

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI OLAN ÇOCUKLARDA VE  
SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM B<sub>12</sub>, FOLİK ASİT VE  
VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehmet Salih AKTAŞ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Mustafa ÇALIK

ŞANLIURFA

2017

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI OLAN ÇOCUKLARDA VE  
SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM B<sub>12</sub>, FOLİK ASİT VE  
VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehmet Salih AKTAŞ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Mustafa ÇALIK

ŞANLIURFA

2017

## TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Doç. Dr. Mustafa Çalık'a,

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; Doç. Dr. Kabil SHERMATOV, Doç. Dr. Refik Emre ÇEÇEN, Yrd. Doç. Dr. Mahmut DEMİR, Yrd. Doç. Dr. Ahmet GÜZELÇİÇEK, Yrd. Doç. Dr. Abdullah SOLMAZ, Yrd. Doç. Dr. Özkan İLHAN ve Uzm. Dr. Meltem BOR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocalarıma ve Biyokimya A.D. çalışanlarına gönülden teşekkür ederim.

Ayrıca, tezimin bilgisayar ortamında düzenlenmesinde olan katkılarından dolayı mesai arkadaşım Dr. Koray BAKIR'a, asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli arkadaşlarım çocuk kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personeline teşekkür ederim.

Eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme de özellikle teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Mehmet Salih AKTAŞ**

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Baş Ağrısının Tanımı, Tarihçesi	5
2.2. Gerilim Tipi Başağrısı (GTBA)	9
2.2.1. Gerilim Tipi Başağrısı Özelliği	9
2.2.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Fiziopatolojisi	9
2.2.3. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Kliniği	10
2.3. Vitamin B12	12
2.3.1. Vitamin B12'nin Molekül Yapısı ve Genel Özellikleri	12
2.3.2. Vitamin B12'nin Emilimi ve Metabolizması	13
2.3.3. Vitamin B12 Kaynakları	14
2.3.4. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri	15
2.3.5. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular	17
2.3.6. Vitamin B12 Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı	19
2.3.7. Vitamin B12 Eksikliğinin Tedavisi	20
2.4. D Vitamini	21
2.4.1. D Vitamini Kaynağı ve Sentezi	21
2.4.2. D Vitamini Metabolizması	22
2.4.3. D Vitamini Etkileri	24
2.4.3.1. Kalsiyum, Fosfor Ve Kemik Metabolizmasına Etkileri	24
2.4.3.2. D Vitaminin İskelet Sistemi Dışı Etkileri	24
2.4.4. D Vitamin Eksikliğinin Tedavisi	25
2.4.4.1. D vitamini Tedavisi	25

2.4.4.2. Kalsiyum Tedavisi	26
2.5. Folik Asit	26
2.5.1. Tanımı ve Moleküler Yapısı	26
2.5.2. Besinsel Kaynaklar ve Gereksinim	27
2.5.3. Folik Asit Emilimi, Depolanması ve Atılımı	27
2.5.4. Folik Asitin Fizyolojik Önemi	28
2.5.5. Folik Asit Eksikliğinin Nedenleri	28
2.5.6. Folik Asit Eksikliğinin Bulguları	30
2.5.7. Folik Asit Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları ve Tanı	31
2.5.8. Folik Asit Eksikliğinin Tedavisi	32
2.6. Gerilim Tipi Baş Ağrısı İle Vitamin B12, D Vitamini, Tiroid Hormonları ve Folik Asit Düzeyleri Arasındaki İlişki	32
2.6.1. Vitamin B12 Eksikliğinde Nörolojik Bozukluklar	32
2.6.2. Folik Asit Eksikliğinde Nörolojik Bozukluklar	33
2.6.3. D Vitamini Eksikliğinde Nörolojik Bozukluklar	34
2.6.4. Tiroid Hormon Eksikliğinde Nörolojik Bozukluklar	34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1. Hasta Seçimi	35
3.2. Dışlama Kriterleri	35
3.3 Kan Örnekleri	35
3.4. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	48
KAYNAKLAR	49
7. EKLER	60

<b>Tablo-1:</b> Baş Ağrılarının Sınıflandırılması (IHS III Beta Versiyonu)	8
<b>Tablo-2:</b> Bazı Besin Öğelerinde Bulunan Porsiyon Başına Vitamin B12 Düzeyleri	15
<b>Tablo-3:</b> Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Majör Klinik Belirtiler	18
<b>Tablo-4:</b> Folik Asit Eksikliğinin Nedenleri	29
<b>Tablo-5:</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması	37
<b>Tablo-6:</b> Baş Ağrısı Olan Hastalarda B12 Vitamin Eksikliği	38
<b>Tablo-7:</b> Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Serum B12 Vitamin Düzeyleri Bakımından Karşılaştırılması	39
<b>Tablo-8:</b> Hasta Grubunda Kız ve Erkek Cinsiyetlerde Serum B12 Vitamin Düzeylerinin Karşılaştırılması	40
<b>Tablo-9:</b> Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Serum Tiroid Fonksiyon Testleri Bakımından karşılaştırılması	40
<b>Tablo-10:</b> Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Serum Vitamin D3 Düzeyleri Bakımından Karşılaştırılması	41
<b>Tablo-11:</b> Hasta grubu ve kontrol grubunda serum folik asit düzeylerinin karşılaştırılması	41

<b>Œekil-1:</b> Gerilim Tipi BaŒađrısı Muhtemel Ağrı Alanları	10
<b>Œekil-2:</b> B12 Vitaminin Barsaktan Emilimi	14
<b>Œekil-3:</b> D Vitamini Metabolizması	23
<b>Œekil-4:</b> Folik Asitin Yapısı	27



<b>Grafik-1:</b> Çalışmaya Alınan Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	37
<b>Grafik-2:</b> Her İki Grup İçin Vitamin B12 Düzeylerinin Dağılımı	38
<b>Grafik-3:</b> Hasta Grubuyla Kontrol Grubunun B12 Vitamin Düzeylerinin Karşılaştırılması	39





## KISALTMALAR

<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>Htc</b>	: Hematokrit
<b>MCV</b>	: Ortalama eritrosit hacmi
<b>MCHC</b>	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>THF</b>	: Tetrahidrofolat
<b>TCII</b>	: Transkobalamin-II
<b>TCI</b>	: Transkobalamin-I
<b>IF</b>	: İntrensik faktör
<b>Cbl</b>	: Kobalamin
<b>AdoCbl</b>	: Adenosilkobalamin
<b>MeCbl</b>	: Metilkobalamin
<b>OhCbl</b>	: Hidroksikobalamin
<b>CnCbl</b>	: Siyanokobalamin
<b>Mg</b>	: Miligram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>n</b>	: Hasta Sayısı
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>nmol</b>	: Nanomol
<b>mmol</b>	: Milimol
<b>P</b>	: Fosfor
<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>Vitamin D2</b>	: Ergokalsiferol
<b>Vitamin D3</b>	: Kolekalsiferol

**1,25(OH)2D<sub>3</sub>** : 1,25 dihidroksivitamin D (Kalsitriol)

**25(OH)D<sub>3</sub>** : 25 Hidroksivitamin D (Kalsidiol)

**THF** : Tetrahidrofolat

**GTBA** : Gerilim tipi baş ağrısı

**EGTBA** : Epizodik gerilim tipi baş ağrısı

**SGTBA** : Süregen gerilim tipi baş ağrısı

**IHS** : Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache of Society)

**DHE** : Dihidroergotamin



## ÖZET

### Gerilim Tipi Baş Ağrısı Olan Çocuklarda ve Sağlıklı Kontrollerde Serum B<sub>12</sub>, Folik Asit ve Vitamin D Düzeylerinin Araştırılması

Dr. Mehmet Salih AKTAŞ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

**Amaç:** Bu çalışmada gerilim tipi kronik baş ağrısı olan çocuklar ve kontrol grubunda serum vitamin B<sub>12</sub>, folik asit ve vitamin D<sub>3</sub> düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Altı ay ve üzerinde bir süredir baş ağrısı şikayeti olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanısı klinik bulgular ve fizik muayene bulgularına göre konuldu. Tüm hastalarda, detaylı olarak genel ve nörolojik muayene yapıldı. Ayrıca bütün hastalarda deneyimli bir göz hekimi tarafından görme muayenesi ve özellikle göz dibi incelemesi yapıldı. Tüm hastalar bir çocuk psikiyatristi tarafından değerlendirildi. Medikal tedavi alması gereken psikiyatrik olgular çalışma dışı bırakıldı. Gerek görülen hastalar deneyimli bir kulak burun boğaz hekimince değerlendirilerek, medikal tedavi alması gereken olgular çalışma dışı bırakıldı. Araştırma için seçilen tüm olgulardan tam kan sayımı, biokimyasal incelemeler, vitamin B<sub>12</sub>, vitamin D<sub>3</sub>, folik asit ve tiroid hormon düzeylerine bakıldı. Gerek görülen hastalarda, EEG ve beyin manyetik rezonans görüntüleme incelemesi yapıldı. Çocuklarda serum vitamin düzeyleri sırasıyla B<sub>12</sub> vitamini için 160-200 pg/mL arası eksiklik, 160 pg/mL'in altı ise ağır eksiklik olarak değerlendirildi. Serum vitamin D<sub>3</sub> düzeyi 20-30 ng/ml yetersizlik, 20 ng/ml altı eksiklik ve serum folik asit düzeyi ise 4 ng/ml seviyesinin altı değerler eksiklik olarak kabul edildi. Serum vitamin B<sub>12</sub> düzeyi ölçümü (N:200-900 pg/ml) kemülimmünoassay yöntemi, folik asit düzeyi (N:4-16 ng/ml) kemülimmünoassay vitamin D<sub>3</sub> düzeyi (N:20-100ng/ml) radyo immünoassay yöntemi ve tiroid hormon düzeyleri (N:TSH: 0.35-5.5 mIU/L arası, serbest T<sub>4</sub>:0.89-1.76 µg/dL arası) kemülimmünoassay yöntem ile ölçüldü.

**Bulgular:** Serum vitamin B<sub>12</sub> düzeyleri (ortalama±SD), hasta grubunda 273,01±76,77 pg/ml, kontrol grubunda ise 316,22±76,53 pg/ml bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,003).. Serum 25 (OH) D<sub>3</sub> vitamin düzeyi hasta grubunda 46,54±14,62

ng/ml, kontrol grubunda ise  $51,58 \pm 12,85$  ng/ml idi. Hasta ve kontrol grubu serum 25 (OH) D3 vitamin düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,062$ ). Çalışmamızda, hasta grubunda serum folik asit düzeyleri  $8,71 \pm 2,65$  ng/ml, kontrol grubunda  $9,42 \pm 2,74$  ng/ml olarak bulundu. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum folik asit düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0,097$ ).

**Sonuç:** Mevcut çalışma sonuçta, çocuklarda gerilim tipi kronik baş ağrısı ile serum vitamin B12 düzeyi düşüklüğü arasında bir pozitif ilişkinin varlığını göstermiştir. Ayrıca, vitamin B12 eksikliği gözlenen gerilim tipi baş ağrısına sahip hastalarda tedavi sonrası baş ağrısının düzelmesi bu bulguyu desteklemesi bakımından önemli ve dikkat çekicidir. Ancak, aynı ilişki serum folik asit ve vitamin D3 düzeyleri arasında gösterilememiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Gerilim Tipi Baş ağrısı, Çocuk, Vitamin D3, Folik asit, Vitamin B12

## SUMMARY

### **Investigation of Serum B12, Folic Acid and Vitamin D Levels in Children with Voltage Type Headache and in Healthy Controls**

**Mehmet Salih AKTAŞ, MD**

**Specialty Thesis Department of Pediatrics, Medical**

**Objective:** In this study, it was aimed to determine whether there is a significant difference between serum vitamin B12, folic acid and vitamin D3 levels in children with chronic tension headache and control group

**Methods:** Patients with a headache complaint of over six months were included in the study. The diagnosis of the patients was based on clinical findings and physical examination findings. In all patients, general and neurological examination was performed in detail. In addition, in all patients an eye doctor who was experienced had a visual examination and especially an eye examination. All patients were evaluated by a child psychiatrist. Psychiatric cases requiring medical treatment were excluded from the study. Patients who were seen were evaluated by an experienced otolaryngologist and the cases requiring medical treatment were excluded from the study. All blood counts, biochemical analyzes, vitamin B12, vitamin D3, folic acid and thyroid hormone levels were taken from all selected cases for the study. EEG and brain magnetic resonance imaging examinations were performed in the patients who were seen. Serum vitamin levels were evaluated as deficiency of 160-200 pg / mL for B12 vitamins and severe deficiency below 160 pg / mL for children. Serum vitamin D3 level was 20-30 Ng / ml deficiency, 20 ng / ml sub-deficiency and serum folic acid level was accepted as a deficiency of 6 ng / ml level. Radioimmunoassay method and thyroid hormone levels were measured by columella immunoassay method, serum vitamin B12 level (N: 200-900 pg / ml), folic acid level (N: 4-16 ng / ml) (N: TSH: 0.35-5.5 mIU / L, free T4: 0.89-1.76 µg / dL) was measured by the method of immunohistochemistry.

**Results:** Serum vitamin B12 levels (mean  $\pm$  SD) were 273.01 $\pm$ 76.77 pg/ml in the patient group and 316.22 $\pm$ 74.53 pg/ml in the control group. The difference between the two groups was statistically significant ( $p = 0.003$ ). Serum 25 (OH) D3 vitamin levels were 46,54 $\pm$ 14,62 ng/ml in the patient group and 51,58 $\pm$ 12,85 ng/ml in the control group was. Serum 25 (OH) D3 vitamin and vitamin D levels were not significantly different between the two groups ( $p = 0.062$ ). In our study, serum folic acid levels were found to be 8,71 $\pm$ 2,65 ng/ml in the patient group and 9,42 $\pm$ 2,74 ng/ml in the control group. There was no statistically significant correlation between serum folic acid levels and the control group ( $p = 0.097$ ).

**Conclusion:** The present study ultimately showed the presence of a positive association between stress-type chronic headache and low serum vitamin B12 levels in children. In addition, the recovery of headache after treatment in patients with tension-type headache with vitamin B12 deficiency is significant and remarkable in support of this finding. However, the same relationship could not be demonstrated between serum folic acid and vitamin D3 levels.

**Key words:** Tension Type Headache, Child, Vitamin D3, Folic Acid, Vitamin B12

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanların sık karşılaştığı yakınmalardan birisi olan baş ağrısı kafatası içinde veya dışında yer alan ağrıya duyarlı oluşumların değişik nedenlerle etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. Bu yakınma merkezi sinir sistemindeki (MSS) patolojilerden kaynaklanabildiği gibi vücudun diğer bölümlerinin rahatsızlıklarının bir belirtisi olarak da karşımıza çıkabilir. Baş ağrıları bazen hayatı tehdit edici bir patolojinin habercisi olabildiği gibi, bazen de bir enfeksiyona, ailevi olarak geçebilen vasküler patolojilere veya psikojenik kökenli nedenlere bağlı olabilir. Yetişkinler arasında baş ağrısı yakınması ile karşılaşmayan hemen hemen yok gibidir. Ancak yaş küçüldükçe bu yakınma ile başvuran hasta sayısı da azalmaktadır. Bu da küçük yaştaki çocukların muhtemelen ağrıyı ve niteliğini ifade edememelerinden kaynaklanmaktadır. Baş ağrısı sıklığı 7 yaşında %37-51 iken, yaşla birlikte artarak 15 yaşında %57-81'e yükselmektedir (1). Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) ve migren, çocukluk ve adölesan çağında en sık görülen baş ağrısı tipleridir (2,3). Türkiye de okul çocuklarında yapılan çalışmada prevalans GTBA'da %24.7, migrende %10.4 olarak bulunmuştur (4)

### Baş Ağrısı Sınıflandırılması

#### 1. Primer baş ağrıları

- a) Migren
- b) Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA)
- c) Trigeminal otonomik sefaljiler
- d) Diğer primer baş ağrısı bozuklukları

#### 2. Sekonder baş ağrıları

- a) Baş ve boyun travmalarına bağlı
- b) Kranial veya servikal vasküler bozukluklara bağlı
- c) Vasküler durumlar dışındaki intrakranial bozukluklara bağlı
- d) Madde alımı veya yoksunluğuna bağlı
- e) Enfeksiyonlara bağlı
- f) Homoeostasis bozukluklarına bağlı
- g) Kranium, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, dişler, ağız veya diğer kranial yapılara bağlı
- h) Psikiatrik bozukluklara bağlı

### **3. Ağrılı kranial nöropatiler, diğer fasial ağrılar ve diğer baş ağrıları**

- a) Kranial nevraljiler ve santral nedenli yüz ağrısı
- b) Diğer

#### **Gerilim Tipi Baş Ağrısı [GTBA]**

Gerilim tipi baş ağrısı; ifadesi ağrının temelini kasla ilgili olduğunu düşündürmekte, ancak kafa çevresi kas ve fasyalardaki duyarlılık” patofizyolojiyi açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Bu miyofasiyel hassasiyetin ağrıya ikincil yada tamamen birincil bir durum olabileceği vurgulanmaktadır. Santral ve/veya periferik ağrı sinirlerinde duyarlanma ve genetik yatkınlık suçlanan diğer faktörler olmakla birlikte, ikiz çalışmaları GTBA oluşumunda belirgin çevresel etki varlığını ortaya koymaktadır (5). Klasik olarak GTBA’ nın herhangi bir öncül belirtisi veya aurası yoktur; ancak migren aurasını izleyen bir baş ağrısı da özelliksiz olabilir (6,7).

Ağrı künt, acıyıcı, zonklayıcı olmayan, gerginlik, sıkışma veya basınç hissi (mengene ile sıkar gibi veya şapka lastiği gibi) olarak ifade edilir. Rasmussen ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada ağrının % 78 oranında zonklayıcı olmadığı gösterilmişse de baş ağrısının şiddeti arttıkça zonklayıcı karaktere dönebildiği gösterilmiştir (8). Migrenlilerdeki orta ağır şiddetin aksine, ağrı genellikle hafif-orta şiddettedir (6,7). Ağrı şiddeti baş ağrısı sıklığının artması ile artar. Hastaların çoğunda baş ağrısı iki yanlıdır (9), ancak yerleşimi her hastada ve her atakta değişebilir. Frontal, temporal, oksipital veya paryetal bölgelerden birinde veya birkaçında birlikte yerleşebilir. Atak sırasında sık yer değiştirebilir. Oksipital yerleşim frontal ve temporal yerleşime oranla daha seyrek görülür. Tek taraflı baş ağrısı hastaların %10-20’sinde görülebilir (8). Bazı hastalarda boyun ve çene ağrısı bulunabilir veya temporomandibuler eklemlerle ilgili ciddi sorunları olabilir (10,11).

Maksimum çene açılması sırasında ve palpasyonla ağrılı olmasının veya temporomandibuler eklemin resiprokal tıklamasının oromandibuler işlev bozukluğunda duyarlı klinik göstergeler olduğu söylenir (11). Bazı hastalarda perikraniyal ve servikal kaslarda baş ve boyun kaslarının palpasyonu ile saptanabilen hassas noktalar ve keskin sınırlı nodüller bulunabilir. Genelde GTBA hastalarında baş ağrısı sırasında olsun veya olmasın baş ağrısız kontrollere göre daha fazla kas hassasiyeti vardır (11). Migren ve GTBA hastalarında baş ağrısı sırasında kafa derisi hassasiyeti daha fazla ve daha şiddetlidir. Baş ağrısı gectikten sonra günlerce devam edebilir. GTBA sıklıkla günlük bedensel hareketleri etkilemez (6,7) ve normalde günlük



hareketlerin baş ağrısının şiddeti üzerinde etkisi yoktur (9). Hastaların çoğunda herhangi bir ilişkili belirti yoktur, ancak bazıları hafif fotofobi, fonofobi veya bulantıdan birini tanımlayabilirler. Yapılan çalışmalarda bulantı (%4), fonofobi (%11), fotofobi (%13) sıklığında bulunmuştur (9).

Uykusuzluk sık rastlanan tetikleyici etkenlerden biridir (12). GBA hastalarının migrenlilere ve baş ağrısız kontrollere oranla daha fazla uyku sorunu vardır (12). Emosyonel stres, gerilim, yorgunluk, uykusuzluk, öğün atlama ve adet görme de GTBA' yı migrende olduğu gibi tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir (8). İleriye donuk yapılan toplum temelli bir çalışmada ortaları şiddette migren dışı baş ağrısının depresyon açısından risk olduğu gösterilmiştir (13). Birincil bir baş ağrısı bozukluğu tanısı diğer organik bozuklukların dışlanmasını gerektirmektedir. GTBA birincil baş ağrısı bozuklukları içinde en sık görülen, ancak en az özellikli olanıdır. Klinik tanısı başlıca migren için özgül olan belirtilerin (tek taraflılık, zonklayıcılık, günlük bedensel hareketlerle artma, ilişkili belirtiler) yokluğuna dayanır. GTBA için herhangi bir tanı testi yoktur. İkincil organik baş ağrısı tipleri sıklıkla GTBA'yı taklit eden belirtiler gösterebilirler. Perikraniyal duyarlılık diğer birincil baş ağrılarında olduğu gibi, çocukluk çağı baş ağrılarında da (örneğin, tümör veya kanama gibi intraserebral lezyonların varlığında) görülebilir; bu nedenle kişi atipik belirtiler ve norolojik muayene bulguları konusunda uyanık olmalıdır (11). GTBA'nın klinik seyri ve prognozu değişkendir. Sık EGTBA geçiren hastalar yıllar sonra SGTBA gelişmesi açısından risk altında olabilirler (11). Daha şiddetli GTBA geçiren hastaların migren geliştirme açısından daha fazla risk taşıyıp taşımadığı veya migrenlilerin daha şiddetli ve sık GTBA geçirip geçirmediği hala tartışılan bir konudur. Birçok insan migren ve GTBA'yı farklı zamanlarda birlikte çekebilir. Migrenlilerin % 62'si aynı zamanda GTBA'dan, GTBA hastalarının % 25'i migrenden yakınmaktadır (16).

B12 vitamini, başlıca mikroorganizmalar tarafından sentezlenen, suda eriyen ve çeşitli türevleri bulunan bir vitamindir. İnsan, ihtiyacı olan B12 vitaminini sentez edemez. Besinlerdeki, özellikle hayvansal gıdalardaki kobalaminlerden elde edilir. En fazla hayvan karaciğerinde bulunur. B12 vitamini hayvansal gıdaların çoğunda yeterli miktarda bulunduğundan, normal beslenenlerde diyeter eksiklik nadirdir. Ancak, diyetle yetersiz alınımlar B12 vitamini eksikliğinin önemli bir sebebidir (15). B12 vitamini eksikliği çocuklarda halsizlik, yorgunluk, stomatit, ishal veya irritabilite gibi spesifik olmayan klinik bulgular ile seyredebileceği gibi, geç tanı konulmuş vakalarda ağır anemi ile birlikte gelişme geriliği, mental ve motor gerilik, ataksi, paresteziler, hiporefleksi, klonus, kazanılmış mental ve motor fonksiyonların (yürüme, oturma, konuşma, gülme gibi) kaybı ve ileri dönemde koma görülebilir (15,16).

D vitamini besinlerin çoğunda yetersiz oranda bulunan, insanlarda deride ultraviyole (UV) ışınlarıyla sentez edilebilen, yağda çözünen bir grup sterollerini içerir. Besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) ve deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) olmak üzere iki kaynağı vardır. D vitaminini yetersizliğinde önce 25 hidroksi vitamin D [25 (OH)D] düzeyi azalmakta ve buna paralel olarak intestinal kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) emilimi azalmaktadır. Daha sonra parathormon (PTH) ve aktif vitamin D etkisi ile serum Ca düzeyi normalize edilmekte, bu süreç ilerlerken klinik ve biyokimyasal bulgular belirginleşmektedir. Sonuçta, PTH ile aktif vitamin D'ye rağmen Ca dengesi korunamaz hale gelmekte ve kemik yapı olumsuz etkilenmektedir (17). D vitamini yetersizliği ve rikets, esas olarak büyüyen organizmada kemik dokunun yetersiz mineralizasyonuna neden olan metabolik kemik hastalığıdır (18). D vitamini çocuklarda kemiğin büyümesi ve gelişmesini, erişkinlerde ise kemik dokunun devamlılığı ile osteoporozun azaltılmasını sağlar (19). Ayrıca D vitamini eksikliğinin çeşitli kanser (barsak, meme, prostat), otoimmün hastalıklar (multiple skleroz, tip 1 diyabet), hiperproliferatif deri hastalıkları (psöriazis), hipertansiyon ve infeksiyöz hastalıklar için risk oluşturduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Folik asitin en önemli görevi tek karbon transferi reaksiyonlarında koenzim rolü oynamasıdır. THF biyosentetik reaksiyonlarda çeşitli tek karbonlu üniteleri (metil, metilen, formil veya formimino) taşır. Tek karbonlu bu üniteler serin, metiyonin, glisin, kolin ve pürin nükleotid sentezinde kullanılır (20-22). Bu nedenle folik asit, B12 vitamini ile birlikte hücrelerin bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA sentezini sağlamaktadır. Eksikliğine en fazla duyarlı olan sistem, hücre çoğalma hızının yüksek olduğu hematopoietik sistem, özellikle eritropoietik seridir. Ayrıca bağırsak epitel hücreleri gibi hızlı çoğalmaları nedeniyle kemik iliğine benzeyen hücrelerin yenilenme ve çoğalmaları için de gereklidir (20).

Çalışmamızda, gerilim tipi başağrısı olan çocuklarda serum vitamin B12, D vitamini ve folik asit düzeylerinin ölçülmesi ve gerilim tipi başağrısı ile aralarında bir ilişki olup olmadığının ortaya konulması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Baş Ağrısının Tanımı, Tarihçesi

Baş ağrısı, günümüzde hem nöroloji hem de genel tıpta en sık karşımıza çıkan şikayetlerden biridir. Baş ağrısı toplumda çok sık görülmesi ve bunun sonucunda toplumun çok geniş bir kısmını etkilemesi, işgucu kaybına neden olması, bazen de hayati tehlike yapabilecek hastalıkların belirtisi olması nedeniyle üzerinde önemle durulması gereken bir konudur (23). Baş ağrıları ilk uygarlıklardan beri insanoğlunu en çok tedirgin eden hastalıkların başında gelmiştir. Milattan önce (M.Ö.) 7000 yılından kalan neolitik insan kafataslarında, baş ağrısının tedavisinde, bir cihaz ile kafatasının delindiği trepenasyon denen bir işlemin uygulandığına dair bulgular mevcuttur (24). Bin yıllar boyunca, tıbbi ve güncel diğer yayınlarda baş ağrısı tetikleyicileri, rahatlatan etkenler, migren bileşenlerini oluşturan baş ağrısı, aura, bulantı veya kusma gibi belirtiler ve ailevi eğilim tanımlanmıştır. Baş ağrısına dair kaynaklar M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Yayımlanmış en eski kaynak “hasta baş ağrısını” tanımlayan bir Sümer epik şiiridir. M.Ö. 1200 yılından kalma eski bir Mısır baş ağrısı reçetesi olan ve M.Ö. 2500 yılından kalma belgelere dayandığı söylenen “Ebers Papirusu” migren, nevrojji ve saplanıcı baş ağrılarını tanımlamaktadır. M.Ö. 400 yılında Hipokrat migren baş ağrısına öncülük edebilecek ve kusma ile rahatlatan görsel aura’yı tanımlamıştır. Hipokrat, bu ağrıyı genellikle sağ gözde ışık parlamasının ardından şakaklarda başlayan daha sonra tüm başa ve boyuna yayılan şiddetli ağrı olarak tanımlamıştır (24). Kapadokya’ da yaşayan Aretaeus (milattan sonra (M.S.) 2. yy.), sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tanımlamıştır. Bu klasik tanımla Aretaeus migrenin kaşifi olarak kabul edilmektedir. Migren terimi ilk kez Galen’in (M.S. 2. yy.) kullandığı Yunanca “hemicrania” kelimesinden türetilmiştir. Migrenin diğer sık görülen baş ağrılarından ayrımı ilk olarak 1783 yılında Tisso tarafından yapılmıştır ve migreni supraorbital nevrojji olarak isimlendirmiştir. Takip eden yüzyılda DuBois Reymond, Mollendorf ve de Eulenburg migren için farklı vasküler teoriler öne sürmüşlerdir. Liveing 1873’ de migren hakkında “Megrim, Hasta Edici Baş Ağrısı ve İlişkili Bozukluklar Uzerine: Sinir Fırtınalarının Patolojisine Bir Katkı” başlıklı ilk monografi yazmış ve migrenin nöral teorisini ortaya koymuştur. Sorunu “sinir fırtınaları” olarak adlandırdığı otonom sinir sistemindeki bozukluklara bağlamıştır (24).

1900 yılında Deyl, Spitzer (25), baş ağrısının etyolojisine yönelik bazı hipotezler öne sürmüştür. John Graham ve Harold Wolff 1930 yılında vasküler teoriyi tanımlamışlardır. Bu teoriye göre, aura belirtileri intrakraniyal arterlerde vazokonstriksiyona; baş ağrısı ise eksternal ve internal karotis arterinin dallarında aşırı genişlemeye bağlı olarak oluşmaktadır (26). 1938 yılında John Graham ve Harold Wolff, ergotamin ilacının kan damarlarını daraltarak etki ettiğini göstermiş ve bunu migrenin vaskuler teorisi için bir kanıt olarak kullanmışlardır (24). Leao 1944 yılında ve geçen dekatta Olesen ile Lauritzen tarafından norojenik teori öne sürülmüştür. Aura döneminde rafe nukleusunda ve lokus seruleusda başlayan deşarjların bölgesel bir kan akımı azalması yaptığını, nöronal depresyonun öne doğru yayıldığını ve bununda yayılan depresyon (spreading depresyon) dalgasını oluşturduğunu bildirmişlerdir (27). Tıbbi yayınlarda migren tedavisi için ergot kullanımına dair ilk bildirimler, 1883 yılında Almanya'dan Eulenberg, 1894 yılında ABD' den Thompson ve yine 1894'te İngiltereden Campbell'e aittir. Dihidroergotamin (DHE) 1943 yılında Stoll ve Hoffmann tarafından sentezlenmiş ve Mayo Klinik'te Horton, Peters ve Blumenthal tarafından migren tedavisinde kullanılmıştır. Migren tedavisinde modern yaklaşım Pat Humphrey ve ark. tarafından sumatriptanın geliştirilmesi ile başlamıştır (24). Serotoninin baş ağrısını giderebileceği kavramına dayanarak, serotonine benzer yapıda ancak daha az yan etkili ve daha dayanıklı bir kimyasal bileşik oluşturduklar. Bu gelişme akut migren tedavisi çalışmalarını başlattı ve bugün triptanlar olarak adlandırdığımız ilaçların etki mekanizmalarının aydınlatılmasına yol açtı. Uzun bir aradan sonra migrenin önleyici tedavisinde yeni ilaçlar denenmeye başlamıştır. Yeni tedavilerin geliştirilmesi ile birlikte, baş ağrısına ilişkin temel bilimlerde de gelişmekte, klinisyenlerin baş ağrısı tedavisi ve eğitimine ilgileri de artmaktadır (24). Baş ağrıları ile ilgili özgül bilimsel çalışmalar 19. yüzyıldan sonra hız kazanmıştır. Son yıllarda ailevi hemiplejik migrenin geni bulunmuş; (28) migren ve küme baş ağrısında sorumlu olabilecek beyin sapı merkezleri belirlenmiştir. Bununla birlikte yüzyıllarca araştırılmış olmasına rağmen birincil baş ağrılarının tanı ölçütlerine son yirmi yıl içinde açıklık getirilmiş ve farklı sınıflamalar yapılmıştır (29,30).

İnsanların sık karşılaştığı yakınmalardan birisi olan baş ağrısı kafatası içinde veya dışında yer alan ağrıya duyarlı oluşumların değişik nedenlerle etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. Bu yakınma merkezi sinir sistemindeki (MSS) patolojilerden kaynaklanabildiği gibi vücudun diğer bölümlerinin rahatsızlıklarının bir belirtisi olarak da karşımıza çıkabilir. Baş ağrıları bazen hayatı tehdit edici bir patolojinin habercisi olabildiği gibi, bazen de bir enfeksiyona, ailevi olarak geçebilen vasküler patolojilere veya psikojenik kökenli nedenlere bağlı olabilir. Yetişkinler arasında baş ağrısı yakınması ile karşılaşmayan hemen hemen yok gibidir. Ancak yaş küçüldükçe

bu yakınma ile başvuran hasta sayısı da azalmaktadır. Bu da küçük yaştaki çocukların muhtemelen ağrıyı ve niteliğini ifade edememelerinden kaynaklanmaktadır. Çocuklarda baş ağrısı prevalansı yaş ile birlikte artış göstermektedir. Polonya’da yapılan retrospektif çalışmada bir yıl içerisinde okul çağı çocuklarının %75’inin baş ağrısı geçirdiği tespit edilmiştir (31). İskandinavya’da yapılan bir çalışmada ise, 7 yaş civarındaki çocukların %1,4’ünde gerçek migren, %2,5’inde non migrenöz baş ağrısı, %35’inde de diğer nedenlere bağlı baş ağrısı tanımlanmıştır (32). On beş yaş civarında ise, migren sıklığı %5,3 olarak verilirken, non migrenöz baş ağrıları %15,7, diğer nedenlere bağlı baş ağrıları da %54 oranında bildirilmiştir (33). Ülkemizde bu konuda geniş kapsamlı çalışmalar sınırlı olup 6-15 yaş arasındaki çocuklarda baş ağrısı oranı %37,3 olarak bildirilmiştir (34). Altı yıllık periyodu kapsayan bir çalışmada ise çocukların %80’inin baş ağrısı yakınması ile karşılaşmışlardır (33).

Sonuç olarak yapılan epidemiyolojik çalışmalar adolesan öncesi dönemde baş ağrısı insidansının %20 ile %54 arasında değiştiğini göstermektedir (32,33). Hekimler baş ağrısını nörolojik bir hastalıktan daha çok bir semptom olarak göz önüne almalıdır (35,36). Baş ağrısına sebep olan sendromlar ve etmenlerin bilinmesi hastanın değerlendirilmesi ve tedavisinin planlanmasında çok önemlidir. Ağrı karakterinin, görülme sıklığının ve ortaya çıkış zamanının bilinmesi, altta yatan sebebin bulunmasında klinisyene yol göstericidir.

Baş ağrısı nedeni ile polikliniğe başvuran çocuklar ağrının nedenleri yönünden değerlendirildiğinde, bunların % 39,0’ının viral hastalığa, % 16,0’ının sinüzite, % 16,0’ının migrene, % 6,0’ının post travmatik, % 5,0’ının gerilim tipi baş ağrısına ve % 5’inin farengite bağlı geliştiği bulunmuştur (37,38).

Ayrıca intrakranial infeksiyonlar, menenjit, hipertansiyon, subaraknoid veya intraserebral kanama ve hidrosefali baş ağrısının daha az görülen ancak erken tanı ve tedavisi önemli olan diğer nedenleri olarak sıralanabilir. Baş ağrısının izole ciddi nedenleri oldukça nadirdir. Bunlar da genellikle dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile tanınır veya dışlanırlar. Tanıda doğru ve eksiksiz olarak alınan hikaye esastır. Çocuk ve adolesanlar sorulara çok çeşitli şekillerde yanıt verirler. Küçük çocuklar baş ağrısına bağırarak, sallanarak, bir kenara çekilerek reaksiyon gösterebilirler. Daha büyük çocuklar ise ağrıyı anlar, lokalize eder ve hatırlarlar. Bu nedenle sorular çocuk ve ana babaya birlikte yöneltilmelidir. Standart pediatrik hikayede; hamilelik, doğum, büyüme ve gelişme, daha önce geçirilmiş önemli hastalıklar, ensefalopatik bulgular, ilaçlar, allerjileri hakkında geniş ve detaylı bilgi edinilmelidir. Kişilik ve davranış

değişiklikleri, ataksi, şok letarji, konvülziyon, görme bozuklukları ve güçsüzlük gibi spesifik nörolojik semptomların olup olmadığı sorgulanmalıdır. Aynı zamanda hipertansiyon, kronik sinüs hastalığı, daha önce geçirilmiş psikişik hastalıklar, travma ve daha önce uygulanan tedaviler hakkındaki bilgileri de kapsamalıdır (35,36).

Genel fizik muayene; kan basıncı ölçümünü, derinin peteşi, hipo veya hiperpigmente lezyonlar yönünden incelenmesini kapsamalıdır. Hikaye alınırken ve fizik muayene sırasında hastanın şuur seviyesi, dili ve etrafa ilgisine dikkat edilmelidir. Nörolojik muayene baş çevresinin ölçümü, saçlı derinin hassas nokta açısından palpasyonu ile başlamalıdır. Palpasyon sinüzit ve gizli bir travmanın tanınmasında yardımcı olabilir. Göz muayenesi dikkatlice yapılmalı ve herhangi bir alt kranial sinir ve serebellar anormallikle birlikte olup olmadığı saptanmalı, birliktelik varsa santral sinir sistemi içerisinde lokalizasyon yapılmaya çalışılmalıdır. Fundoskopik muayene en sona bırakılmalıdır. Burada, papil ödemi, optik atrofi veya retinal kanamanın olup olmadığı araştırılmalıdır (35,36)

**Tablo-1:** Baş Ağrılarının Sınıflandırılması (IHS III Beta Versiyonu)

**1. Primer baş ağrıları**

1. Migren
2. Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA)
3. Trigeminal otonomik sefaljiler
4. Diğer primer baş ağrısı bozuklukları

**2. Sekonder baş ağrıları**

1. Baş ve boyun travmalarına bağlı
2. Kranial veya servikal vasküler bozukluklara bağlı
3. Vasküler durumlar dışındaki intrakranial bozukluklara bağlı
4. Madde alımı veya yoksunluğuna bağlı
5. Enfeksiyonlara bağlı
6. Homoeostasis bozukluklarına bağlı
7. Kranium, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, dişler, ağız veya diğer kranial yapılara bağlı
8. Psikiatrik bozukluklara bağlı

**3. Ağrılı kranial nöropatiler, diğer fasial ağrılar ve diğer baş ağrıları**

1. Kranial nevraljiler ve santral nedenli yüz ağrısı
2. Diğer

## 2.2. Gerilim Tipi Başağrısı (GTBA)

### 2.2.1. Gerilim Tipi Başağrısı Özelliği

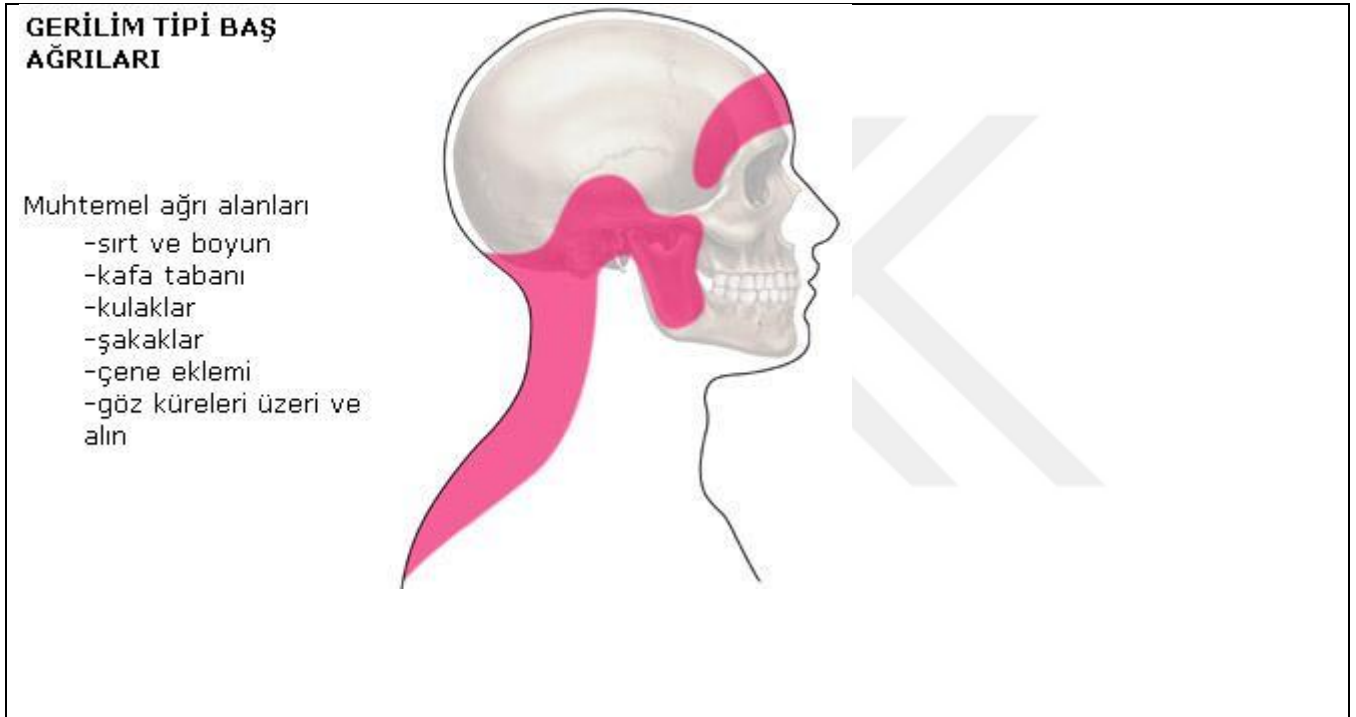
Toplumda en sık görülen ve en çok maluliyet (iş/okul günü kaybı) yaratan baş ağrısı tipidir. Önceleri “kas kontraksiyon baş ağrısı”, “psikojenik baş ağrısı”, “psikomiyojenik baş ağrısı” gibi isimlerle anılmıştır. GTBA genellikle çift taraflı, sıkıştırıcı, baskı tarzında, hafif- orta şiddette, fiziksel aktivite ile artmayan, nadiren fotofobi ve/veya fonofobinin eşlik ettiği ağrı ile karakterizedir. Bazı hastalarda stres, GTBA için sık rastlanan tetikleyicidir. Kronik hastalıkları ya da stresli aile ortamları olan çocuk ve ergenlerde kronik GTBA riski artmış bulunurken, epizodik GTBA tarifleyen çocukların da baş ağrısı olmayanlara göre daha sık somatik yakınmalar ve aile sorunları bildirdikleri gösterilmiştir.

### 2.2.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Fiziopatolojisi

Gerilim baş ağrısı en sık karşılaşılan birincil baş ağrısıdır. Önemli bir sağlık sorunu ve sosyo ekonomik problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Miyofasiyal mekanizmalar gerilim başağrısı fiziopatolojisinde önem kazanmaktadır. Perikraniyal miyofasiyal yapılarda hassasiyet en karakteristik klinik bulgusudur (29,30) (Şekil 1). Bu perikraniyal kaslardan kaynaklanan nosiseptif uyarıların başa yansiyarak baş ağrısı olarak algılandığı düşünülmektedir. Periferik nosiseptor, servikal trigeminal kaudal nukleus veya supraspinal nöron düzeyinde sistemin duyarlılaşması ya da supraspinal yapılardan inen anti-nosiseptif aktivitenin azalmasının miyofasiyal ağrı ve hassasiyete yol açan muhtemel etkenler olduğu düşünülmektedir (23,39).

Miyofasiyal ağrının mekanizması bilinmemektedir. Lokal iskemi, metabolizma veya mikrosirkulasyonda bozukluk gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkabileceği varsayılmaktadır. Ancak uzun süreli sabit veya tekrarlayıcı aktivite sonrası perikraniyal kaslarda hassas noktaların ve gerilim tipi baş ağrısının gelişebildiği bilinmektedir. Bu mekanizmaları açığa kavuşturmak amacıyla tasarlanan bir çalışmada gerilim baş ağrısı olan kişilerde sabit bir egzersiz sırasında hassas noktalarda laktat düzeyinde belirgin değişiklik olmaksızın kan akımında azalma saptanmıştır. Bu bulgu artmış santral duyarlılaşma ve ikincil olarak artmış sempatik girdiye bağlanmıştır. Tizanidin tedavisinden bir grup süregelen hastanın faydalanması da yukarıdaki hipotezi desteklemekte ve alfa adrenerjik mekanizmaların önemine işaret etmektedir. Bu bulgular perikraniyal hassas noktaların elektromiyografik olarak incelendiği ve istirahat sırasında artmış,

maksimum kasılma sırasında ise azalmış EMG aktivitesi, gözlenen çalışmalar ile paralellik göstermektedir(23). Gerilim baş ağrısının fizyopatolojisinde boyun ve yüz kasları önem kazanırken, migrende beyin damarlarında ve meningeal ağrı duyusunu taşıyan reseptörlerde aktivasyon ön plana çıkmaktadır. Santral ve periferik mekanizmaların önceliği hastadan hastaya veya bir hastada zaman içinde değişebilir. Tekrarlayıcı baş ağrısında periferik etkenler rol oynarken, süregelen baş ağrılarında büyük olasılıkla ağrının supraspinal işlenmesinde ortaya çıkan değişiklikler etkili olmaktadır. Bu gerilim baş ağrısının depresyon ile bir arada görülmesini de açıklayabilmektedir (23,39).



**Şekil-1:** Gerilim Tipi Baş ağrısı Muhtemel Ağrı Alanları

### 2.2.3. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Kliniği

Klasik olarak GTBA'nın herhangi bir öncül belirtisi veya aurası yoktur; ancak migren aurasını izleyen bir baş ağrısı da özelliksiz olabilir (6,7). Ağrı künt, acıyıcı, zonklayıcı olmayan, gerginlik, sıkışma veya basınç hissi (mengene ile sıkarak gibi veya şapka lastiği gibi) olarak ifade edilir. Rasmussen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ağrının %78 oranında zonklayıcı olmadığını gösterilmişse de baş ağrısının şiddeti arttıkça zonklayıcı karaktere dönebildiği gösterilmiştir (8). Migrenlilerdeki orta-ağır şiddetin aksine, ağrı genellikle hafif-orta şiddettedir (6,7).



Ağrı şiddeti baş ağrısı sıklığının artması ile artar. Hastaların çoğunda baş ağrısı iki yanlıdır (9). Ancak yerleşimi her hastada ve her atakta değişebilir. Frontal, temporal, oksipital veya paryetal bölgelerden birinde veya birkaçında birlikte yerleşebilir. Atak sırasında sık yer değiştirebilir. Oksipital yerleşim frontal ve temporal yerleşime oranla daha seyrek görülür. Tek taraflı baş ağrısı hastaların %10-20'sinde görülebilir (8). Bazı hastalarda boyun ve çene ağrısı bulunabilir veya temporomandibuler eklemlerle ilgili ciddi sorunları olabilir (10,11).

Maksimum cene açılması sırasında ve palpasyonla ağrılı olmasının veya temporomandibuler eklemin resiprokal tıklamasının oromandibuler işlev bozukluğunda duyarlı klinik göstergeler olduğu söylenir (11). Bazı hastalarda perikraniyal ve servikal kaslarda baş ve boyun kaslarının palpasyonu ile saptanabilen hassas noktalar ve keskin sınırlı nodüller bulunabilir. Genelde EGTBA hastalarında baş ağrısı sırasında olsun veya olmasın baş ağrısız kontrollere göre daha fazla kas hassasiyeti vardır (11). Migren ve GTBA hastalarında baş ağrısı sırasında kafa derisi hassasiyeti daha fazla ve daha şiddetlidir. Baş ağrısı geçtikten sonra günlerce devam edebilir. GTBA sıklıkla günlük bedensel hareketleri etkilemez (6,7) ve normalde günlük hareketlerin baş ağrısının şiddeti üzerinde etkisi yoktur (9). Hastaların çoğunda herhangi bir ilişkili belirti yoktur, ancak bazıları hafif fotofobi, fonofobi veya bulantıdan birini tanımlayabilirler. Yapılan çalışmalarda bulantı (%4), fonofobi (%11), fotofobi (%13) sıklığında bulunmuştur (9). Uykusuzluk sık rastlanan tetikleyici etkenlerden biridir (12).

GTBA hastalarının migrenlilere ve baş ağrısız kontrollere oranla daha fazla uyku sorunu vardır (12). Emosyonel stres, gerilim, yorgunluk, uykusuzluk, öğün atlama ve adet görme de GTBA' yı migrende olduğu gibi tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir (8). İleriye dönük yapılan toplum temelli bir çalışmada orta-ileri şiddette migren dışı baş ağrısının depresyon açısından risk olduğu gösterilmiştir (13). Birincil bir baş ağrısı bozukluğu tanısı diğer organik bozuklukların dışlanmasını gerektirmektedir. GTBA birincil baş ağrısı bozuklukları içinde en sık görülen, ancak en az özellikli olanıdır. Klinik tanısı başlıca migren için özgül olan belirtilerin (tek taraflılık, zonklayıcılık, günlük bedensel hareketlerle artma, ilişkili belirtiler) yokluğuna dayanır. GTBA için herhangi bir tanı testi yoktur. İkincil organik baş ağrısı tipleri sıklıkla GTBA'yı taklit eden belirtiler gösterebilirler. Perikraniyal duyarlılık diğer birincil baş ağrılarında olduğu gibi, çocukluk çağı baş ağrılarında da (örneğin, tümör veya kanama gibi intraserebral lezyonların varlığında) görülebilir; bu nedenle kişi atipik belirtiler ve nörolojik muayene bulguları konusunda uyanık olmalıdır (11). GTBA'nın klinik seyri ve prognozu değişkendir. Sık EGTBA geçiren hastalar

yıllar sonra SGBA gelişmesi açısından risk altında olabilirler (11). Daha şiddetli GTBA geçiren hastaların migren geliştirme açısından daha fazla risk taşıyıp taşımadığı veya migrenlilerin daha şiddetli ve sık GTBA gecirip gecirmedikleri hala tartışılan bir konudur. Birçok insan migren ve GTBA'yı farklı zamanlarda birlikte çekebilir. Migrenlilerin %62'si aynı zamanda GBA'dan, GTBA'lı hastaların %25'i ise migrenden yakınmaktadır (14). Ağrı ve eşlik eden semptomların tedavisinde verilebilecek ilaçlar asetaminofen, asetilsalisilik asit veya non steroid antienflamatuarlar gibi ağrı kesiciler, bulantı ve kusmaya karşı trimethobenzamide gibi antiemetikler şeklinde sıralanabilir. Bunlardan yeterince yarar sağlanılmadığında değişik ağrı kesiciler kullanılabilir. Basit analjeziklerin yeterli dozu ile tekrarlayıcı baş ağrısı olanların yaklaşık %25'inde yanıt alınır.

## **2.3. Vitamin B12**

Vitamin B12 suda eriyen, molekül ağırlığı 1,3 Kd olan, DNA yapımında ve vücutta önemli tepkimelerde yer alan bir vitamindir. Merkezinde kobalt atomunun bulunduğu, karmaşık korrin halkasından oluşan kırmızı renkli ve çeşitli türleri bulunan bir özelliğe sahiptir (40). Vitamin B12, en son bulunan B vitaminidir. İlk kez 1948 yılında Dr. E. Lester Smith karaciğerden izole etmiştir (41).

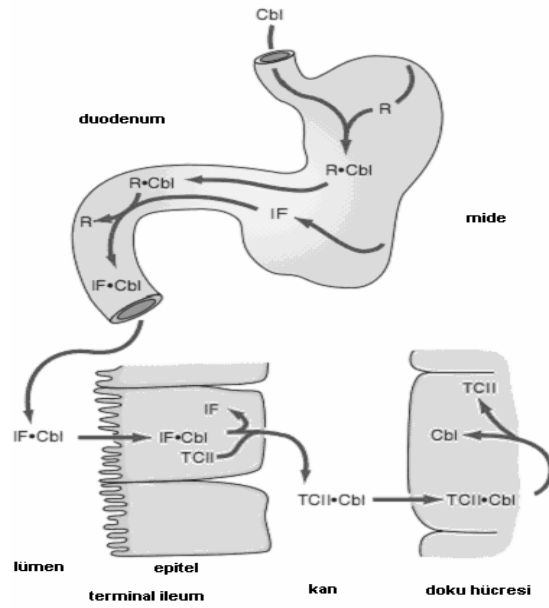
### **2.3.1. Vitamin B12'nin Molekül Yapısı ve Genel Özellikleri**

Vitamin B12 merkezinde kobalt atomu bulunan bir korrin halkasına sahiptir. Kobalta bağlı R grubuna göre isimlendirilir. Metil kobalamin (MeCbl) ve 5 deoksi adenozil kobalamin (AdoCbl) bilinen iki koenzim formlarıdır (42). İlk bulunan vitamin B12 türü olan siyano kobalamin yapısındaki -CN grubu sayesinde en stabil olan vitamin B12 türüdür ve bu sebeple de vitaminin en sık kullanılan ticari şeklidir. Siyanokobalamin, yapısındaki siyanid ayrılmadan insan vücudu için aktif bir vitamin değildir. MeCbl ve AdoCbl vücutta koenzim olarak kullanılan şekilleridir. Her ikisi de ışık temasıyla bozulmakta fakat in vitro olarak daha stabil kobalamin şekillerine dönüşebilmektedir. Hidroksikobalamin (OHCbl) vücutta en fazla bulunan vitamin B12 türüdür ve aktif koenzim türlerinin öncülüdür (43). Serumda çoğunlukta metilkobalamin, sitozolde ise deoksiadenozil kobalamin bulunur (44).

### 2.3.2. Vitamin B12'nin Emilimi ve Metabolizması

Vücuda alınan vitamin B12'nin emilime hazır hale getirilmesi için öncelikle midede hidroklorik asit ve pepsin etkisiyle serbest hale getirilmesi gerekir. Vitamin B12'ye midenin asit ortamında tükrük kaynaklı, glikoprotein yapısındaki R-proteinleri bağlanır (Şekil 1) (45). R-proteinleri midenin asit ortamında, vitamin B12'ye intrinsek faktörden daha fazla afinite gösterir. Bu sebeple vitamin B12 midede intrinsek faktöre bağlanamaz (46,47). Duodenum ve jejunumdaki alkalen pH'da, pankreatik enzimlerin yardımıyla B12 vitamini R-protein kompleksi ayrılır. Midenin paryetal hücrelerinden salgılanan intrinsek faktör ile birleşir. İntrensek faktör midedeki hidroklorik asit miktarı ile doğru orantılı olarak salınır. Vitamin B12-intrinsek faktör kompleksi proteolitik sindirime dirençlidir (45,48). İntrensek faktör yokluğunda vitamin B12 yaklaşık %2, intrinsek faktör varlığında ise yaklaşık %70 oranında aktif olarak emilir (46,47). İleuma kadar taşınan vitamin B12-intrinsek faktör kompleksi, kalsiyum iyonlarının varlığında ve uygun pH olması şartıyla mukoza hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanır. Sonra vitamin B12, intrinsek faktörden ayrılır ve endositoz yoluyla hücre içine alınır (47).

Bu noktada vitamin B12, TC-II'ye bağlanır (46,47). TC- II,  $\beta$ -globulin yapısındadır ve karaciğerde sentez edilir. Vitamin B12-TC-II kompleksi dolaşıma geçtikten sonra kemik iliği, karaciğer ve diğer hücreler tarafından alınır (47,48). TC-II yeni absorbe edilen vitamin B12'yi bağlayabilir. TCI dolaşımdaki vitamin B12'nin büyük bir kısmını bağlar (47,49). TC-II eksikliğinde serum vitamin B12 düzeyleri normaldir fakat vitamin B12'nin kemik iliğine ve diğer hücrelere girişinde yetersizliğe sebep olduğundan megaloblastik anemiye neden olur (49). TC-I'in yapım yeri lökositler olabilir.



**Şekil-2: B12 Vitaminin Barsaktan Emilimi**

Diğer bir taşıyıcı protein TC-II'ye benzeyen TC-III'tür. Plazmadaki fazla vitamin B12, TC-III tarafından bağlanır. TC-III, vitamin B12'nin enterohepatik dolaşımını gerçekleştirir. Karaciğer tarafından vitamin B12-TC-III kompleksi alınır ve safraya sekrete edilir. Kompleks duodenuma gelince TC-III proteazlar ile parçalanır ve kobalamin serbest hale geçer intrinsek faktör ile birleşir, ileumdan %75'i tekrar emilir. Absorbe edilmeyen %25'lik bölümün büyük bir miktarı gaita ile ve çok az bir kısmı da idrar ile atılır (49).

### 2.3.3. Vitamin B12 Kaynakları

Vitamin B12'nin diyetel kaynağı yumurta, et, süt gibi başlıca hayvansal besinlerdir (42). Bu yüzden vejeteryan beslenenlerde eksiklik gelişmesi olasıdır. Hayvanlar vitamin B12'lerinin bir kısmını barsakta mikroorganizmalar yoluyla sentez ederek elde edebilirler (42,50). Tablo 2' de vitamin B12 kaynakları gösterilmiştir (51).

**Tablo-2:** Bazı Besin Öğelerinde Bulunan Porsiyon Başına Vitamin B12 Düzeyleri (51).

Besin Öğeleri	Porsiyon Başına Vitamin B12 (µgr)
Yumuşakçalar, ıstiridye, karışık türler (pişirilmiş)	84.1
Karaciğer, sığır eti (pişirilmiş).	47.9
Alabalık	5.4
Somon	4.9
Ton balığı (konserve edilmiş)	1.0
Mezgit (pişirilmiş)	1.2
İstiridye (kızartılmış)	1.1
Sığır eti, fileto (yağsız kaynatılmış)	2.4
Hamburger	1.9
Takviye edilmiş kahvaltılık tahıllar	1.5
Yoğurt (sade, kaymaksız)	1.4
Süt (1 su bardağı)	0.9
Yumurta (kaynatılmış)	0.6
Tavuk göğsü (kızartılmış, ½ göğüs)	0.3

### 2.3.4. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri

Çoğunlukla mide-barsak hastalığı olmayan ve katı vejeteryan beslenmeyenlerde vitamin B12 eksikliği görülmez. Gerçek vejeteryanlar ve bunların infantil çağıdaki çocukları hariç vitamin B12 eksikliği çoğunlukla emilim kusuru nedeniyle olur (46). Serum vitamin B12 düzeyi normal veya yüksek olduğu halde bazı durumlarda eksiklik bulguları olabilir; TC-I ve TC-II düzeyinin arttığı myeloproliferatif hastalıklar, lenfoma, karaciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar gibi durumlarda vitamin B12'nin hücreler için yararlı olmayan bu proteinlere bağlı fraksiyonu artar. Serum vitamin B12'nin seviyesinin düşük ölçülmesine rağmen eksikliğinin olmadığı durumlar ise aşırı C vitamini alınması, folik asit yetersizliği ve multiple myelomadır (49).

**Pernisiyöz Anemi:** Paryetal hücrelerin otoimmün tahribatı ve gastrik mukozanın atrofisine bağlı intrinsek faktörün yokluğu ile karakterizedir. Vitamin B12 eksikliğinin sık görülen sebeplerindendir. Yaşla doğru orantılı olarak sıklığı artar ve tepe noktaya 60 yaş dolayında ulaşır

(46). Bunun dışında çocukluk döneminde midenin histolojik olarak normal olduğu ama intrinsek faktör salgısının azaldığı veya olmadığı bazı kalıtsal durumlarda (Imerslund Grasbeck sendromu) vitamin B12 eksikliği oluşabilir (46,49). Pernisiyöz anemide proton pompasına karşı CD4-T hücre reaksiyonu söz konusudur. Paryetal hücreler, T hücreleri tarafından tahrip edilir ve immün yanıt aktive olur, bunun sonucunda interferon ve sitokinler salgınır. Hastaların %90'ında gastrik proton pompasına karşı antiparyetal hücre antikoru, % 60'nda ise intrinsek faktöre karşı anti-intrinsek faktör antikoru oluşur. Pernisiyöz aneminin karakteristik bulgusu midenin antrumunun korunduğu, asit ve pepsin salgılanan kısmının etkilendiği atrofik gastrittir (46).

**Yaşlanma ve Atrofik Gastrit:** Vitamin B12 yetmezliğinin en önemli sebebi, pernisiyöz anemi ve gıda kobalamin malabsorbsiyonudur. Bu iki etyolojik faktörün prevalansı, yaşla artmakta ve her ikisi de genellikle kronik gastrit ile birliktelik göstermektedir. Yaşlılarda malnütrüsyon ve absorpsiyon yetersizliğinden dolayı da vitamin B12 eksikliği gelişebilmektedir (42,51). Özellikle hayvansal besinlerde bulunan vitamin B12, gıdaların içindeki enzimlere sıkıca bağlıdır. Midede bulunan hidroklorik asit ve pepsin bu enzimlerden vitamin B12'yi ayırır. Vitamin B12'nin besinlerden ayrılması, özellikle 70 yaş üzerinde ve proton pompa inhibitörü gibi gastrik asit salınımını baskılayan ilaçları kullananlarda bozulur (46).

**Postgastrektomi:** Mide mukozasının ciddi olarak hasarlandığı, total gastrektomi sonrası veya korozif ajanların mukozayı tahrip etmesi gibi durumlarda intrinsek faktör salgısı bozulacağı için vitamin B12 eksikliği görülebilir (46). Vitamin B12'nin besinlerden pepsin ve mide asiti vasıtası ile ayrıştırılmasındaki bozukluk sonucu eksiklik oluşmaktadır (51). İleal anormallikler: Distal ileumun emilim kapasitesini etkileyen ileum rezeksiyonu, Crohn hastalığı, Whipple hastalığı, Gluten Enteropatisi ve tüberküloz gibi hastalıklar B12 vitamini eksikliğine sebep olabilir. Zollinger-Ellison sendromunda intestinal kanalda asit artışına bağlı olarak kobalaminin R bağlayıcı proteinden intrinsek faktöre transferi azalır. Aynı zamanda kobalamin intrinsek faktör kompleksinde ileal reseptörlere taşınması bozulur. Bu durum vitamin B12 eksikliğine neden olur. Kronik pankreatitte vitamin B12'nin R bağlayıcıdan ayrılıp, intrinsek faktörle birleşmesi azalır, neticesinde vitamin B12 emilimi engellenir (46).

**Bakteriyel aşırı çoğalma ve parazitözler:** Psödoobstrüksiyona yol açan diabetes mellitus, skleroderma, amiloidoz ve anatomik anormalliklere (striktürler, divertiküller, anastomozlar, 'kör lup') bağlı intestinal staz ve vitamin B12 eksikliği gelişebilir. İnce barsakta

aşırı bakteri çoğalması, vitamin B12'yi tüketerek; balık tenyası olan *Diphyllobothrium latum*, vitamin B12 ile rekabet ederek B12 eksikliğine neden olabilir (46).

**İlaçlar:** Proton Pompa İnhibitörleri, metformin, aspirin, kolestramin ve kolşisin çeşitli mekanizmalarla vitamin B12 eksikliği yapabilmektedir (46,52,53). Kalıtsal bozukluklar: Konjenital TC-II eksikliği, infant ve erken çocukluk döneminde vitamin B12 eksikliği ile karakterizedir. Herediter TC-I eksikliği megaloblastik anemi olmadan vitamin B12 eksikliğinin nörolojik bulguları ile karakterizedir (46).

### **2.3.5. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular**

Karaciğerdeki vitamin B12 depoları eksiklik ve klinik bulgularının ortaya çıkmasını 5-10 yıl kadar geciktirir (54). Vitamin B12 eksikliği hematolojik, nöropsikiyatrik, gastrointestinal, neoplastik ve kardiyovasküler belirtilerle seyredebilir (53,55). Bu belirtiler hafif sensöriyel nöropati ve makrositozdan spinal kordun kombine dejenerasyonu ve pansitopeni gibi ciddi tablolara kadar gidebilen geniş bir yelpazededir (56,57). Tablo 3'de vitamin B12 eksikliğinin klinik belirtileri özetlenmiştir (58).

**Tablo-3:** Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Majör Klinik Belirtiler (58).

<b>Vitamin B12 eksikliğinin major klinik belirtileri</b>
<b>Sistemik Bulgular:</b>
<b>Hematolojik</b>
Makrositoz, Nötrofil hipersegmentasyonu, Megaloblastik anemi, Medüller megaloblastozis İzole trombositopeni, Nötropeni, Pansitopeni, Hemolitik anemi, Trombotik mikroanjyopati
<b>Nöropsikiyatrik</b>
Spinal kordun kombine dejenerasyonu Polinöropati, Ataksi, Babinski fenomeni, Kranial sinirleri etkileyen serebellar sendromlar; Optik nörit, Optik atrofi, Üriner veya Fekal inkontinans. Demans, İnme ve Ateroskleroz gibi ileri fonsiyonlardaki değişiklikler (Hiperhomosisteinemi). Parkinson sendromları, Depresyon.
<b>Sindirim sistemi</b>
Hunter glossiti, Sarılık, Laktat dehidrogenaz ve İndirekt bilirubin yüksekliği. Dirençli veya Rekürren mukokutanöz ülserler. Karın ağrısı, Dispepsi, Bulantı, Kusma, Diyare ve Barsak fonksiyonlarında değişiklikler.
<b>Kardiyovasküler</b>
Anjina, Venöz tromboembolizm.
<b>Jinekolojik</b>
Vaginal mukoza atrofisi, Vaginal ve Üriner infeksiyonlar. Hipofertilite ve Tekrarlayan düşükler.

**Genel bulgular:** Yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık (54).

**Hematolojik Bulgular:** Vitamin B12 eksikliğinde makrositer anemi, izoletrombositopeni, nötropeni ve ilerlemiş vakalarda pansitopeni görülür (59). DNA tamiri ve replikasyonunda bozukluklar oluşur. Bunun sonucunda ineffektif eritropoezle birlikte makrositer anemi gelişir (60).



**Nörolojik Bulgular:** Parestezi, periferik nöropati, spinal kordun kombine dejenerasyonu, optik nörit, üriner veya fekal inkontinans, hafıza bozuklukları şeklinde görülür. Psikiyatrik belirtiler depresyon, demans, huzursuzluk ve psikozu içerir (56,61,62). Nörolojik semptomlar var ise tedavide kullanılan vitamin B12 dozu daha yüksek tutulmalıdır. Tedavi ile nörolojik bulguların hepsi geri dönmeyebilir (63). Kardiyovasküler bulgular: Düşük vitamin B12 konsantrasyonu koroner ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür, kısmen de total homosistein seviyesinden bağımsızdır (64). Vitamin B12 eksikliğine bağlı hiper homosisteinemi, aterotrombotik serebral inme için bağımsız risk faktörüdür (65). Gastrointestinal bulgular: Vitamin B12 eksikliğinde gastrointestinal epitelyal hücrelerde yenilenme gücünü gösterir. Belirtileri arasında iştahsızlık, bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı, mukokutanöz ülserler, atrofik glossite bağlı dilde kırmızılık ve ağrı, sarılık, ishal ile barsak fonksiyonlarında değişiklikler sayılabilir (66).

**Neoplastik Bulgular:** Düşük vitamin B12 seviyesinin osteoporoz, sağırılık, nöral tüp defekti ve artmış enfeksiyon riski ile (51) ve ayrıca postmenopozal kadınlarda artmış meme kanseri riski ile ilişkili olabileceği iddia edilmektedir (67). Ancak bu bulguların daha ileri çalışmalarla ispatlanmaya ihtiyacı vardır.

### **2.3.6. Vitamin B12 Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı**

İştahsızlığı, halsizliği olanlarda, anemisi bulunanlarda, mide, ince barsak operasyonu geçirenlerde ve birtakım nörolojik semptomları olan hastalarda vitamin B12 eksikliğinden şüphelenmek gerekir. Laboratuvar tetkiklerinde vitamin B12 düzeyi yanında folat, tam kan tahlili, periferik yayma, homosistein düzeyleri de yol gösterici olacaktır. Belirgin makrositozu olan hastalarda megaloblastik anemi düşünülür ve bu hastaların %30 ile %50'sinde vitamin B12, folik asit veya ikisinin birlikte eksikliği görülmektedir (68). Kemik iliğinde megaloblastik değişiklik olmaksızın makrositoza yol açan başka patolojik durumlar da olabilir. Bunlar gebelik, retikülositoz, hemoliz, miyelodisplastik sendrom, hipotiroidizm, karaciğer hastalığı, alkolizm ve aplastik anemidir. Megaloblastik anemide periferik yaymada karakteristik bulgu olarak nötrofil çekirdeklerinde hipersegmentasyon (altı veya daha fazla parçalı) görülür. Olgu-kontrollü bir çalışmada nötrofil hipersegmentasyonu kontrol grubunun sadece %4'ünde, vitamin B12 düzeyi düşük hastaların ise üçte ikisinde bulunmuştur (69). Bunun dışında periferik yaymada megaloblastik anemiler için tipik olan makroovalositler vardır; ayrıca belirgin anizositoz, poikilositoz görülür. Kemik iliğinde hiperselülarite ve myeloid/eritroid oranında azalma izlenir. Eritroid seri öncül hücrelerinde megaloblastik değişiklikler ve anormal mitoz görülür. Granülositer

seri hücrelerinin çoğu normalden büyüktür, dev bant ve metamyelositler görülür. Megakaryositler azalmıştır ama morfolojileri normaldir (68). Yaşlılarda anemi olmadan vitamin B12 eksikliği sıktır. ABD’de yapılan bir çalışmada besinler folatla güçlendirildikten sonra vitamin B12 eksikliğini, hematolojik bulgular olmaksızın nörolojik bulgularının görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (70). Bunun sebebi ise folatın, vitamin B12 eksikliğini hematolojik etkilerini maskeleyesidir. Artmış serum homosisteini vitamin B12 eksikliğini metabolik bir bulgusudur. Homosistein seviyesi yüksek kişilerde düşük vitamin B12 veya düşük TC-II düzeyi ya da her ikisi, 70 yaş üzerinde %10 ile %30 oranında görülür. İntrensek faktör eksikliği bunların yalnızca %10’unda vardır. Doku düzeyinde kobalamin eksikliğine bağlı olarak her zaman serum metilmalonik asit düzeyi artmıştır ama vitamin B12 seviyesi düşük ya da normal ölçülebilir (56).

### **2.3.7. Vitamin B12 Eksikliğini Tedavisi**

Acil şartlarda yüksek dozda B12 vitamini verilmesi gereksiz olup bazen yaşamı tehdit eden yan etkilere yol açabilir Siyanokobalamin 10 µg /gün dozunda iki gün verilmesi artmış serum LDH ve demir seviyelerinin normale dönmesi ve tedavinin başlangıcından 5-7 gün sonra retikülosit sayısını maksimum seviyeye ulaştırmak için yeterlidir (71,72). Çocuklarda B12 vitamini eksikliğini tedavi şekli çok iyi belirlenmemiştir. Klinikimizde uygulanan tedavi şekli; ilk iki-üç gün, 10 µg/gün siyanokobalamin, SC veya İM önerilir. Sonra 1-2 gün 100 µg/gün verilip, ardından 1000 µg/gün dozunda 2-7 gün ara ile en az 5 doz daha verilerek kobalamin depoları doldurulur. Hafif vakalarda 0.10 µg/gün dozunda başlanabilir. Eğer nörolojik bozukluklar varsa en az iki hafta süreyle günde 1000 µg parenteral verilmesi önerilir. Kobalamin eksikliği kanıtlanmış ve B12 vitamini emilimi olmayan hastalarda ise, eksikliğin tekrarlanmaması için siyanokobalamin ömür boyu aylık 1000 µg ’lık enjeksiyon şeklinde uygulanması gereklidir. Benzer şekilde depoların korunması ve dolması OHCbl’ nin her üç ayda bir 1000 µg veya her 6-12 ayda bir 1-2 hafta süresince 1000 µg/gün subkutan enjeksiyonu ile de sağlanabilir. OHCbl verilen hastaların az bir kısmında TCII-Cbl kompleksine karşı antikor gelişir bu durum tedaviye toleransın gelişmesine yol açar (51,53). Konjenital kobalamin metabolizması defekti olan çocuklarda OHCbl haftada 2-3 kez 1000 µg enjeksiyon şeklinde kullanılmalıdır. Bu gibi vakalarda tedavinin etkinliği total homosistein, MMA, metioninin ve belki ilave metabolitlerinin serum seviyelerinin ölçülmesi ile izlenebilir (71).

## 2.4. D Vitamini

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevi olup, kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta bir çok dokuda vitamin D reseptörünün (VDR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur (73). D vitamini mayada ve mantarlarda ergosterolden (provitamin D2) ultraviyole (UV) ışık etkisiyle türemiş ergokalsiferol (Vitamin D2) ile hayvanlarda deri altındaki yağ dokuda 7-dehidrokolesterolden (provitamin D3) UV ışık etkisiyle türemiş kolekalsiferolün (Vitamin D3) ortak adıdır. Vitamin D2 ve Vitamin D3'ün her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olup ve eşit biyolojik güce sahiptirler. İnsan vücudunda sadece vitamin D3 sentezlenir (73,74).

### 2.4.1. D Vitamini Kaynağı ve Sentezi

Vitamin D'nin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3, ince bağırsakta misellere katılırlar ve proksimal ince bağırsaktan emilirler. Emilen vitamin D2 ve vitamin D3 spesifik bir globüline bağlı olarak kanla karaciğere taşınırlar (75). Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir. Ancak hiçbir gıda maddesi günlük D vitaminini karşılayacak kadar D vitamini içermez (73,76). Anne sütü de D vitamini açısından fakirdir ve yaklaşık olarak 10-60 U/L D vitamini içerir (77). Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Bu sentez fonksiyonuna, ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörler etki eder (78).

Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (290-310 nm dalga boyunda) etkisi ile deriden D vitamini sentez edilir. 7-dehidrokolesterol ultraviyole B (UVB) ışınları etkisi ile deride önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısısı ile hızla D vitaminine dönüşür. Aynı zamanda bu dalga boyundaki güneş ışınları D vitaminini parçalayarak inaktif ürünlere dönüştürür. Bu mekanizma güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklar (79). Güneşlenmeye bağlı deriden optimal vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz kalan deri yüzeyinin boyutları da

önemlidir. Deriden D vitamini sentezi için sınır değer olarak  $\text{cm}^2$  başına 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir (80). Deriden vitamin D3 sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri ise melanin pigmentidir. Melanin doğal bir filtre olup özellikle vitamin D3 sentezlettiren 290-310 nm dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder. Deri pigmenti melanin pro vitamin D3 ' le güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu derililerin aynı miktarda vitamin D sentezi için daha uzun süre güneşe maruz kalmaları gerekmektedir (73,81).

#### 2.4.2. D Vitamini Metabolizması

Deride yapılan veya diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25-alfa-hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüşmektedir. 25-alfa-hidroksilaz enzimi multifonksiyonel bir enzim olup, duodenum, adrenal bez, akciğer dokusu ve makrofajlarda da eksprese olmaktadır. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde %10'u diğer dokularda gerçekleşir. Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmını 25(OH) D vitamini olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir. 25(OH) D vitamininin yarı ömrü yaklaşık olarak 20 gündür. Bu nedendir ki vücuttaki D vitamini durumu hakkında bilgi veren en iyi parametredir. Ancak D vitamininin aktif formuna dönebilmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)2D] dönüştürülmesi gerekmektedir. 1,25 (OH)2 D vitamini ise aktif D vitamini. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25-hidroksi vitamin D'nin, 1.25-dihidroksi vitamin D'ye dönüştürebildiği gösterilmiştir. 1-alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir (79,82,83). 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor-23 (FGF- 23) rol oynar.

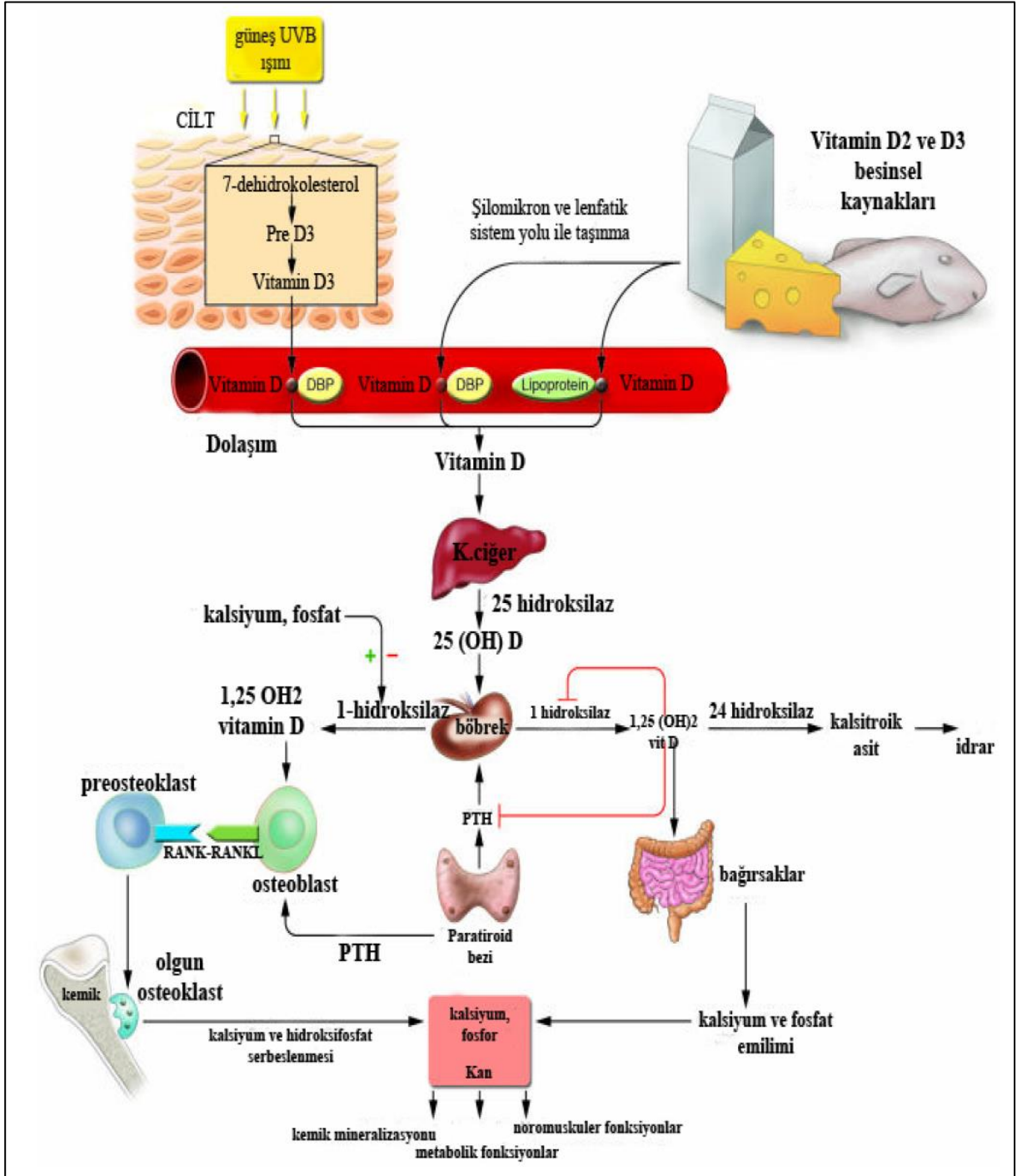
- PTH, D vitamini düzeyini arttırmaktadır.

-Serum kalsiyum düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır.

-Serum fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini düzeyi artmaktadır.

-FGF- 23 D vitamini sentezini azaltmaktadır. FGF-23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince barsak hücrelerinde sodyum–fosfat ( $\text{Na-PO}_4$ ) kotransportuna neden olmaktadır. FGF-23 1,25 (OH)<sub>2</sub> D yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25 (OH)<sub>2</sub> D'yi inaktif formuna dönüştürmektedir (73,81).

D vitamininin katabolize olma yolu hem karaciğer ve hem böbrekte bulunan 24 hidroksilasyondur. 24,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamin daha polardır ve hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25 (OH)<sub>2</sub> D, 24-hidroksilasyonla “calcitroik aside” dönüşür ve safra yolu ile atılır. Ayrıca 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25(OH)<sub>2</sub> D vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmasını sağlamaktadır (84). D vitamin metabolizması şekil 3 de özetlenmiştir.



Şekil-3: D Vitamini Metabolizması

### **2.4.3. D Vitamini Etkileri**

#### **2.4.3.1. Kalsiyum, Fosfor Ve Kemik Metabolizmasına Etkileri**

D vitamini olmadan diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun %60'ı emilmektedir. Aktif D vitaminin 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini VDR ile etkileşimiyle kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi %80'e çıkmaktadır (82). Organizmada 25 (OH) D vitamin düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde ve/veya barsaktan kalsiyum emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artmakta ve böylece kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi artmakta, böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi aktive olarak 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini düzeyini arttırmakta, bu durumda D vitaminin kemiklerden kalsiyum mobilize edici etkisi görülmektedir. Vücutta kalsiyum dengesi çok önemli olduğundan PTH ve aktif D vitamini ortak etkisiyle kemiklerden kalsiyum mobilize edilerek serum kalsiyum düzeyi normal sınırlarda tutulmaya çalışılmaktadır. Nutrisyonel rikets D vitamini ve kalsiyum yetersizliği sonucu organizmanın kalsiyum dengesini barsaktan emilim yerine kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu ile sağlamasıdır (81,82).

PTH normal veya düşük serum fosfor düzeyi ile sonuçlanan fosfatüriye sebep olurken kemikte preosteoklastları olgun osteoklastlara dönüştüren osteoblastları da aktive eder. Kemikte bir denge sağlanmaya çalışılır. Osteoklastlar kemikte mineralize kollajen matriksi çözündürür, osteopeni ve osteoporoza sebep olur ve kırık oluşma riskini artırır. D vitamini, PTH ve kalsiyum dengesinde D vitaminin yeterliliği, PTH yükselmesine neden olmayacak 25 (OH) D vitamini (eşik değer) düzeyidir. Çocuklarda D vitamini yeterliliği için tanımlanmış bir eşit değeri bulunmamakla birlikte, serum 25 (OH)D vitamini düzeyinin 27.5 nmol/L (11 ng/ml)'nin altında olması D vitamini yetersizliği olarak kabul edilir (80). İskelet kaslarında D vitamini reseptörleri mevcuttur. D vitamini yetersizliğinde kas güçsüzlüğü, kronik yorgunluk görülür ve maksimum kas fonksiyonu için D vitaminine ihtiyaç duyulmaktadır (79,85).

#### **2.4.3.2. D Vitaminin İskelet Sistemi Dışı Etkileri**

Beyin, prostat, meme, kolon ve immün hücrelerde VDR vardır. D vitaminin aktif formu olan 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitaminine yanıt vermektedirler (79,86). Ayrıca bazı doku ve hücrelerde 25(OH)D vitaminini 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitaminiye dönüştüren 1-alfa hidroksilaz enzimi ekspres edilmektedir (75,79). 1,25(OH)<sub>2</sub> D vitamini direk veya indirek olarak hücre proliferasyonunun ayarlanması, farklılaşması, apoptosiz ve anjiyogenezisten sorumlu 200'den fazla geni kontrol

etmektedir. Normal hücre ve kanser hücrelerinin proliferasyonunu engeller ve onların diferansiyasyonunu indükler (79,87). 1,25(OH)<sub>2</sub> D vitamini güçlü bir immunmodulatördür. Monosit ve makrofajların lipopolisakkarit veya mikobakteriyum tuberkulozise maruziyeti VDR ve 1-alfa hidroksilaz geninin regülasyonunu artırır. Artmış 1,25 (OH)<sub>2</sub> D üretimi mikobakterium tuberkulozis ve diğer infeksiyöz ajanları ortadan kaldırma özelliği olan kathelsidin peptidinin sentezinin artmasına neden olur (88). 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini renin sentezini inhibe eder, insülin üretimini artırır ve myokard kontraktilesini artırır (89).

25 (OH) D vitamini düzeyi düşük olanlarda kolon, prostat ve meme kanserleri riskinde artış ve bu kanserlere bağlı mortaliteler de yüksektir (90,91). Yüksek D vitamini alanlarda meme kanseri riski %50 azalmaktadır (92). Güneş ışınına çok maruz kalan çocuklar ve genç erişkinlerde non-Hodgkin Lenfoma riski %40 azalmış ve malign melanoma gelişenlerde bu hastalıklarda ölüm riski güneş ışınına az maruz kalanlar ile karşılaştırıldığında azalmış olarak saptanmış (93,94). D vitamini düzeyi düşük olanlarda otoimmün hastalıklar, osteoartrit, romatoid artrit, multipl skleroz, diabet sıklığı artmıştır (95,96). Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca haftada 3 defa UV B ışına maruz kalanlarda serum 25(OH)D vitamin düzeyinin yaklaşık %80 arttırdığı ve kan basıncının normalleştirdiği gözlenmiştir (97). D vitamin yetersizliğinde şizofreni ve depresyon insidansında artma gözlemlenmiştir (98,99). İntrauterin ve hayatın erken dönemlerinde D vitamin yetersizliğini önlemek ve D vitamini reseptörünün transkripsiyonel aktivitesini doyumak, yaşamın geç döneminde mental fonksiyonların idamesinde ve beyin gelişiminde önemli rol aldığı düşünülmektedir (100). Küçük şehirlerde yaşayan ve gebeliği sırasında D vitamini yetersizliği olan kadınların çocuklarında hışıltılı hastalık riskinde artış vardır (101).

#### **2.4.4. D Vitamin Eksikliğinin Tedavisi**

Nutrisyonel rikets tedavisinin temeli eksik olan D vitaminini yerine konulmasıdır. D vitamini tedavisinin yanı sıra özellikle hipokalsemisi bulunan çocuklarda tetani ya da konvülsiyon riskini ortadan kaldırmak için Ca tedavisi verilmesi de önerilmektedir.

##### **2.4.4.1. D vitamini Tedavisi**

Nutrisyonel rikets tedavisinde D vitamininin verilme şekli, süresi ve miktarı konusunda genel olarak iki tedavi yaklaşımı vardır:

- **Düşük Dozda Uzun Süreli D Vitamini Tedavisi:** Bu tedavi şeklinde 6-12 hafta süre ile günde 1000-2000 IU D vitamini veya 3-4 hafta süre ile günde 2000-5000 IU D vitamini önerilmektedir. Bu tedaviden sonra günlük 400 IU D vitamini verilmesi önerilmektedir (102,105). Bu şekilde uygulanan D vitamini tedavisi ile biyokimyasal düzelme bir-iki haftada, radyolojik düzelme üç-dört haftada olurken, tam düzelme için iki-üç aylık süre gerekmektedir. Bu tür tedavi şeklinde tedaviye hasta uyumsuzluğu olabileceği ve hipokalsemik tetani riskinin yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (106).

- **Kısa Süreli Ve Yüksek Dozda D vitamini tedavisi:** “Stoss tedavisi” olarak tabilinen bu tedavi yönteminde 150.000–300.000 IU dozunda D vitamini ağızdan veya kas içine enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Malnütrüsyonlu veya enfeksiyon hastalığı olan çocukların daha fazla D vitaminine ihtiyaç duydukları belirtilmektedir (107).

#### **2.4.4.2. Kalsiyum Tedavisi**

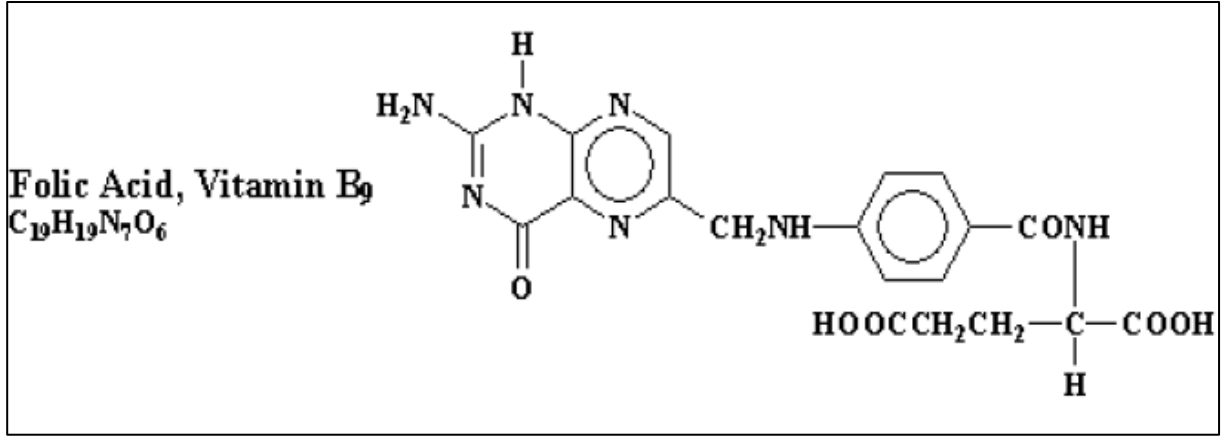
Kemik dokunun yeniden mineralizasyonu sırasında oluşabilecek hipokalsemiyi (aç kemik sendromu) önlemek için D vitamini tedavisinin ilk 10 gününde ek olarak 50mg/kg/gün dozunda elementer Ca içeren oral Ca preparatları verilmesi de önerilmektedir.

### **2.5. Folik Asit**

#### **2.5.1. Tanımı ve Moleküler Yapısı**

Kimyaca “Pteroylmonoglutamik asit” adı verilen ve 551,40 Dalton ağırlığında, suda çözünebilen, ısıya dayanıksız, sarımsı portakal renkli kristaller halinde bulunan bir amid türevidir. Yeşil yapraklı sebzelerde bol bulunduğu için Latinceye yaprak anlamına gelen “folium”dan türetilen folik asit adı verilmiştir (108,109). Folik asit yapısında bir pteridin halkası ve buna bağlı para-aminobenzoik asit vardır ve birlikte pteroik asidi oluştururlar. Pteroik aside glutamik asit grupları bağlandığında da folik asite dönüşür (Şekil-4) (108,109).





**Şekil-4:** Folik Asitin Yapısı (109)

### 2.5.2. Besinsel Kaynaklar ve Gereksinim

Maya, yeşil yapraklı sebzeler (ıspanak, brokoli, kuşkonmaz, marul gibi), karaciğer, böbrek, turunçgiller, baklagiller, yumurta sarısı, tahıl tanelerinin bütünü, balıketi, süt, süt ürünleri, fıstık ve badem folik asitten zengindir. Isıya dayanıklılığı fazla değildir, havada durmakla da bozulabildiği için bayatlamış veya dondurulmuş besinlerdeki miktarı zamanla azalır. Buzdolabında saklanmazsa sebzelerdeki folik asitin %70'i 3 günde kendiliğinden, suda pişirmekle de %90'ı kaybolur (108,109).

### 2.5.3. Folik Asit Emilimi, Depolanması ve Atılımı

Besinlerdeki pteroyl poliglutamatların emilmeden önce bir tanesi dışında diğer glutamik asit rezidülerini kaybederek serbest folik aside dönüşmeleri gerekir. Bu dönüşüm bağırsakta epitel hücrelerinin apikal membranında bulunan pteroyl-gama-glutamilkarboksipeptidaz enzimi tarafından yapılır (108,109,111). Emilim duodenumdan ve jejunum üst kısmından olur. Bu kısımlarda bol miktarda dihidrofolat redüktaz enzimi bulunur. Mukozadan ve karaciğerden geçerken folik asit bu enzimle THF'a indirgenir ve daha sonra metillenir. Metil THF şeklinde dolaşıma ve dokulara sunulur. Karaciğer hücreleri tarafından bir kısmı safrayla atılır. Bağırsaklara gelen bu kısım enterohepatik dolaşıma katılır (108,110,112).

Folik asit sitoplazmada 5-metil THF şeklinde bulunur. Hücre içine reseptör aracılı endositoz ile alınır. Hücre içine alındıktan sonra folik asitin birçok reaksiyonda rolü bulunan aktif şekli olan THF'a demetile olur. Bu dönüşüm için kobalamine ihtiyaç vardır. Kobalamin

eksikliğinde folik asit 5-metil THF şeklinde biriktiği için megaloblastik anemi gelişir. Yüksek dozda folik asit verilmesi megaloblastik anemi gelişmesini önler, fakat nörolojik bozukluklar ilerler (108-110).

#### **2.5.4. Folik Asitin Fizyolojik Önemi**

Folik asitin en önemli görevi tek karbon transferi reaksiyonlarında koenzim rolü oynamasıdır. THF biyosentetik reaksiyonlarda çeşitli tek karbonlu üniteleri (metil, metilen, formil veya formimino) taşır. Tek karbonlu bu üniteler serin, metiyonin, glisin, kolin ve pürin nükleotid sentezinde kullanılır (108-110).

Folik asit iki farklı yolla DNA sentezinde rol oynar. DNA öncülerinden DNA sentezi koenzim olarak folik asit gerektirir. Metiyonin sentezi için folat, S-adenozilmetiyonin sentezi için de metiyonin gereklidir. S-adenozil metiyonin birçok biyokimyasal tepkimede metiyonin vericisi olarak rol oynar. Bunlar arasında DNA ve ribonükleik asitin değişik bölgelerinin metilasyonu da vardır. DNA metilasyonu kanserden korunma açısından önemlidir (109,113).

Bazı aminoasitlerin sentezinde de folik asit gereklidir. Homosisteinden metiyonin sentezinde vitamin B12'ye bağımlı bir enzim yanında kofaktör olarak folik asitte gereklidir. Bu nedenle folik asit eksikliğinde metiyonin sentezi azalır ve homosistein birikir. Homosistein birikimi kalp hastalıkları açısından risk faktörüdür (109,114). Homosistein nöron hücrelerine toksiktir. Bu etkiyi amiloid-B ile yapar. Folik asit eksikliğinde görülen homosistein artışı nöronal homeostazi bozarak, nöronların amiloid toksisitesine daha duyarlı hale gelmesine neden olur (115).

Vücutta yeterli miktarda folik asit ve dolayısıyla THF türevi koenzimler bulunmadığı takdirde bundan en fazla etkilenen hücreler, bölünme ve yenilenme hızı en yüksek olan hücrelerdir. Bunlar arasında kemik iliğindeki normoblastlar, lökosit ve trombositlerin ana hücreleri ile sindirim kanalı epitel hücreleri bulunur (108).

#### **2.5.5. Folik Asit Eksikliğinin Nedenleri**

İnsanlarda para-aminobenzoik asit sentezlenemediği ve moleküle ilk glutamat grubu eklenemediğinden folik asit vücutta yapılamaz. İnsanlar, bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından

sentezlenen folik asiti bitkisel ve hayvansal kaynaklı besinlerle alırlar. Besinlerde bol bulunduğundan primer eksikliği nadirdir.

Sağlıklı bir bireyin vücudunda 500-200.000 µg folik asit bulunur. Günlük yıkım, idrar ve safra ile kayıpları karşılayabilmek için 50-100 µg/gün folik asit alınması gereklidir. Aksi takdirde 4 ay içinde eksiklik bulguları ortaya çıkar. Eksiklik nedenleri Tablo 4’de verilmiştir (114,116,117).

**Tablo-4:** Folik Asit Eksikliğinin Nedenleri (117).

### **1. Yetersiz alım**

Yoksulluk, bilgisizlik

Pişirme yöntemleri (uzun süreli kaynatmayla % 40 kayıp)

Keçi sütüyle beslenme (6 µg/l folik asit)

Malnutrisyon (kwashiorkor, marasmus)

Fenilketonüri ve akçaağaç şurup hastalığı için uygulanan özel diyetler

Prematürelilik

Kemik iliği nakli sonrasında (kaynatılmış ve sterilize edilmiş besinler)

### **2. Emilim bozukluğu**

**Konjenital:** İzole folik asit malabsorbsiyonu, çölyak

**Edinsel:** İdiyopatik steatore, tropikal sprue, gastrektomi, ince bağırsak divertikülleri, jejunal rezeksiyon, bölgesel ileit, Whipple hastalığı, Chron, intestinal lenfoma, geniş spektrumlu antibiyotikler, ilaçlarla ilişkili emilim bozukluğu (fenitoin, primidon, barbitüratlar, oral kontraseptifler, sikloserin, metformin, etanol)

### **3. Artmış gereksinim**

Hızlı büyüme (prematürite, hamilelik gibi)

Kronik hemolitik anemi, özellikle inefektif eritropoezis (herediter sferositoz)

Diseritropoetik anemiler

Malign hastalıklar (lenfoma, lösemi )

Hipermetabolik durumlar (enfeksiyon, hipertiroidi)

Deri hastalıkları (dermatitis herpetiformis, psöriasis, ekfoliyatif dermatit)

Siroz

Kemik iliği nakli sonrası (kemik iliği ve epitel hücre yenilenmesi)

#### **4. Folik asit metabolizmasına bağlı bozukluklar**

Konjenital (metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliği, glutamat formiminotransferaz eksikliği, dihidrofolat redüktaz eksikliği gibi)

Edinsel (folik asit kullanımının bozulması)

Folik asit antagonistleri (metotreksat, primetamin, trimetoprim gibi )

B 12 vitamini eksikliği

Alkolizm

Karaciğer hastalıkları

#### **5. Artmış atılım**

Kronik diyaliz

B12 vitamini eksikliği

Karaciğer hastalığı

Kalp hastalığı

#### **2.5.6. Folik Asit Eksikliğinin Bulguları**

Deoksiribonükleik asit, ribonükleik asit ve protein sentezi için tek karbonlu üniteleri transfer ettiğinden THF; pürin, pirimidin ve aminoasit sentezi için gereklidir. Bu nedenle eksikliğinde hücre bölünmesi olumsuz etkilenir, homosistein gibi toksik metabolitler birikir, gen ekspresyonu için metilasyon gerçekleşemez, neoplazi riski artar (109,113).

Folik asit eksikliğinin erken dönemlerinde belirti ve bulgu olmayabilir fakat homosistein düzeyleri artmıştır. Hızlı çoğalan hücreler daha duyarlıdır. Kemik iliğinde eksiklik daha az sayıda ve iri eritrosit üretilmesine, yani megaloblastik anemiye neden olur. Eritrositlerin ömrü 120 gün olduğu için megaloblastik anemi bulgularının ortaya çıkması aylar alabilir. Yorgunluk, güçsüzlük, yoğunlaşma yeteneğinde azalma, irritabilite, baş ağrısı, çarpıntı ve nefes darlığı görülür. Daha az sıklıkla nötropeni ve trombositopeni bulunur fakat anemi kadar belirgin değildir. Aynı bulgular B12 vitamini eksikliğinde de olduğundan B12 vitamini eksikliği dışlanmalıdır (109).

Dil şiş, parlak, kırmızı ve ağrılıdır. Angüler stomatit ve gastrointestinal bulgular da vardır. Özellikle yemeklerden sonra bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal görülür. İştahsızlık eşlik eder ve kilo kaybına yol açabilir. Parmakların sırt kısmında, avuç içleri ve ayak tabanındaki

çizgilerde esmerleşme görülür. Folat tedavisi ile düzelir. Hiçbir enfeksiyon yokken ateş görülebilir (109).

Folik asit eksikliğinde homosistein düzeyleri artar. Homosistein kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Ayrıca homosistein depresyon, Alzheimer hastalığı ve vasküler demansı içeren demanslar içinde bir risk faktörüdür (109,118,119). Yüksek plazma homosistein düzeyi Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar için riski iki kat artırır (120). Nöropsikiyatrik çalışmalarda folat eksikliğinde dikkat, hafıza ve soyut düşünceyi içeren zihinsel işlevlerde bozulma olduğu gösterilmiştir (121,122). Epileptik hastalarda fenitoin veya barbitürat kullanımına bağlı olarak gelişen folik asit eksikliği depresyon, apati, psikomotor gerileme ve bilişsel işlevlerde kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur (123,124).

### **2.5.7. Folik Asit Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları ve Tanı**

Folik asit eksikliğinde makrositik anemi görülür. Retikülosit sayısı düşüktür ve kanda megaloblastik morfoloji gösteren çekirdekli eritrositler görülür. Uzun süreli eksikliği olan hastalarda nötropeni ve trombositopeni olabilir. Nötrofiller büyüktür ve bazıları hipersegmente çekirdek içerirler (125).

Normal serum folik asit seviyesi 5-20 ng/ml iken, eksiklik durumlarında 4 ng/ml 'nin altına iner. Eritrosit folik asit düzeyleri kronik eksikliğin daha iyi bir göstergesidir. Normal eritrosit folik asit seviyesi 150-600 ng/ml kadardır.

Laktat dehidrogenaz serum aktivitesi oldukça artmıştır (126). Eritroid hiperplazi nedeniyle kemik iliği hipersellülerdir. Bazı normal eritrosit öncüllerinin olmasına rağmen megaloblastik değişiklikler belirgindir. Hipersegmente megakaryositlerin yanında anormal nötrofilik formlar (dev metamiyelositler) bulunur (126).

Emilim bozukluğu düşünülüyorsa ağızdan 5 mg pteroylglutamik asit verilir. Normalde verildikten 1 saat sonra plazma düzeyi 100 ng/ml artar. Eğer plazma düzeyinde artış yoksa konjenital folik asit malabsorbsiyonu açısından değerlendirilmelidir. 24 saatlik dışkıda yağ ve D-Ksiloz testi yaygın malabsorbsiyonu dışlamak için uygulanmalıdır. İleri incelemeler üst gastrointestinal baryum çalışmaları, endoskopi, jejunal biyopsi ve konjenital folik asit metabolizma hastalıkları açısından tanısal enzim ölçümleridir (117).

### **2.5.8. Folik Asit Eksikliğinin Tedavisi**

Folik asit eksikliğinin başarılı olarak tedavi edilebilmesi için; folik asit eksikliğinin düzeltilmesi, eksikliğe neden olan altta yatan hastalığın tedavisi, beslenme alışkanlığının folik asit alımını artıracak şekilde değiştirilmesi ve hastanın klinik bulgularının belli aralıklarla izlenmesi gerekmektedir (117).

Günde 100-200 µg folik asit alımıyla çoğu hastada iyi yanıt alınır. Folik asit verilmeden önce B12 vitamini eksikliğinin dışlanmış olması gereklidir. Folik asite klinik ve hematolojik yanıt oldukça hızlıdır. İştah 1-2 gün içinde artar ve hastalar kendilerini daha iyi hissederler. Serum demir düzeyinde 24-48 saat içinde düşüş ve retikülosit sayısında 2-4 günde artış gözlenir. Hb düzeyi 2-6 haftada normale döner. Lökosit ve trombositler, retikülositler ile birlikte artar ve kemik iliğindeki megaloblastik değişiklikler 24-48 saat içinde azalır. Folik asit genellikle yeni eritrosit topluluğu oluşana kadar birkaç ay boyunca uygulanır (117).

Eksikliğin nedenini düzeltmek sıklıkla mümkündür ve böylece tekrarı önlenmiş olur. Örneğin; beslenme alışkanlıklarının düzeltilmesi, çölyak hastalarında glutensiz diyet verilmesi ve tüberküloz veya Crohn hastalığı gibi inflamatuvar hastalıkların tedavi edilmesi gibi. Bu hastalarda folik asite ömür boyu devam edilmesine gerek yoktur. Diğer durumlarda, örneğin hereditör sferositoz gibi kronik hemolitik anemide, glutensiz diyete cevapsız malabsorpsiyonda folik asit kullanarak tekrarın önlenmesi önerilir. Hereditör dihidrofolat redüktaz enzim eksikliği olan hastalar folik asite değil N-5-formil tetrahidrofolik asite yanıt verir (117).

## **2.6. Gerilim Tipi Baş Ağrısı İle Vitamin B12, D Vitamini, Tiroid Hormonları ve Folik Asit Düzeyleri Arasındaki İlişki**

### **2.6.1. Vitamin B12 Eksikliğinde Nörolojik Bozukluklar**

Periferik nöropati, otonomik disfonksiyon, optik atrofi, duygulanım ve davranış değişiklikleri, psikoz, hafıza bozuklukları ve bilişsel fonksiyonlarda gerilik görülebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar daha çok nörolojik bozukluğu olan megaloblastik anemilerde ayırıcı erken tanıya yönelmiştir (127). Hastalar hematologlara megaloblastik anemi ile ya da sinir sistemi semptomları ile nörologlara veya psikiyatrilere başvururlar. En sık olarak periferik nöropati görülür. Hastalarda kord bulguları veya periferik sinir semptomları değişmez bir şekilde simetrik

distal duyu kaybı ile kendini gösterir. Genelde bulgular ayaklardan başlar, daha sonra ellerde belirir. Değişken derecelerde ataksi eşlik edebilir. En sık nörolojik muayene bulgusu ayaklarda vibrasyon duyusunda ve propriosepsiyonda azalmadır, distal kutanöz duyu kaybı eşlik edebilir. Kordon tutulumuna bağlı olarak ekstremitte refleksleri artmış, azalmış veya alınamıyor olabilir. Lateral kolon tutulum bulguları olarak spastik paraparezi gelişebilir; otonom sistemle ilgili mesane, bağırsak veya seksüel semptomlar eşlik edebilir. Periferik sinir tutulumuna bağlı duysal semptom ve bulguları kordun posterior patolojilerinden ayırt etmek güç olabilir. Periferik nöropati tek nörolojik tutulum olabilir. Ancak kord bulguları var ise değişmez bulgu olarak aksonal nöropati bulgularına ait elektriksel aktivite bozukluğu saptanır. Mental semptomlar genellikle periferik sinir veya kord tutulum bulguları ile birlikte olurken nadiren tek başına da ortaya çıkabilir. Sadece psikiyatrik sendrom olarak ortaya çıkması oldukça seyrek görülen bir durumdur. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda sinir sistemi bulguları olanlar ile hematolojik bulguları olanların sık olarak ayrıştığı saptanmıştır. Heaton ve ark. aneminin derinliği ile nörolojik tutulumun ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde ters korelasyon olduğunu belirlediler. Anemisi veya makrositozu olmayan hastalar en ağır sinir sistemi tutulumu göstermeye eğilimlidirler. Bunun sebebi net değildir; B12 düzeyi ile ilişki bulunamamış ancak yüksek serum folat düzeylerinin sebep olabileceği belirtilmiştir (127).

### **2.6.2. Folik Asit Eksikliğinde Nörolojik Bozukluklar**

Folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemiye eşlik eden spinal, periferik sinir ve mental bozukluklar ilk olarak 1960'ların ortalarında rapor edilmeye başlanmış. Anemi veya makrositoz ile birlikte olan veya olmayan folik asit eksikliklerinde folata cevap veren nöropsikiyatrik bozuklukların geliştiği bildirilmiştir. Folat eksikliğine bağlı bildirilen nöropsikiyatrik bozukluklar vitamin B12 eksikliğinde görülenler ile oldukça benzerdir. İlginç olarak, vitamin B12 eksikliğinde görülen periferik nöropati folat eksikliğinde görülenden iki kat daha sık görülmektedir. Aksine, folat eksikliğinde görülen depresyon sıklığı vitamin B12 de görülenden iki kat daha sıktır. Periferik sinir fonksiyonunu aydınlatmak için yapılan elektriksel aktivite çalışmalarında dominant olarak sensori-aksonal nöropati olduğu ve vitamin B12 eksikliğinde görülen ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır (128,129).

### **2.6.3. D Vitamini Eksikliğinde Nörolojik Bozukluklar**

D vitamin yetersizliğinde şizofreni ve depresyon insidansında artma gözlemlenmiştir (98,99). İntrauterin ve hayatın erken dönemlerinde D vitamin yetersizliğini önlemek ve D vitamini reseptörünün transkripsiyonel aktivitesini doyumak, yaşamın geç döneminde mental fonksiyonların idamesinde ve beyin gelişiminde önemli rol aldığı düşünülmektedir (100).

### **2.6.4. Tiroid Hormon Eksikliğinde Nörolojik Bozukluklar**

Tiroid ve paratiroid hastalıkları sık rastlanan periferik ve santral sinir sistemi, kas-iskelet sistemi ve mental fonksiyonları etkileyen geri dönüşümlü nörolojik bulgular ile kendini göstermektedir. Tiroid hormonun fazlalığı durumunda muskuler ve nörolojik belirtiler hastalığın başvuru yakınmalarından birisidir. Nöromuskular semptomların sıklığı veya ağırlığı oldukça değişkendir ve genellikle tiroid hormonun kandaki seviyesi ile ilgilidir. Tam tersine tiroid hormon yetersizliği durumunda da aynı şekilde kas güçsüzlüğü, kaslarda sertleşme, kramplar, çabuk yorulma yaygın olarak hareket bozuklukları gözlenebilir (130).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Bu prospektif çalışmaya Ocak 2015 ve Haziran 2016 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine kronik baş ağrısı yakınması nedeniyle getirilen ve gerilim tipi baş ağrısı tanısı konulan toplam 75 olgu alındı. Kontrol grubu olarak herhangi bir kronik hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan, nonspesifik yakınmalarla polikliniğe başvurup fizik ve nörolojik muayeneleri normal olan 49 olgu alındı.

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Altı ay ve üzerinde bir süredir baş ağrısı şikayeti olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanısı, klinik bulgular ve fizik muayene bulgularına göre konuldu. Tüm hastaların kulak burun boğaz, görme, göz dibi muayeneleri yapıldı ve tamamı bir çocuk psikiyatristi tarafından değerlendirildi. Araştırma için seçilen tüm olgulardan tam kan sayımı ve biokimyasal incelemeler, vitamin B12, vitamin D3, folik asit ve tiroid hormon düzeyleri bakıldı. Gerek görülen hastalarda, EEG ve beyin manyetik rezonans görüntüleme incelemesi yapıldı. Vitamin B12 eksikliği saptanan hastalara başlangıç olarak ilk 2 gün 200 µg/kg siyanokobalamin intramüsküler olarak uygulandı. Bu düşük başlangıç dozlarını takiben 1000 µg/gün İ.M yolla 2-7 gün, takip eden 1 ayda haftada bir kez 1000 µg/gün şeklinde İ.M. B12 vitamin tedavisi düzenlendi. Tüm aileler çalışma hakkında bilgilendirildi ve kan numunelerinin alınması için kendilerinden ve ailelerden izin alındı.

#### **3.2. Dışlama Kriterleri**

Çalışmada kronik sinüzit ve dental sorunları, migren ve psikiyatrik sorunları olan hastalar, metabolik ve nörodejeneratif hastalık tanısı alan, beyin MR ve EEG incelemesinde spesifik patoloji saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

#### **3.3 Kan Örnekleri**

Kan örnekleri çalışmanın başında tüm hastalara ve sağlıklı kontrol grubundaki çocuklardan otomatik kan sayımı cihazı (Abbot Celldyn 3500 III, USA) ile tam kan sayımları yapıldı. Araştırma için seçilen vakalardan alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj

edildikten sonra şekilli elemanlar tüp ile birlikte atıldı. Kalan serum örnekleri ile tüm biokimyasal incelemeler (Abbott Aeroset, Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) için aynı gün kolorimetrik olarak ölçüldü.

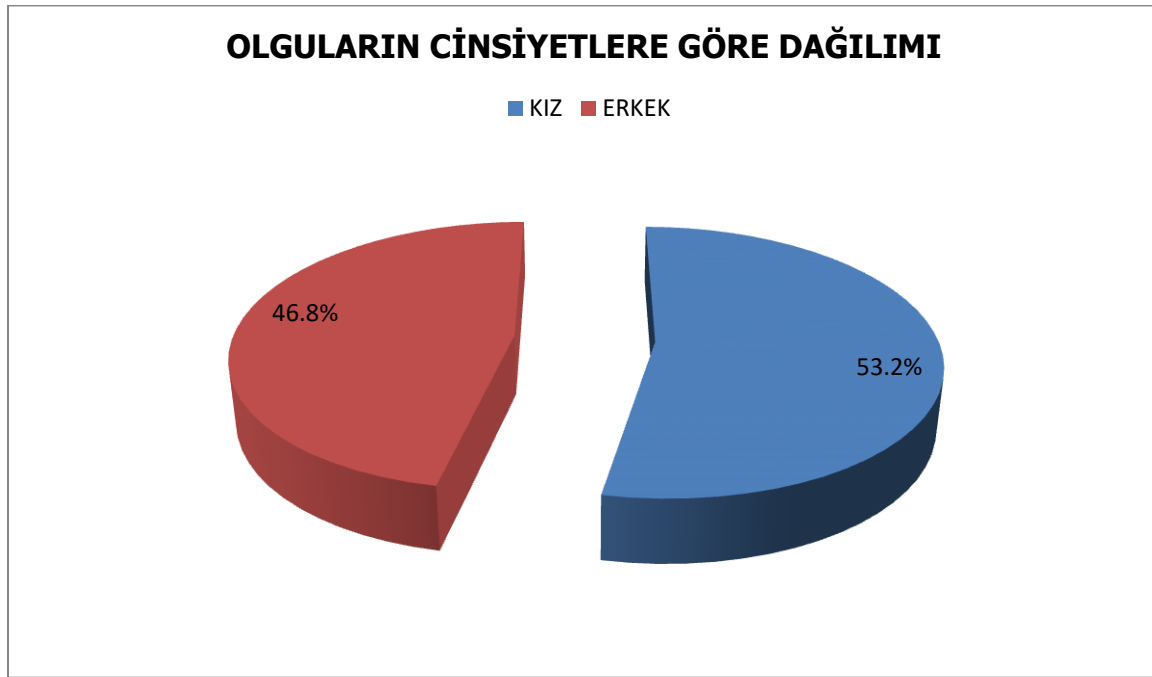
Çocuklarda serum vitamin düzeyleri sırasıyla B12 vitamini için 160-200 pg/mL arası eksiklik, 160 pg/mL'in altı ise ağır eksiklik olarak değerlendirildi. Serum vitamin D3 düzeyi 20-30 ng/ml yetersizlik, 20 ng/ml eksiklik ve serum folik asit düzeyi ise 4 ng/ml seviyesinin altı değerler eksiklik olarak kabul edildi. Serum vitamin B12 düzeyi ölçümü (N:200-900 pg/ml) kemülimmünoassay yöntemi, folik asit düzeyi (N:4-16 ng/ml) kemülimmünoassay vitamin D3 düzeyi (N:20-100ng/ml) radyoimmünoassay yöntemi ve tiroid hormon düzeyleri (N:TSH: 0.35-5.5 mIU/L arası serbest T4: 0.89-1.76 µg/dL arası) kemülimmünoassay yöntem ile ölçüldü.

### **3.4. İstatistiksel analiz**

Verilerin analizi SPSS for Windows 17.0 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama (standart deviasyon) şeklinde, kategorik değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında, Pearson'ın Ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu Ki-kare testleri kullanıldı. Sürekli değişkenler için ise homojen ve heterojen dağılımlarına göre, Mann Whitney U testi veya Student t testi kullanıldı. Sonuçlar  $p < 0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 40 kız (%53.2) 35 erkek (%46.8) hasta alındı. Kontrol grubu 25 kız (%51.1), 24 erkek (%48.9) toplam 49 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Hasta grubunda yaş ortalaması 13,22±2,8 yıl, kontrol grubunda yaş ortalaması ise 12,14±3,1 yıl olarak bulundu. Yaş ortalaması ve cinsiyet bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) ve ( $p=$ ) (Tablo-5).



**Grafik-1:** Çalışmaya Alınan Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

**Tablo-5:** Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması.

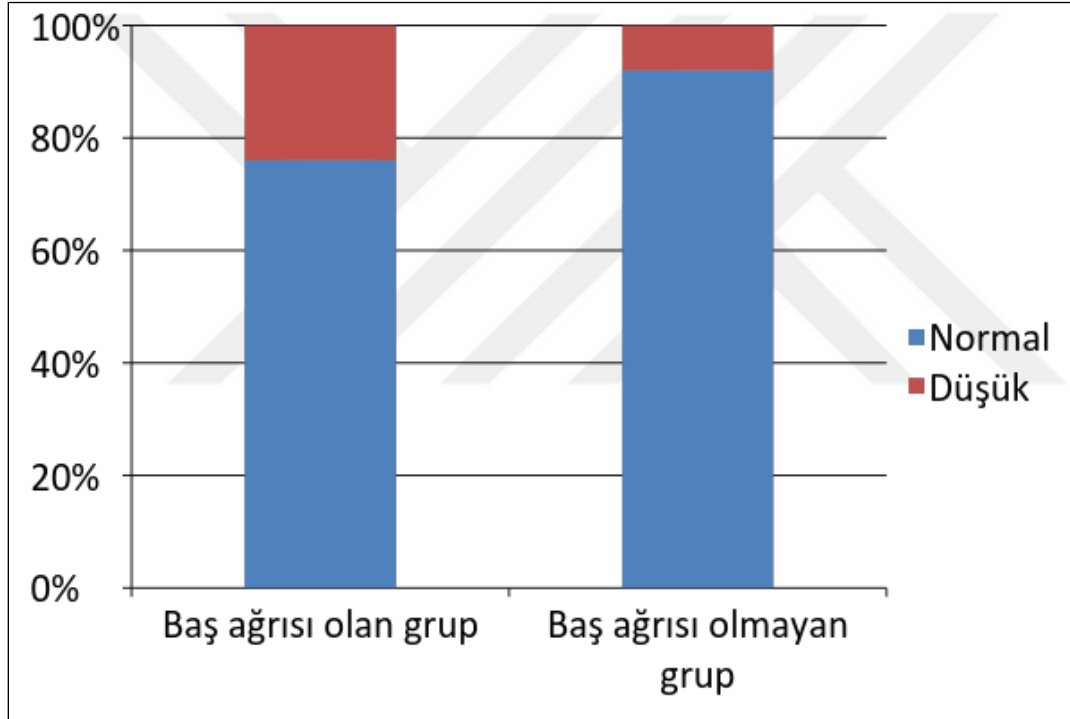
	Hasta (n=75)	Kontrol (n=49)	
Yaş, mean± SD, yıl	13,22±2,84	12,14±3,12	
Cinsiyet (E/K)	35/ 40	24/25	

Çalışmamızda hasta grubunda (n=75) 18 olguda (%24) serum vitamin B12 eksikliği mevcut iken, kontrol grubunda (n=49) 4 olguda (% 8) serum vitamin B12 eksikliği olduğu gözlemlendi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,021$ ) (tablo 6) (şekil 6).

Hasta grubunda eksiklik tespit edilen 18 olgunun 13'ünde eksiklik (< 200 pg/ml), 5'inde ise ağır düzeyde eksiklik (< 160 pg/ml) saptandı.

**Tablo-6:** Baş ağrısı olan hastalarda B12 vitamin eksikliği.

	Vitamin B 12 eksikliği		p değeri
	Var n (%)	Yok n (%)	
<b>Hasta grup, (n=75)</b>	18 (24)	57 (76)	0,021
<b>Kontrol grup, (n=49)</b>	4 (8)	45 (92)	

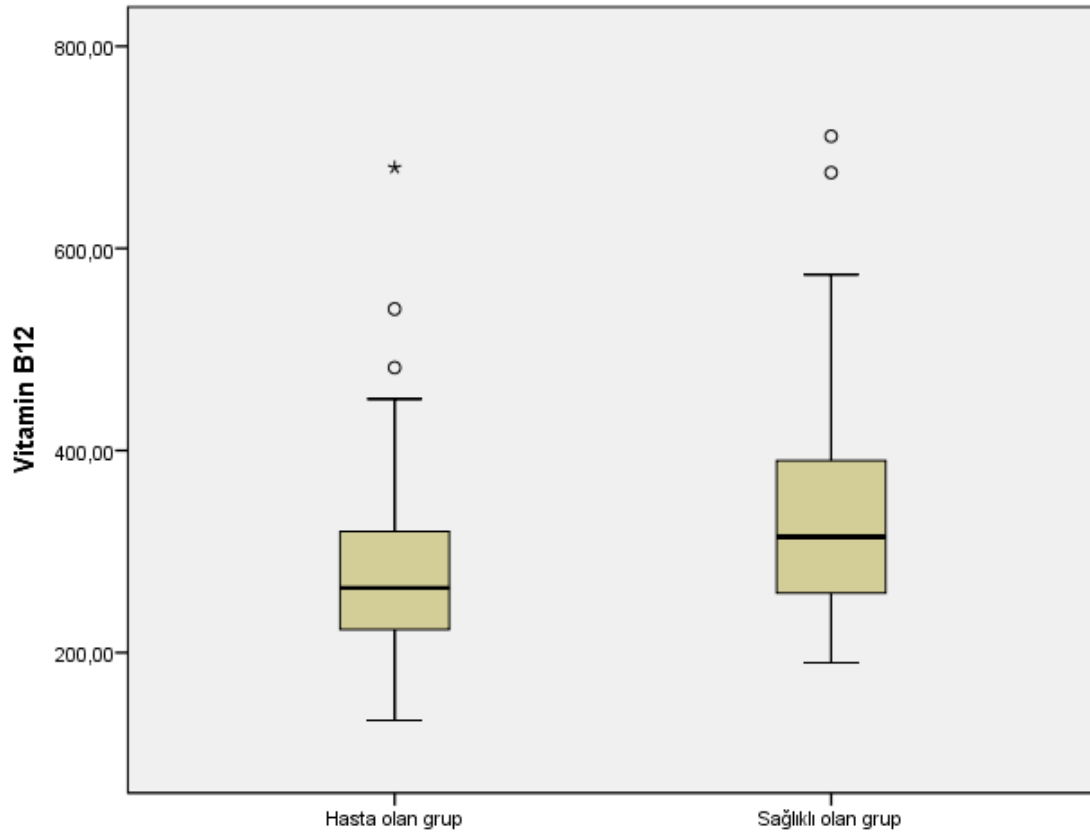


**Grafik-2:** Her iki grup için vitamin B12 düzeylerinin dağılımı

Serum vitamin B12 düzeyleri (ortalama±SD), hasta grubunda 273,01±76,77 pg/ml, kontrol grubunda ise 316,22±76,53 pg/ml bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,003) (tablo-7) (grafik-3).

**Tablo-7:** Hasta grubu ve kontrol grubunun serum B12 vitamin düzeyleri bakımından karşılaştırılması.

	<b>Hasta Grubu (n=75)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=49)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Vitamin B12 Düzeyi (ortalama±SD)(pg/ml)</b>	273,01±76,77	316,22±76,53	0,003



**Grafik-3:** Hasta grubuyla kontrol grubunun B12 vitamin düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda serum vitamin B12 düzeyi ortalaması kızlarda  $275,37 \pm 100,18$  pg/ml, erkeklerde ise  $284,62 \pm 84,54$  pg/ml idi. Her iki cins arasında serum vitamin B12 düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 8).

**Tablo-8:** Hasta grubunda kız ve erkek cinsiyetlerde serum B12 vitamin düzeylerinin karşılaştırılması.

	B 12 vitamin düzeyi, pg/ml	
<b>Kız, mean± SD, (n=40)</b>	$272,62 \pm 76,54$	p>0.05
<b>Erkek, mean± SD, (n=35)</b>	$275,37 \pm 78,18$	

Çalışmamızda, hasta grubunda serum serbest T<sub>4</sub> düzeyi  $1,03 \pm 0,24$  ve TSH düzeyi  $2,83 \pm 1,51$  idi. Kontrol grubunda ise serum serbest T<sub>4</sub> düzeyi  $1,5 \pm 0,99$  ve TSH düzeyi  $3,12 \pm 2,37$  idi. Serum tiroid fonksiyon testleri değerleri bakımından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p = 0,403$ ) (tablo-9).

**Tablo-9:** Hasta grubu ve kontrol grubunun serum Tiroid fonksiyon testleri bakımından karşılaştırılması.

	Tiroid fonksiyon testleri		p değeri
	TSH (IU/Ml)	FT4 (ng/dL)	
<b>Hasta grup, mean± SD, (n=75)</b>	$2,83 \pm 1,51$	$1,03 \pm 0,24$	0,403
<b>Kontrol grup, mean± SD, (n=49)</b>	$3,12 \pm 2,37$	$1,5 \pm 0,99$	

Serum 25 (OH) D3 vitamin düzeyi hasta grubunda  $46,54 \pm 14,62$  ng/ml, kontrol grubunda ise  $51,58 \pm 12,85$  ng/ml idi. Hasta grubunda sadece üç (3) hastada hafif düzeyde yetersizlik olduğu gözlemlendi. Hasta ve kontrol grubu serum 25 (OH) D3 vitamin düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p = 0,062$ ) (tablo-10).

**Tablo-10:** Hasta grubu ve kontrol grubunun serum vitamin D3 düzeyleri bakımından karşılaştırılması.

	Vitamin D 3 düzeyi, ng/ml	p değeri
<b>Hasta grup, (n=75)</b>	46,54 ± 14,62	0,062
<b>Kontrol grup, mean± SD, (n=49)</b>	51,58 ± 12,85	

Ayrıca, serum 25 (OH) D3 vitamin düzeyleri kızlarda 50,69±13,79 pg/ml iken, erkeklerde 52,44±14,07 pg/ml idi. Her iki cins arasında serum 25 (OH) D3 vitamin düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,864).

Çalışmamızda, hasta grubunda serum folik asit düzeyleri 8,71±2,65ng/ml, kontrol grubunda 9,42±2,74 ng/ml olarak bulundu. Hasta grubunda yalnızca iki hastada eksiklik gözlemlendi. Bir (1) hastada ise vit B12 eksikliği ve folik asit eksikliği birlikteliği mevcuttu. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum folik asit düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (p=0,097) (tablo-11).

**Tablo-11:** Hasta grubu ve kontrol grubunda serum folik asit düzeylerinin karşılaştırılması

	Folik asit düzeyi, ng/ml	p değeri
<b>Hasta grup, mean± SD, (n=75)</b>	8,71 ±2,65	0,097
<b>Kontrol grup, mean± SD, (n=49)</b>	9,42 ± 2,74	

Hasta grubunda serum folik asit düzeyi kızlarda 7,79±2,23 ng/ml iken, erkeklerde 9,50±2,77 ng/ml idi. Her iki cins arasında serum folik asit düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,09).

Gerilim tipi baş ağrısı olan ve serum vitamin B12 düzeyi düşük olan 14 hastaya kliniğimizde ilk iki-üç gün, 10 µg/gün siyanokobalamin İM uygulandı. Sonra 1-2 gün 100 µg/gün verilip, ardından 1000 µg/gün dozunda 2-7 gün ara ile en az 5 doz daha verilerek kobalamin depoları dolduruldu. Hafif vakalarda tedaviye 100 µg/gün dozunda başlandı.

Benzer şekilde depoların korunması ve dolması için her üç ayda bir 1000 µg/gün veya her 6-12 ayda bir 1-2 hafta süresince 100 µg/gün İ.M enjeksiyonu planlandı

İzlemde tedavinin 2. ayında tüm hastaların vitamin B12 düzeylerinin normal olduğu ve tüm hastaların nörolojik yakınmalarının kaybolduğu gözlemlendi.

Gerilim tipi baş ağrısı olan ve serum vitamin D3 düzeyi yetersiz olan üç hastaya kliniğimizde 6-12 hafta süre ile günde 1000-2000 IU D veya 3-4 hafta süre ile günde 2000-5000 IU vitamin D3 tedavisi düzenlendi. Bu tedaviden sonra günlük 400 IU vitamin D3 verildi.

Gerilim tipi baş ağrısı olan ve serum folik asit düzeyi düşük olan iki (2) hastaya kliniğimizde 1-5 mg/gün dozunda folik asit oral yolla başlandı. Tedaviye 1-4 ay devam edildi.

## **5. TARTIŞMA**



Gerilim tipi kronik baş ağrısı tanılı hastalarda vitamin B12, folik asit ve vitamin D3 düzeylerinin değerlendirildiği bu çalışmada serum vitamin B12, folik asit ve vitamin D3 eksikliği ile gerilim tipi baş ağrısı arasında ilişki olup olmadığı ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Vitamin B12 ve folik asit vücutta çok önemli fonksiyonlara sahip iki mikro besindir. Bu vitaminler normal beyin fonksiyonları için gereklidirler ve eksikliklerine beyin oldukça duyarlıdır. Uzun süreli vitamin B12 eksikliği beyin ve spinal kordda demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon ve nöronal ölüme neden olarak sinir fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Miyelin formasyonunu etkileyen enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olan vitamin B12 eksikliğinde fosfatidiletanolamin'in fosfatidil koline dönüşümü yetersiz olup miyelinizasyon zarar görür ve demiyelinizasyona neden olabilir. Miyelin ve nörotransmitterler gibi nöroaktif maddelerin transmetilasyonu bu vitaminlerin eksikliğinde bozulur (131). Miyelin; santral sinir sisteminde sinir hücrelerini çevreler, korur ve sinir iletimini kolaylaştırır. Bu nedenle miyelin bütünlüğünün bozulması nöral fonksiyonu bozar. Beyinde miyelinizasyonun en hızlı olduğu dönem son trimester ve yaşamın ilk bir yılıdır. Bu dönem aynı zamanda beyin volüm ve ağırlığının en hızlı artma zamanıdır. Horstman ve arkadaşları (132) yetersiz alıma bağlı vitamin B12 eksikliği gelişmiş olan 6 aylık bir süt çocuğunda kolin içeren bileşenlerin intraserebral düzeylerinin düştüğünü göstermişlerdir.

1997 yılında Karl-Olof Lövblad ve arkadaşlarının yayınladıkları bir vakada, 6 aylıktan sonra psikomotor fonksiyonlarında yavaşlama ve hipotonisite gelişen vejeteryan annenin 14 aylık çocuğunun yapılan tetkiklerinde, B12 vitamin eksikliğine bağlı megaloblastik anemi saptanmış, çekilen kraniyal MR görüntülerinde frontal ve temporal loplarda daha belirgin olmak üzere beyin atrofisi, miyelinizasyonda gerileme bulguları saptanmıştır. Bu olguda, B12 vitamin tedavisinden sonra psikomotor fonksiyonlar ve görüntüleme bulgularında anlamlı derecede iyileşme saptanmıştır (133).

Başka bir olgu sunumunda ise 8. aydan itibaren gelişimsel gerileme belirtileri gösteren 10 aylık bebekte normal 4 aylık infantların bulgularına benzer oranda gecikmiş miyelinizasyon görülmüştür (134-140). Sonuçta, vitamin B12 eksikliği olan hastalarda mental ve nöromotor gelişme geriliği arasında artmış bir birliktelik olduğuna dikkat çekilmiştir. Bununla birlikte, literatür incelendiğinde vitamin B12 eksikliği ile çeşitli nöropsikiyatrik hastalıkların birlikteliği

araştırılmış olmasına rağmen, çocuklarda gerilim tipi başağrısı ile vitamin B12 eksikliği konusunda yapılan bir çalışma bulunamamıştır (Literatür).

Schneck ve arkadaşları (134) tarafından yapılan farklı bir çalışmada ise, vitamin B12 eksikliği tanısı alan ve farklı zamanlarda yayınlanan toplam 26 vaka tek seride toplanılmıştır. Bu çalışmada 24 (%92.3) vakada tanı esnasında nöromotor gelişme geriliği olduğu, tedavi sonrası ise 16 (%66.7) vakada tam düzelme olduğunu rapor etmişlerdir. Altı vakada (%25) ise hastalara geç tanı konulmasından dolayı nöromotor gelişme geriliğinin tam olarak düzelmesinin olmadığını bildirmişlerdir (141). Bu çalışma, vitamin B12 eksikliğinin çocukların mental ve motor gelişiminde geriliğe yol açtığına işaret etmekle birlikte, erken tanı ve tedavinin önemine dikkat çekmektedir (141). Yakın zamanda Demir ve ark. (142) tarafından yapılan bir çalışmada, vitamin B12 eksikliği nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilen ve yaşları 6-24 ay arasında olan 30 hasta çocuğun tamamında Ankara Gelişim Tarama Envanteri Test Puanı düşük bulunmuştur.

Demir ve arkadaşlarının bulduğu sonuçlar, Schneck ve arkadaşlarının vitamin B12 eksikliği olan hastalarda nöromotor gelişme geriliğinin varlığını bildiren çalışmalarını desteklemekte idi.

Vitamin B12 eksikliği olan hastaların %35'inde nöropsikiyatrik semptomlar görüldüğü ve vitamin B12 eksikliğinin beyin fonksiyonlarında bozulma ile giden organik psikoza sebep olduğu bildirilmiştir (143). Hastanede yatan psikiyatrik hastalar arasında yapılmış bir çalışmada ise, düşük serum kobalamin düzeyi prevalansının %5-30 olduğu, psikiyatrik problemi olmayan popülasyonlarda da %3-5 arasında olduğu belirlenmiştir (144). Bu nedenle yaşlarına ve önceki sağlık durumuna bakılmaksızın, özellikle bilişsel bozukluğu ve bunaması olan psikiyatrik hastaların ilk başvurularında serum vitamin B12 ve folik asit seviyelerinin rutin tarama testi olarak kullanılmasını öneren çalışmalar mevcuttur (145-146). Bir çalışmada ise Türk ve Alman kökenli depresyon hastalarındaki vitamin B12 düzeyleri karşılaştırılmış ve Türk hastalarda anlamlı olarak vitamin B12 düzeyi daha düşük bulunmuştur. Bu yüzden özellikle Türk hastalarda vitamin B12 düzeyi bakılması önerilmiştir (147).

Biz çalışmamıza aldığımız hastaları çocuk psikiyatri tarafından konsülte ettik. depresyon anksiyete vb psikiyatrik tanılarlarıyla tedavi başlanan hastaları, vitamin B12 eksikliğinin GTBA ile ilişkisini net olarak olarak açığa çıkarabilmek için çalışma dışı bıraktık. GTBA tanısı alan ve

aynı zamanda anksiyete depresyon vb. tanısı alan hastalarda vitamin B12 eksikliği için daha geniş çalışmaların yapılması gerekir.

Bizim gerilim tipi başağrısı olan çocuklar üzerinde yaptığımız bu çalışmada, tüm hastalar deneyimli bir çocuk psikiyatrisi tarafından değerlendirilmiş ve depresyon-anksiyete gibi psikiyatrik tanılarla medikal tedavi başlanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Mevcut çalışmada, hastaların yaklaşık %18.6'sında serum vitamin B12 düzeyi düşük bulunurken, kontrol grubunda ise yaklaşık %6.1'inde düşük bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda bulduğumuz bu sonuç gerilim tipi başağrısı ile serum vitamin B12 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve gerilim tipi başağrısı olan çocuklarda nöropsikiyatrik değerlendirme haricinde rutin olarak serum vitamin B12 düzeylerinin bakılmasının yararlı olacağını göstermiştir. GTBA tanısı alan hastalarda, özellikle vitamin B12 eksikliğinin yoğun olarak görüldüğü bölgelerde daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Folik asitin en önemli görevi tek karbon transferi reaksiyonlarında koenzim rolü oynamasıdır. Ayrıca, ikifarklı yolla DNA sentezinde de rol oynar. DNA öncüllerinden DNA sentezi koenzim olarak folik asit gerektirir. Metiyonin sentezi için folat, S-adenozilmetiyonin sentezi için de metiyonin gereklidir. S-adenozilmetiyonin birçok biyokimyasal tepkimede metiyonin vericisi olarak rol oynar. Bunlar arasında DNA ve ribonükleik asitin değişik bölgelerinin metilasyonu da vardır. Vücutta yeterli miktarda folik asit ve dolayısıyla THF türevi koenzimler bulunmadığı takdirde bundan en fazla etkilenen hücreler, bölünme ve yenilenme hızı en yüksek olan hücrelerdir. Bunlar arasında kemik iliğindeki normoblastlar, lökosit ve trombositlerin ana hücreleri ile sindirim kanalı epitel hücreleri bulunur (148). Folik asit metabolizmasıyla ilişkili metilen tetra hidrofolat redüktaz ve timidilat sentaz genlerindeki polimorfizmlerin migren riskini artırdığı ve folik asit metabolizmasının migren patogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür (149). Şeneş ve arkadaşlarının (150) migren ve gerilim tipi başağrısı olan hastalarda folik asit ve homosistein düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında hasta ve kontrol grupları arasında ölçülen bu parametreler bakımından anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Bizim mevcut çalışmamızda da benzer şekilde gerilim tipi kronik baş ağrısı olan hastalar ile serum folik asit düzeyi arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Vitamin D3 diğer vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenmekte ve dolayısıyla hormon olarak kabul edilmektedir. Vitamin D3 reseptörlerinin birçok dokuda keşfi ile vitamin D3 kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması dışında da farklı birçok fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. 1980'li yılların başına kadar vitamin D3'ün yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmalar yürütülmekte iken, son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda ise kemik metabolizması dışında da fonksiyonlarının olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, vitamin D3'ün otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalığın engellenmesinde veya bulgularının hafifletilmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (151-159). Yapılan çalışmalar gebe deney hayvanlarında vitamin D3'ün iskelet, kardiyovasküler ve nörolojik gelişim üzerine önemini vurgulamaktadır. Annelerinde şiddetli D vitamini eksikliği olan yavru farelerin beyinlerinde kalıcı hasar geliştiğini saptamışlardır. Ayrıca, vitamin D3 eksikliği durumunda korteks anomalileri, lateral ventriküllerin genişlemesi ve beyinde daha fazla hücre proliferasyonu gözlenmiştir. (160,161). Santral sinir sisteminde vitamin D3 reseptörleri ve vitamin D3'ü metabolize edici enzimler bulunduğu için, son yıllarda psikiyatrik bozukluklar ve vitamin D3 ilişkisi de ilgi çeken bir çalışma alanı olmaya başlamıştır. İsveçli bilim adamlarının yaptığı farklı bir çalışmada; suboptimal D vitamini seviyelerinin depresif bozukluklar üzerinde bir rolü olduğu iddia edilmektedir (162). Yine aynı çalışmada psikiyatrik bozukluğu olan 2 vakada etkili D vitamini tedavisinin iyileşmede katkı sağladığı gösterilmiştir.

Literatürde, 25 (OH) vitamin D düzeyi ile kognitif fonksiyonların ve şizofreni, depresyon, otizm gibi bazı psikiyatrik hastalıkların ilişkisini irdeleyen çeşitli araştırmalar mevcuttur (162).

Finlandiya'da yapılan bir kohort çalışmasında yaşamın ilk yılında D vitamini desteği verilen bebeklerde ileriki yıllarda verilmeyenlere kıyasla şizofreni görülme insidansı araştırılmış ve riskte anlamlı derece azalma tespit edilmiştir (163). Küçük çaplı başka bir kohort çalışmasında 3. trimesterde anne kanında 25 (OH)D<sub>2</sub> düzeyine bakılmış ve doğan bebekler 30 yaşlarına kadar izlenmişlerdir. Şizofreni gelişen çocukların annelerinde, gelişmeyenlere oranla 25 (OH)<sub>2</sub>D düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur (%46 vs %29 (164). D vitamini ile otizm arasında da bir ilişkiden bahsedilse de; D vitamini-şizofreni ilişkisindeki gibi güçlü kanıtlar henüz bulunamamıştır. D vitaminin beyinde uzun süreli strese yanıt olarak salınan steroidlerin yaptığı olumsuz etkileri antagonize edebildiği, nöronal atrofiyi geri döndürebildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (165).

Çalışmamızda gerilip tipi kronik baş ağrısı olan çocuklar ile sağlıklı kontrol grubu arasında vitamin D3 eksikliği yönünden bir fark bulunmadı. Yalnızca, 3 hastada vitamin D3 yetersizliği gözlemlendi. Bu hastaların tedavisi verildi. Bölgemizde yaşayan insanlarda beslenme sorunlarının sık görüldüğü bilinen bir gerçektir. Bununla birlikte, mevcut çalışmada vitamin D3 eksikliğinin hasta grubunda yüksek oranda bulunmaması bölgemizde iklim yapısına bağlı olarak çocukların güneş ışığından fazla miktarda yararlanması ile bağlantılı olabilir. Çocuklarda, genel olarak nutrisyonel alım azlığı olmasına rağmen, elde edilen bu sonuç endojen olarak vitamin D3 sentezinin yeterli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, hasta sayımızın az olması ve beslenme sorunlarına bağlı olarak serum vitamin B12 düzeyinin genel olarak bölgemizde düşük olarak bulunması, çalışmamızın sonuçları açısından bir dezavantaj olabilir. Ayrıca çalışmanın, bölgesel olarak aşırı güneş gören bir ortamda gerçekleştirilmesi vitamin D3 düzeylerinin normalden yüksek olarak çıkmasına neden olmuş olabilir.

## 6. SONUÇ

Çalışmamız, çocuklarda gerilim tipi kronik baş ağrısı ile serum vitamin B12, folik asit ve vitamin D3 düzeyleri arasında bir ilişkinin var olup olmadığını göstermeyi amaçlamıştır. Mevcut çalışma sonuçta, çocuklarda gerilim tipi kronik baş ağrısı ile serum vitamin B12 düzeyi düşüklüğü arasında bir pozitif ilişkinin varlığını göstermiştir. Ayrıca, vitamin B12 eksikliği gözlenen gerilim tipi baş ağrısına sahip hastalarda tedavi sonrası baş ağrısının düzelmesi bu bulguyu desteklemesi bakımından önemli ve dikkat çekicidir. Ancak, aynı ilişki serum folik asit ve vitamin D3 düzeyleri arasında gösterilememiştir. Vitamin B12'nin son dönemde çocuklarda santral sinir sistemi hücrelerinin miyelinizasyonu ve sonuçta nöromotor gelişim üzerine pozitif etkilerinin olduğu yeni farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da, vitamin B12 eksikliğinin çocuklarda farklı nörolojik nörolojik bulgularla hekime başvurabileceğini göstermesi bakımından ilgi çekicidir. Ayrıca bu çalışma, gerilim tipi baş ağrısı şikayeti ile nöroloji polikliniklerine başvuran ve özellikle nöropsikiyatrik destek gerekmeyen tüm çocukların vitamin B12 eksikliği açısından araştırılmasının çok önemli olduğunu tespit etmiştir. Sonuç olarak, çocukluk çağında gerilim tipi kronik baş ağrısı ile hekime başvuran hastalarda rutin olarak vitamin B12 düzeyi bakılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Bille BS. Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls. *Acta Paediatr Suppl* 1962;136:1-151.
2. Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O. Prevalence of headache in Swedish schoolchildren, with a focus on tension-type headache. *Cephalalgia* 2004; 24(5):380-8.
3. Kienbacher C, Wober C, Zesch HE, Hafferl-Gattermayer A, Posch M, Karwautz A, et al. Clinical features, classification and prognosis of migraine and tension-type headache in children and adolescents: a long-term follow-up study. *Cephalalgia* 2006;26(7):820-30.
4. Ozge A, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Kurt O, Karakelle A, et al. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin. *Cephalalgia* 2002;22(10):791-8.
5. Ulrich V, Gervil M, Olesen J. The relative influence of environment and genes *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14:449-454.
6. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:1-96.
7. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl1) : 16-151.
8. Rasmussen BK. migraine and tension type headache in a general population: psychosocial factors. *Int J Epidemiol* 1992;21:1138-43.
9. Rasmussen BK, Jensen JR, Olesen J. A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1991;11:129-34.
10. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in clinical practice. Isis Medical Media, 1998; 1-7.
11. Başağrısı Tanı ve Tedavi Rehberi 2011 Güncellenmiş Şekli (Başağrısı Çalışma Grubu) Türk Nöroloji Derneği
12. Blau JN. Sleep deprivation headache. *Cephalalgia* 1990;10:157-60.
13. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton RB, Lucia VC, Welch KM. Headache and major depression: is the association specific to migraine?. *Neurology* 2000;54:308-13
14. Türkiye Klinikleri Nöroloji Ağustos 2003 1(2):
15. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. Nathan and oski's hematology of infancy and childhood W-B Saunders Comp. Philadelphia. 2003; 6: 385-415.

16. Hall C.A. Function of vitamin B12 in the central nervous system as revealed by congenital defects. *Am J Hematol*, 1990; 34:121–7.
17. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4–8.
18. Brunvand L, Haga P, Tangsrud SE. Congestive heart failure caused by D vitamini deficiency. *Acta Paediatr* 1989; 84: 106–8.
19. Utiger RD. The need for more vitamin D. *The New Engl J Med* 1998; 33: 828–9.
20. Kayaalp SO: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji; Antianemik ilaçlar II: Megaloblastik anemilere karşı kullanılan ilaçlar. Sekizinci basım, Hacettepe –Taş Kitabevi, Ankara, 1998; 2: 1580-8.
21. Reynolds E. Vitamin B 12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5:949–60.
22. Coşkun T. Folik Asit. *Katkı Dergisi*, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2003:489-98.
23. Tüz M, Uygur K, Doğru H. Kronik tekrarlayan baş ağrılarının etyolojisinde rinosenjistik nedenler. *Kulak Burun Boğaz ve Bas Boyun Cerrahisi Dergisi* 7:25- 29, 1999.
24. Lewis DW, Toward the definition of childhood migraine, *Curr Opin Paediatr* 2004;16:628-36
25. Kernick D, Campbell J. Measuring the impact of headache in children: a critical review of the literature. *Cephalalgia* 2009;29(1):3-16.
26. Rowland LP: Merritt's textbook of neurology. 9th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins.1995; 839-40.
27. Nazlıkul. H.: Nöralterapi Ders Kitabı, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2010;
28. Bhatia H, Babbain F. Sporadic hemiplegic migraine with seizures and transient MRI abnormalities. *Case Rep Neurol Med* 2011; 258372-3.
29. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:1-96.
30. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl1) : 16-151.
31. Krasnik A. Headaches in the population of children in Poznan. *Neurol Neurochir Pol* 1993; (Supp5):111-25.
32. Reinhold D, Stone C. A qualitative study of headache in school children. *British Journal of School Nursing*. 2011; 6(7): 337–41.
33. Starfield B, Katz H. Morbidity in childhood: a longitudinal view. *N.Engl J Med* 1984; 310: 824-6.



34. Zarifoğlu M, İrgil E. Prevalence of Headache in 6-15 years old students in Gemlik town, Bursa, Turkey. Neurology and Public Health. Reports of a WHO meeting, 1994;
35. Annequin D, Tourniaire B, Massiou H. Migraine and headache in childhood and adolescence (Acute Pain in Children) *Pediatr Clin North Am* 2000 Jun; 47(3): 617-31.
36. Rothner. D A. Headache Part VII Non-Epileptiform Paroxysmal Disorders and Disorders of Sleep. In Swaiman K. F, Ashwal S (Eds). *Pediatric Neurology Principles and Practice Third Edition* St Louis: Mosby 1999; 747-58.
37. Burton LJ, Quinn B, Pratt-Cheney JL. Headache etiology in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 1-4
38. Özdemir H: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran Hastalarda Baş Ağrısı sıklığı ve Nedenleri. Doktora tezi 2001;
39. Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension type headache: a review of epidemiological and experimental study. *Cephalalgia* 1999;19(6):602-21.
40. Coşkun T. B12 Vitamini, Katkı *Pediatric Dergisi*. 2003;25:419-33.
41. Smith EL, Fantes KH, Ball S, Waller JG, Emery WB, Anslow WK, et al. B12 vitamins (cobalamins). I. Vitamins B12c and B12d. *Biochem J*. 1952 Nov;52(3):389-95.
42. Kaplan L.A, Pesce A.J, Kazmierczak S.C. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation*. Fourth Edition. 2003; 744-9.
43. Lee GR, Herbert V. Nutritional factors in the production and function of erythrocytes In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors *Wintrobe's Clinical Hematology* Baltimore Williams&Wilkins, 1999:228-66.
44. Ball GFM. *Vitamins: their role in human body*. First Edition. Oxford, Wiley-Blackwell, 2004; 383-92.
45. Babior B, Bunn HF. Megaloblastic Anemias. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Fifteenth Edition. New York 2001;1: 675-6.
46. Babior B, Bunn HF. Megaloblastic Anemias. Kurt JI, Eugene B, Jean DW et al (eds.). In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Thirteenth Edition. New York 1996; 1726-32.
47. Babior B. Folate, cobalamin and megaloblastic anemias. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. (eds.). In: *Williams Hematology*. Seventh edition. New York. 2006; 477-509.
48. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Eguileor I, Marzana I, Gonzalez de Galdeano L, Saenz de Buruaga J. Food consumption patterns in the adult population of the Basque Country (EINUT-I). *Public Health Nutr*. 1998 Sep;1(3):185-92.

49. Nasreddine L, Hwalla N, Sibai A, Hamze M, Parent-Massin D. Food consumption patterns in an adult urban population in Beirut, Lebanon. *Public Health Nutr.* 2006 Apr; 9(2):194-203.
50. Murray R.K, Bender D.A, Botham K.M, Kennelly P.J, Rodwell V.W, Weil P.A. Harper's Illustrated Biochemistry. Twenty-Eight Edition. 2009;476-8.
51. Sally Fallon and Mary Enig. Vitamin B12: Vital Nutrient for Good Health. 30 Jul 2005;
52. Van Oijen MG, Laheij RJ, Peters WH, Jansen JB, Verheugt FW. Association of aspirin use with vitamin B12 deficiency (results of the BACH study). *Am J Cardiol.* 2004 Oct 1; 94(7): 975-7.
53. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2003 Mar 1;67(5):979-86.
54. Andres E, Vidal-Alaball J, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G. B12 deficiency: A look beyond pernicious anemia. *J Fam Pract* 2007; 56: 537-42.
55. Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Hoffman SC, Nadeau MR, Selhub J. A prospective study on folate, B12, and pyridoxal 5'-phosphate (B6) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999 Mar;8(3): 209-17.
56. Andres E, Noel E, Abdelghani MB. Vitamin B (12) deficiency associated with chronic acid suppression therapy. *Ann Pharmacother.* 2003 Nov; 37(11): 1730-1.
57. Healton, E.B.; Savage, D.G. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine Baltimore* 1991; 70: 229-45.
58. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelghani MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004 Aug 3;171(3):2519-20.
59. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, et al. Helicobacter pylori--is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med.* 2000 May 8;160(9):1349-53.
60. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med.* 1994 Mar;96(3):239-46.
61. Andres E, Perrin AE, Demangeat C, Kurtz JE, Vinzio S, Grunenberger F, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med.* 2003 Jul; 14(4): 221-6.
62. Lindstedt G. [Nitrous oxide can cause cobalamin deficiency. Vitamin B12 is a simple and cheap remedy]. *Lakartidningen* 1999 Nov 3; 96(44):4801-5.

63. Dündar VS. Megaloblastik Anemiler, Vitamin B12- Folik Asit Metabolizması. Yasavul Ü, Çelik İ, Arıcı M. (eds.) Hacettepe İç Hastalıkları Ders Kitabı. Semih Ofset Mat Ltd. Şti. 2. Baskı. Ankara 2004; 873-86.
64. Roy M. Pitkin. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press, 1998; 196-305.
65. Krishnaswamy K, Madhavan Nair K. Importance of folate in human nutrition. *Br J Nutr.* 2001 May;85 Suppl 2: 115-24.
66. Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) handling Implications for therapy. *Drugs Aging.* 1998 Apr;12(4):277-92.
67. Herbert, V. The inhibition of some cancers and the promotion of others by folic acid, vitamin B12, and their antagonists. In: C. E. Butterworth and M. L. Hutchinson (eds.), *Nutritional Factors in the Induction and Maintenance of Malignancy*, pp. 273–287. New York: Academic Press, 1983.
68. Lee R. Pernicious anemia and other causes of vitamin B12 (cobalamin) deficiency. Greer J, Foerster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber D (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th edition. Egypt. 1999; 941-64.
69. Metz J, Bell AH, Flicker L, Bottiglieri T, Ibrahim J, Seal E, et al. The significance of subnormal serum vitamin B12 concentration in older people: a case control study. *J Am Geriatr Soc.* 1996 Nov;44(11):1355-61.
70. Arash Harzand, David R. Maneval, Amanda R. Brown, Lynn B. Bailey. *Effects of Dietary Restriction of Animal-Based Products on Vitamin B12 Intake and Status*. University of Florida, 2006;
71. Watkins D, Whitehead VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (eds). *Nathan and Oskis Hematology of Infancy and Childhood (7th ed)*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: 467-521.
72. İyigün İ, Yılmaz N.Y, Kaya H, Subacute Combined Degeneration of Spinal Cord Caused by Vitamin B12 Deficiency, *AÜTF* 1999; 31: 45-7.
73. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(1):828-9.
74. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008;4(1):1-7.
75. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res* 2008; 127(3): 256-62.

76. Hatun Ş, Bereket B, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 224-41.
77. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005; 34: 367-72.
78. Özkan B, Yıldırım ZK. Rikets. *Güncel Çocuk Sağlığı* 2008; 1(3): 158-70.
79. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116(8): 206272-3.
80. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (Atlanta, Georgia) Final Report. October 11–12 2001;
81. Wagner CL, Greer FR, for the American Academy of Pediatrics Section of on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents *Pediatrics* 2009;
82. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
83. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002;157-74.
84. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004;29(12):664-73.
85. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73.
86. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 suppl):1689-96.
87. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26(5):662-87.
88. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D- mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311(5768):1770-3.
89. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92(1): 39-4.
90. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(7):451-9.
91. Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354(21):2287-8.
92. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96(2):252-61.

93. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1466-74.
94. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):195- 9.
95. Ponsonby A-L, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181-182:71- 8.
96. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birthcohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-3.
97. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352(9292):709-10.
98. McGrath J, Selten JP, Chant D. Longterm trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res* 2002;54(3):199-212.
99. Gloth FM, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs. broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal effective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3(1):5-7.
100. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 $\alpha$ -hydroxylase in human brain *J Chem Neuroanat* 2005;29(1):21-30.
101. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):78895-6.
102. Specker BL, Ho ML, Oestreich A et al. A prospective study of D vitamini supplementation and rickets in China. *J Pediatr* 1992; 120: 733–9.
103. Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets, *Katkı Pediatri dergisi* 1990; 11:369–79.
104. Barness L, Dallman PR, Anderson H et al. Nutrition and lactation. *Pediatrics*1981; 68: 435–43.
105. Wharton BA. Diagnosis and presentation of rickets *Acta Pediatr* 1985;84:848-9.
106. Özkan B., Büyükavcı M.ve Energin M.: Nütrisyonel riketsde farklı tedavi şekillerinin karşılaştırılması, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 43: 30-35, 2000.
107. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet* 1995; 345: 104–7.
108. Carmel R. Inherited and drug induced megaloblastic anemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (Eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999(1). P. 973-8.

109. Folic Acid and the Prevention of Neural Tube Defects (Report from an Expert Advisory Group). Department of Health Scottish Office Home and Health Department Welsh Office, Department of Health and Social Services, Northern Ireland 1992, pp 14.
110. Reynolds EH. Folic acid, vitamin B12 and the nervous system: historical aspects In: Botez MI, Reynolds EH, eds. Folic acid in neurology, psychiatry, and internal medicine. New York: Raven Press, 1979: 1–5.
111. Lundgren J, Blennow G: Vitamin B12 deficiency may cause benign familial infantile convulsions: a case report. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1158-60.
112. Bjerner J, Nustad K, Norum LF, Olsen KH, Borner OP. Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin Chem* 2002;48(4):613-21.
113. Laird PW. Cancer epigenetics. *Hum Mol Genet* 2005;14(1):65–76.
114. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol* 2006; 134: 125–36.
115. Kuzminski AM, Del EJ, Allen RH, et al: Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92: 1191-8.
116. Ohls RK, Christensen RD. Megaloblastic anemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. USA: Elsevier Science; 2004; 1611-3.
117. Lanzkowsky P. Megaloblastic anemia. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 4th ed. Elsevier Academic Press; 2005: 47-70.
118. Ravaglia G, Forti P, Maioli. Homocystine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 636–43.
119. Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1103–12.
120. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D’Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer’s disease. *N Engl J Med* 2002;346:47683-4.
121. Reynolds EH. Mental effects of anticonvulsants and folic acid metabolism. *Brain* 1968; 91(2): 197–214.
122. Reynolds EH. Neurological aspects of folate and vitamin B 12 metabolism. In: Hoff Brand AV (Ed.). *Clinics in haematology* vol. 5, London: Saunders, 1976; 661–96.
123. Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ. Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population *JAMA* 1983; 249: 2917–21.
124. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ* 2002; 324: 1512–5.

125. Whitehead VM, Rosenblatt DS, Cooper BA: Megaloblastic anemia. In Nathan DG, Orkin SH, Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. W.B.Saunders Co: Philadelphia 1998; 15: 385–415.
126. Hematology, Basic Principles and Practice. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, eds. 2nd edition. Churchill Livingstone, 1995.
127. Kinnier Wilson SA. Neurology. London: Arnold, 1941: 1339–58.
128. Pincus J. Folic acid deficiency: a cause of subacute combined degeneration. In: Botez MI, Reynolds EH, eds. Folic acid in neurology, psychiatry and internal medicine. New York: Raven Press, 1979: 427–33.
129. Shorvon SD, Reynolds EH. Folate deficiency and peripheral neuropathy. In: Botez MI, Reynolds EH, eds. Folic acid in neurology, psychiatry and internal medicine. New York: Raven Press, 1979: 413–21.
130. Örük GG, Bahçeci M. Tiroid ve paratiroid hastalıklarında nöromuskular sistem bulguları. Pamukkale Tıp Dergisi 2013; 6(2): 108-117.
131. Kara N, Şeneş M, Coşkun Ö, İnan L, Saydam G, Yücel D. Urinary methylmalonic acid levels in patients with acute ischemic stroke. ClinBiochem 2009;42:578-83.
132. Horstmann M, Neumaier-Probst E, Lukacs Z, SteinfeldR, Ullrich K, Kohlschutter A. Infantile cobalamin deficiency with cerebellar ataxia accumulation and sustained choline depletion. Neuropediatrics. 2003;34: 261-4.
133. Lövblad K, Ramelli G: Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. Pediatr Radiol, 1997, Feb, 27 (2):155-8.
134. Schenck UV, Bender-Götze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B12 deficiency in infancy. ArchDis Child, 1997;77:137-9.
135. DaphnaDror K. and Lindsay H. A. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. Nutrition Reviews 2008;66;5:250 5.
136. Selva Kumar S, Singh Chouhan R, Singh Thakur M. Trends in analysis of vitamin B12. Analytical Biochemistry 2010; 39:8139-49.
137. Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garret TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. Medicine 1991; 70: 229-45.
138. Chalouhi C, Faesch S, Anthoine-Milhomme MC, Fulla Y, Dulac O, Cheron G. Neurological consequences of vitamin B12 deficiency and its treatment. Pediatr Emerg Care 2008; 24: 538-41.

139. İncecik F, Hergüner MO, Altunbasak S, Leblebisatan G. Neurologic findings of nutritional vitamin B12 deficiency in children, *J Pediatr* 2010; 52: 17-21.
140. Şen S, Durat G, Atasoy I. Vitamin B 12 ve Folik Asit Eksikliğinin Psikiyatrik ve Nörolojik Bozukluklarla İlişkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2009;7: 31-6.
141. Demir N. 6-24 ay arası çocuklarda B12 vitamini eksikliğinin nöromotor gelişim üzerindeki etkisi. Uzmanlık tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa 2003;
142. Ertaş T, Koç A, Koçyiğit A, Baz T. Bebeklerin nöro-motor, sosyal ve fiziksel gelişmeleri üzerine B12 vitamini eksikliğinin etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 62-9.
143. Demet D, Telci Fİ, Dilbaz N, Okay T. B12 vitamini eksikliğine bağlı psikotik bozukluk. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006; 16: 109-13.
144. Bhat RS, Chiu E, Jeste DV. Beslenme ve geriatric psikiyatri: ihmal edilmiş bir alan. *Curr Opin Psychiatry* 2005; 18: 609-14.
145. Lerner V, Kanevsky M, Dwolatzky T, Rouach T, Kamin R, Miodownik C. Vitamin B 12 and folat serum levels in newly admitted psychiatric patients. *Clin Nutr* 2006; 25: 60-7.
146. Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B12 eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji* 2004; 8/3: 199-204.
147. Yener G, Van Loon P. Vitamin B12 Status in Patients of Turkish and Dutch Descent with Depression: A Comparative Cross-Sectional Study. *Ann General Psychiatry* 2009; 8: 18-9.
148. Methylmalonyl-CoA mutase. In: Dolphin D (Ed.). *B 12 biochemistry and medicine*. Vol 2, New York: John Wiley & Sons Publ; 1982. p.357-80.
149. Oterino A, Valle N, Pascual J, Bravo Y, Munoz P, Castillo J et al. Thymidylate synthase promoter tandem repeat and MTHFD1 R653Q polymorphisms modulate the risk of migraine conferred by MTHFR T677 allele. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;13:163-8.
150. Şenes M. Migren ve gerilim tipi baş ağrısında vitamin B6, vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin önemi. Uzmanlık tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2013;
151. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678- 88.
152. Underwood JL, DeLuca HF. Vitamin D is not directly necessary for bone growth and mineralization. *Am J Physiol* 1984;246:E493– 8
153. Holick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005;135:273948-9.



- 154.** Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B, Guilietti A, Gyseman C, Bouillon R. Vitamin D and 25 dihydroxy vitamin D3 as modulators in immunosystem. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;90:449-52.
- 155.** Mathieu C, Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8:174-9.
- 156.** Raiten DJ, Picciano MF. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1673-7.
- 157.** Calvo MS, Whitting SJ. Vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease specific biomarkers of vitamin D sufficiency. *J Nutr* 2005;135:301-3.
- 158.** Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012; 33(3): 456-492
- 159.** The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:51-2.
- 160.** Morris GS, Zhou Q, Hegsted M. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1245-50.
- 161.** Weishaar RE, Simpson RV. Vitamin D3 and cardiovascular function in rats. *J Clin Invest* 1987;79:1706-12.
- 162.** Humble MB. Vitamin D, light and mental health, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2010;101:142-9.
- 163.** McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004;2:13-4.
- 164.** Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003;118:641-53.
- 165.** Sapolsky RM. Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress* 1996;1:1-19.
- 166.** Berger JR, Quencer R (1991) Reversible myelopathy with pernicious anemia: clinical/MRI correlation. *Neurology* 41: 947-948

## 7. EKLER

### EK-1: Hasta Bilgilendirilmiş Olur Formu

**ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI:** Gerilim Tipi Başağrısı Olan Çocuklarda ve Sağlıklı Kontrollerde Serum Vitamin b12 Folik Asit ve Vitamin D düzeylerinin Araştırılması

HASTA ADI: \_\_\_\_\_

Çocuğumun ebeveyni( yasal sorumlusu ) olarak bu çalışmada epilepsi tanısı alan olgularda oksidatif stres düzeyi ve serum prolidaz aktivitesinin değerlendirilmesinin amaçlandığının bilincindeyim.

Bu çalışmada çocuğumdan küçük bir enjektör ile 4 cc kadar venöz kan alınacak. Çocuğumda herhangi bir deney uygulanmayacak. Tetkikler kanda yapılacak. Çalışmanın tahmin edilen süresi 1 yıl, çalışmaya katılması beklenen hasta sayısı 75 hasta ve 49 kontroldür. Kan alınmasına bağlı korku, kan alıma yerinde morarma, kanamanın uzun sürebileceği bize anlatıldı.

Bu çalışmanın kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve diğer tıbbi bakım için benden çocuğumdan hiç bir ücret talep edilmeyecektir. Çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile çocuğumun hastalığı kontrol altına alınabilir. Ayrıca, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Eğer bu çalışmaya çocuğumun katılmasını kabul etmezsem, çocuğumun kabul görmüş tedavileri alma hakkına sahip olduğunun bilincindeyim.

Bu araştırma süresinde çocuğum gebelik planlamamakta ve çalışmaya katılmasında herhangi bir sakınca görmeyip katılmasını kabul ediyorum

Etik kurul onayından itibaren bir yıl içinde çalışmanın tamamlanması öngörülmektedir 40 hasta 40kontrol grubu toplam 80 olgu katılacağını biliyorum. Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu doktor veya destekleyen kuruluş, çocuğumun almakta olduğu tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla veya çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni ve çocuğumu çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın yürütülmesi, olası yan etkiler veya bir hasta (yasal) sahibi olarak haklarım konusunda kafamda sorular belirlediğinde aşağıda belirtilen kişilerle bağlantı kurmam yeterli olacaktır. Dr.M.Salih AKTAŞ, Doç: Dr Mustafa ÇALIK, Telefon: 05317943395 / 05052841568

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gereğinde, Dr.M.Salih AKTAŞ, Doç Dr Mustafa ÇALIK, ve yöneticilerine ulaştırılacaktır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler ilacın kullanımının onaylanması için veriye ihtiyaç duyan diğer ülke hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir. Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayınlarda sunulabilir, ancak bu durumda çocuğumun kimliği kesin olarak gizli tutulacaktır.

Bu çalışmaya katıldığı için çocuğum zarar görürse, ihtiyaç duyacağı tıbbi bakım, sorumlu doktor ve bu hastane tarafından yerine getirilecektir. Çocuğumun masrafları Dr.M.Salih AKTAŞ, Doç Dr Mustafa ÇALIK tarafından karşılanacaktır. Bu formu imzalayarak yasal haklarımın ve çocuğumun yasal haklarının hiçbirinden vazgeçmediğimin bilincindeyim. Sorumlu doktora haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan çocuğumu istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya çocuğumun katılmasını reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte çocuğumun ihtiyacı olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğinin bilincindeyim.

Bu çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenerek Helsinki Deklarasyonunda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

Bu olur formunu imzalamadan önce yukarıdaki bilgileri kendi ana dilimde okudum veya bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı bana ve çocuğuma açıklandı. Benim ve çocuğumun aklına gelen bütün soruları sorma fırsatı tanındı ve sorularımıza tatmin kar cevaplar aldık. Bu çalışmaya çocuğum katılmadığında ya da katıldıktan sonra vazgeçtiğim takdirde çocuğum hiçbir yasal hakkından vazgeçmiş olmayacak. Çocuğumun bu çalışmada yer almasını gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu bildirimli olur sözleşmesinin imzalı bir nüshasını aldım

Hastanın Adı-İmzası  
(Veli veya vasisinin)

Tarih

Sorumlu Doktorun Adı-İmzası  
Dr.M.Salih AKTAŞ

Tarih

Tanığın Adı-İmzası

Tarih

