzeylerinin grafiği



Şekil 14. Kontrol ve migren grubu arasında VDBP düzeylerinin grafiği

4.1.4. Kontrol ve migren grubu arasında VDR düzeylerinin grafiği



Şekil 15. Kontrol ve migren grubu arasında VDR düzeylerinin grafiği

4.2. Kontrol Grubunda Vit D, VDBP ve VDR Düzeylerinin Cinsiyetle İlişkisi

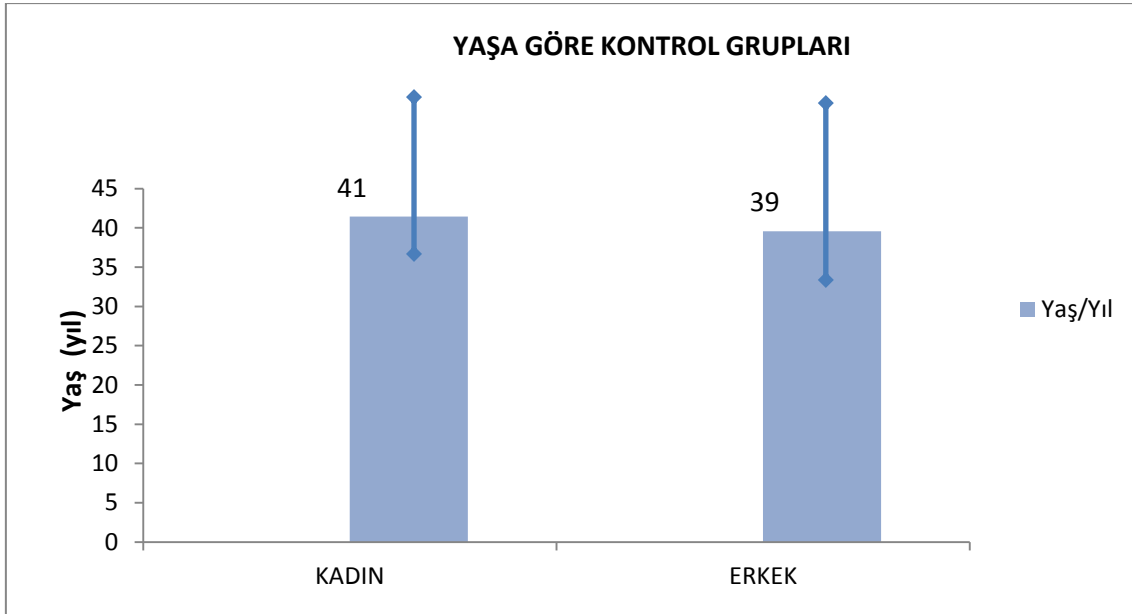
Tüm kontrol grubu hastalarda vitamin D düzeyleri sonuçlarına göre kadın ve erkek arasındaki ilişki Tablo 17’de gösterilmiştir. Bu tabloya göre; kadın hasta gruplarında yaş seviyesi olarak “ $41,45 \pm 6,7$ ”, erkek hasta grubuna göre “ $39,55 \pm 7,71$ ” anlamlılık bulunamamıştır ($p=0,545$). Kadın hasta grubunda vitamin D oranı düzeylerinde “ $50,94 \pm 14,10$ ”, erkek hastalara oranla “ $49,58 \pm 7,74$ ” anlamlılık bulunamamıştır ($p=0,783$). Kadın hasta grubunda vitamin D bağlayıcı protein oranının düzeylerinde “ $80,75 \pm 9,78$ ”, erkek hastalara oranla “ $78,03 \pm 20,85$ ” anlamlılık bulunamamıştır ($p=0,700$). Kadın grubunda vitamin D reseptörü düzeylerinde “ $21,11 \pm 3,23$ ”, erkek hastalara oranla “ $20,07 \pm 4,23$ ” anlamlılık bulunamamıştır ($p=0,523$).

Tablo 17. Kontrol grubunda Vit D, VDBP ve VDR düzeylerinin cinsiyetle ilişkisi

Kontrol Grubu	Kadın Hasta	Erkek Hasta	P
Yaş (yıl)	n = 11 $41,45 \pm 6,7$	n = 11 $39,55 \pm 7,71$	0,545
Vit D (ng/ml)	$50,94 \pm 14,10$	$49,58 \pm 7,74$	0,783
Vit DBP (ng/ml)	$80,75 \pm 9,78$	$78,03 \pm 20,85$	0,700
Vit VDR (ng/ml)	$21,11 \pm 3,23$	$20,07 \pm 4,23$	0,523

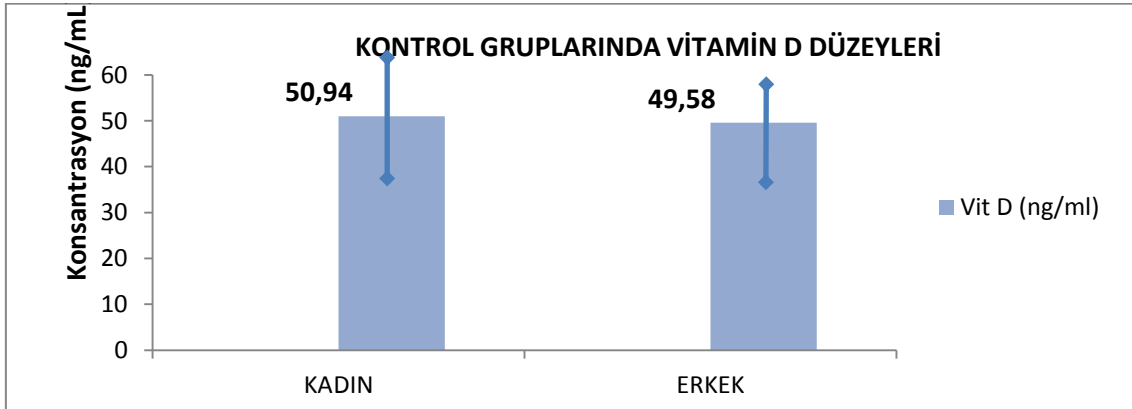
Tablo 17’ye ait istatistiksel verilerin grafikleri aşağıda gösterilmiştir:

4.2.1. Kontrol grubunda kadın ve erkek arasındaki yaşa göre dağılım grafiği



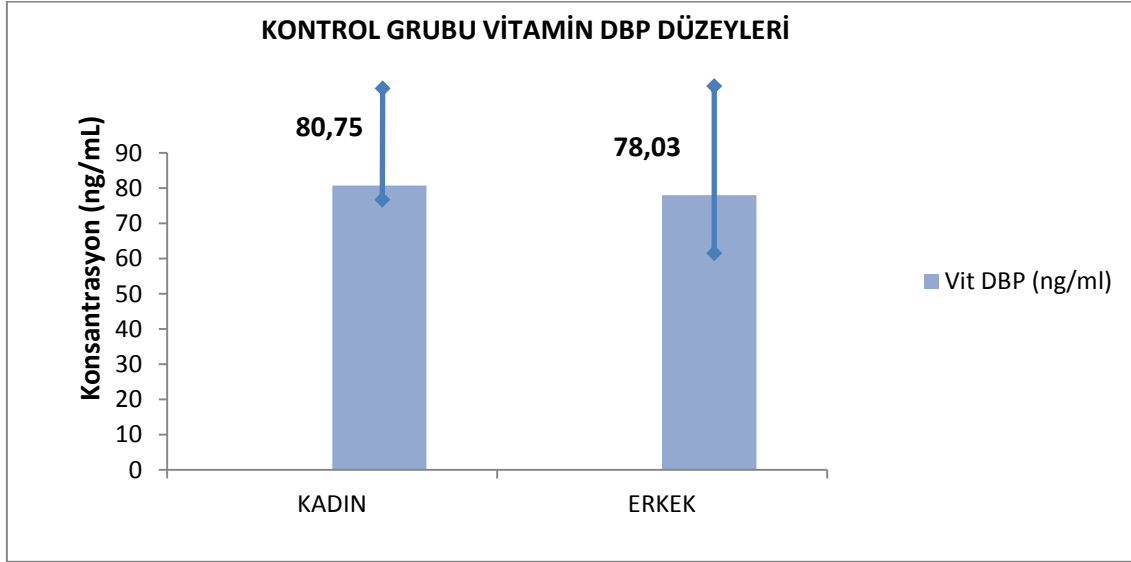
Şekil 16. Kontrol grubunda kadın ve erkek arasındaki yaşa göre Vit D, VDBP ve VDR düzeylerinin sonuçlarının grafiği

4.2.2. Kontrol grubunda Vit D düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği



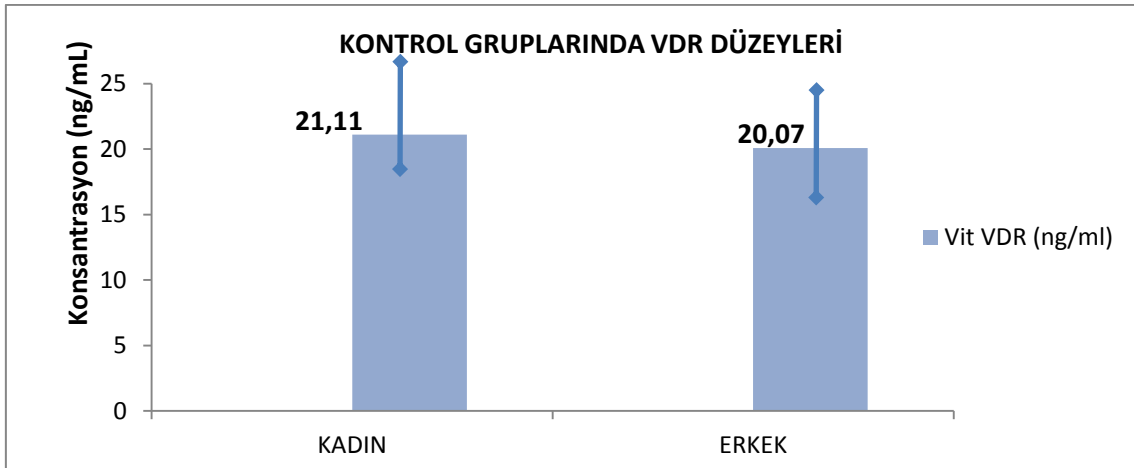
Şekil 17. Kontrol grubunda Vit D düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği

4.2.3. Kontrol grubunda VDBP düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği



Şekil 18. Kontrol grubunda VDBP düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği

4.2.4. Kontrol grubunda Vit D, VDBP ve VDR düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği



Şekil 19. Kontrol grubunda Vit D, VDBP ve VDR düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği

4.3. Migren Grubunda Vit D, Vit DBP ve Vit VDR Düzeylerinin Cinsiyetle İlişkisi

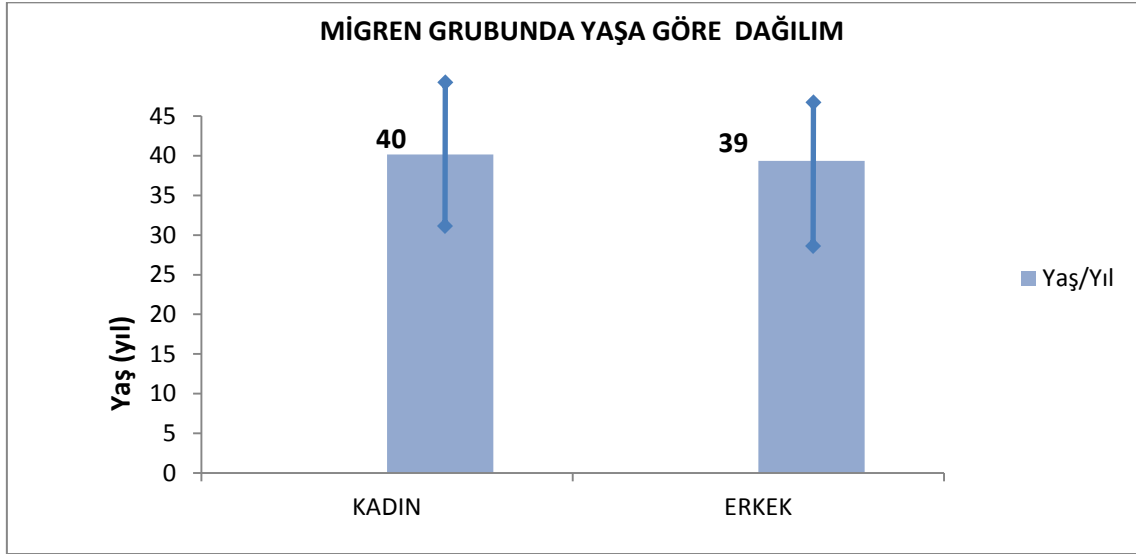
Tüm migren grubu hastalarda vitamin D düzeyleri sonuçlarına göre kadın ve erkek arasındaki ilişki Tablo 18’de gösterilmiştir. Bu tabloya göre; kadın hasta grubunda yaş seviyesi olarak “40,17 ± 5,8” bulunmuş olup erkek hasta grubuna göre “39,33 ± 6,2” anlamlılık bulunamamıştır (p=0,740). Kadın hasta grubunda vitamin D düzeyleri olarak “39,20 ± 8,81” bulunmuş olup erkek hastalara oranla “35,12 ± 5,99” anlamlılık bulunamamıştır (p=0.198). Kadın hasta grubunda vitamin D bağlayıcı protein düzeyleri olarak “53,33 ± 9,25” bulunmuş olup erkek hastalara oranla “47,03 ± 16,35” anlamlılık bulunamamıştır (p=0.269). Vitamin D reseptörleri olarak değerlendirildiğimizde ise kadın grubu hastalarda vitamin D reseptörü düzeyi “7,78 ± 1,73” olup erkek hastalara oranla “9,88 ± 2,69” anlamlı bulunmuştur (p=0,034).

Tablo 18. Migren grubunda Vit D, VDBP ve VDR düzeylerinin cinsiyetle ilişkisi

Migren Grubu	Kadın Hasta	Erkek Hasta	P
Yaş (yıl)	n = 12 40,17 ± 5,8	n = 12 39,33 ± 6,2	0,740
Vit D (ng/ml)	39,20 ± 8,81	35,12 ± 5,99	0,198
Vit DBP (ng/ml)	53,33 ± 9,25	47,03 ± 16,35	0,269
Vit VDR (ng/ml)	7,78 ± 1,73	9,88 ± 2,69	0,034

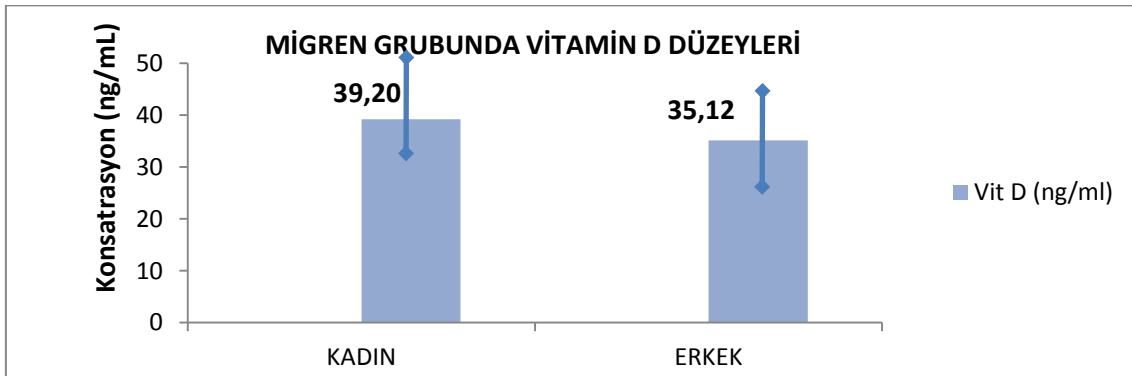
Tablo 18’e ait istatistiksel verilerin grafikleri aşağıda gösterilmiştir:

4.3.1. Migren grubunda yaşa göre vitamin D düzeyleri sonuçlarında kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği



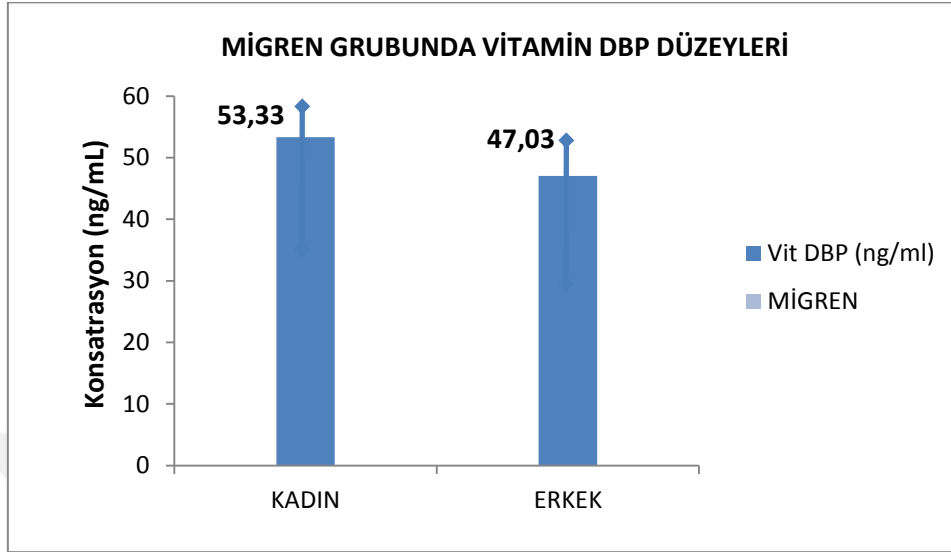
Şekil 20. Migren grubunda yaşa göre vitamin D düzeyleri sonuçlarında kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği

4.3.2. Migren grubunda Vit D düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği



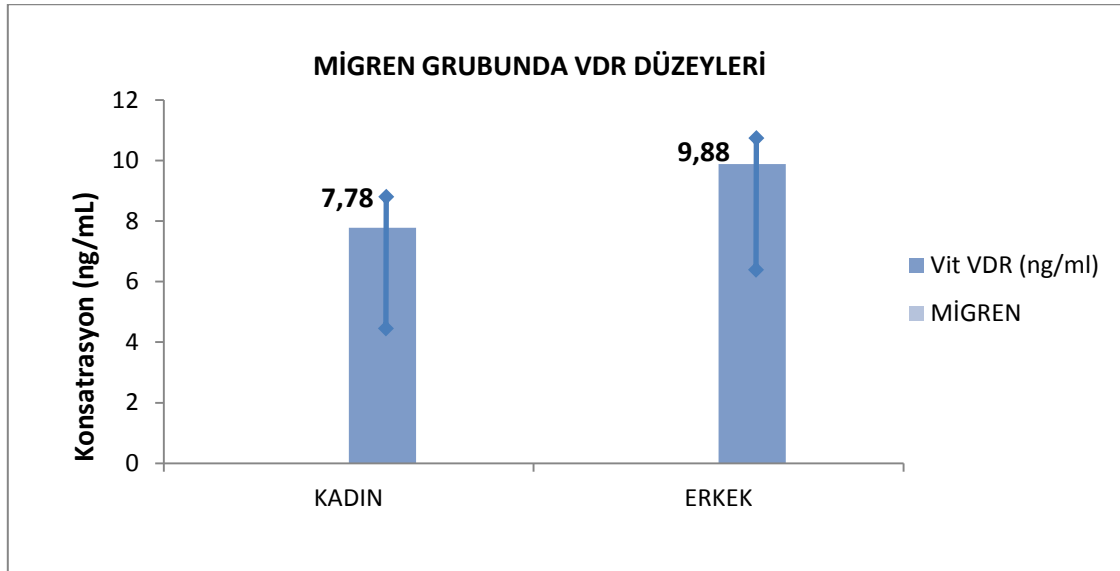
Şekil 21. Migren grubunda Vit D düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği

4.3.3. Migren grubunda VDBP düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği



Şekil 22. Migren grubunda VDBP düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği

4.3.4. Migren grubunda VDR düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği



Şekil 23. Migren grubunda VDR düzeylerine göre kadın ve erkek arasındaki ilişki grafiği

4.5. Totalde Tüm Çalışma Gruplarında Arasındaki Vit D, VDBP ve VDR Düzeylerinin Cinsiyete Göre Kıyaslanması

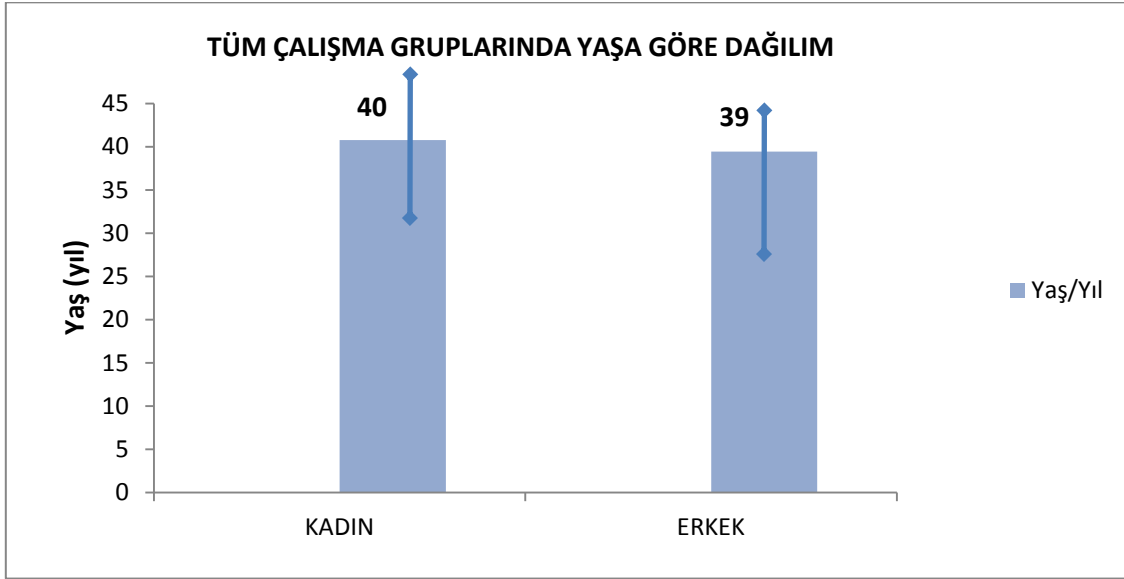
Totalde tüm kadın ve erkek gruplarındaki vitamin D düzeylerinin sonuçları Tablo 19’da gösterilmiştir. Bu tabloya göre; kadın gruplarda yaş seviyesi olarak “40,78 ± 6,21”, erkek gruplara göre “39,43 ± 6,84” anlamlılık bulunamamıştır (p=0,488). Kadın gruplarda, vitamin D düzeyleri olarak “44,81 ± 12,85” erkek gruplara göre “42,04 ± 9,99” anlamlılık bulunamamıştır (p=0,417). Kadın gruplarda, vitamin D bağlayıcı protein düzeyleri olarak “66,44 ± 16,80” erkek gruplara oranla “61,86 ± 24,2” bir anlamlılık bulunamamıştır (p=0,461). Vitamin D reseptör düzeylerini değerlendirdiğimizde ise kadın gruplarda vitamin D reseptör düzeylerinde “14,16 ± 7,25”, erkek hastalara oranla “14,75 ± 6,23” bir anlamlılık bulunamamıştır (p=0,767).

Tablo 19. Totalde tüm çalışma gruplarında Vit D, VDBP ve VDR düzeylerinin cinsiyete göre kıyaslanması

Total	Kadın	Erkek	P
Yaş (yıl)	n = 22 40,78 ± 6,21	n = 22 39,43 ± 6,84	0,488
Vit D (ng/ml)	44,81 ± 12,85	42,04 ± 9,99	0,417
Vit DBP (ng/ml)	66,44 ± 16,80	61,86 ± 24,2	0,461
Vit VDR (ng/ml)	14,16 ± 7,25	14,75 ± 6,23	0,767

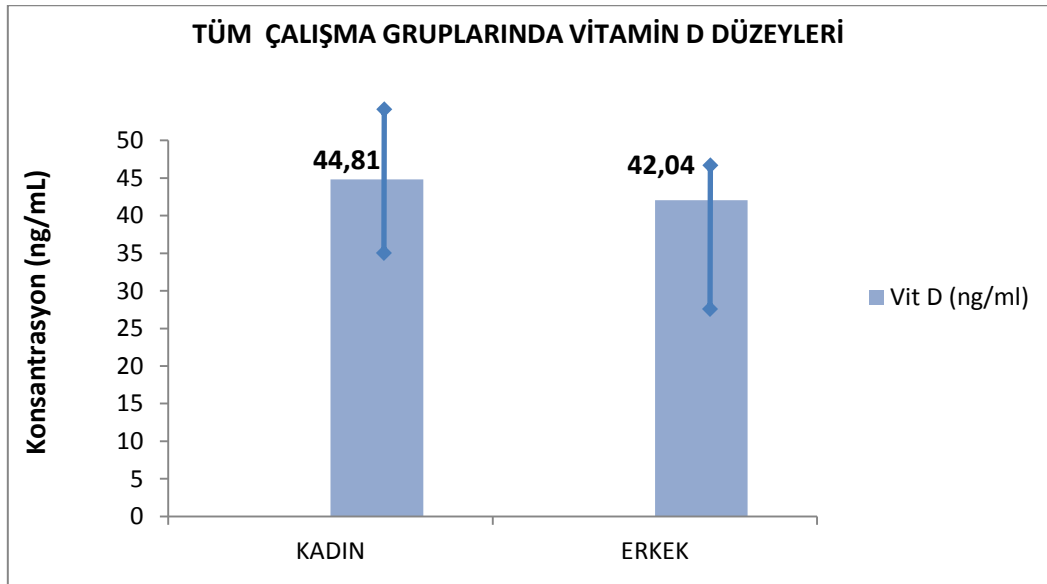
Tablo 19’a ait istatistiksel verilerin grafikleri aşağıda gösterilmiştir.

4.5.1. Totalde tüm çalışma gruplarında yaşa göre vitamin D düzeyleri sonuçlarının grafiği



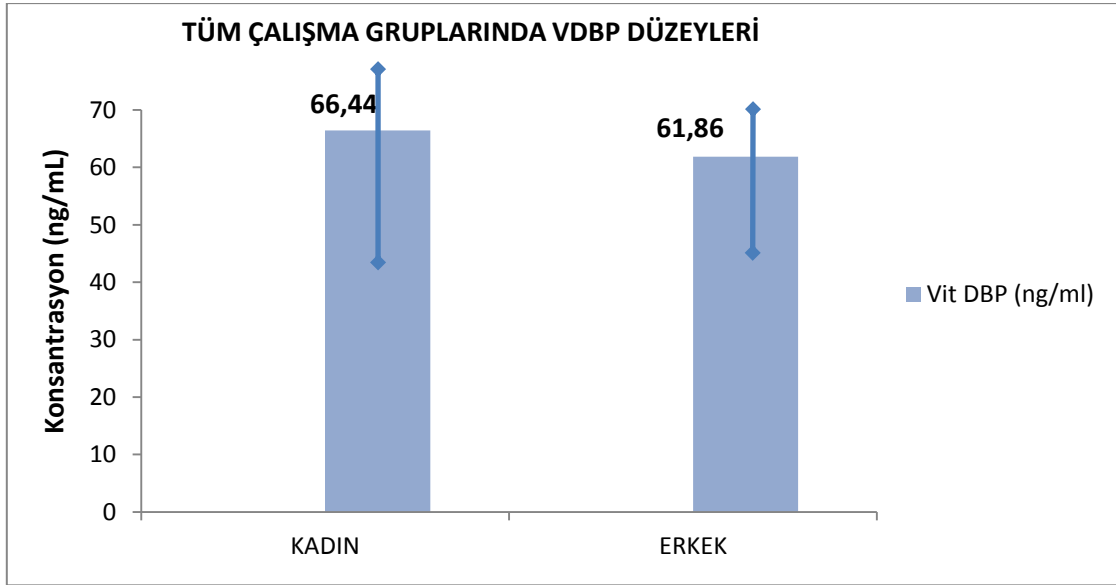
Şekil 24. Totalde tüm çalışma gruplarında yaşa göre vitamin D düzeyleri sonuçlarının grafiği

4.5.2. Totalde tüm çalışma gruplarında Vit D düzeyleri sonuçlarının grafiği



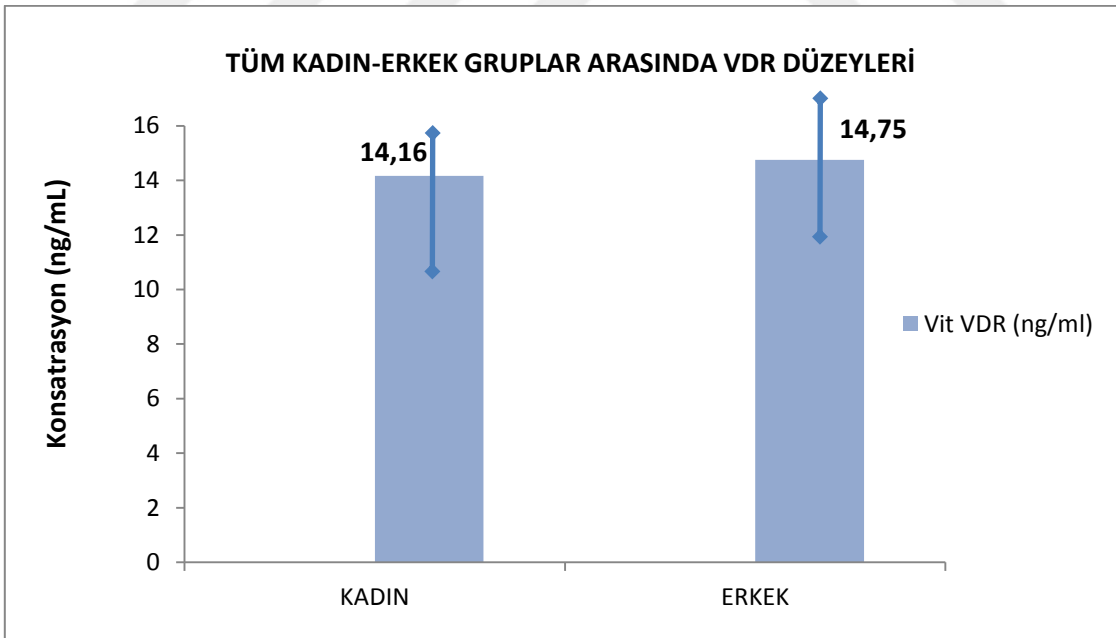
Şekil 25. Totalde tüm çalışma gruplarında Vit D düzeyleri sonuçlarının grafiği

4.5.3. Totalde tüm çalışma gruplarında VDBP düzeyleri sonuçlarının grafiği



Şekil 26. Totalde tüm çalışma gruplarında VDBP düzeyleri sonuçlarının grafiği

4.5.4. Totalde tüm çalışma gruplarında VDR düzeyleri sonuçlarının grafiği



Şekil 27. Totalde tüm çalışma gruplarında VDR düzeyleri sonuçlarının grafiği

4.6. Sosyo Demografik Sonuçların Değerlendirilmesi

Migren hasta grubuna uygulanan baş ağrısı etki testi, baş ağrısı günlüğü, MİDAS ölçütleri, ağrı sıklığı ve aura gibi şikâyetlerin ölçüldüğü test sonuçlarının değerlendirilmesiyle ortaya çıkan bulguların istatistikleri aşağıdaki gibidir:

4.6.1. Migren grubunda baş ağrısına ait özelliklerin ve vitamin D düzeylerinin sonuçları

Tablo 20’de gösterilen sonuçlara göre; baş ağrısına yönelik MİDAS ölçütleri, baş ağrısı etki testi, ağrı sıklığı, hastalık süresi, aura gibi özellikler ve vitamin D düzeyleri değerlendirilmiş olup bu özelliklerin hastaları çok etkilemediği gözlemlenmiştir.

Tablo 20. Migren grubunda baş ağrısına ait özelliklerin ve vitamin D düzeylerinin sonuç tablosu

MİDAS	30,25 ± 21,05
BAŞ AĞRISI ETKİSİ	63,7 ± 6,5
AĞRI SIKLIĞI (gün/ay)	5,3 ± 2,5
HASTALIK SÜRESİ (yıl)	6,4± 5,5
Vit D (ng/mL)	35± 9,2
Vit DBP (ng/mL)	50,18 ± 13,6
Vit DR (ng/mL)	8,9± 2,5
AURA	1,8± 0,41

MİDAS: Baş ağrısı özürülük ölçütleri, Vit D: Vitamin D, Vit DBP: Vitamin D Bağlayıcı Protein, Vit DR: Vitamin D Reseptörü

4.6.2. Vitamin D düzeyleri ve migren hastaları arasındaki baş ağrısı özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 21’de gösterilen veriler; migren hastalarında vitamin D düzeyleri, MİDAS ölçütleri, baş ağrısı etkisi, ağrı sıklığı ve hastalık süresi gibi özellikler bakımından incelendiğinde 25 OH Vit D yetmezliği olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Tablo 21. Vitamin D düzeyleri ve migren hastaları arasındaki baş ağrısı özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	25-hidroksi vitamin D <25 ng/mL (n=11)	25-hidroksi vitamin D > 25 ng/mL (n=13)
VİTAMİN D (ng/mL)	42,21 ± 5,78	26,29±1,76
MİDAS	24,16±12,9	37,5±26,8
BAŞ AĞRISI ETKİSİ	63,23 ± 4,5	64,2 ± 8,08
AĞRI SIKLIĞI (gün)	5,16 ± 2,7	5,5 ± 2,2
HASTALIK SÜRESİ (yıl)	6,7 ± 6,5	6 ± 4,36

MİDAS: Baş ağrısı özürülük ölçütleri, Vit D: Vitamin D, Vit DBP: Vitamin D Bağlayıcı Protein, Vit DR: Vitamin D Reseptörü.

4.6.3. Migren ve vitamin D düzeyleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Tablo 22’ de belirtilen MİDAS ölçütleri, baş ağrısı etkisi, ağrı sıklığı, hastalık süresi ve aura özellikleri ile ilgili bulgularda aura ve ağrı sıklığı arasında negatif korelasyon, MİDAS ve baş ağrısı etkisi arasında pozitif korelasyon, vitamin D ve vitamin DBP arasında pozitif korelasyon, vitamin D ve VDR arasında ise negatif korelasyon ilişkisinin olduğu görülmüş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 22. Migren ve vitamin D düzeyleri korelasyon tablosu

	Vit D yetersizlik	Vit D	Vit DBP	Vit DR
MİDAS	0,322	-0,251	-0,213	0,185
BAŞ AĞRISI ETKİSİ	0,075	-0,133	-0,040	0,051
AĞRI SIKLIĞI (gün/ay)	0,063	-0,091	-0,199	0,112
HASTALIK SÜRESİ (yıl)	-0,064	-0,111	-0,124	-0,348
AURA	0,060	0,006	-0,086	-0,291

MİDAS: Baş ağrısı özürölük ölçütleri, Vit D: Vitamin D, Vit DBP: Vitamin D Bağlayıcı Protein, Vit DR: Vitamin D Reseptörü.

5. TARTIŞMA

Vitamin D'nin birçok hastalıkla ilişkisi araştırılmış ve bu hastalıkların tedavisinde vitamin D'nin etkili olabileceği üzerinde durulmuştur. Vitamin D ve migren arasındaki ilişkinin var olabilme ihtimali üzerinde yaptığımız bu çalışmada ise serum D vitamin düzeyleri ile birlikte, vitamin D bağlayıcı protein ve vitamin D reseptörü düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza 11'i normal dönemde ve 13'ü baş ağrısı döneminde olmak üzere 24 migren hastası ve 22 sağlıklı kontrol grubu katılmış ve bu gruplar üzerinde vitamin D, vitamin D bağlayıcı protein ve vitamin D reseptörleri düzeylerine bakılmıştır. Migren ve vitamin D üzerine yapılan bir çalışmada; vitamin D düzeylerini belirlemede 25(OH)D3 'ün normal aralığının belirlenmesinin gerektiği savunulmuş ve bunun üzerine yapılan bu çalışmadan elde edilen bilgilere göre 25(OH)D3'ün seviyesi 20 ng/mL'den azsa vitamin D eksikliği, 21-29 ng/mL aralığındaysa vitamin D yetersizliği, 30-50 ng/mL arasında normal düzeyde vitamin D, 50 ng/mL ve üzerindeyse vitamin D zehirlenmesi şeklinde adlandırılmıştır (Wacker ve Holick, 2013).

Çalışmamızda kontrol ve migren grubu hastalar arasındaki vitamin D seviyeleri incelendiğinde; kontrol grubundaki bireylere göre migren hasta grubunun vitamin D, vitamin D bağlayıcı protein ve vitamin D reseptörü seviyelerianlamli derecede düşük bulunmuştur. Vitamin D ve migren'i inceleyen sadece birkaç hakemli çalışma vardır; ancak düşük vitamin D'nin, migren riskinin artmasıyla ilişkili olabileceğine dair bulgular kısıtlı sayıdadır. Ryan Wheeler' in 2008 yılında Amerikan Baş Ağrısı Derneğinin yıllık toplantısında vitamin D ve migren üzerine yaptığı klinik incelemede, kronik baş ağrısı hastalarının ve migren hastalarının % 40'ından fazlasında vitamin D eksikliği olduğunu bulmuştur (Wheeler, 2008). Baş ağrısı üzerine 2017 yılında yapılan bir araştırmada ise, düşük D vitamini seviyeleriyle kronik gerginlik tipi baş ağrısı arasında bir ilişki bulunmuştur. Düşük D vitamini seviyesine sahip hastaların kronik gerginlik tipi baş ağrısı ve normal D vitamini seviyelerine göre daha yüksek kas-iskelet sistemi ağrısı ve hastaların yorgunluğa sahip olduklarını tespit etmiştir (Prakash vd., 2017). Çalışmamızda, kontrol grubuna göre migren gruplarının vitamin D düzeyleri ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur. Bu durum migren ve vitamin D arasındaki ilişkinin var olduğunu kanıtlamaktadır.

Çalışmamızda, tüm migren grubu hastalardaki kadın ve erkek arasındaki ilişkiyi incelediğimizde vitamin D düzeylerinde anlamlı bir farka rastlanmazken bu grupta sadece vitamin D reseptör düzeyleri anlamlı bulunmuştur. Literatürde ise migrende D vitamini desteği ile düzelme gösteren sadece bir kontrollü çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmada vitamin D ve simvastatinin kombinasyonu, epizodik migrenli erişkinlerde migren sıklığını azaltmıştır (Buettner vd., 2015). Bu verilere göre vitamin D reseptör düzeylerinin migren ile ilişkili olduğu söylenebilir.

Yaptığımız çalışmada, tüm çalışma gruplarında yaşa göre migren ve vitamin D düzeyleri ile ilgili olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu konuda yapılan literatür incelendiğinde, Cincinnati Çocuk Hastanesi Tıp Merkezinde yapılan bir çalışmada çok sayıda çocuk ve genç migrenli hastada vitamin D eksikliği görülmüştür (<http://www.EurekaAlert.org>, 2016). Yaptığımız çalışmada yaş faktörünün etkisini elimine etmek için kontrol ve hasta grubunun yaşlarını birbirine yakın seçilmiştir. Migren ve vitamin D üzerine yaptığımız çalışmayı cinsiyet açısından değerlendirdiğimizde; tüm kadın, erkek grupları arasındaki vitamin D düzeylerinde anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Finlandiyadaki araştırmacılara göre, vitamin D ve baş ağrısı arasındaki ilişki incelenmiştir. Vitamin D düzeyi en düşük olan erkeklerde baş ağrısı olma ihtimalinin vitamin D düzeyi en yüksek olan erkeklere göre iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Ekim-mayıs ayları boyunca, daha az güneş ışığına maruz kaldıkları ve bu nedenle daha az vitamin D alındığı için çalışan erkekler tarafından daha sık kronik baş ağrısı görüldüğü bildirilmiştir (Virtanen vd., 2017). Çalışmamızda cinsiyet faktörünü elimine etmek için kontrol ve hasta grubunu cinsiyet olarak birbirine yakın seçtik. Çalışmamızda, migren grubunda vitamin D yetersizliği olan (n=11) ve normal vitamin D düzeyleri olan (n=13) bireyler kıyaslanmıştır. MIDAS, baş ağrısı süresi, ağrı sıklığı, hastalık süresi, aura ve vitamin D, VDBP ve VDR düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür. Dönmez ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmanın sonucuna göre, MIDAS ve ağrı şiddeti arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon ilişkisi olduğu belirtilmiştir ancak diğer baş ağrısı özellikleri ile MIDAS özürülük değerlendirmesi ile ilgili anlamlı bir sonuca varılamamıştır. Bu durumda MIDAS özürülük belirtileriyle ilişkili tek nedenin baş ağrısı şiddeti olduğu belirtilmiştir (Dönmez, Yoldaş, Solak ve Çolpak, 2008). Literatürdeki başka bir çalışmanın sonucuna göre, Öztürk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ayda bir defadan az görülen atak

sayısının oranı % 25 ve % 35, 4 arasında olduğu belirtilirken daha çok atak sayısının görülmesini ise % 25 oranında tespit etmişlerdir. Tıbbi araştırmalarda ise atak sıklığının fazla olduğu bildirilmiştir (Öztürk vd., 2001). Yaptığımız çalışmada ise aura ve ağrı sıklığı arasında negatif korelasyon, MIDAS ve baş ağrısı etkisi arasında pozitif korelasyon, vitamin D ve VDBP arasında pozitif korelasyon, vitamin D ve VDR arasında ise negatif korelasyon ilişkisinin olduğu görülmüş ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Migren hastalarında vitamin D düzeyleri, MIDAS ölçütleri, baş ağrısı etkisi, ağrı sıklığı ve hastalık süresi gibi özellikler bakımından incelendiğinde, 25 OH Vit D yetmezliği olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu konuda yaptığımız literatür taramasında yapılan bir çalışmada ise kadınların adet dönemleri ile ilişkisi yönünden, migren ve adet dönemi sendromlarıyla ilgili öyküsü bulunan iki kadın, vitamin D ve kalsiyum takviyesi ile tedavi edilmiştir. Vitamin D ve kalsiyum ile tedavi yönteminde iki ay içinde adet dönemi sendromlarının yanı sıra migren tipi baş ağrısı ataklarında da yüksek oranda azalma gözlemlenmiştir. Bu araştırma, vitamin D ve kalsiyum ile tedavinin migren tipi baş ağrılarıyla olan ilişkisinin önemini göstermektedir (Thys ve Jacobs, 1994). Yaptığımız baş ağrısı özellikleri ile 25 OH Vit D yetmezliği olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı olarak bir fark bulunamamıştır.

Yaptığımız çalışmalardan elde ettiğimiz veriler değerlendirilirken migrenli hasta sayısının az olması, çalışmamızın üniversite hastanesinde yapılması ve vitamin D düzeylerinin değerlendirilmesini sağlayan etkenlerin yetersizliği gibi engeller göz önünde bulundurulmuştur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmadan elde edilen bulgulara göre; migren hastalarının kan serumlarında bulunan vitamin D seviyelerindeki azalmanın, migren hastalığının tetiklenmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yozgat'ta gerçekleştirdiğimiz bu çalışma sonuçlarıyla literatür sonuçları çelişkili olup migren ve vitamin D konusunda çok geniş bir araştırma mevcut değildir. Migren ve vitamin D üzerine yapılan çalışmalarda; vitamin D'nin, serotonin üretiminde ve oksidatif stresi en aza indirmede önemli bir rol oynadığı ve düşük vitamin D seviyelerinin, migren ataklarını tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Elde edilen bulgulara dayanarak azalan serum D vitamini düzeylerinin migren ile ilişkili olduğunu düşündürebiliriz. Bu çalışmanın sınırlarını aşan daha kapsamlı uzunlamasına çalışmalar yapmak, bu konudaki altta yatan sebepleri çözüme ulaştırmak ve daha detaylı bilgiler elde edebilmek açısından gereklidir. Migren hastalarında serum vitamin D seviyelerinin araştırılması ve vitamin D serum düzeylerinin takip edilmesinin, migren ataklarında iyileştirici olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durum vitamin D çalışma mekanizmasının daha detaylı araştırılmasını ve vitamin D'nin migrenle ilişkisiyle ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapılmasını gerekli kılmaktadır.

7. KAYNAKLAR

Akgün, N. (2015). *Epizodik tip migren ve epizodik tip gerilim tipi baş ağrısı olgularında hava durumu değişkenlerinin baş ağrısı ataklarının şiddet süre ve sıklığına etkisi.* (tıpta uzmanlık tezi). Bülent Ecevit Üniversitesi. Zonguldak.

Antonaci, F., Dumitrache, C., Cillis, I. & Allena, M. A. (2009). Review of current european treatment guidelines for migraine. *Thejournal of headacheandpain*, 11(1), 13.

Barnett, ED. & Klein, JO. (2006). *Bacterial infections of the respiratory tract.* In: Remington JS, Klein JO. Wilson CB, Baker C.J. eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 297- 316.

Baş, F. Y., Demirci, S., Arslan, B. ve Salman, Z. (2015). Hiperlipidemili hastalarda baş ağrısı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Isparta 2 Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Isparta 3 Eğirdir Toplum Sağlığı Merkezi, Isparta (Epecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi, 25(3), 186-190.*

Baykan, B., Ertuş, M., Karlı, N., Akat-Aktaş, S., Uzunkaya, O., Zarifoğlu, M., Siva, A. & Saip, S. (2007). MIRA-Neurology Study Group. The burden of headache in neurology outpatient clinics in Turkey. *Pain Pract*, 7, 313-23.

Baykara, O., Erşen, E., Batur, Ş. ve Buyru, N. (2017). Vitamin D bağlayan protein gen polimorfizmlerinin akciğer kanserindeki rolü. *10.5606/tgkdc.dergisi, 25(4), 622-626.*

Bjorner, JB., Kosinski. M. & Ware, JE. (2003). Jr Using item response theory to calibrate the Headache Impact Test (HIT™) to the metric of traditional headache scales. *Qual Life Res.*, 12, 981-1002.

Boran, H. ve Bolay, H. (2013). Migren patofizyolojisi. *Noropsikiatri Arsivi*, 50(1),1-7.

Braun, A., Kofler, A., Morawietz, S. & Cleve, H. (1993). Sequence and organization of the human vitamin D-binding protein gene. *Biochim Biophys Acta*, 1216, 385-94.

Bringhurst, FR., Demay, MB., Krane, SM. & Kronenberg, HM. (2005). Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. p.(86-2238)16th edition. New York: MCGraw-Hill Companies.

Bucioğlu, H. (2018). *Migren hastalarında supraorbital bölge nörovasküler yapılarının radyolojik olarak değerlendirilmesi*. (yüksek lisans tezi). T.C. Mersin Üniversitesi. Mersin.

Buettner, C., Nir, R.R., Bertisch, SM., Bernstein, C., Schain, A., Mittleman, MA & Burstein, R. (2015). Migren Önleme Simvastatin ve D Vitamini: Randomize Kontrollü Bir Deneme. *Nöroloji Annals*, 78(6), 970–981.

Bussone, G., Grazi, L., Usai, S., Masconi, P., Genco, S., Puca, F.M. & D'Amico, D. (2001). Disability in migraine patients: Italian experience. *The Journal of headache and pain*, 2(6), 29-31.

Buzzi, MG. & Moskowitz, M.A. (1990). The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacol*, 99, 202-6.

Büyükyörük, C. (2017). *Migren hastalarının yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon düzeylerinin düzenlenmesi*. (yüksek lisans tezi). Necmettin Erbakan Üniversitesi. Konya.

Cayır, A., Turan, M.I. & Tan, H. (2014). Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients. *Barz J Med Biol Res.*, 47(4), 349-54.

Champe, PC., Harvey, RA. & Ferrier, DR. (2007). *Lippincott's Biyokimya*. (3. Baskı). (E. Ulukaya, Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.

Cincinnati Çocuk Hastanesi Tıp Merkezi (2016). Migrenli birçoğunun D Vitamini eksikliği var. Basın bülteni. (10 Haziran 2016). Erişim: 9 Mayıs 2019, <http://www.EurekaAlert.org>

Coeytaux, RR., Kaufman, JS., Chao, R., Mann, JD. & Devellis, RF. (2006). Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to

establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *Journal of Clinical Epidemiology*, 59,374-380.

Cooke, NE., & David EV. (1985). Serum vitamin D-binding protein is a third member of the albumin and alpha fetoprotein gene family. *J Clin Invest.*, 76,2420-4.

Cumberbatch, MJ., Williamson, DJ., Mason, GS., Hill, RG. & Hargreaves, RJ. (1999). Dural vasodilation causes a sensitization of rat caudal trigeminal neurones in vivo that is blocked by a 5-HT_{1B/1D} agonist. *Br J Pharmacol*, 126, 1478-86.

Curran DA., Hinterberger H. & Lance, JW. (1965). Total plasma serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid and p-hydroxy-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. *Brain*, 88, 997-1010.

Cutrer, F.M. (2010). *Pathophysiology of migraine*. İn Seminars in neurology. Thieme Medical Publishers.

De Luca, HFb. & Cantorna, MT. (2001). Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.*, 15, 2579-2585.

Diñçer, G. (2016). *Migren hastalarında insülin direnci ve beslenme durumunun saptanması*. (yüksek lisans tezi). Erciyes Üniversitesi. Kayseri.

Dodick, DW. & Gargus, JJ. (2008). Why migraines strike. *Sci. Am.*, 299(2), 56–63.

Domaç, F.M., Boylu, E., Adıgüzel, T. ve Özden, T. (2012). Migrenli olgularda dizabilitenin midas ölçęi ile değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Dergisi*, 14(1),10-13.

Dönmez, H., Yoldaş, T. K., Solak, E. B. ve Çolpak, A. İ. (2008). Demographic/Clinical Characteristics And Midas Scores Of 103, *Consecutive Migraine Patients*. 14(6), 388-393.

Ducros, A. (2013). Genetics of migraine. *Revue neurologique*, 169(5), 360–71.

Dünya, B. (2017). *Birincil baş ağrısı (gerilim tipi ve migren) ile başvuran hastalarda fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların araştırılması*. (yüksek lisans tezi). Ankara Üniversitesi.

Ekizoğlu, E., Kocasoy - Orhan, E., Baykan, B. *Baş Ağrısı*. (1 Ocak 2019), <http://www.itfnoroloji.org/basagrasi/basagrasi.htm>.

Ertaş, M. (2003). Migren. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 1, 116-23.

Ferrari, MD. & Saxena, PR. (1993). Clinical and experimental effects of sumatriptan in humans. *Trends Pharmacol Sci.*, 14, 129-33.

Finocchi, C. & Sivori, G. (2012). Food as trigger and aggravating factor of migraine. *Neurological Sciences*, 33, 77–80.

Guyton, AC. & Hall, JE. (2007). *Bölüm 79: Paratiroid Hormonu, Kalsitonin, Kalsiyum ve Fosfat Mekanizması, D vitamini, Kemik ve Dişler*. Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B. (Ed.). *Tıbbi Fizyoloji*. (ss. 978-994). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), *Cephalalgia*, 2013 Jul; 33(9), 629-808.

Holick, MF. (2008). Vitamin D: a D-light ful health perspective. *NutrRev* 66, 182-94.

Holick, MF. (2010). The Dilemma: To screen or not to screen for 25-hydroxy vitamin D concentrations. *Clinical Chemistry*, 56(5), 729-731.

Howland, R.H. (2011). Vitamin D and depression. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 49(2), 15-17.

Irene, A., Semenov, DO. (2015). Migraine headaches. *Disease-a month*. 61, 218-22.

İnan, L. (2011). *Nörolojide yeni ufuklar: Baş ağrıları*. Ankara: Ayrıntı Basımevi.

Jameson, JL. & Weetman, AP. (2004). Tiroid bezi hastalıkları. Braunwald E, Fauci S, Kasper, DL., Hauser, SL., Longo, DL., Jameson, JL. (Ed.). *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri* (15.Edisyon). (Y. Sağlıker, Çev.). (s.2060-2075). İstanbul: Nobel Matbaacılık.

Kaymaz, S. (2017). *Soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalığı olan çocuk hastalarda baş ağrısı ve migren sıklığı*. (uzmanlık tezi). Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi. Gaziantep.

Kelman, L. (2006). The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia*, 26 (2), 214–20.

Kragstrup, S. W. (2010). Kronik ağrısı olan hastalar için D Vitamini takviyesi. *İskandinavya Birinci Basamak Sağlık Dergisi*, 29(1), 4-5.

Lee, JH., O'Keefe, JH., Bell, D., Hensrud, DD. & Holick, MF. (2008). Vitamin D deficiency: An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor?. *J Am Colle Cardiol*, 52, 1949-1956.

Levy, D., Strassman, AM. & Burstein, R. (2009). A critical view on the role of migraine triggers in the genesis of migraine pain. *Headache*, 49(6), 953–7.

Liddell, H. G., Scott, R. (2015). “ήμικρανία”. A Greek-English Lexicon. On Perseus. İngiltere: Oxford University Press.

Magiorkinis, E., Diamantis, A., Mitsikostas, DD. & Androutsos, G. (2009). Headaches in antiquity and during the early scientific era. *Journal of neurology*, 256(8).

Mark, W. (2015). Weatheral, The diagnosis and treatment of chronic migraine. *Ther Adv Chronic Dis.*, 6(3), 115–123.

Mayda, D., F., Boylu, E., Adıgüzel, T. & Özden, T. (2012). Migrenli olgularda dizabilitenin MIDAS ölçeği ile değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Dergisi*, 14(1), 10-3.

Montagna, P. (2008). Migraine genetics. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8 (9), 1321–30.

Muszkat, P., Camargo, MB., Griz, LH., Lazaretti-Castro, M. (2010). Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 54, 110-117.

Nemere, I. & Carson, F. (1998). Membrane receptors for steroid hormones: a case for specific cell surface binding sites for vitamin D metabolite and steroids. *Biochem Biophys Res Commun.*, 248, 442-449.

Olesen, J. (2006). *The headaches*. (s.238). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Özcan, C. (2009). *Vitamin D düzeyinin prediyabet ve diyabet ile ilişkisi*. (uzmanlık tezi). Ankara Üniversitesi. Ankara.

Özdemir, G. (2011). *Erzurum ilinde migren baş ağrısı prevalansı araştırılması.* (uzmanlık tezi). Atatürk Üniversitesi. Erzurum.

Özer Dişçi, Ö. (2016). *Migren tedavisinde ilaç, akupunktur ve hipnoterapi tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması.* (yüksek lisans tezi). Atatürk Üniversitesi. Erzurum.

Özkan, B. ve Döneray, H. (2011). D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 54(2), 99-119.

Öztürk, M., Öngel, B., Öztürk, Y., Soy, D., Altunkaynak, Y., Sözmen, V. ve Baybaş, S. (2001). Migren ve gerilim tipi baş ağrılarında ağrı ve sosyoekonomik özellikler, *Düşünen Adam*, 14(1), 48-52.

Öztürk, V. (2013). Migren akut tedavisi. *Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi*, 50(1), 26-28. Erişim: 6 Nisan 2019, <http://www.noropsikiyatriarsivi.com/sayilar/417/buyuk/26-29.pdf>

Palomer, X., González-Clemente, JM., Blanco-Vaca, F. & Mauricio, D. (2008). Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes ObesMetabolism*. 10,185-97.

Pearce, SHS., Cheetham, TD. (2010). Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 340, (b5664). Erişim: 7 Nisan 2019, <https://www.bmj.com/content/340/bmj.b5664/rapid-responses>

Penckofer, S., Kouba, J. & Byrn, M. (2010) Vitamin D and depression: where is all the sunshine? *Issues in Mental Health Nursing*, 31, 385–393.

Pittas, AG., Chung, M., Trikalinos, T., Mitri J., Brendel M., Patel, K., Lichtenstein, AH., Lau, J., Balk, EM. (2010). Systematic review: Vitamin D and cardio metabolic outcomes. *Ann Intern Med.*, 152(5), 307-14.

Portney, L.G. & Watkins, M.P. (1993). Foundations of Clinical Research. Application to Practice. *Norwalk, Connecticut, AppletonLange*, 53(85), 505-525.

Prakash, S., Rathore, C., Makwana, P., Dave, A., Joshi, H. & Parekh, H. (2017). Kronik gerilim tipi baş ağrılı hastalarda D vitamini eksikliği: Bir olgu- kontrol çalışması. *Headache*, 57(7).

Prosser, DE. & Jones, G. (2004). D vitamini aktivasyonu ve inaktivasyonu ile ilgili enzimler. *Trends BiochemSci.*, 29 (12), 664–73.

Quliyeva, A. (2016). *İdiopatik intrakranial hipertansiyon hastalarında manyetik rezonans görüntüleme bulguları: migren hastaları ve kontrol grubu ile karşılaştırma.* (yüksek lisans tezi). İzmir Katip Çelebi Üniversitesi. İzmir.

Rae-Grant, AD. (2004). D. Joanne Lynn, Herbert B. Newton, Alexander D (Ed.). *The 5-minute neurology consult.* (s. 26.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Ray, BS. & Wolff, HG. (1940). Experimental studies on headache: pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg.*, 41, 813-814.

Robert, AN., Timothy, TH., Jamie, LR. & Peter, JN. (2007). Psychological risk factors in headache. *Headache The Journal Of Head and Face Pain.*, 47(3), 413-426.

Russell, MB. & Olesen, J. (1993). Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *Bmj.* 311(7004), 541-4.

Sicuteri, F. (1967). Vasoneuroactive substances and their implications in vascular pain. *Res Clin Studies Headache*, 1, 6-45.

Silberstein, S.D. & Dodick, D.W. (2013). Migraine genetics: Part II. *Headache.* 53(8), 1218-29.

Silberstein, SD. (2004). Migraine pathophysiology and clinical implications. *Cephalalgia*, 24(2), 2-7.

Silberstein, SD., Lipton, RB. & Dalessio, DJ. (2008). Headache: epidemiology and impact. in: Wolff's headache and other head pain. 8th edi. *New York: Oxford University Press*, 45-62.

Siva, A. (2002). *Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi.* [Elektronik Sürüm]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri.

Thys, S. & Jacobs, MD. (1994). Adet migreninde d vitamini ve kalsiyum. *Headache The Journal of Head and Face Pain*, 34(9), 544-546

Teyin, E. (2016) Baş Ağrısı ve Değerlendirmesi. Erişim: 9 Mayıs 2019, <http://www.agritedaviunitesi.com/bas-agrisi-ve-degerlendirmesi/>, 2016

Türk Baş Ağrısı Epidemiyoloji Çalışma Grubu (1997). *Headache Screening Survey*. İstanbul:(s.1-53.)

Tüzün, C. (2005). *Biyokimya kitabı. vitaminler ve koenzimler*. Ankara: Palme Yayıncılık.

Uçar F., Taşlıpınar MY., Soydaş, AO. ve Ozcan, N. (2012). Ankara Etlik İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastalarda 25-OH vitamin D düzeyleri. *Eur j Basic Med Sci*, (2), 12-5.

Üstdal, M., Karaca, L., Türköz, Y., Testereci, H., Kuş, S., Paşaoğlu, H. (2003). *Biyokimya*. Malatya: Medipres Matbaacılık Ltd. Şti.

Verboven, CC., Rabijns, A., De Maeyer E., Van Baelen H., Bouillon R. & D Atan Tip C. (2002). A structural basis for the unique binding features of the human vitamin D-binding protein. *Nat Struct Biol.*, 9,131-6.

Viana, M., Linde, M., Sances, G.,Ghiotto N., Guaschino E., Allena M., Terrazzino S., Nappi G., Goadsby PJ. & Tassorelli C. (2016). Migraine aura symptoms: duration, succession and temporal relation ship to headache. *Cephalalgia*, 36,413-21.

Vijayaalakshmi, L.G. & Pharm, J. (2014). Genetics of migraine-review. *Sci. & Res. Vol. 6(12)*, 420-422.

Virtanen, JK., Giniatullin, R., Mäntyselkä, P.,Voutilainen, S., Nurmi, T. Murssu J., Kauhanen, J. & Tuomainen, TP. (2017). Düşük serum 25-hidroksivitamin D, orta yaşlı ve yaşlı erkeklerde daha sık baş ağrısı riskiyle ilişkilidir. *Bilimsel Raporlar*, 7, 39.697.

VonKorff, M., Stewart WF., Simon, DJ. & Lipton, R.B. (1998). Migraine and reduced work performance A population baseddiarystudy. *Neurology*, 50(6), 1741-1745.

Vries, B., Frants, RR., Ferrari, MD., van den Maagdenberg, AM. (2009). Molecular genetics of migraine. *Human Genetics*, 126(1), 115–32.

Wacker, M., Holick, MF. (2013). Vitamin D-Effects on Skeletal and Extra skeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients*, 5, 111-48.

Wasiewski, W. (2006). Preventive the rapy in pediatric migraine. *J. Child Neurol*, 16, 71-77.

Wewers, ME. & Lowe, NK. (1990). A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in Nursing & Health*, 13, 227-236.

Wheeler, R. (Haziran 2008) Amerikan Baş Ağrısı Derneği 50. Yıllık Bilimsel Toplantısı, Amarika.

White, P., & Cooke, N. (2000). The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein. *Trends Endocrinol Metab*. 11, 320-7.

Yaltkaya, K. (2000). *Nöroloji ders kitabı. baş ağrıları*. Ankara: Palme Yayıncılık.

Yıldırım, S. (2013). *Malatya il merkezinde 20 yaş ve üzeri kadınlarda d vitamini düzeyi ile üst solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişki*. (doktora tezi). İnönü Üniversitesi. Malatya.

Zarifioğlu M, Siva A, Hayran O and the Turkish Headache Epidemiology Study Group (1998). An epidemiological study of headache in Turkey: A nationwide survey. *Neurology*, 50(4), 225.

Zittermann, A. (2003). Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring The evidence?, *Br J Nutr.*, 89, 552-572.

8.EKLER

EK 1. Etik Kurul Raporu



T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 60174989-
Konu : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

09/08/2018

Sayın Prof. Dr. Levent Ertuğrul İNAN,

Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na yapmış olduğunuz başvuru dosyası incelenmiş ve değerlendirme sonucu ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Soykan DİNÇ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı



T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 60174989-
Konu : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

09/08/2018

Sayın Prof. Dr. Levent Ertuğrul İNAN,

Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na yapmış olduğunuz başvuru dosyası incelenmiş ve değerlendirme sonucu ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Soykan DİNÇ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı



T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 08.08.2018
TOPLANTI SAYISI : 14
DOSYA KAYIT NUMARASI : 2018-07-154
KARAR NUMARASI : 2017-KAEK-189_2018.08.08_04
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ : Prof. Dr. Levent Ertuğrul İNAN
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR : Doç. Dr. Ayşe Yeşim GÖÇMEN, Dr. Öğr. Ü. Mehmet HAMAMCI, Araş. Gör. Serpil ERDOĞAN.

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Levent Ertuğrul İNAN'ın sorumluluğunda yürütülecek olan 2018-07-154 kayıt numaralı "**Migren'de vitamin D bağlayıcı protein ve serbest D vitamini konsantrasyonları**" başlıklı çalışma dosyası, "İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik", "İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu" ve "Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi" ne göre değerlendirilmiştir. Çalışmanın etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Soykan DİNÇ (Başkan)

Doç. Dr. Yavuz Selim İNTEPE (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Ayça ÇAKMAK (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Yunus KANTEKİN (Üye)

Dr. Öğr. Ü. M. Serdar BAŞÇIL (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Levent ALBAYRAK (Üye)

[Yardımcı Araştırmacı]
Dr. Öğr. Ü. Mehmet HAMAMCI (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Gülhan GÜREL (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Yaşar TURAN (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Yunus HACIMMUSALAR (Üye)

(KATILMADI)
Uzm.Dr. Fatih TEMOÇİN (Üye)

Uzm. Dr. Umut ÖTLÜ (Üye)

Av. Fatih DEMİRCİ (Üye)

Ziraat Yük. Müh. Harun ASLAN (Üye)

9. ÖZ GEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı- Soyadı : Serpil ERDOĞAN
Doğum yeri – Tarihi : ADANA – Ceyhan / 01.07.1981
Uyruğu : TC
Medeni Durumu : Bekar
E mail : serpilerdogan33@hotmail.com
Tif : 0 530 474 47 98

Yazışma Adresi : Bozok Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi
Biyokimya Anabilim Dalı Divanlı yolu 10 km 66100 YOZGAT

EĞİTİM DURUMU

Üniversite : Bozok Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi – Biyoloji (2014)