

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

MİGREN İLE SERUM D VİTAMİNİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sibel ÇIPLAK
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yüksel KABLAN**

MALATYA – 2017

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MİGREN İLE SERUM D VİTAMİNİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sibel ÇIPLAK
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yüksel KABLAN

MALATYA – 2017

Bu çalışma “İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu” tarafından desteklenmiştir.

(Proje No: 2016/157)

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
TEŞEKKÜR	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	ix
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Migren	1
2.1. Migrenin Tanımı	1
2.1.2. Migrenin Epidemiyolojisi.....	1
2.1.3. Migrenin Patofizyolojisi	2
2.1.4. Migrenin Uluslararası Başağrısı Kriterlerine Göre Sınıflandırılması	10
2.1.5. Migrenin Tanısı ve Klinik Evreleri	12
2.1.6. Migrenin Tetikleyicileri ve Klinik Alt Tipleri.....	14
2.1.7. Migrenin Tedavisi	18
2.2. D VİTAMİNİ	22
2.2.1. D Vitamini Tarihçesi	22
2.2.2. D Vitamini Tanım ve Önemi	22
2.2.3. D Vitamini Sentez ve Metabolizması	23
2.2.4. D Vitamini Fizyolojisi	25
2.2.5. D Vitamini Üretimini Etkileyen Faktörler	27
2.2.6. D Vitamini Eksikliği Nedenleri	27
2.2.7. D Vitamini Fonksiyonları	28
2.2.7.a. Kalsiyum Metabolizması ile ilgili Fonksiyonları.....	29
2.2.7.b. Kalsiyum Metabolizması Dışı Fonksiyonları	29
2.2.8. D Vitamini İhtiyaçları	31
2.2.9. Nörolojik Hastalıklar ve D Vitamini İlişkisi.....	32
3. MATERYAL VE METOD	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	45
7. ÖZET	46
8. SUMMARY	47
9. KAYNAKLAR	49

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan başta tez danışman hocam Prof. Dr. Yüksel Kablan olmak üzere Nöroloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sibel Altınayar ve değerli hocalarım Prof. Dr. Abdülcemal Özcan, Doç. Dr. Özden Kamışlı, Doç. Dr. Suat Kamışlı ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Tecelioğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince laboratuvarıda bana destek olan başta sevgili İlkay Kılıçaslan olmak üzere değerli laboratuvar çalışanlarına, Dr. Serdar Gülpınar'a, asistanlık süresi boyunca bizimle her zaman dayanışma içinde çalışan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Zor çalışma dönemimde her koşulda benden desteğini esirgemeyen başta sevgili eşim Op. Dr. Barış Çıplak olmak üzere çocuklarım Utkan Ali Çıplak, Elis Vera Çıplak'a ve eğitimimin her aşamasında yanımda olup iyi bir birey olarak yetişmemi sağlayan aileme, kayınvalideme ve kayınpederime desteklerinden ötürü sonsuz teşekkürlerimi sunmak istiyorum.

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. 1,25(OH)D vitamininin hedef hücreleri.....	26
Tablo 2. Vitamin D eksikliği nedenleri.....	28
Tablo 3. Migren hastalarının ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı	37
Tablo 4. Migren hastalarının ve kontrol grubunun medeni durumu, meslek ve eğitim durumu açısından karşılaştırılması	38
Tablo 5. Migrenli hastaların klinik özellikleri	39
Tablo 6. Migren hastalarında atak özellikleri	39
Tablo 7. Migrenli hastaların ve kontrollerin D vitamini, parathormon, kalsiyum, fosfor, albümin değerleri	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil.1. Trigeminoservikal bölgenin innervasyonu	4
Şekil 2. Trigeminal sinir sisteminin aktivasyonu ve başağrısı oluşumu.....	5
Şekil 3. Migrende kortikal yayılan depresyon ve ağrı ilişkisi	7
Şekil 4. D vitamini yapısı ve karbon moleküllerinin numaralandırması	24
Şekil 5. D vitamini sentez ve metabolizması.....	25
Şekil 5. D vitaminin kalsiyum metabolizması ve kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları	29



KISALTMALAR

M.Ö.	:Milattan önce
M.S.	:Milattan sonra
TNC	:Trigeminal nukleus caudalis
TSK	:Trigeminoservikal kompleks
cGRP	:Kalsitonin geni ile ilişkili peptid
NKA	:Nörokinin A
fMRG	:Fonksiyonel MR görüntüleme
PET	:Pozitron emisyon tomografi
SSS	:Santral sinir sistemi
FHM	:Familyal hemiplejik migren
5HT1B-D	:Serotonin 1B-D reseptörü
5-HT	:5 hidroksitriptamin=serotonin
KYD	:Kortikal yayılıcı depresyon
TVS	:Trigeminovasküler sistem.
PG	:Prostoglandin
Mg	:Magnezyum
NO	:Nitrik oksit
iNOS	:İndüklenen nitrik oksit sentetaz
TRH	:Tiroid Releasing Hormon.
PRL	:Prolaktin Releasing Hormon
Na-K ATPaz	:Sodyum potasyum ATPaz.
STA	:Süperfisyal temporal arter
1.25-(OH) ₂ D	: 1.25-dihidroksikolekalsiferol
25-OH D ₃	:25-hidroksi vitamin D ₃
24,25(OH) ₂ D ₃	:24,25-dihidroksivitamin D ₃
7-DHK	:7-Dehidrokolesterol
DBP	:D vitamini bağlayıcı protein
VDYE	:D vitamini yanıt elementleri
NSAİ	:Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
ICHD-3	: International Classification of Headache Disorders ICHD-3,2013

DHE	:Dihidroergotamin
TCA	:Trisiklik antidepresan
SSRI	:Selektif seratonin reuptake inhibitörleri
SNRI	:Selektif noradrenalin reuptake inhibitörleri
AAN	:American Acedemy of Neurology
AHS	:American Headache Society



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren baş ağrısının patogenezinde ekstrakraniyal arteriyel vazodilatasyon, ekstrakraniyal nörojenik inflamasyon ve merkezi ağrı transmisyonunun azalmış inhibisyonu gibi en az 3 farklı mekanizmanın rol aldığına dair deneysel klinik kanıt olmasına rağmen bu baş ağrısının patogenezi tam olarak bilinmemektedir (1, 2).

Migren; genç erişkin dönemde sık görülen kronik bir hastalıktır. Bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi vejetatif belirtilerin eşlik ettiği; orta ya da şiddetli derecede sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı başağrısı atakları ile karakterize idyopatik primer başağrısı türüdür (3).

Ülkemizde Türk Başağrısı epidemiyolojisi çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada 15-55 yaş grubunda migren prevalansı %16.4 olarak bulunmuş olup bu oran kadınlarda %21.8, erkeklerde %10.9'dur (4).

Migren, periyodik karakterde görülen ve mortalitesi olmayan bir hastalık olsa da genç ve en üretken dönem olan 30-39 yaşları arasındaki bireyleri sık olarak etkilemesi nedeniyle kişisel ve toplumsal sonuçları bakımından dikkate alınması gereken bir hastalıktır. Yüksek prevalansı, yaşam kalitesi ve işgücüne olumsuz etkileri nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle etyopatogeneizde rol oynayabilecek muhtemel mekanizmaların aydınlatılması oldukça önem taşımaktadır.

Migren ile serum D vitamini arasındaki ilişkiyi inceleyen bu güne kadar yapılmış klinik araştırmaların sonuçları birbiriyle çelişkili bilgiler sunmaktadır. Bazı çalışmalarda vitamin D eksikliğinin patogeneze ilişkisi olabileceği ileri sürülmüşse de bu ilişkinin olmadığını gösteren yayınlarda mevcuttur. Ayrıca bu çalışmalardan migrenin profilaksisi veya tedavi amaçlı D vitamini verilmesiyle ilgili net sonuçlara da varılamamıştır. Bu konuda büyük ölçekli enine kesit ya da randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tedavide “muhtemelen etkili” olarak sınıflandırılan besin takviyeleri arasında sadece riboflavin (yani, B2 vitamini) olup bu bilgi AHS/AAN (AHS: American Headache Society/AAN: American Academy of Neurology) kılavuzlarında yer almaktadır.

D vitamini eksikliğinin migren oluşumu üzerindeki olası etkisinin değerlendirilmesi yeni tedavi yöntemleri arasında D vitamini takviyesinin anlamlı olup olmadığı konusunda bilgi sağlayacaktır. Bu çalışmalar ışığında ilerleyen yıllarda migren

hastalarında rutin olarak D vitamini bakılmasının ve tedavide D vitamini takviyesini gerekliliği anlaşılmış olacaktır.

Bu çalışmada migren tanısı alan hastaların serum D vitamini düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmayı sonuç olarak anti-enflamatuar ve anti-oksidan olduğu bilinen D vitamini düzeyindeki değişikliklerin migren etyopatogenezinde etkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca serum kalsiyum, fosfor, parathormon ve albumin düzeyleri ile D vitamini arasındaki fizyolojik ilişki nedeniyle bu parametrelerin de her iki grup arasında karşılaştırılması planlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren

2.1. Migrenin Tanımı

Migren, santral sinir sisteminin (SSS) artmış ekzitabilitesine bağlı gelişen, sık rastlanılan ve işlevsellikte ciddi kısıtlılığa yol açan primer baş ağrısı bozukluğudur. Migren tanısı; Uluslararası Baş ağrısı Derneğinin (International Classification of Headache Disorders ICHD-1,1998, ICHD-2, 2004, ICHD-3, 2013) 1988’de oluşturup, 2004 ve 2013’de yeniden gözden geçirilip alt tiplerinin sınıflandırıldığı tanı kriterleri göz önünde bulundurularak alınan ve anamnezde özellikle baş ağrısının karakterine ve eşlik eden semptomlara dayalı olarak konur (5).

Migrende; spesifik muayene bulgusu ve laboratuvar testi olmayıp genellikle fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri normal olarak bulunur. Migren gibi primer baş ağrısı sendromlarının tanısı altta yatan patolojik nedenlerin incelenerek ekarte edilmesi yani sekonder baş ağrısı nedenleri dışlanarak kesinleştirilir (6, 7, 8, 9).

Migren, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici ajanlarla ortaya çıkan baş ağrısı ataklarıyla karakterize olan multifaktöriyel, nörovasküler bir sendrom olarak nitelendirilebilir (10).

2.1.2. Migrenin Epidemiyolojisi

Migren, toplumda sık görülen bir hastalık olup bireyin hayat kalitesini ve işgücünü düşürmektedir. 2006’da Avrupa’da yapılan bir epidemiyoloji çalışmasına göre migren prevalansı % 9.6-% 24.6 (ortalama % 13.7) olup kadınlarda % 6.9-% 25 (ortalama % 16.6) erkeklerde % 2.7-13 (ortalama 7.5) olarak bulunmuştur (11, 12).

Ülkemizde migren prevalansı 15-55 yaş arasında % 16.4 olup kadınlarda % 21.8, erkeklerde % 10.9 olarak tespit edilmiştir (13). Özellikle 35-40 yaşları arasında, kadınlarda daha sık olup yaklaşık %36 oranında görülmektedir (14). Migren prevalansı; yaş cinsiyet, ırk, genetik ve çevresel faktörler ile sosyokültürel seviye gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (15). Beyaz ırkta prevalans, siyah ve sarı ırka göre daha yüksek tespit edilmiştir. Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranlarına baktığımızda migren

prevalansı yaklaşık 2.8 olarak belirlenmiştir. Migren prevalansı puberteden önce erkeklerde kızlara göre hafifçe fazla olsa da adölesan dönemde özellikle kızlarda artmaktadır (16).

Kadınlarda menstrüel siklus ile ilişkisi mevcut olup gebelikte hafiflemesi, doğum kontrol hapi kullanmak ile auralı migrenin arttığı düşünüldüğünde kadınlarda hormonların migren patofizyolojisinde rolü olduğu görülmektedir. Menstrüel siklus, oral kontraseptif kullanımı, menapozda hormon replasman tedavisi, gebelik ve postpartum dönemde ortaya çıkan hormon değişiklikleri migrenin ataklarına neden olabilmektedir (17). Migrenli hastaların % 46'sında menstruasyon döneminde ağrı artmakta, %14'ünde ise sadece menstruasyon döneminde migren ataklarına rastlanmaktadır (18). Ataklar hemen her zaman menstruasyon döneminde görülüyor ise bu tablonun östrojen düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülerek "menstrüel migren" olarak nitelendirilir. Bu hastalarda hormonal değişimden dolayı gebeliğin ilk üç ayında migren ağrıları düzelmektedir (19).

Migren en sık 2. ve 3.dekatta görülmekte olup en yüksek atak insidansı 35-45 yaşları arasında mevcuttur. Yaşla birlikte atak sıklığı azalmaktadır (20). Elli yaş üzerinde ilk kez migren atağı başlama sıklığı % 2'dir (21, 22).

Aile bireylerinden birinde migren olması o ailenin diğer fertlerinde migren ile karşılaşma riskinin, aile bireylerinde migren olmayanlara göre 2-4 kat daha fazla artmasına sebep olmaktadır (23). Hastaların %60-80'ninde 1. ve 2. derece yakınlarında migren görülmesi, hastalığın doğasında genetik özelliklerin olabileceğini gösterir. İkiz ve kardeşlerde yapılan genetik çalışmalarında tek sorumlu gen tanımlanamamış olsa da Ailevi Hemiplejik Migren gibi bazı özel grup hastalıklarda tek gen mutasyonları sorumlu tutulmaktadır (24).

2.1.3. Migrenin Patofizyolojisi

Migren baş ağrısı, genetik yatkınlığı olan kişilerde çeşitli endojen ve ekzojen tetikleyici faktörler sonucunda vasküler ve nöronal uyarılmaya bağlı olarak oluşan, kişinin günlük yaşamını ve hayat konforunu etkileyerek iş gücü kaybına neden olan sık görülen primer bir başağrısıdır. Başlangıçta vasküler nedenler ön planda sorumlu iken son yıllarda yapılan bilimsel araştırmalar neticesinde nörovasküler teorinin daha anlamlı olduğu görülmüştür (25).

Migrende serebral kortekste anormal nöral uyarılma görülmektedir. Bu durumun muhtemel sebepleri arasında magnezyum seviyesinde azalma, kalsiyum ve glutamat seviyesinde artma rol oynamaktadır. Bu durum kortikal spreading depresyona ve trigeminal vasküler sistemin hassaslaşmasına neden olur (26, 27).

Trigeminal sinir uç dalları ile serebral ve meningeal damarların oluşturduğu ortak yapıya “trigeminovasküler sistem (TVS)” adı verilmektedir. Trigeminovasküler sistemin aktivasyonu migren baş ağrılarının temelini oluşturmaktadır (28).

Vasküler teoride migren ağrılarında yol açan mekanizmanın kranial damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon olduğu düşünülmekte iken nörovasküler teoride vasküler değişikliklerin nöronal aktivasyona sekonder meydana geldiği düşünülmektedir. Nöronal uyarı sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olur, bu durum da trigeminal sinir aktivasyonuna sebep olur. Sonuç olarak ağrı meydana gelir (28, 29, 30).

Kafa içindeki ağrıya duyarlı yapılar başlıca; duramater ve diğer meningeal tabakalar, venöz sinüsler, Willis poligonunda bulunan damarsal yapılar, dural arterler, karotid, vertebral ve basiller arterler, nöral yapılar özellikle vagus, trigeminal ve glossofaringeal sinir şeklinde özetlenebilir (31, 32).

Laser speckle görüntüleme yöntemi kullanılarak serebral korteks ve duramaterdeki kan akımı aynı anda görüntülenerek, intrinsik beyin aktivitesinin yayılan kortikal depresyon aracılığı ile meningeal trigeminal sinir uçlarını innerve ettiği görülmüştür. Sonuç olarak ağrıya hassas duramaterde 45 dk süren kan akımı artışı sonucu vazodilatasyon gözlenir, bu cevap trigeminal sinirin optalmik dalı aracılığı ile beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdekleri uyarır, Sonuç olarak trigeminal sinir uçları uyarılarak nörojenik inflamasyon gelişir (28, 30).

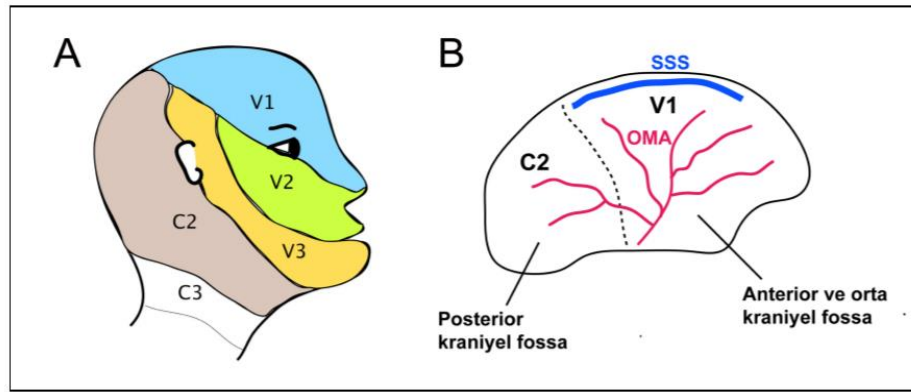
Serebral kan damarlarını innerve eden trigeminal duyuşal C liflerinin depolarizasyonu sonucu salınan nöropeptidler kan damarlarının duvarları ile etkileşerek dilatasyona yol açar. Sonuç olarak plazma protein extravazasyonu, mast hücre degranülasyonu ve aktivasyonu neticesinde nörojenik inflamasyon gelişmektedir (33).

Bu yaklaşım neticesinde trigeminal sinirden nöropeptid salınmasını engelleyen yeni tedavi seçenekleri geliştirilmiştir.

Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile beyin sapı aktivasyonu gösterilmiş, genetik ve nörofizyolojik inceleme sonucunda özellikle hemiplejik migrende nörotransmitter salınımına sebep olan iyon kanalı mutasyonları gösterilmiştir.

5. Kranial sinir olan trigeminal sinir baş bölgesindeki ağrılarda önemli rol oynamaktadır. Trigeminal sinirin; optalmik (V1), maxiller (V2) ve mandibular (V3) olmak üzere 3 dalı bulunmaktadır. Üç dal trigeminal ganglionda birleşmektedir. Trigeminal ganglion, petröz kemikte bulunan impresyo trigeminalis içinde yer alır. Trigeminal sinirin 1.dalı optalmik sinir (V1) aracılığı ile anterior kranial fossanın 2/3 lük bölümü, piamater, araknoidmater, duramaterdeki damarları, superior sagittal sinüs ,orta meningeal arter gibi intrakranial damarların proksimal kesimini innerve eder. Trigeminal sinir innervasyonu bulunmayan beyin parenkiminde ağrı duyusu mevcut değildir (25).

Aşağıdaki şekilde (şekil1) trigeminoservikal bölgenin innervasyonu ve V1, V2 ve V3'ün kutanöz dalları görülmektedir. Bu dallar yüzdeki kutanöz reseptör, nazal ve oral mukaza ayrıca duramater ve serebral damarlardan gelen dokunma, ısı, ağrı, proprioception duyularını almaktadır.



Şekil.1. Trigeminoservikal bölgenin innervasyonu. A. Başın dermatom alanları. B. Kranil kavitenin innervasyonu. (SSS=Superior saggital sinüs, OMA.=Orta meningeal arter.) (34, 35).

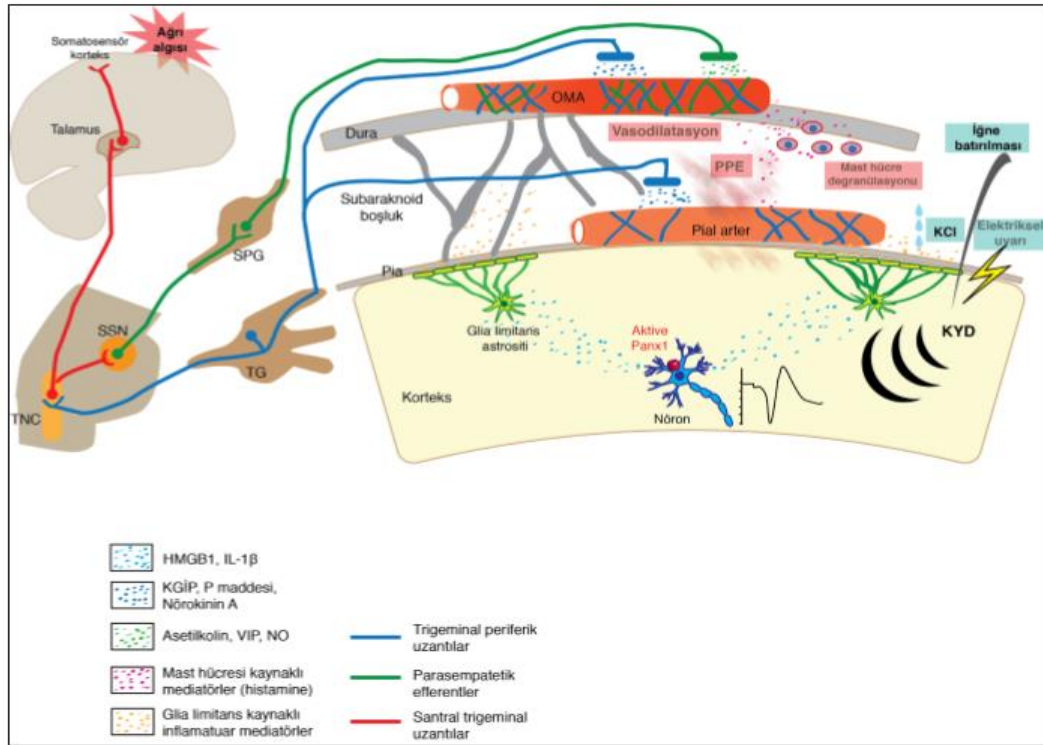
1. Sıra nöronlar trigeminal duyusal ganglion ile C1,C2 arka kök gangliondaki hücre gövdelerinden oluşur. Bu nöronların periferik uzantıları, trigeminal sinirin optalmik dalının afferent A ve C lifleri, duramaterden gelen ağrı bilgisini taşır. Oksipital sinir, C2, C3 segmentlerine giden lifleri taşıyan somatik sinirdir.

2. sıra nöronlar beyin sapındaki trigeminal nuk. caudalis ve spinal kordun 1.2. ve 3.servikal segmentlerindeki nöronlardır. Beyin sapındaki trigeminal nukleus caudalis (TNK) ile spinal kordun 2.ve 3.servikal spinal segmentlerine kadar olan trigeminoservikal kompleks olarak adlandırılmaktadır. Bu özelleşmiş nöronal ağ bazı primer baş ağrılarında görülen boyun ağrısının anatomik temelidir.

2. sıra nöronlar talamustaki 3.sıra nöronlar ile sinaps yaparlar ve paryetal lobdaki somatosensoryal kortekse ulaşırlar (36, 37).

Migren baş ağrısının başlangıç aşamasında vazokonstriktör aşama oluşur, özellikle noradrenalin ve nöropeptid-Y, dural damarlarda vazokonstriksiyona neden olur. Vazokonstrüksiyonu takiben menengial damarlarda vazodilatasyon olur, p maddesi ve cGRP vazodilatasyona neden olur (38). Daha sonra çevredeki trigeminal sinirler aktive olur, sonuçta ağrı meydana gelir (39).

Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu, ağrı duyusunu trigeminal ganglion ve santral aksonları ile C2 den bulbusa uzanan ve 2.nöronları oluşturan trigeminal nukleus caudalise (TNC) iletir. Aşağıdaki şekil 2'de trigeminovasküler sistem ve baş ağrısının oluşumu görülmektedir.



Şekil 2. Trigeminal sinir sisteminin aktivasyonu ve baş ağrısı oluşumu.

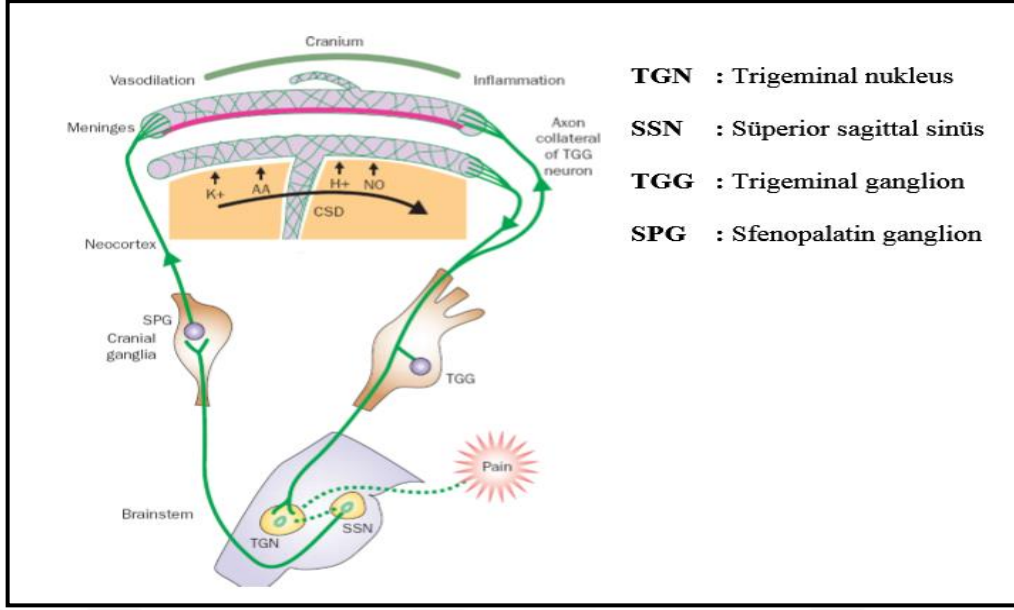
Diğer yandan periferik trigeminal sinir aktivasyonu sonucu antidromik içerikli cGRP (Kalsitonin geni ile ilişkili peptid), substance P, NKA (nörokinin A) gibi nöropeptidler perivasküler alana salınır, sonuç olarak vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonuna neden olur. Sonuçta; vazodilatasyon ve ödem, trigeminal sinirleri daha fazla uyararak daha fazla nörojenik inflamasyona ve ağrıya neden olmaktadır (28).

Yapılan PET ve fMRG çalışmalarında migren atağı esnasında beyin sapının uyarıldığı gösterilmiş ve bu bölgenin migren jeneratörü olabileceği ileri sürülmüştür. Trigeminoasküler nosiseptif uyarı modülasyonuna göre, yapılan görüntüleme çalışmalarında, locus coeruleus ve dorsal raphe gibi aminojenik çekirdeklerin önemli rol oynadığı görülmüştür.

Bu yapılar serebral kan akımını düzenlemekle birlikte kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyip trigeminoasküler sistemin uyarılmasına öncülük etmekte ve ağrının ortaya çıkma olasılığını arttırmaktadır.

Migrenlilerin %20 sinde ağrıdan 20-40 dk önce görsel aura semptomları ortaya çıkmaktadır. Migrende aura; fokal serebral ve/veya beyin sapı belirtilerinden oluşan geçici görsel, duyuşsal ve konuşma bozuklukları şeklinde ortaya çıkabilir (40, 41, 42). Bu semptomun, oksipital lobdan ortaya çıkarak yayılan nöronal ve glial ekşitasyonun yol açtığı kortikal yayılıcı depresyondan (KYD) kaynaklandığı düşünülmektedir (28). Kortikal yayılıcı depresyon: yayılan kortikal potansiyelde ani azalma, hücre dışı iyon konsantrasyonunda ve nörotransmitterlerde geçici artış, hiperemiyi takip eden uzun süreli nöronal uyarılabilirlikteki artma ve kan akımındaki azalmayla karakterizedir. Ortalama 3 mm/dk hızında yavaş yayılan bir dalga korteks boyunca öne doğru yayılır (43, 44, 45, 46, 47).

Kortikal yayılıcı depresyon ilk defa 1940'larda Brezilyalı Fizyolog Leao tarafından ortaya atılmıştır. Leao, ratların serebral korteksine KCL verdikten sonra uygulanan bölgede elektriksel uyarıyı deprese etmiş olup bu fenomen dalgalar halinde korteksin diğer bölgelerine yayılmıştır (48, 49). Migrende kortikal yayılan depresyon ve ağrı ilişkisi aşağıdaki şekil 3'de görülmektedir.



Şekil 3. Migrende kortikal yayılan depresyon ve ağrı ilişkisi

Migrenin patofizyolojisinde kalıtsal temel de önemli rol oynamaktadır. Migren genetik olarak multifaktöryel bir hastalıktır. Birçok migren hastasının 1.derece akrabasında migren görülmektedir (50).

Migren MELAS (mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz, inme benzeri ataklar) gibi bazı mitokondri hastalıklarının bir özelliği olabilmektedir. Bu ilişki migrenin olası genetik temeline dikkat çekmektedir (51).

Familyal hemiplejik migren (FHM) iyonopatik bir bozukluktur. FHM hastalarında aura fazında hemiparezi görülmektedir. Bazen serebellar semptomlar, epilepsi de görülmektedir. FHM, otozomal dominant kalıtım gösterir. FHM görülen ailelerin % 50 sinde FHM kromozom 19p13 belirlenmiştir (52, 53).

P/Q tipi nöronal Ca⁺ kanalları 5-hidroksitriptamin (5-HT) salınımını kontrol eder. Bu kanalların işlev kaybı 5-HT salınımını bozarak migren ataklarının ortaya çıkmasına öncülük eder veya kendiliğinden sonlandırma mekanizmalarını bozar (54).

Aurasız migrende daha farklı farklı genlerin etkilendiği düşüncesi yaygındır. Sonuçta genetik yatkınlığı olan kişilerde iç ve dış uyaranlar ile duyusal inputu modüle eden beyin sapı mekanizmalarının disfonksiyonu ile migren ağrısı ortaya çıktığı düşüncesi önem kazanmıştır (28).

Kromozom mutasyonları Cav 2.1. (P/Q) tipi voltaj kapılı kalsiyum kanalı CACNA1A (FHM 1) geni mutasyonlarına sebep olur. ATP1A2 ve SCN1A gen mutasyonları da FHM ile ilişkilidir. Son zamanlarda 2. familyal hemiplejik migren gen mutasyonu (FHM2), 1. kromozomda (1q23) Na-K ATP az geninde saptanmıştır. Büyük bir olasılıkla diğer kanal patolojileri de migren patofizyolojisinde yer alır. Sonuç olarak bu mutasyonlar auralı migren patofizyolojisinde rol oynamaktadır (50).

Migren prevalansının kadınlarda daha yüksek oluşunun genetik bir temeli olabileceği ayrıca bundan X kromozomunun sorumlu tutulabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle yapılan bir araştırmada migren hastaları auralı ve aurasız migren ayrımı yapmadan çalışmaya alınmış ve üç büyük migren ailesi X kromozomu polimeraz zincir reaksiyonu ile incelenmiştir. Bu üç aileden ikisinde X'e bağlı dominant geçiş özellikleri saptanmış ve migren Xq28'e lokalize edilmiştir. Diğer üçüncü aile ise önceden ailevi hemiplejik migren tanılı olup söz konusu gen mutasyonu saptanmamıştır (55).

Nitrik oksit (NO) donörü olan nitrogliserinin de baş ağrılarına yol açtığı bilinmektedir. Nitrogliserin akut dönemde kısa süreli baş ağrısına neden olsa da migren hastalarında 4-5 saat süren migren atağını başlatabilmektedir. Nitrogliserin, trigeminal sinir açısından yoğun innervasyon alanı olan dura materde bulunan perivasküler makrofajlarda, indüklenen nitrik oksit sentetaz (İNOS) ve inflamatuvar sitokinleri (IL 1 b ve IL-6) uyarır (56).

Migren patofizyolojisine açıklık getiren bir diğer mekanizma da seratonin reseptörlerinin ve alt tiplerinin keşfi ile beraber vasokonstriktör özellikleri belirgin olan ergot alkaloidlerinin 5HT1BD reseptör agonisti olduğunun anlaşılmasıdır. Daha sonra bu reseptörlerin spesifik agonisti olan triptanlar etkin migren ilacı olarak kullanıma girmiştir. 5HT1BD reseptörleri trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunmaktadır. Trigeminal aktivasyonu inhibe ederek nöropeptid salınımı ve nörojenik inflamasyonu baskılamak suretiyle migren ağrılarını azaltmaktadır (28, 33, 57, 58).

Nöroeksitator aminler ve magnezyumdaki (Mg) değişiklikler de migrene yatkınlık oluşturabilmektedir. Mg atak esnasında beyin hücrelerinin içinde, ataklar arasında kanda azalmaktadır.

Somerville ve arkadaşları, hormonal dalgalanmalar ile migren arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir. Somerville, menstruel siklusta azalmış östrojenin migren ataklarını tetiklediğini, premenstruel dönemde östrojen verilmesinin şiddetli menstruel

migren ataklarını geciktirdiğini, progesteron verilmesinin ise sonucu etkilemediğini göstermiştir (59).

Östrojen seviyesindeki dalgalanmalar biyokimyasal etkileri sonucu migrene neden olmaktadır.

Östrojen ve progesteron, endometrium tarafından prostoglandinlerden (PG) özellikle, PGE2 ve PGF2 üretimini arttırarak uterus kontraksiyonlarına sebep olmaktadır. Prostoglandinler enjekte edildiğinde lokal ağrıya yol açıp, nosiseptif etkilerini düşürüp adrenerjik transmisyonu inhibe ederek nosiseptörlerin sensitizasyonunu arttırırlar. Sonuçta nörojenik inflamasyona sebep olurlar. Menstruasyon baş ağrısında prostoglandinler artmıştır (60).

Migren hastalarının kortekslerinde magnezyum eksikliği görülür. Magnezyum da kalsiyum kanalları ile etkileşime girer. Kalsiyum kanalları, migren aurasını başlatabilen kortikal yayılan depresyonda önem taşıyan bir faktör olduğundan buradaki işlev bozukluğu daha sık ve şiddetli ataklara eğilim yaratabilmektedir (61, 62).

Menstruasyon döneminde ortaya çıkan migren nöbetlerinde Mg verilmesi atak süresini ve şiddetini azaltmaktadır (63).

5-HT (5 hidroksitriptamin) reseptörleri, östrojen ve progesteron tarafından regüle edilir. 5 HT, dopamini inhibe eder, TRH (Tiroid Releasing hormon) uyarır, sonuçta PRL (Prolaktin Releasing hormon) artar. Östrojenler PRL'yi arttırır. PRL, Hipotalamik 5-HT'yi arttırır (60).

Melatonin, PRL salgısını arttırır. Hipotalamik aksın bozulması durumunda migren tetiklenir ve melatonin salınımı azalır (64). Östrojen; seratonin üretimini arttırır, seratonin geri alınmasını azaltır. Triptanlar, spesifik seratonin reseptör agonisti etkileriyle menstruel migren tedavisinde kullanılmaktadır (65).

Harold Wolff: migrenin klasik hipotezini ortaya atarak ekstrakranial damarlarla ilgili ilk çalışmayı yapmıştır. Wolfun çalışması neticesinde migren süresince süperfisial temporal arter (STA) genişleyip ödemlenmekte ve kısmen zarar görmektedir (66, 67).

Akut migren atağında periferik ağrı lifleri hassalaşmış olup hareketle ağrının artmasına sebep olmaktadır. Talamusta bulunan 3.sıra nöronların hassaslaşması durumunda extrasefalik allodini görülür. Erken triptan tedavisi, ağrının başlangıcından 60 dk ya kadar olan sürede, yani kutanöz allodini öncesinde etkilidir. Allodini

olmayan migren hastalarının tedaviye cevabı daha yüksektir. Merkezi hassaslaşma sonrasında alınan triptan hem ağrı tedavisinde etkilidir, hem de allodinide etkinliği düşüktür (68).

2.1.4.Migrenin Uluslararası Baş Ağrısı Kriterlerine Göre Sınıflandırılması

Primer baş ağrısı sendromları: Baş ağrısını açıklayabilecek altta yatan başka bir patolojinin saptanmadığı durumlara verilen isimdir. Aşağıda primer baş ağrısı grupları sınıflandırılmıştır. Migren, gerilim tipi baş ağrısından sonra en sık görülen primer baş ağrısıdır (14).

Aşağıdaki tabloda primer baş ağrılarının sınıflandırılması görülmektedir.

Uluslararası baş ağrısı sınıflandırması Primer Baş ağrısı Sendromları (ICHD-3 Sınıflamasına göre)

1- Migren

2- Gerilim tipi baş ağrısı

3- Trigeminal otonomik sefaljiler

3.1. Küme Tipi Baş ağrısı

3.2. Paroksizmal Hemikrania

3.3. Kısa süren tek taraflı nevralfiform baş ağrısı atakları

3.4. Hemikrania kontuinia

4- Diğer primer baş ağrısı hastalıkları (öksürük, egzersiz, cinsel ilişki, gök gürültüsü, soğuk uyarı, external basınç, primer bıçaklayıcı, nummüler, hipnik ve yeni günlük persistan baş ağrıları)

Uluslararası baş ağrısı derneği auralı ve aurasız migren kriterlerini 2013' te yeniden düzenlemiştir (69). Migren ve alt gruplarının (Uluslararası Baş ağrısı Derneği tanı kriterlerine göre) sınıflandırması aşağıda görülmektedir.

Uluslararası Baş ağrısı Derneği Kriterlerine göre Migrenin Sınıflandırılması (International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 2013)

1.1.Aurasız Migren

1.2.Auralı Migren

1.2.1.Tipik auralı migren

- 1.2.1.1. Baş ağrılı tipik aura
- 1.2.1.2. Baş ağrısız tipik aura
- 1.2.2. Beyin sapı auralı migren
- 1.2.3. Hemiplejik migren
 - 1.2.3.1. Ailevi hemiplejik migren (FHM)
 - 1.2.3.1.1. Familyal Hemiplejik Migren, Tip 1, (FHM, Tip 1)
 - 1.2.3.1.2. Familyal Hemiplejik Migren, Tip 2, (FHM, Tip 2)
 - 1.2.3.1.3. Familyal Hemiplejik Migren Tip 3, (FHM, Tip 3)
 - 1.2.3.2. Sporadik hemiplejik migren
- 1.2.4. Retinal Migren
- 1.3. Kronik Migren
- 1.4. Migren Komplikasyonları
 - 1.4.1. Status migrenosus
 - 1.4.2. Enfarktsız kalıcı aura
 - 1.4.3. Migrenöz enfarkt
 - 1.4.4. Migren aurası ile tetiklenen nöbet
- 1.5. Olası migren
 - 1.5.1. Aurasız olası migren
 - 1.5.2. Auralı olası migren
- 1.6. Migrenle ilişkili olabilecek epizodik bozukluklar
 - 1.6.1. Rekkürren gastrointestinal sorunlar
 - 1.6.2. Siklik kusma sendromu
 - 1.6.3. Abdominal migren
 - 1.6.4. Benign paroksizmal vertigo
 - 1.6.5. Benign paroksizmal tortikolis

2.1.5. Migrenin Tanısı ve Klinik Evreleri

Migren tanısı; baş ağrısı özelliklerinin sorgulanarak, aşağıda belirtilen baş ağrısı ile ilişkili diğer belirtilerin incelenmesine dayanılarak konulur. Fizik, nörolojik ve laboratuvar incelemeleri normal olup diğer sekonder baş ağrısı nedenleri dışlanmış olmalıdır. Migren birincil bir baş ağrısı olup beraberinde nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişiklikler eşlik edebilir (70).

Tipik migren atağı sadece baş ağrısı ile sınırlı olmayıp 4 evreden oluşmaktadır.

- a. Prodrom evresi (öncül fenomenler)
- b. Aura evresi
- c. Baş ağrısı evresi
- d. Postdrom evresi.

Migrenin Evreleri:

A. Prodrom evresi:

Ağrıdan saatler veya günler içinde gelişen bazı semptomlar prodrom dönemini oluşturmaktadır. Migren hastalarının % 50'den fazlasında görülmektedir. Başlıca psikolojik, nörolojik ve otonomik/sistemik semptomlar görülür.

Sistemik-otonomik semptomlar; ense sertliği, halsizlik, iştah değişiklikleri (iştah artışı veya iştahsızlık, acıkma, susama, tatlı yeme isteği), aşırı su içme (hiperosmi), vücutta su tutulması, sık idrara çıkma, karında şişlik, kabızlık veya ishal hali şeklindedir.

Nöro-psikolojik semptomlar; duygudurum değişikliği (öfori, depresyon, artmış duyarlılık ve tepkisellik, durgunluk/donukluk) veya kognitif değişiklikler (konsantrasyon ve dikkat azalması, düşünce akışında yavaşlama, kelime bulma güçlüğü, konuşurken takılma v.s.), artmış ısı, ses ve koku duyarlılığı (fotofonofobi), esneme ve uyuma isteği şeklinde görülebilir (71).

Bu evreden sorumlu tutulan yapı başlıca hipotalamus olup diğerleri arasında frontal loblar, serebral hemisferler, santral nöroadrenerjik sistemler-locus soreleus da bulunmaktadır (72).

B. Aura dönemi:

Aura; bir migren atağının öncesinde, sırasında veya nadiren sonrasında görülen pozitif veya negatif semptomları içeren fokal nörolojik belirtilerdir.

Migren hem auralı hem de aurasız migren olarak sınıflanırken aura dönemi baş ağrılı aura ve baş ağrısız aura olarak 2 grupta incelenmektedir. Migrenlilerin % 25-30 kadarında görülür. Aura dönemi; baş ağrısından önce prodrom evresinden sonra görülmektedir. Bazen ağrı esnasında da ortaya çıkabilir (72). Aura dönemi 5-20 dk içinde başlar, 60 dk kadar sürebilir. Aura evresini takiben en geç 1 saat içinde (bazen 20-40 dk sonra) ağrı başlar. %80 oranında aura sonrası baş ağrısı görülmektedir (73). Nadiren aura evresi ile baş ağrısı birlikte başlar veya sonrasında baş ağrısı görülmeyebilir (74).

Aura semptomları; homonim hemianopsi (nasal veya temporal yarı alanı görememe), görme alanında parlak ışık, karanlık noktalar, zigzag şeklinde çizgiler görme, çift görme şeklinde görsel bozukluklar, unilateral hemiparezi/hemihipoestezi, afazi veya dizartri benzeri konuşma bozuklukları, başdönmesi, işitsel veya koku halusinasyonları şeklinde kortikal veya beyin sapı disfonksiyonu semptomlarını içermektedir (71, 72, 75, 76).

C. Baş ağrısı evresi:

Baş ağrısı genel olarak başlangıçta tek taraflı iken ilerleyen saatlerde aynı tarafa veya karşı tarafa yayılır. (Migrenlilerin üçte ikisinde bu şekilde olur) % 20'sinde hep aynı baş yarımında, %30 olguda ise başlangıçtan itibaren iki taraflı olabilir (H,21). Ağrı süresi genellikle 4-72 saattir. (Çocuklarda 1-48 saat). Nadiren 4 saatten kısa 72 saatten uzun olabilir. Ağrı genellikle zonklayıcı karakterdedir, başlangıçta tek taraflı olup oksipital bölgede uyuşma, ağırlık hissi şeklinde başlayıp zaman içinde temporal, frontoorbital bölgeye yayılım gösterebilir. Ağrı orta veya şiddetlidir, yürümek ve merdiven çıkmak gibi günlük fiziksel aktiviteyle artış göstermektedir. Ağrıya fotofobi (ışığa duyarlılık), fonofobi (sese duyarlılık), osmofobi (kokuya uyarlılık), iştahsızlık eşlik eder. Ağrı başladıktan sonra bulantı bazen de kusma görülebilir (77). Ağrı başladıktan sonra uyku, sessiz karanlık, loş bir odada hareketsiz yatar vaziyette dinlenmek veya uyumak, bol oksijenli havada dolaşmak, soğuk kompres ağrıyı dindirebilmektedir (75).

Migren baş ağrısında görülen başlıca belirtiler

Bulantı, kusma, ışıktan sesten ve kokudan rahatsız olma, burun tıkanıklığı, işitme bozukluğu, burun akıntısı, iştahsızlık, kulak çınlaması, ensede ağrı/sertlik, mide rahatsızlığı, konuşmada zorluk, çene hareketinde ağrı, çarpıntı, yürüme bozukluğu, terleme, çift görme, unutkanlık, başdönmesi, görme bozukluğu, göz kapağında şişme, alında kızarıklık, ateş basması, gözde kızarma/sulanma, halsizlik, uyuşukluk şeklinde özetlenebilir (78).

D. Postdrom evresi:

Baş ağrısı döneminden sonra başlar. Ağrının sonlanmasıyla atak dönemi tamamlanmaz. Baş ağrısı sonrası migrenli hastanın yorgunluk, bitkinlik hissettiği, ağrının hafiflediği atak döneminin son evresidir. Bu evrede iştahsızlık azalır, hastalarda tatlı yeme ve sık idrara çıkma isteği artar (72). Bazen de aşırı iyilik hissi oluşabilir. Bu evre saatler veya gün boyu sürebilir. Hasta baş ağrısı olmamasına rağmen halen günlük fonksiyonlarına dönememektedir (79).

2.1.6. Migrenin Tetikleyicileri ve Klinik Alt Tipleri

Yapılan çalışmalarda migren hastalarının beyinlerinin, iç ve dış uyaranlara karşı daha duyarlı olduğu düşünülmektedir (24). Migren atakları bazen nedensiz ortaya çıkabilirken büyük çoğunlukla bu atakları tetikleyen, bir veya daha fazla; iç (hormonal değişiklikler) veya dış (ışık, koku, hava değişimi v.s.) gibi faktörler bulunmaktadır (71, 79). Migren baş ağrılarının % 85 inde tetikleyici faktörler tespit edilmiştir (78).

Migreni en sık tetikleyen faktörler:

- 1- Stres
- 2- Menstruasyon
- 3- Az veya çok uyumak
- 4- Açlık
- 5- Yorgunluk
- 6- Aşırı fiziksel aktivite,
- 7- Basınç, nem, rüzgar gibi hava değişiklikleri,

8-Özellikle şarap ve bira gibi alkollü içecekler, turşu, peynir gibi tıraminden zengin yiyecekler ve nitrat içeren bazı gıdalar,

9- Parfüm vs. keskin kokulu kimyasal maddeler,

10- Parlak ışık,

11- Sigara dumanı,

12- Yüksek rakım,

Özellikle koku, sigara dumanı, hava değişikliği ve parlak ışık migrene özgü tetikleyicilerdendir. Diğer tetikleyiciler migren dışı baş ağrılarında da görülebilmektedir (75, 79). Migren eşliğini etkileyen faktörler; genetik yapı, yaş, cinsiyet, gebelik, menstruasyon ve ilaç kullanımı şeklinde belirtilmiştir (77).

Aurasız Migren

Migrenin en sık görülen alt tipidir. Ataklarla ortaya çıkan 4-72 saat süren, genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta veya şiddetli, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği, günlük fiziksel aktiviteyle artan tekrarlayıcı baş ağrısıdır (80). Migren statusu; 72 saatten uzun süren migren ataklarına denir (81). Aurasız migren tanı kriterleri aşağıda özetlenmiştir.

Aurasız Migren Tanı Kriterleri:

A B-D Kriterlerini karşılayan en az 5 atak

B 4-72 saat süren baş ağrısı

C Aşağıdaki dört özellikten en az ikisine sahip olan baş ağrısı.

Tek taraflı yerleşim

Zonklayıcı-pulsatil nitelik

Orta veya ağır şiddet

Rutin fiziksel aktivite (yürüme, merdiven çıkma v.s.) ile şiddetlenme ve bu aktivitelerden kaçınma

D Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi

Bulantı ve/veya kusma

Fotofobi ve fonofobi

E Baş ağrısının bir başka ICHD-3 tanısı ile açıklanamıyor olması

Auralı Migren

Geçici görsel, sensorimotor, fokal serebral veya beyin sapı fonksiyonlarıyla ilişkili olan tekrarlayıcı periyodik baş ağrısı ataklarıdır. Geri dönüşümlü fokal nörolojik belirtiler 5-20 dk dan uzun 60 dk dan kısa sürer. Migren hastalarının % 15'inde görülür (82).

En sık görsel auralar (ör: parıltılı skotom veya teikopsi), 2. sıklıkta da duysal auralar görülmektedir (76). Aura nedeninin; retina veya görsel kortexte geçici arteriyel spazmına bağlı olarak kan akımının azalmasının kaynaklanma olasılığı üzerinde durulmaktadır (81). Aura, en sık görme alanının bir yarısında, zig-zag paterni çizen ve yarım ay şeklinde kenarları parıldayan skotom şeklinde görme alanı kaybı şeklinde ortaya çıkar (83). Duysal auralar; parestezi şeklinde önce elde başlayıp zaman içinde kola oradan da dudak ve dile doğru yayılır.% 17-20 afazik auralar (konuşma bozuklukları) tespit edilmiştir (75, 84). Nadir görülen auralar; korteks tutulum alanına göre motor kuvvetsizlik, başdönmesi, dengesizlik hissi, düşüncede yavaşlama şeklinde görülebilir. Dakikalar içinde ortaya çıkar ve tamamen geri dönüşümlüdür (24).

Auralı migren tanı kriterleri aşağıda özetlenmiştir.

Auralı migren tanı kriterleri

- A) B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak
- B) Aşağıdaki semptomlardan bir veya daha fazlasının tamamen geri dönüşümlü olarak ortaya çıkması:
- Görsel
 - Duysal
 - Konuşma ve/veya lisan ile ilgili
 - Motor
 - Beyin sapı
 - Retinal
- C) Aşağıdaki dört özellikten en az ikisinin karşılanması

a. En az bir aura semptomu 5 dk dan daha uzun bir sürede yavaş yavaş belirginleşir ve/veya iki veya daha fazla semptom ardı sıra oluşur.

b. Her bir aura semptomu 5-60 dk sürer.

c. En az bir aura semptomu tek taraflıdır.

d. Aura sırasında veya auradan sonra 60 dk içinde baş ağrısı ortaya çıkar.

D) Bir başka ICHD-3 tanısı ile açıklanmaması ve geçici iskemik atağın dışlanması

Retinal Migren

Migren öyküsü olan kişilerde migrenöz baş ağrısı ile birlikte veya tek başına görülen geçici monoküler görme bozukluklarıdır. Nedeni; gözün ya da optik sinirin hipoperfüzyonudur.

Baziller tip migren

Vasküler değil de nöral mekanizmaların neden olduğu migren tipidir. Kadınlarda daha baskın olmakla birlikte her yaş ve her iki cinsten görülebilir. Klinik olarak ayırt edici özelliği beyin sapına lokalize, 5-60 dk arasında süren aura semptomlarının bulunmasıdır. Tipik görme ile ilgili aurası, hemianpsi şeklinde olup her iki görme alanını etkileyerek geçici monoküler körlüğe yol açmaktadır. Aura sonrası çift görme, nistagmus, bulantı, kusma, ataksi, vertigo, tinnitus, bilateral parestezi ve bilinç bulanıklığı semptomları bulunmaktadır (85).

Hemiplejik migren

Başlangıç yaşı tipik migrenden daha erken olup baş ağrısı minör kafa travması sonucu ataklar tetiklenebilmektedir. Prevalansı net olarak bilinmemektedir. Hemipleji bazen 1 saatten kısa bazen de günlerce, haftalarca sürebilir.

Ailevi hemiplejik migren otozomal dominant geçiş gösterir. Sorumlu gen ailelerin üçte birinde 19. kromozomda, bir kısmında da 1. kromozom üzerinde lokalizedir.

Sporadik hemiplejik migrende aile öyküsü olmayıp migren atakları esnasında tek taraflı motor güçsüzlük şeklinde aura görülür. Bazen de görsel, duyuşal, disfazik aura görülebilir (86).

Kronik migren:

Migren hastalarının % 3'ünde görülmektedir. Kronik migren; ICHD-3'e göre, 3 ay süre ile ayda 15 veya daha fazla günün baş ağrılı şekilde geçmesi ve bunlardan en az 8'inin tipik migrenöz karakterde baş ağrısı olması şeklinde tanımlanmaktadır. Migrende başlıca kronikleşme nedenleri olarak: genetik, stres, yaşam biçimi, komorbit hastalıklar ve analjezik aşırı kullanımı sayılabilir (70, 87, 88).

Migren komorbiditesi:

Migren depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi pek çok psikiyatrik hastalıklar; başlıca inme ve epilepsi olmak üzere birçok nörolojik hastalık ile eşzamanlı görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda migren hastalarında epilepsi prevalansı % 5.9 olarak saptanmıştır. Ayrıca auralı migren ile kompleks parsiyel epilepsi nöbet ayırıcı tanısı önemlidir (89).

2.1.7. Migrenin Tedavisi

Migren tanısı konulduktan sonra hastalığın yönetimi ile ilgili hastaya bilgi verilerek hasta ile işbirliğine gidilmeli ve öncelikle tetikleyici nedenlerden uzak durulmalıdır. Hastanın tanısı ve belirtileri detaylı bir şekilde incelenmeli, raslantısal veya komorbid hastalık durumuna göre tedavi düzenlenmelidir. Migrende tedavi; ilaç tedavisi ve ilaç dışı tedavi şeklinde incelenmektedir.

Nonfarmakolojik tedavi seçenekleri:

Biofeedback, düzenli bir yaşam sürme, düzenli beslenme ve uyku, egzersiz, sigarayı bırakma; migrende önerilen ilaç dışı tedavi seçenekleridir (90).

Farmakolojik tedavi seçenekleri:

Akut (sonlandırıcı) ve profilaktik (önleyici) tedaviler şeklinde 2'ye ayrılır. Akut tedavi baş ağrısı belirtileri net oluşmadan veya başlangıç aşamasında ilaç alınması sonucunda ağrıyı sonlandırmayı veya ilerlemesini önlemeyi amaçlamaktadır. Profilaktik tedavi ise baş ağrısı olmasa bile ağrı atak sıklığını ve şiddetini azaltmak için verilmektedir. Akut atak tedavisinde, rebound baş ağrılarını önlemek için haftada 2-3 den az ilaç kullanılması önerilir. Akut tedavide spesifik olmayan veya migren ve küme baş ağrısına spesifik ajanlar kullanılabilir (91).

Migrende atak tedavisi

Migrende atak tedavisinin amacı; ağrı başladıktan sonra 2 saat içinde, baş ağrısı ile ilgili tüm belirtilerin ortadan kalkmasıdır. Atak tedavisi yetersiz olursa tablo progresyon gösterip kronik migren görülebilir (92).

Migren atak tedavisinde kullanılan ilaçlar:

1-Nonspesifik farmakolojik ajanlar: Parasetamol, NSAİ ajanlar, Opiatlar

a) Basit ve kombine şekilde analjezik ya da NSAİ: Hafif veya orta şiddete atağın hissedildiği prodromal dönemde etkin dozda alınan ilaç sonrasında çoğu hastanın atağı geçmektedir. Nonsteroid antiniflamatuar ilaçlar; siklooksijenaz enzim inhibisyonu yaparak prostoglandin sentezini önlerler. Bu şekilde ağrı kesici özellik gösterirler (93). Parasetamol, nonsteroidlere göre daha az gastrointestinal yan etki gösterir (94). İbuprofen 400-800 mg, Asetilsalisilik asit 1000 mg, Naproksen 500-1000 mg, Asetaminofen 1000 mg dozları etkin doz olarak kabul edilmektedir. Beraberinde antiemetik veya gastrik motilite arttırıcı ilaçlar alınırsa tedavini etkinliği artar. Haftada 2-3'den fazla analjezik kullanımı olursa ilaç aşırı kullanımı açısından dikkatli olunmalı ve koruyucu tedavi başlanmalıdır (91, 95).

b) Barbitürat (hipnotikler): Butalbital (FİORİECT) grubu ilaçlar dikkatli kullanılmalı, ancak diğer ilaç tedavileri yetersiz kaldığı durumlarda alınmalıdır. Bir atakta 1 veya 2 tane alınmalı, başdönmesi ve sedasyon açısından dikkatli olunmalıdır (95, 96).

c) Opioidler: Diğer ilaçlar baş ağrısında etkili değil ise diğer analjeziklerle kombine olarak kodein de kullanılabilir. Propoksifen, butorfanol, meperidin, morfin, hidromorfin, oksikodon sınırlı olmak kaydıyla kullanılacak diğer narkotik analjeziklerdir (95, 96).

2- Spesifik farmakolojik ajanlar: Ergot deriveleri (ergotamin, dihidroergotamin), Triptanlar (sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan, rizatriptan, naratriptan, flavotriptan, almotriptan)

a) Ergot ve dihidroergotamin: Orta ve şiddetli migren ataklarında kullanılmaktadır. Ekonomik olması ve klinik deneyimin olması avantaj iken sistemik yan etkileri ve doz hakkında kesin bilgi olmaması dezavantajdır. Ergotamin 2 mg/gün, DHE (dihidroergotamin) im veya iv 3 mg/gün dozunda kullanılmaktadır (96).

b) Triptanlar: Migrenin atak tedavisinde en güvenilir ve en etkin ilaçlardır. Bu ilaçlar 5-HT-1B/D/F reseptör agonistidir. Herhangi bir kontrendikasyon yok ise orta şiddetli migren hastalarında güvenle kullanılabilir. Triptanlar; vazokonstriksiyon ve nörojenik inflamasyonu baskılamak suretiyle etkinlik göstermektedir. Triptanlar atak esnasında hem baş ağrısı hem de baş ağrısına eşlik eden bulantı kusma, fotofobi, fonofobi gibi semptomlar üzerine etkinlik göstermektedir. Merkezi vazokonstriktör etkileri yanında periferik vazokonstriksiyon da yaptığından iskemik kalp hastalıkları ve periferik damar hastalıklarında kontrendikedir (97). En önemli avantajı iyi planlanmış pek çok klinik çalışma ile etkinlikleri gösterilmiştir. Dezavantajı pahalı olması ve kardiyovasküler hastalık durumunda sınırlı kullanımınıdır. Sumatriptan, naratriptan, eletriptan, rizatriptan, zolmitriptan, almotriptan şeklinde 6 çeşit triptan bulunmaktadır. Sumatriptan ilk piyasaya sürülen ajandır. Subkutan form 6 mg, nasal sprey formu 20 mg, tablet formu 25, 50, 100 mg olarak piyasada mevcuttur. İlk subkutan dozundan sonra hastaların % 80'i, ilk oral dozundan sonra % 60'ı rahatlar. Ancak 1/3'ünde ağrı tekrar başlasa da ikinci bir sumatriptan veya basit veya kombine analjezik tedaviye yanıt almak mümkündür. Zolmitriptan 2.5-5 mg'lık oral ağızda eriyen tablet formları ile 2-4. saatlerde tam rahatlama sağlamaktadır. Eletriptan 40 mg tb formu ile 1.saatte ağrı palyasyonunda etkilidir. Naratriptan 2.5 mg'lık formu olup yarı ömrünün uzun olması nedeniyle ağrının tekrarlama olasılığını azaltmaktadır. Rizatriptan, oral emilimi hızlı olduğundan 10 mg'lık dozları ile 2 saatte rahatlama sağlamaktadır. Almotriptan 6.25-12.5 formları, Flavotriptan 2.5'luk formları bulunmaktadır (98).

3-Yardımcı ilaçlar: Benzodiazepinler, antiemetikler.

Midede staz olması, mide boşalmasında gecikme nedeniyle oral alınan ilaçların emilimi bozulmaktadır. Antiemetik ve prokinetik olarak metoklopromid veya domperidon kullanılmaktadır. Migren statusunda veya dirençli migren olgularında klorpromazin ve droperidol gibi parenteral nöroleptiklerde kullanılabilir. 24 saat boyunca 6 saatte bir 100 mg i.v.metilprednizolon, veya günde iki kez 1.5-4 mg oral dexametazon da kullanılabilir (95, 98).

Migrende profilaktik tedavi:

Migrende profilaktik tedavinin amacı, migren ataklarının sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmaktır.

Migrende koruyucu tedavi endikasyonları:

- 1- Ayda >2 atak veya haftada >2 (ayda >4) ağrılı gün durumunda,
- 2- Seyrek ve/veya uzun süreli, özür lülüğe yol açan atakların olması durumunda,
- 3- Akut tedaviye rağmen günlük yaşam aktivitelerini engelleyen tekrarlayıcı migren atakları olması durumunda,
- 4- Atak ilaçların yan etki nedeniyle kullanılamaması veya aşırı kullanılması durumunda,
- 5- İlaç aşırı kullanım baş ağrısı olması durumunda,
- 6- Basiller migren, hemiplejik migren gibi kalıcı nörolojik hasar bırakma riski bulunan komplike migren varlığında
- 7- Hastanın tercihi durumunda önerilmektedir (90).

Ağrı sıklığı % 50 azalırsa profilaktik tedavi etkin olarak kabul edilebilir (99). 2 ay sonra ilaçların etkinliği değerlendirilmeli iken toplam tedavi süresi en az 6 aydır. Tedavi 6 aya tamamlandıktan sonra azaltılarak kesilmelidir (100).

Migren profilaksisinde kullanılan ilaçlar;

Betablokerler (propranolol, atenolol, timolol, nadolol ve metoprolol), Anti-depresanlar (amitriptilin, seratonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri), Anti-epileptik ilaçlar (valproik asit, topiramid ve uzamış aurası olanlarda lamotrijin), Kalsiyum kanal blokerleri (flunarizin), Seratonin antagonistleri (metiserjid, çocuklarda siproheptadin) ve diğer ilaçlar (botulinum toksini Tip A ve magnezyum) migren profilaksisinde kullanılan başlıca ilaçlardır (99).

1- Betablokerler: Migren profilaksisinde başlıca kullanılan betablokerler; propranolol, atenolol, timolol, nadolol ve metoprololdür. Propranolol 80-240 mg dozunda ve en az 2 ay kullanılmalıdır. Baş ağrısı ile birlikte esansiyel tremor, hipertansiyon, taşikardi ve koroner hastalığı gibi komorbid hastalık durumunda monoterapide etkinlik göstermektedir. Yan etkileri: başdönmesi, bulantı, kusma, depresyon, uykusuzluk ve yorgunluktur. Kontrendikasyonları: Atrioventriküler blok, astım ve diyabetes mellitusdur (90).

2- Antidepresanlar: Migren tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç grubudur. Trisiklik antidepresanlar (TCA), selektif seratonin reuptake inhibitörleri (SSRI), selektif noradrenerjik reuptake inhibitörleri (SNRI) gibi antidepresan ilaçlar; sinaptik

norepinefrin veya serotonin düzeyini arttırarak etki gösterirler (101). Amitriptilin, imipramin veya desipramin; sık migren ataklarında 10-150 mg dozunda kullanılmaktadır. Yan etkileri: ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, sersemlik, terleme şeklindedir. Migren profilaksisinde kullanılan diğer antidepresanlar; sertralin, paroksetin, venlafaksin ve trazodon olarak sayılabilir (96). Migren-depresyon şeklinde komorbid hastalık durumunda; monoterapide kullanılabilir.

2.2. D VİTAMİNİ

2.2.1. D Vitamini Tarihçesi

Vitamin D, ilk kez 1919-1920 yıllarında vitamin olarak sınıflandırılmıştır. İnsanlarda D vitamini eksikliği ve bunun sonucunda ortaya çıkan sağlık problemleri özellikle Kuzey Avrupa'da sanayileşmenin artması ve hava kirliliği, güneşe maruziyet azalması, kapalı alanda yaşamın artması sonucunda başlamış ve çocuklarda raşitizm belirtileri ile görülmesiyle tanımlanmıştır (102).

Yirminci yüzyılın başlarında, Huldschinsky, Chick ve arkadaşları ile Hess ve Weinstock, raşitik çocukların güneş ışığına maruz kaldıklarında iyileştiklerini belirttiler. İngilterede temel besin öğelerini anlatan bağımsız bir araştırma sonrası; Sir Edward Mellanby ve Cantag: köpekleri, raşitizmin endemik olduğu Birleşik Krallığın bazı bölgelerinde bulunan temel besin olan yulaf diyetiyle yetiştirdi ve morina karaciğer yağı ile raşitizmin iyileştiğini gözlemlediler (103, 104, 105). Mellanby; bu çalışma sonuunda vitamin D eksikliğini ricketse yol açtığını bulmuştur (106).

1923'te Goldblatt ve Soames, ciltte vitamin D prekürsörü olan, 7-dehidrokolesterolün güneş ışığı etkisiyle aktive olduğunu ve anti-raşitik D vitaminini üretebileceğini gösteren çalışmalar yapmıştır. 1930'da Alman kimyager Windaus ve arkadaşları, Almanya'da yapılan çalışmada, bitki sterollerinin (ergosterol) ve derideki 7-dehidrokolesterolün U.V. (ultraviyole) ışınları ile vitamin D₂ ve vitamin D₃'e dönüştüğünü göstermişlerdir (107, 108)

2.2.2. D Vitamini Tanım ve Önemi

Kuşkusuz; insan organizmasının sağlığı ve geleceği için vitaminlerin değeri büyüktür. Bunlar içinde en önemlilerinden biri de D vitamindir. D vitamini klasik bir vitamin olmayıp ciltte üretilen endojen bir hormon görevi görmektedir.

D vitamini (25-OH vitamin D₃=depo formu, 1,25(OH)₂D₃=1.25. dihidroksikolekalsiferol=aktif formu); karaciğerde ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayan ve vücutta birçok fonksiyonu olan endojen, sekosteroid yapılı, hidrofobik bir hormondur. İnsan vücudunda birçok düzenleyici ve fonksiyonel görevleri vardır (109).

Vitamin D; kemik, böbrek, barsak ve paratiroid bezler üzerine fizyolojik etkiler göstererek kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) metabolizmasını düzenlemektedir. Ayrıca kemik döngüsünün sağlıklı bir şekilde devamını sağlamaktadır (110). D vitamini yetmezliği çocuklarda riketse, erişkinlerde osteoporoz ve osteomalaziye yol açmaktadır.

Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma grubunun verilerine göre (NHANES); Amerika Birleşik Devletlerinde, adolesan ve erişkinlerin ancak ¼'ünde D vitamini düzeyi yeterlidir. Ayrıca on üçüncü vitamin D çalışma raporuna baktığımızda Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'nın yaklaşık yarısı, dünyanın kalan kısımlarının da üçte ikisi vitamin D eksikliği sorunu ile karşı karşıya kalmıştır (111).

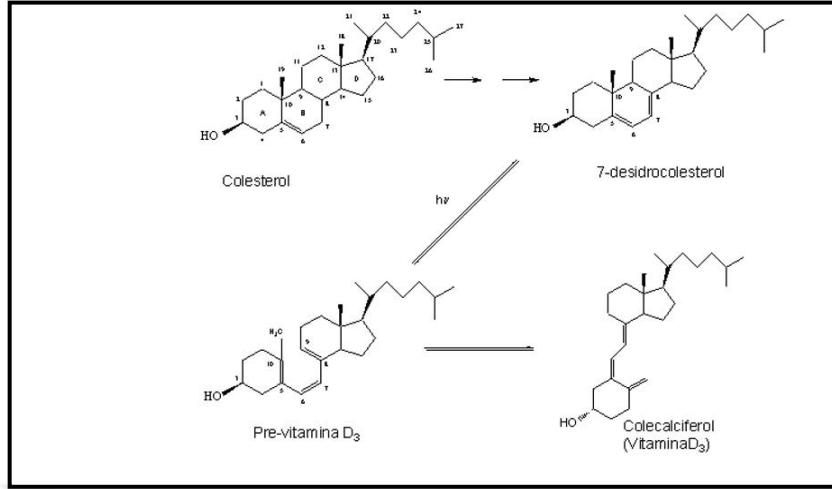
Yapılan çalışmalarda D vitamininin, sağlıklı kemik gelişimi kadar; birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde de etkili olabileceği görüşüne varılmıştır (109). D vitamini kas zayıflığına karşı vücudu korumasının yanında kalp atışlarının düzenlenmesinde de görev almaktadır. Ayrıca bağışıklık sistemini kuvvetlendirir. Tiroid ve kanın pıhtılaşma sisteminde görev almaktadır (112).

2.2.3. D Vitamini Sentez ve Metabolizması

D vitamini, bir sterol türevidir. Doğada 2 formda bulunur. Birincisi ve en önemli olanı diyetle alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen ergokalsiferol (25(OH)D₂, Vitamin D₂) ve ikincisi de hayvansal kökenli olup deride kolesterolün 290-315 dalga boyundaki ultraviyole B güneş ışınları ile oksitlenme ürünü 7-dehidrokolesterolden sentezlenen kolekalsiferol (D₃-previtamin D₃)'dür. Ergokalsiferol ve kolekalsiferol hem diyetle alınabilir, hem de sentetik olarak üretilebilir (113, 114). İnsan vücudunda ciltte sadece previtamin D₃'den; vitamin D₃ sentezlenir (113, 115). Bu nedenle D vitamini gerçek bir vitamin olmayıp bir prohormon olarak kabul edilmektedir.

Vitamin D, dört halkadan oluşan, B halkası 5-6. ve 7-8.C arasında ikişer çift bağlı 9.-10.C'lar arasında açılmış A, C, D, halkaları arasında doymuş bir halka sistemi ile 8.-9.C'lar arasında yan kolu bulunan bir sterol türevidir. Aşağıdaki Şekil 4'te (113,

114). D vitamininin yapısı ve karbon moleküllerinin numaralandırılması aşağıdaki şekilde görülmektedir.



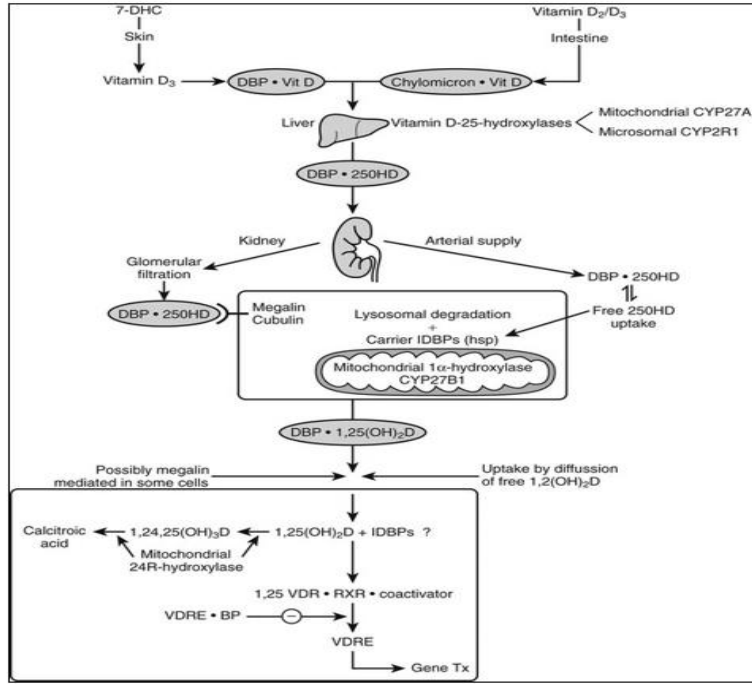
Şekil 4. D vitamini yapısı ve karbon moleküllerinin numaralandırılması

Bitkisel kökenli D₂ vitamini ergokalsiferol, morötesi ışınlar aracılığı ile yapraklardan sentezlenir. Hem D₂ vitamini hem de D₃ vitamini, diyetle veya sentetik olarak alınabilir (113, 114). İnsan vücudunda bulunan D vitamininin büyük bir kısmı, 290-315 nm boyutundaki morötesi ışınlarından deride sentezlenir.

Karaciğerde sentez edilen kolesterol, burada 7-dehidrokolesterole (7-DHK) çevrildikten sonra, periferik kan vasıtasıyla, derinin Malpigi tabakasına gelir. Burada güneşten gelen morötesi ışınlar, epidermisi geçer, 7-DHK'deki çift bağlar tarafından absorbe olur, sonuçta inaktif pro-D₃ vitamini (7-DHK), aktif pre-D₃ vitaminine dönüşür. Pre D₃ vitamini, termal izomerizasyon ile daha stabil bir moleküle dönüşür. Deride yapılan D₃ vitamini, bir alfa-1 globülin olan DBP (D vitamini bağlayıcı protein) aracılığı ile karaciğere gider (114, 116). D vitamini bağlayıcı protein, aminoasit yapısı albümine benzeyen ayrıca 25 (OH)D, 1,25(OH)₂D ve 24-25(OH)D metabolitlerine yüksek affinite ile bağlanan bir moleküldür (117, 118). Kanda taşınan D₂ ve D₃ vitamini ilk olarak karaciğerde 25 hidroksilasyon ile 25 (OH)vitamin D₂ ve 25(OH)D₃'ye dönüşür. Daha sonra böbrekte 1 alfa hidroksilasyon ile 1.25(OH)₂ vitamin D'ye dönüştürülür (119). Bu aktif metabolit, barsaktan kalsiyum Emilimini sağlamakla görevlidir. Kalsitriol (1,25(OH)₂ vitamin D) kanda yeterli düzeye eriştikten sonra 24(OH)D'nin bir kısmı karaciğerde 24,25-dihidroksivitamin D (24,25(OH)₂ D

şeklinde metabolize edilir (120). Bu metabolit daha az aktif olup katabolize edilmektedir.

Şekil. 5 te D vitamini sentez ve metabolizması görülmektedir.



Şekil5. D vitamini sentez ve metabolizması

2.2.4. D Vitamini Fizyolojisi

Vücutta üretilmeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan vitaminlerin başında D vitamini gelmektedir. D vitamini klasik bir vitamin değil hormon olarak görev alır. Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini ihtiyacının çok az miktarı yağlı balık, balık karaciğeri, yumurta sarısı gibi gıdalardan alınır, kalanı güneş ışınlarının etkisiyle ciltten üretilir. D vitamini vücuda besinler yoluyla provitamin-D şeklinde alınmaktadır. Daha sonra ciltte güneş ışınlarında bulunan ultraviyole etkisiyle vitamin D'ye dönüşür. Düzenli olarak haftada 2 saat ellerin ve yüzün etkili şekilde güneş ışığına maruziyeti sonucu, vücudun ihtiyacı olan D vitamini deride sentez edilmektedir. Daha sonra bu ön madde karaciğer ve böbrekten 2 defa transformasyona uğrayarak aktif steroid hormon (1,25 (OH)₂ vitamin D) şekline dönüşmektedir (106).

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen 1,25(OH)₂D vitamininin en önemli metabolitidir. 1,25 (OH)₂DBP (D vitamini bağlayan proteine bağlanarak hedef dokulara taşınır) (116).

VDR (vitamin D reseptör); steroid-retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktör ailesindedir. VDR'nin hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı ve N-terminal bölgesi bulunmaktadır. Vitamin D reseptörleri; barsak, kemik, böbrek dışında kanda monositler, aktive B ve T lenfositler, cilt, meme, hipofiz, gonadlar, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, beyin, iskelet kasında da mevcuttur. Bu bölgeler VDR içerdiğinden aynı zamanda 1,25 (OH)₂D üretmektedir (121).

Osteoblast, enterosit ve distal renal tubulusların hücre nükleusları dışında ve birçok dokuda 1,25(OH)₂D vitamininin lokal olarak yapımının olduğu ve bu dokularda VDR (vitamin D reseptör) bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Aşağıdaki Tablo.1.'de 1,25(OH)₂D vitamininin hedef hücreleri gösterilmiştir.

Tablo 1.1,25(OH)₂D vitamininin hedef hücreleri

Kanıtlanmış	Varsayılan
Enterosit(bağırsak)	Adacık hücreleri, pankreas
Osteoblast	Mide, endokrin hücreleri
Distal renal tubulus	Hipofiz hücreleri
Paratiroid hücreler	Over hücreleri
Ciltteki keratinositler	Plasenta
Promiyelosit, Monosit	Beyin (hipotalamus)
Lenfosit	Epididimis
Kolon enterositleri	Gelişimdeki miyoblast
Shell gland	Aortik endotelial hücreler
Tavuk korioalantoid membranı	Ciltfibroblastları

Hücrelere taşınan 1,25(OH)₂ vitamin D; hücre içerisinde iki yolak ile fonksiyonlarını yerine getirir.

1) Genomik Yolak: 1,25(OH)₂ vitamin D, dokulara DBP (D vitamini bağlayıcı protein) ile taşındıktan sonra hücre içerisinde VDR (vitamin D reseptörü) ile kompleks oluşturur. Bu oluşuma retinoik asit-X reseptörü de eklenir. Bazı DNA bölgelerine bağlanan bu kompleks bazı genlerin transkripsiyonunu artırırken bazılarının ise transkripsiyonunu azaltır. Örneğin; Osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz transkripte olurken; inflamatuvar genler, IL-2, IL-12'nin ise transkripsiyonunu baskılar.

2) Nongenomik yolak: D vitamini VDR bağlandıktan sonra sitoplazmadaki ikincil mesajcıları (fosfotidilinositol) aktive ederek hücre membranındaki kalsiyum kanallarını aktifleştirir. Bu yolak monosit, kalp kası düz kas ve bağırsaklarda aktiftir. Pankreas beta hücrelerinde de bulunduğundan tip 1 diyabet gelişimi ile ilgilidir. Ayrıca psöriazis, kardiyovasküler hastalıklar, bazı kanserler, krohn hastalığı, romatoid artrit ve multiple skleroz etyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir (117, 118).

2.2.5. D Vitaminini Üretimini Etkileyen Faktörler

İnsanlar için en önemli D vitamini kaynağı UV-B ışınlarıdır. Bu ışınların cilde temasını engelleyen her türlü faktör D vitamini eksikliğine sebep olabilir (122).

Ciltte vitamin D sentezini etkileyen durumlar:

- 1) Pigmentasyon (Zencilerde melanin pigmenti fazla olduğundan D vitamini sentezi düşüktür.),
- 2) Kapalı giyim tarzı ve güneş koruyucular (güneş ışınının deriye teması olmadığından),
- 3) Yaş (ciltte 7 dehidrokolesterol düşük),
- 4) Mevsimler ve enlem (Güneş ışınının daha oblik açıyla temas edip etkisini azaltır),
- 5) Obezite (Vitamin D vücutta yağ dokusunda depolanır, yağ dokusu fazla ise vitamin D'nin kandaki miktarı düşer) (109, 123).
- 6) Düşük D vitamini içerikli vejeteryan diyet.

2.2.6. D Vitaminini Eksikliği Nedenleri

D vitamin sentezini etkileyen faktörler; enlem, deniz seviyesi, mevsim, günün saati (11:00-15:00 arası en etkili), atmosferdeki ozon miktarı, bulutlar, aerosol, cilt tipi, yaş, giyim ve güneş koruyucular şeklinde özetlenebilir (113, 124, 125).

D vitamini eksikliği kalıtsal ve sekonder D vitamini metabolizma bozukluklarına bağlı görülmekle birlikte en fazla besinlerle yetersiz alım, yetersiz güneş ışığına maruz kalma ve mide-barsak sistemi hastalığı olanlarda görülür. Bu kişiler osteomalazi ve ağır D vitamini eksikliği riski ile karşı karşıyadır (126). Ayrıca kronik karaciğer hastalıklarında, böbrek hastalıklarında ve çeşitli ilaçların kullanımında da D vitamini eksikliğine rastlanmaktadır.

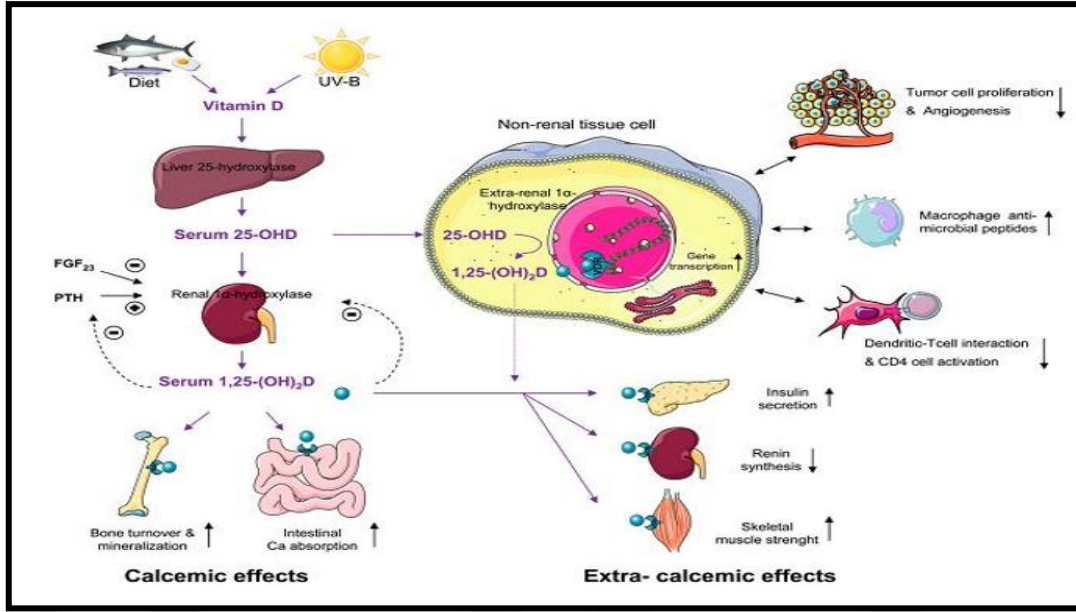
Aşağıda Tablo.2.'da vitamin D eksikliği nedenleri görülmektedir.

Tablo2. Vitamin D eksikliği nedenleri

Yetersiz alım veya emilim
Besinlerle yetersiz alım
Yetersiz güneş ışığı maruziyeti (kuzey enlemler, hava kirliliği, koyu cilt, güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı...)
Yağ malabsorbsiyonu
Gastrektomi
İnce barsak hastalıkları (Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları...)
Pankreas yetersizliği
Defektli 25-hidroksilasyon
Kronik karaciğer hastalıkları (siroz..)
Vitamin D'nin inaktif metabolitlere artmış yıkımı
Antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital)
Antifungal ilaçlar (ketokonazol)
Antitüberküloz ilaçları (rifampisin, izoniazid)
Anti-retroviral ilaçlar
Glukokortikoidler
Vitamin D bağlayan protein kaybı
Nefrotik sendrom
Defektli -alfa 25- hidroksilasyon
Hipoparatiroidi
Renal yetmezlik
1-alfahidroksilaz eksikliği (vitamin D-bağımlı rikets tip 1)
Aktif vitamin D (kalsitriol)'ye hedef organ cevapsızlığı (vitamin D rezistansı)
Hereditör vitamin D-bağımlı rikets (vitamin D-bağımlı rikets tip 2)

2.2.7. D Vitamini Fonksiyonları

D vitaminin kalsiyum metabolizması ve kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları aşağıdaki Şekil. 5'te kısaca özetlenmiştir.



Şekil 5.D vitaminin kalsiyum metabolizması ve kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları

2.2.7.a. Kalsiyum Metabolizması ile ilgili Fonksiyonları

D vitamini kalsiyum değerlerini normal sınırlarda tutmak için, bağırsak, kemik ve böbreklerde üç farklı metabolizma ile etki etmektedir.

A) 1,25 (OH)₂'nin ince bağırsaklarda temel etkisi, ince bağırsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır.

B) 1,25(OH)₂'nin kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkisi, PTH (parathormon) ile sinerjistikdir.

Hem PTH, hem de 1,25(OH)₂ D vitamini, osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak, osteoblast hücresinin yüzeyindeki RANK (reseptör aktivatör nükleus faktör, K_b) ligandının üretimini uyarır, sonuçta immatür osteoklast prekürsörleri matür osteoklast hücrelerine dönüşmektedir (127, 128).

2.2.7.b. Kalsiyum Metabolizması Dışı Fonksiyonları

D vitamini, birçok hastalığın gelişmesini önlemekte veya bulgularının hafifletilmesine etki göstermektedir. Örneğin; otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multiple skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi pek çok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarda görülmektedir (109, 129, 130, 131, 132).

A) Deri; 1 alfa hidroksilaz eksikliği olan farelerde deri bariyer görevini tam olarak yerine getirememektedir. VDR geni olmayan farelerde ve çocuklarda alopesi görülür. D vitamini keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder. Bu nedenle keratinositlerin kontrolsüz çoğaldığı psöriyazis gibi hastalıklarda kalsitriol analogu (calsipotriol) kullanıma girmiştir.

B) Kanser ve hücre proliferasyonu; 1,25(OH) eksikliği G1-G0 siklusuna etki ederek kansere neden olabilir. Ayrıca TGF-beta, Epidermal Growth Faktör (EGF), Prostaglandinler, Wnt ligandlar ve diğer mutajenik sinyallerle hücre bölünmesini uyarabilir. 1,25(OH), esas olarak apoptoz ve anjiogenezi kontrol etmekte olup sonuç olarak bu mekanizmalarda aksaklık meydana geldiğinde kanser gelişmektedir (133, 134). Vitamin D, tümör proliferasyonunu inhibe eder, sayısız hücre dizisindeki farklılaşmayı ve apoptozu teşvik eder.

Yapılan çalışmalar, D vitamininin en sık meme, prostat, kolon, deri ve pankreas kanseri olmak üzere pek çok kanserden koruduğunu göstermektedir (135, 136).

C) İmmün sistem fonksiyonu; İmmün sistemde görev alan dendritik hücre, monosit, makrofaj, aktive T ve B lenfositler VDR reseptörü bulundurmaktadır. Aktive B hücrelerinin apoptozu sağlar, T hücrelerinin proliferasyonunu baskılar, proinflamatuvar sitokin salınımı azalır. Kalsitriol anti-ininflamatuvar özelliği sayesinde immünomodülasyonda önemli göreve sahiptir (137). Yani D vitamini eksikliğinde inflamatuvar süreç reaktif olup otoimmün hastalık riski artmaktadır. Vitamin D eksikliği ile ilişkili otoimmün hastalıklar; multiple skleroz, romatoid artrit, crohn hastalığı, tip 1 diyabet. Vitamin D reseptör geni polimorfizmi nedeniyle oluşan hastalıklar ise; Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı ve Adisson hastalığıdır (132, 138).

D) Kardiyovasküler sistem; 25(OH)D ile kan basıncı arasında ilişki vardır. Yapılan bir çalışmada D vitamini verilen hastaların kontrol grubuna göre diastolik kan basıncında 3.1 mm Hg düşüş görülmüştür. D vitamini eksikliği kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörüdür (139).

E) Kaslar ve kas fonksiyonu üzerindeki etkileri; D vitamini eksikliğinde kasta osteomalazik miyopati ortaya çıkar. Kaslarda yaygın ağrı, proksimal kas kuvvetsizliği görülür. Düşme sıklığında artış tespit edilir. Kas biyopsilerinde Tip2 liflerde atrofi, yağ infiltrasyonu ve fibrozis mevcuttur.

F) Glukoz ve enerji metabolizması üzerine etkileri; Framingham Offspring

çalışmasında; D vitamini düzeyi yüksek olanlarda açlık glukoz seviyesi anlamlı derecede düşük saptanırken, daha az oranda insülin direncine rastlanmıştır (140).

Yapılan başka bir çalışmada D vitamini eksikliğiyle, Tip 1 diyabet arasında dikkat çekici bir korelasyon öne sürülmüştür. Bu ilişki, D vitaminin intraselüler ve ekstraselüler β kalsiyum havuzunu düzenleyerek, insülin salınımını koruma etkisine bağlı olabilir (141).

G) Üreme üzerine etkileri; Vitamin D ve VDR geni olmayan farelerde yapılan çalışmalarda overlerin atrofik olduğu ve aromataz enziminin negatif etki gösterdiği görülmüştür.

I) Mortalite üzerine etkileri; Yapılan çalışmalarda; vitamin D'nin kalsiyumla birlikte mortaliteyi azalttığı saptanmıştır.

H) Beyin: Eyles ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; annelerinde şiddetli D vitamini eksikliği saptanan fare yavrularının beyin gelişiminde hasar tespit edilmiştir (142). Beyinde korteks anomalileri, ventriküllerde genişleme olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak D vitamini eksikliği durumunda oluşabilecek sağlık sorunlarına baktığımızda sık görülen D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin ciddi şekilde toplum sağlığını tehdit ettiğini söyleyebiliriz.

2.2.8. D Vitamini İhtiyaçları

D vitamini oluşturmanın başlıca yolu cildimizin güneş ışınına doğrudan maruziyetidir. Bir insanın D vitamini ihtiyacı yaklaşık olarak 400 IU/gün'dür (143, 144).

Vitamin D₃; D vitamini ihtiyaçlarının % 90-95'ini karşılamaktadır. D vitamini (vitamin D₃) kaynakları olarak bilinen besin maddeleri başlıca; karaciğer, yumurta, balık (özellikle ringa balığı ve uskumru), tereyağı, mantar ve peynirdir. Günlük ihtiyaç 5-10 μ g'dir (112).

25(OH)D vitamini, vücudun tüm D vitamin havuzu konusunda en iyi bilgiyi veren parametre olup serumdaki yarı ömrü 21 gündür. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20-200 nmol/ml) arasındır.

Serum 25(OH) Vitamin D konsantrasyonu, 1,25(OH)₂ vitamin D konsantrasyonundan 500 kat daha fazladır (119, 126).

Bazı yayınlarda 25(OH) Vitamin D düzeyi 20 ng/ml'nin altında ise D vitamini eksikliği, 20-32 ng/ml ise D vitamini yetersizliği, 32-100 ng/ml ise normal olduğu kanaatine varılmıştır (145, 114).

1,25 OH-2 kolekalsiferolün yarı ömrü 4 saat olup kan konsatrasyonu düşük olduğundan serum vitamin D düzeyi ölçümünde kullanılmamaktadır (146).

2.8.9. Nörolojik Hastalıklar ve D Vitamini İlişkisi

Vitamin D; sinir sisteminde hücre proliferasyonu, diferansiyonu, nöroplastisite ve nörotransmisyonunda çeşitli roller almakta olup nöroprotektif, immünomodülatör ve nörotrofik etkiye sahiptir (147).

Beyinde serebellum, talamus, özellikle de hipotalamusta ayrıca bazal ganglion, olfaktör sistem, hipokampus, temporal ve orbital bölgelerde de vitamin D reseptör ve D vitamini bağlayıcı protein yer almaktadır. 1,25(OH)2D3 nükleer steroid reseptör olup vitamin D reseptör üzerinden etki göstermektedir (148).

D vitamini aktif metaboliti olan 1,25(OH)2 (kalsitriolün) biyolojik aktivite göstermesi için hedef hücrelerde, nükleus ve sitoplazma içinde bulunan, VDR (Vitamin D reseptörlerine) ihtiyaç bulunmaktadır. VDR içeren yerler 1,25(OH) D3 de üretmektedir. VDR steroid-retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici ailesindedir. 12q13-14 kromozomuna lokalize VDR geni 50 Kd ağırlığında ve 427 aa'den oluşmaktadır. VDR'ler barsak, kemik, böbrek dışında pankreas β hücreleri, paratiroid, hipofiz, cilt, meme, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monosit, aktive T ve B lenfositlerde de bulunmaktadır (149). D vitamini reseptöre bağlandıktan sonra oluşan sterol-reseptör kompleksi retinoik asit -X reseptörü aracılığı ile özgül DNA dizileri aracılığıyla D vitamini yanıt elementleri (VDYE) oluşturur. Bu kompleks gen transkripsiyonuna ve barsaklarda kalsiyum bağlayıcı protein sentezine, kemikte ise alkalin fosfataz ve osteokalsin üretimine neden olmaktadır (116, 149).

Epilepsi, migren ve inmenin yanısıra Parkinson hastalığı, Multiple skleroz, Alzheimer hastalığı ve Amyotrofik Lateral Skleroz gibi birçok nörodejeneratif hastalığın etyopatogenezinde vitamin D ve vitamin D reseptörünün rol alabileceği düşünülmektedir.

Epilepsi ve D vitamini ilişkisi:

Yapılan çalışmalarda epilepsi hastalarında kullanılan fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, pirazinamid gibi karaciğer enzim indüksiyonu yapan antiepileptik ilaçların; D vitamini metabolizmasını hızlandırarak, kalsiyum emilimini azalttığı düşünülmüştür. Yine uzun süre antiepileptik ilaç kullanımının kemik sağlığını olumsuz etkilediği düşünülse de bu sürenin ne kadar olduğu bilinmemektedir (150).

İnme ve D vitamini ilişkisi:

Yapılan çalışmalar düşük D vitamini düzeyinin renin transkripsiyonunu artırarak hipertansiyon ve iskemik inme gelişme riskini arttırdığını göstermiştir. Bu durum aynı zamanda ateroskleroz ve atrial fibrilasyona yol açarak inmeye zemin hazırlamaktadır. Fakat benzer ilişki hemorajik inmede görülmemiştir (151).

Parkinson ve D vitamini ilişkisi:

Yapılan çalışmalarda beyinde özellikle substantia nigradaki dopamin nöronlarında vitamin D reseptörü ekspresyonu artmıştır. Bu nedenle bu nöronların azalması D vitaminin azalmasıyla sonuçlanır. 1,25 (OH)₂D₃; beyinde glial kökenli nörotropik faktörü ve nöron büyüme faktörünü regüle etmektedir. Dopamin nöronlarının gelişimi ve fonksiyonları düzenlenmektedir. Sonuç olarak yapılan çalışmalarda Parkinson hastalarında D vitamini seviyesinin düşük, vitamin D bağlayıcı protein oranının yüksek olduğu belirtilmiş olup bu durumun Parkinson hastalığı patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir (152, 153, 154).

Multiple skleroz ve D vitamini ilişkisi:

Yapılan birçok çalışmada D vitamininin immün fonksiyonda önemli bir rol aldığı görülmüştür. D vitamini eksikliğinin multiple skleroz etyolojisinde rol aldığı ve toplumda artan multiple skleroz insidansının düşük D vitamini düzeyi ile açıklanabileceği bildirilmektedir. Vitamin D immünomodülatör etki ile nörodejenerasyonu yavaşlatmaktadır. Düzenli D vitamini kullanımı hastalığın morbiditesini azaltmaktadır (155).

Alzheimer ve D vitamini ilişkisi:

Beyinde amiloid β peptidlerin çökmesiyle oluşan kognitif fonksiyon bozukluğu ile karakterize nörodejeneratif hastalık olan Alzheimer hastalığının da etyopatogenezi hala tam olarak açıklanamamış olup D vitamini eksikliğinin de rolü olduğu

düşünülmektedir. Çalışmalarda vitamin D seviyesi düşük olanlarda kognitif fonksiyonlarda bozulma oranı 4 kat daha fazladır (156).

Migren ve serum D vitamini ilişkisi:

Baş ağrısında D vitamini eksikliğinin kesin rolü bilinmemektedir. Migren patogenezi karmaşık ve çok yönlü olmakla birlikte, temel olarak; merkezi ağrı yollarının hipersensitizasyonu ile birlikte reaktif vazodilatasyon, plazma protein ekstrasvazasyonu ve steril enflamasyon nedeniyle serebral kan akışının azalmasıdır (157).

D vitamini; interleükinler, tümör nekroz faktör ve makrofajların aktivitesi vasıtasıyla antienflamatuar ve bağışıklık sistemi düzenleyicisi etki göstermektedir. D vitamini takviyesi, teorik olarak enflamatuar kaynaklı ağrı üzerinde yararlı bir etkiye sahiptir.

Yapılan çalışmalarda D vitamini takviyesi ile diyabetik polinöropati olan hastaların ağrılarında düzelme saptanmıştır. Hipovitamin D olup kas-iskelet ağrısı olduğunu belirten, Arap ve Pakistanlı bir grup hastaya yapılan çalışmada; D vitamini takviyesi ile ağrılarının %90 oranında azaldığı veya kaybolmuş olduğu görülmüştür.

Motaghi ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir çalışmada, epizodik migreni olan 103 hasta ve epizodik migreni olmayan 100 sağlıklı birey arasında; iki vitamin D reseptör (VDR) gen polimorfizmleri (Tag1 f/F ve Fok1/T) ile migren arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuç olarak her iki heterotip genotip, migren hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak daha sık görülmüştür. VDR, agonistlerine bağlandığı zaman merkezi sinir sistemi içerisinde geniş bir şekilde antienflamatuar etki gösterdiği düşünülmektedir. Nörojenik inflamasyonun migren patogenezinde önemli bir rol aldığı düşünülürse, VDR agonistleri ve VDR gen polimorfizmi arasındaki etkileşimin, migren ataklarının önlenmesinde veya kötüleşmesinde bir rolü olup olmadığını anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu öngörülmektedir (158).

Bizim bu çalışmamızda amacımız: Migren tanısı alan hastaların serum D vitamini düzeylerini inceleyerek, anti-enflamatuar ve anti-oksidan olduğu bilinen serum D vitamini düzeyindeki değişikliklerin migren etyopatogenezi üzerine olası etkisini incelemektir.

Ayrıca bu hastaların serum kalsiyum, fosfor, parathormon ve albumin düzeyleri ile D vitamini arasındaki fizyolojik ilişki nedeniyle bu parametrelerin her iki grup arasında karşılaştırılması planlanmaktadır.

Bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında D vitamini eksikliğinin migren etyopatogenezi üzerine etkisi olup olmadığını belirlemek ve migren tedavisine olası katkısını sorgulamak hedeflenmektedir.

Literatürde migren ile D vitamini ilişkisini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkili olup az sayıda yapılan çalışmada; migren ile D vitamini arasında ilişki görülmüş iken bazı çalışmalarda da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Bu nedenle, bu çalışmanın amacı; migren tanısı bulunan 50 hasta ile 50 sağlıklı kontrol grubu arasındaki D vitamini, parathormon, kalsiyum, fosfor, albumin değerlerini karşılaştırmaktır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu prospektif çalışma; Mart 2016- Mart 2017 yılları arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Bölümünde gerçekleştirildi. Çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 25.05.2016 tarihinde 2016/118 karar nolu onay alındı.

Çalışma iki aşamada gerçekleştirildi. İlk aşamada anamnezleri alınarak fizik ve nörolojik muayeneleri yapıp migren tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik ve klinik verileri kayıt edildi.

18-65 yaş arasında bulunan, bilinen ek kronik nörolojik ve diyabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalığı, guatr gibi sistemik hastalık öyküsü bulunmayan, benzer

yaş ve cinsiyette olan, 50 migren tanılı hasta ve 50 kontrol grubu çalışmaya dâhil edildi. Hasta grubunda migren tanısı: Uluslararası Başağrısı Derneği tarafından yapılan 2013 tanı kriterlerine göre konuldu.

Tüm hastalar aynı nöroloji uzmanı tarafından tam fizik ve nörolojik muayene yapılarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1- 18-65 yaş arasında olmak.
- 2- Kronik nörolojik ve sistemik hastalık öyküsü bulunmamak.
- 3- Uluslararası Başağrısı Derneği 2013 sınıflama kriterlerine göre migren tanısı almak,
- 4- Araştırmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı olmak.

Çalışmadan dışlama kriterleri;

- 1- 65 yaş üstü hastalar,
- 2- Fokal nörolojik defisit, inme gibi kronik nörolojik ve diyabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalığı, guatr, böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi sistemik hastalık öyküsü bulunan hastalar,
- 3- Mental retarde olan hastalar,
- 4- Travmatik beyin hasarı bulunan hastalar,
- 5- Primer hiperparatiroidi tanısı bulunan hastalar,
- 6- Kronik inflamatuvar hastalığı bulunanlar,
- 7- Diğer primer kronik baş ağrısı tanısı olan hastalardır.

İkinci aşamada çalışmaya dâhil edilen hastalardan kan alınarak vitamin D (serum 25(OH)vit D), parathormon, kalsiyum, fosfor ve albumin düzeyleri incelendi.

Araştırmaya katılan hastaların antekubital venlerinden kan alınarak 2 adet biyokimya tüpüne boşaltıldı. Kan örnekleri pıhtılaşma süresi beklendikten sonra 3000 devir/dakikada santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Kan örnekleri -70 derecede uygun koşullarda muhafaza edildi. Daha sonra vitamin D, parathormon, kalsiyum, fosfor, albümin parametreleri aşağıdaki cihazlarda çalışıldı.

Kalsiyum, fosfor, albümin; Abott marka Arcitech model C 16000 model cihaz ile spektrofotometrik yöntemle,

D vitamini; Roche marka e 411 model cihaz ile,

Parathormon; Bechman marka DxI model hormon cihazı ile çalışıldı.

Vitamin D düzeyi 20 ng/ml'nin altında ise D vitamini eksikliği, 20-32 ng/ml ise D vitamini yetersizliği, 32-100 ng/ml ise normal şeklinde değerlendirildi.

Diğer parametrelerin normal değerleri:

Parathormon: 10-75 pg/ml,

Kalsiyum: 8.8-10 mg/dl,

Fosfor: 2.7-4.3 mg/dl,

Albümin: 3.5-5 mg/dl şeklindedir.

Grup 1 migren tanılı hastalardan, Grup 2 kontrol grubundan oluşmaktaydı. Her iki grup için ayrı ayrı vitamin D, parathormon, kalsiyum, fosfor, albümin değerleri belirlendi.

İstatistiksel analizde; Verilerimizi SPSS 17.0 paket programı kullanarak analiz ettik. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogronov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılan verilerde Student t ve ANOVA testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan verilerde ise Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile analiz yapılmıştır. Kalsiyum, fosfor, albümin; Student T-Test ile parathormon ve vitamin D ise Mann-Whitney U test ile değerlendirildi. *p* değeri 0,05'den düşük olanların istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

1- Sosyodemografik özellikler:

Migren grubu; 38'i kadın, 12'si erkek toplam 50 hastadan oluşmaktaydı ve yaş ortalaması $36,38 \pm 6,04$ idi. Kontrol grubu ise 35'i kadın, 15'i erkek olmak üzere toplam 50 sağlıklı gönüllü bireyden oluşmaktaydı, yaş ortalaması $34,78 \pm 4,59$ idi. Migren ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (tablo 3).

Tablo 3. Migren hastalarının ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

	Hasta (n:50)	Kontrol (n:50)	<i>p</i> değeri
Cinsiyet E/K	12/38	35/15	0.120
Yaş,ort.±SS Min.-max.	36,38±6,04 (24-46)	34,78±4,59 (23-45)	0.140

Migren ile kontrol grubu arasında medeni hal, meslek ve eğitim durumu bakımından yapılan karşılaştırma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (tablo. 4).

Tablo 4. Migren hastalarının ve kontrol grubunun medeni durumu, meslek ve eğitim durumu açısından karşılaştırılması

		Hasta (n:50)(n%)	Kontrol (n:50)(n%)	<i>p</i> değeri
Medeni hali	Evli	37(%74)	39(%78)	0.889
	Bekar	12(%24)	10(%20)	
	Dul	1(%2)	1(%2)	
Meslek	Evhanımı	24(%48)	21(%42)	0.897
	Öğrenci	2(%4)	4(%8)	
	Memur	18(%36)	20(%40)	
	Çiftçi	1(%2)	1(%2)	
Eğitim durumu	Esnaf	5(%10)	4(%8)	0.895
	Okur-yazar değil	6(%12)	3(%6)	
	İlkokul	13(%26)	7(%14)	
	Ortaokul	5(%10)	3(%6)	
	Lise	11(%22)	18(%36)	
	Üniversite	15(%30)	19(%38)	

Migrenli hastaların klinik özellikleri:

Migrenli hastaların hastalık süresi ortalama 6 yıl olarak belirlenmiştir. Hastaların 22'sinde (%44) ağrı sağ tarafta-unilateral; 18'inde (%36), sol tarafta-unilateral; 10'unda (%20) ise bilateral lokalizasyonda görülmüştür. Hastaların 45'inde (%90) ağrı zonklayıcı, 5'inde (%10) ise sıkıştırıcı/bastırıcı karakter göstermekteydi. Hastaların 45'inde (%90) başağrısı fiziksel aktivite sonrası artış gösteriyordu. Hastaların tamamı ağrı nedeniyle günlük aktivitelerini yapamadıklarını belirtiyorlardı. Migren hastalarında ağrıya eşlik eden semptomlara baktığımız zaman; hastaların 46'sında (%92) bulantı, 27'sinde (%54) kusma, 42'sinde (%84) fotofobi, 35'inde (%70) fonofobi tesbit edildi.

Hastaların 15'inde (%30) aile öyküsü alındı. Migren hastalarının 20'sinde (%40) de aura semptomları görülmüştü.

Migren grubunda başağrısı atak sayısı, ayda ortalama 3.56, atak süresi ise ayda ortalama 29 saat olarak saptandı. Ayrıca atak şiddetine baktığımız zaman, 10 hastada (% 20) ağrının orta düzeyde, 40 hastada (%80) ise şiddetli düzeyde olduğu belirlendi. Migrenli hastaların klinik özellikleri tablo 5 ve tablo 6'te gösterildi.

Tablo 5.Migrenli hastaların klinik özellikleri

		Hasta(n:50)	
		n	%
Ağrının lokalizasyonu	Sağ-unilateral	22	44
	Sol-unilateral	18	36
	Bilateral	10	20
Ağrının karakteri	Zonklayıcı	45	90
	Sıkıştırıcı/baskıcı	5	10
Bulantı		46	92
Kusma		27	54
Fotofobi		42	84
Fonofobi		35	70
Fiziksel aktivite ile artış		45	90
Aura		20	40
Aile öyküsü		15	30

Tablo 6. Migren hastalarında atak özellikleri

Parametre	Hastalar(n:50)
Atak sıklığı(aylık/atak) (min.-max.)	3.56 (1-10)
Atak süresi(saatt) (min.-max.)	29 (4-72)
Atağın şiddeti	Orta 10 (%20) Şiddetli 40 (%80)

2- Migren hastalarının ve kontrol grubunun, D vitamini, parathormon ve diğer biyokimya değerlerinin (kalsiyum, fosfor, albümin) karşılaştırılması.

Migren hastalarında ve kontrol grubunda D vitamini, parathormon, kalsiyum, fosfor ve albümin değerleri incelendiğinde; migren hastalarının 35'inde D vitamini seviyesi 20 ng/ml'nin altında idi (D vitamini eksikliği). Hastaların 7'sinde 20-32 ng/ml arasında (D vitamini yetersizliği) ve 8'inde ise 32 ng/ml'den fazla bulundu (D vitamini yeterliliği). Hastaların D vitamini ortalaması 18.51 ($\pm 12,05$) şeklinde tespit edildi. Kontrol grubunda; 44 olguda D vitamini 20 ng/ml'nin altında (D vitamini eksikliği), 5 olguda 20-32 ng/ml arasında (D vitamini yetersizliği) ve 1 olguda 32 ng/ml'nin üzerinde olduğu tespit edildi. Kontrol grubunun D vitamini ortalaması $12.82 \pm 9,06$ idi.

Sonuç olarak migrenli hastalarda D vitamini düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksekti (18.51'e karşılık 12.82) ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p:0.005$).

Hasta ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırma sonucunda kalsiyum ($p:0.001$) ve albümin ($p:0.03$) değerlerinde hasta grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu buna karşılık fosfor düzeyinde istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p:0.544$). Parathormon düzeyleri açısından da hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p:0.639$).

Migren ve kontrol grubunun karşılaştırılan D vitamini, parathormon, kalsiyum, fosfor ve albümin düzeyleri tablo7'de gösterildi.

Tablo 7. Migrenli hastaların ve kontrollerin D vitamini, parathormon, kalsiyum, fosfor, albümin değerleri

	Hasta grubu(n:50)	Kontrol grubu(n:50)	<i>p</i> değeri
D vitamini	18,51 \pm 12,05	12,82 \pm 9,06	0.050
Parathormon	47,76 \pm 23,96	44,60 \pm 18,42	0.639
Kalsiyum	9,08 \pm 0,42	9,36 \pm 0,38	0.001
Fosfor	3,53 \pm 0,53	3,59 \pm 0,51	0.544
Albumin	3,97 \pm 0,28	4,14 \pm 0,27	0.030



5. TARTIŞMA

Migren toplumumuzda, genç erişkin yaşta son derece yaygın görülen, ataklarla seyreden, işgücü kaybı nedeniyle üretkenliği etkileyip fonksiyonelliği azaltan ve çeşitli komplikasyonlara yol açan kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Genellikle unilaterall lokalizasyonda, zonklayıcı karakterde nörolojik, otonomik ve gastrointestinal belirtilerin sık eşlik ettiği bir baş ağrısı şeklinde görülmektedir.

Ülkemizde migren ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalara baktığımız zaman özellikle 15-55 yaş arasında prevalansı kadınlarda % 21.8, erkeklerde % 10.9 şeklinde tespit edilmiştir. Kadınlarda 30-39 yaş arasında % 36 sıklıkta görülmektedir.

Migren; yüksek prevalansı, yaşam kalitesi ve işgücüne olumsuz etkileri nedeniyle kişisel ve toplumsal etkileri bakımından önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Migren tanısı, uzman nörolog tarafından Uluslararası Baş ağrısı Derneği tanı kriterlerine dayalı ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene sonrası yapılan tetkikler ile sekonder baş ağrısı nedenleri dışlanarak konulmaktadır. Otonom sinir sistemi fonksiyonu bozukluğu ile karakterize bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi eşlik edebilen; yaygın, kalıtsal, nörovasküler bir hastalıktır. Migren hastalarında anatomik yapı ve mekanizmalar ile ilgili olarak hastalığın tanısı, tedavisi ve progresyonunu değerlendirme açısından objektif ölçütler mevcut değildir.

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

Günümüzde yapılan bazı çalışmalarda; D vitamininin, kalsiyum ile ilgili fonksiyonları yanında kalsiyum dışı fonksiyonlarının da olduğu ayrıca sinir sistemi ve immün sistemi ilgilendiren pek çok hastalığı önlemede rol oynadığı düşünülmektedir (159, 160). D vitamini hücre proliferasyonu ve endotel fonksiyonunu düzenleyebilen antiinflamatuar bir hormondur. Yapılan bazı çalışmalar, D vitamini ile tekrarlayan veya kronikleşen bazı ağrılar arasında ilişki olabileceğini göstermektedir (161, 162, 163, 164).

D vitamini son yıllarda pek çok çalışmanın konusu olmuştur. Kalsiyum mobilizasyonu ve kemik sağlığı üzerine etkileri yanı sıra D vitamini eksikliğinin etyolojisinde rol aldığı birçok hastalık bulunmaktadır, örneğin; nöromusküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar, kanser ve kalp damar hastalıkları, diyabetes mellitus, osteoartrit, inflammatuar ve enfeksiyöz hastalıklar, nörolojik ve dermatolojik rahatsızlıklar. D vitamini eksikliğinin başta nöromusküler hastalıklar, multiple skleroz, parkinson, migren olmak üzere pek çok nörolojik hastalık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (165, 166).

Literatürde migren ile D vitamini ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz de bu çalışmamızda migrenli hastalarda vitamin D düzeylerini sağlıklı kontrollere karşılaştırmayı ve D vitamini düzeylerinin migren patogenezindeki olası rolünü değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla IHCD-3 tanı kriterlerine göre migren tanısı almış 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubundan alınan venöz kan örneklerinde plazmada vitamin D, parathormon, kalsiyum, fosfor ve albümin parametrelerini çalıştık. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarını yaş, cinsiyet, meslek, eğitim düzeyi açısından da karşılaştırdık. Migren hasta grubunu da ağrı lokalizasyonu, ağrının karakteri, şiddeti, süresi, atak sayısı, eşlik eden otonom belirtiler, ağrının günlük fiziksel aktivite ile artıp artmadığı yönünden değerlendirdik.

Mottaghi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek serum 25(OH)D3'ün seviyesi, günlük başağrısı oranı ile daha fazla ilişkili görülürken serum D vitamini ve migren şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yine moleküler düzeyde yapılan başka bir çalışmada; D vitamini reseptör polimorfizmlerinin, aurasız migren ve aynı zamanda baş ağrısı şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (167).

Başka bir çalışmada, migren hastalarının %40'ının, D vitamini eksikliğine sahip olduğu bildirilmiştir. İki vaka sunulan diğer bir çalışmada; migreni olan hastalara D vitamini ve kalsiyum tedavisi verilmesinin, migren şiddeti ve sıklığını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (168, 169).

Kjaergaard ve arkadaşlarının çalışmasında; 2007-2008 yılları arasında genel popülasyonda serum 25(OH)D3 ve baş ağrısı arasında ilişki olup olmadığı araştırılmış. migren dışı baş ağrısı ile 25(OH)D3 arasında ilişki görülmüş, ancak migren ve serum 25(OH)D3 arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (170).

Zandifar ve arkadaşlarının çalışmasında; İran-İsfahan kentinde yeni tanı almış, 15-63 yaş arası 73 migrenli hasta çalışmaya alınmış. Hasta ve kontrollerde, kadın ve erkeklerde, 25(OH)D3 plazma düzeyi ile hastalar arasında baş ağrısı şiddeti yönünden ilişki saptanmamıştır (171). Yine aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada 105 migrenli hasta ve 110 sağlıklı kontrol içeren kesitsel bir çalışma yapılmıştır. Hastalar ve kontroller arasında toplam serum D vitamini konsantrasyonu bakımından anlamlı fark gözlenmemiştir. Ayrıca D vitamini konsantrasyonu ile migren ataklarının sıklığı, migren ataklarının süresi ve pozitif migren aile öyküsü arasında da ilişki bulunmamıştır (172).

Khorwash ve arkadaşlarının 19-61 yaş arası 66 migren hastasında yaptıkları çalışmada genel ve abdominal obezite ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Ancak anlamlı bir ilişki görülmemiştir (173).

Kruszetal ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise migren hastaları ile herhangi bir ağrı bozukluğu bulunan hastalar arasında, D vitamini düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (174).

Prakash ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, yüksek enlemlerde artmış baş ağrısı sıklığı ile baş ağrısı patogeneğinde D vitamini yetmezliğinin bir rolü olduğu düşünülmüştür (175).

Çayır ve arkadaşlarının çalışmasında 8-16 yaş migren tanılı, 53 çocuk hastada amitriptiline ek olarak D vitamini tedavisi verilmesinin migren ataklarının sıklığına etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak antimigren tedaviye ek olarak D vitamini tedavisi verilmesinin migren ataklarının sayısını azaltmada rolü olabileceği belirtilmiştir (176).

Yine benzer şekilde Thys-Jacobs ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da küçük bir çalışma grubu olarak 2 premenapozal ve 2 postmenapozal kadın alınmıştır. Bu hasta grubunda plazma 25(OH)D düzeyleri ile baş ağrısı ve menstruasyon ilişkisine bakıldığında herhangi bir ilişki görülmemiştir. Bu hastalara D vitamini verilmesinden sonra baş ağrısı sıklığı ve süresinde belirgin azalma olduğu kaydedilmiştir. D vitaminin terapotik etkisinin yüksek magnezyum absorpsiyonuna ve kalsiyum takviyesine bağlı olabileceği düşünülmüş olup hem D vitamini hem de kalsiyum veya her ikisinin sinerjik etkisine atfedilmiştir (177).

Buettner ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 28 episodik migren tanılı hasta ile 29 kontrol grubu alınmıştır. Hastalara günde 2 kez 20 mg simvastatin ve 1000 Ü vitamin D verilerek, kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. 12. haftada migren atak sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülürken, 24. haftada yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (178).

Prakash ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada; gerilim tipi baş ağrısı bulunan hastalarda, D vitamini ve kalsiyum takviyesinin olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (179).

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında yapılan vitamin D, parathormon, kalsiyum, fosfor, albümin düzeylerinin karşılaştırmasında; kalsiyum ve albümin düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu

saptanmıştır. Bu bulgular kalsiyum ve dolaşımdaki kalsiyumun % 90'ının taşınmasında görev alan amimoasit olan albüminin düşüklüğü ile migren arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Fosfor ve parathormon düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda gruplar arasındaki karşılaştırmada, D vitamini düzeyleri arasında hasta grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Benzer şekilde Mottaghi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 25(OH)D yüksekliği ile başağrısı arasında ilişki saptanmıştır (167). Bizim çalışmamızda yapılan diğer birçok çalışmadan farklı olarak, D vitamini düzeylerinin ortalamasının migren grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular bize vitamin D eksikliğinin patogenezele ilişkisi olabileceğini ileri süren çalışmaların tersine, yüksek vitamin D düzeylerinin de migren patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmada değerlendirdiğimiz vitamin D düzeyini etkileyebilecek olan hasta ve kontrol grubunun kırsal veya kentsel yaşam biçimi, giyinme tarzı, güneşe maruziyet oranları, ten rengi, obezite, fiziksel aktivite, alkol tüketimi çevresel koşulları ve ikamet alanı açısından verilerimiz yetersizdir. Ayrıca migren tanılı hastaların düzenli hastaneye başvurma alışkanlıkları sebebiyle kan tetkiklerini genel popülasyona oranla daha sık yaptırma ihtimalleri nedeniyle daha öncesinde gerekli tedavi almış olma ihtimalleri bulunmaktadır.

D vitamini için tüm dünyada artan bir talep söz konusudur. Ancak migren ve serum D vitamini inceleyen sınırlı sayıdaki klinik araştırmaların sonuçlarına baktığımızda bu ilişkinin net olmadığı ve birbiriyle çelişen sonuçların olduğu görülmektedir.

Çalışmamızın Mart-Nisan aylarında yapılmış olması, çalışma yapılan bölgenin Doğu Anadolu Bölgesinde olup güneşe maruziyetin kısıtlı olması da D vitamini düzeylerini etkileyen faktörlerdir. Çalışmamızın küçük bir örneklem grubunda incelenmiş olması nedeniyle daha büyük örneklemlili, randomize çift kör klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇ

Migren, toplumda sık olarak özellikle genç erişkin kadınları etkileyen kronik bir hastalıktır. Klinik olarak genellikle unilateral, zonklayıcı, nörolojik, otonomik ve gastrointestinal bulguların eşlik ettiği baş ağrısı ile karakterizedir.

Migren baş ağrısı ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen literatür sınırlı sayıdadır. Bazı çalışmalarda migren hastalarında vitamin D düzeylerinin düşük olduğu bazılarında ise bir fark olmadığı bulunmuştur. Bizde bu çalışmada migren baş ağrısı olan hastalarda D vitamini düzeylerini incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya ICHD-3 kriterlerine göre migren tipi baş ağrısı tanısı almış 50 hasta, benzer yaş ve cinsiyette 50 sağlıklı birey dâhil edilmiştir. Migrenli hastaların yaş ortalamaları 36.38 ± 6.04 yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması 34.78 ± 4.59 yıl olarak bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hasta ve kontrol grupları arasında yapılan vitamin D, parathormon, kalsiyum, fosfor, albümin düzeylerinin karşılaştırmasında kalsiyum ve albümin düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. Fosfor ve parathormon düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, D vitamini düzeyleri arasında hasta grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Ancak yapılan diğer birçok çalışmadan farklı olarak, D vitamini düzeylerinin ortalamasının migren grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı.

Çalışmamızda literatürdeki D vitamini eksikliğinin migren etyolojisinde rolü olabileceğini ileri süren çalışmaların tersine migren hastalarında D vitamini düzeyi kontrollere göre daha yüksek bulundu.

Sonuç olarak; bu bulgular bize vitamin D eksikliğinin migren patogenezi ile ilişkisi olabileceğini ileri süren çalışmaların tersine yüksek vitamin D düzeylerinin de migren patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kalsiyum ve albümin düşüklüğünün migren oluşumunda rolü olabileceği düşünülmektedir.

7. ÖZET

Giriş: Migren genç erişkin döneminde kadınlarda sık görülen, genellikle unilateral bazen de bilateral lokalizasyonda bulunan, zonklayıcı karakterde, 4-72 saat süren, bulantı ve kusma, fotofobi veya fonofobinin eşlik ettiği, günlük fiziksel aktivite ile artan

primer bir baş ağrısıdır. D vitamini eksikliği toplumda son derece sık görülmektedir. D vitamini; immün cevabı, endotel fonksiyonu ve hücre proliferasyonu düzenlenmesi yanında antienflamatuar ve antioksidan fonksiyonları bulunabilen bir hormondur.

Literatürde migren ile D vitamini ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan bazıları D vitamini ile migren arasında ilişki olmadığını gösterirken bazılarında migren hasta grubunda D vitamini düzeyinin düşük olup bu durumun baş ağrısına yol açabileceğini ileri sürmektedir.

Amaç: Bu çalışmamızda amacımız, ülkemizde sık görülen yaşam kalitesini ve çalışma hayatını olumsuz etkileyen migrenin etyopatogenezine ışık tutmak ve gelecekte tedavisine katkı sağlayabilmektir.

Materyal ve metod: Bu çalışma İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji kliniğinde ICHD-III tanı kriterlerine göre migren tanısı almış, 50 hasta ve 50 kontrol grubunda, Mart 2017-Nisan 2017 ayları arasında prospektif olarak yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubunda serum vitamin D, PTH, kalsiyum, fosfor, albümin düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında vitamin D, PTH, kalsiyum, fosfor, albümin düzeylerini karşılaştıran çalışmamızda, kalsiyum ve albümin düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Fosfor ve parathormon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. D vitamini düzeyleri ise migren grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda 25(OH)D vitamini eksikliğinin migren etyolojisinde rolü ile ilgili herhangi bir ilişki ortaya konulmamıştır. Migren hastalarında D vitamini düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca migren hastalarında kalsiyum ve albümin düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular bize vitamin D eksikliğinin patogenezele ilişkisi olabileceğini ileri süren çalışmaların tersine yüksek vitamin D düzeylerinin migren patogenezinde rolü olabileceğini ayrıca kalsiyum ve albümin düşüklüğünün migren ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Migren, D vitamini, Baş ağrısı.

7. ABSTRACT

Introduction: Migraine is a primary headache accompanied by nausea, vomiting, photophobia and photophobia lasting for 4-72 hours in a shooting character localized generally in unilateral and sometimes in bilateral localizations and is frequently

observed in young adult women increasing with daily physical activity. It is extremely frequent in societies with Vitamin D deficiency. Vitamin D is a hormone that regulates immune response, endothelial function and cell proliferation as well as carrying anti-inflammatory and antioxidant functions.

There are limited studies in the literature investigating the relation between migraine and Vitamin D. Some of these studies show that there are no relations between Vitamin D and migraine, while some others show that Vitamin D levels are lower in migraine patients. Such studies claim that this situation causes headaches.

Purpose: The purpose of this study is to enlighten the etiopathogenesis of migraine, which is observed frequently in our country affecting life quality and working life. It is also expected to contribute to its treatment in the future.

Material and Method: This study was conducted on 50 patients who were diagnosed with migraine according to ICHD-III Diagnosis Criteria in Inonu University, Turgut Ozal Medicine Center, Neurology Clinic; and on a Control Group consisting of 50 healthy individuals between March 2017-April 2017 in a prospective manner. The serum Vitamin D, PTH, calcium, phosphor, albumin levels of the Patient and Control Group were examined in the scope of the study.

Findings: In our study, which compared the vitamin D, PTH, calcium, phosphor, and albumin levels of the Patient and Control Groups, it was determined that calcium and albumin levels were detected to be lower in the patient group when compared with the control group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of phosphor and parathormone levels. Vitamin D levels were detected to be higher in Migraine Group than the Control Group at a statistically significant level.

Result: No relations about the role of 25(OH)D vitamin deficiency in the etiology of migraine were detected in our study. Vitamin D levels were detected to be higher in Migraine Patients. In addition, the calcium and albumin levels were determined as being lower in the migraine patients when compared with the control group. These findings make us consider that, unlike the studies claiming that Vitamin D deficiency might be related with the pathogenesis, high Vitamin D levels might have a role in the pathogenesis of migraine; and moreover, low calcium and albumin levels might be related with migraine.

Keywords: Migraine, Vitamin D, headache.



9. KAYNAKLAR

1. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol, 16 (2), 1984; 157-68.

2. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated leak age of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J Neurosci*, 7 (12), 1987; 4129-36.
3. Philips P. Migraine As A Woman's Issue-Will Research And New Treatments Help. *JAMA*, 1998; 280, 23: 1975-6.
4. Siva A, Hancı M. Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi. No: 30 Mayıs 2002; 9-14.
5. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society, *Cephalgia*, 1988;8 Suppl 7:1-96.
6. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in clinical Practice. USA. Oxford.1998;1-90.
7. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management. Third Edittion. 2000;1845-186.
8. Vural O. Baş Ağrıları özel sayısı. *Türkiye Klinikleri Nöroloji*, 2003; 85-126.
9. Oğuzhanoğlu A. Baş ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması. Denizli, Türk Nöroloji Derneği Yayınları, 2. Basım.2005;2:26-38.
10. Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: 737-63.
11. Stovner LJ, Zwart JA, Hegan K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europa. *Eur J Neurol* 2006; 13: 333-45.
12. Rasmussen BK. Epidemiology and socio-economic impact of headache. *Cephalgia*. 1999; 19,25:20-3.
13. Siva A. Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi 2002 (30); 9-14.
14. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S ve diğerleri. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*, 2012;13 (2), 147-57.
15. Silberstein SD, Stiles MA, Young WB, Peres M. Epidemiology of migraine. Atlas of Migraine and Other Headaches. Second Edition. Taylor and Francis ,2005; 3:41-51.

16. Lipton RB, Bigal ME, Hamelsky S, Scher AI. Headache: Epidemiology and Impact. İçinde Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW (Ed). Wolff's Headache and Other Head Pain. 8 th Edition New York Oxford University Press. 2008: 45-62.
17. Silberstein SD, Capobianco DJ, Dodick DW. Migraine in special populations. *Neurology* 2003;60 (2):S50-7.
18. Lay CL, Payne R. Recognition and treatment of menstrual migraine. *The Neurologist* 2007;13:197-204.
19. Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain*, 2012; 13 (3), 177189.
20. Ertaş M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoğlu M, Karlı N et al. Türkiye’de migren prevalansı: Ülke çapında ev tabanlı yapılmış çalışma, 2009.
21. Zwart JA, Dyb G and Holmen TL et al . The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway: The Nord-Trondelag Health Study (Head- Hunt), *Cephalgia* 2004 (24); 373-9.
22. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalgia* 2001 (21); 774-7.
23. Siva A. Baş ağrısı Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri* 2, 2003: 94-7.
24. Ropper AH, Samuels MA. Headache and Other Craniofacial Pains. Ropper A.H (Ed.). *Adam's and Victor's Principles of Neurology*, 9 th edition. McGraw Hill Companies. 2009; 162-88.
25. Penfield W, McNaughton F. Dural headache and innervation of the dura mater. *Arch Neurol Psychiatr* 1940;44,43-75.
26. Welch KM, D’Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability, *Neurol Clin* 1990; 8: 817–28.
27. Fusco M, D’Andrea G, Micciche F, Stecca A, Bernardini D, Cananzi AL. Neurogenic inflammation in primary headaches, *Neurol Sci* 2003; 24(2): 61–4.
28. Bolay H, Dalkara T. Birincil Baş ağrılarının Fizyopatolojisi, *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Nöroloji Dergisi*, Baş ağrısı Özel Sayısı 2, 2003 Cilt;1.
29. Goadsby PJ, Lipton R, Ferrari M. Migraine: current understanding and management. *N Engl J Med* 2002; 346(4): 257-70.

30. Iadecola C. From CSD to headache: a long and winding road. *Nature Med*, 2002; 8(2): 1102.
31. Penfield, W. Operative treatment of migraine and observations on the mechanisms of vascular pain, *Transactions of the American Academy of Ophthalmology and Otorngology*, III, 1932; 1-16.
32. Wolff HG. *Headache and Other Head Pain*. 1st Edition. New York: Oxford University Press, 1948.
33. Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug sumatriptan (GR431175) , selectively blocks neurogenic plasma extravasation from bloodvessels in dura mater. *Br J Pharmacol*,1990;99 (1):202-6.
34. Andres KH, Von Doring M, Muszynski K, Schmidt RF. Nerve fibres and their terminals of the dura mater encephali of the rat. *Anatomy and embryology*, 1987; 175 (3), 289-301.
35. Messlinger K, Dostrovsky JO, Strassman AM. *Anatomy and physiology of head pain*. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, TfeltHansen P, Welch KM (Ed.). *The Headaches 3rd Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams, Wilkins 2006.
36. Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input, *Brain*, 2002;125(Pt 7):14961509.
37. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci*, 2002;5 Suppl:10621067.
38. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache, *Cephalgia an international journal of headache*, 1994;14 (5), 320-7.
39. Lauritzen M. Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. *Acta Neurol Scand Suppl*, 1987; 113: 1–40.
40. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol*, 2010 Apr;30(2): 120-30.
41. Dalkara T, Zervas NT, Moskowitz MA. From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurol Sci*, 2006 May; 27,2: S86-90.
42. Moskowitz MA. Defining a pathway to discovery from bench to bedside: the trigeminovascular system and sensitization. *Headache*, 2008 May;48(5): 688-90.
43. Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine. *Curr Opin Pediatr*, 2004;16:628-36.

44. Ropper AH, Brown RH. Baş ağrısı ve diğer kraniyofasiyal ağrılar, Adams and Victor's Principle of Neurology (Çeviri editörü: Emre M.) Sekizinci baskı. Ankara, İstanbul Güneş Kitapevi, 2006;2:144-168.
45. Leao A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. Journal of Neurophysiology, 1944;7:32.
46. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine Arch Neurol, 1999;56 (5):548-54.
47. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography, 1984; Brain 107 (Pt 2):447-61.
48. Leão AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol, 1944; 7: 359-90.
49. Leão AA, Morison RS. Propagation of spreading cortical depression, J Neurophysiol, 1945; 8: 33-46.
50. Goadsby PJ, Oshinsky ML. Pathophysiology of Headache. İçinde Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW (Ed) Headache and Other Head Pain. 8 th Edition New York Oxford University Press, 2008:105-19.
51. Pfeffer G and Chinnery PF: Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. Ann Med 2013; 45: 4-16.
52. Joutel A, Ducros A, Vahedi K, Labauge P, Delrieu O, Pinsard N et al. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. Am J Hum Genet, 1994;55(6):1166-72.
53. Ophoff RA, Van Eijk R, Sandkuijl LA, Terwindt GM, Grubben CP, Haan J, et al. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. Genomics, 1994;22(1):21-6.
54. Ophoff RA, Terwind GM, Vergouwe GM, Vergouwe MN et al: Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. Cell 1996;87:543-52.
55. Nyholt DR, Dawkins JL, Brimage PJ, Goadsby PJ, Nicholson GA, Griffiths LR. Evidence for an X-linked genetic component in familial typical migraine. Hum Mol Gen, 1998;7:459-63.

56. Reuter U, Bolay H, Olesen I, Chiarugi A, Sanchez del Rio M, Letourneau R, Theoharides T, Waeber C, Moskowitz M. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology, *Brain* 2001; 124(Pt 12): 2490-502.
57. Cumberbatch MJ, Williamson DJ, Mason GS, Hill RG, Hargreaves RJ. Dural vasodilation causes a sensitization of rat caudal trigeminal neurones in vivo that is blocked by a 5-HT_{1B/1D} agonist, *Br J Pharmacol* 1999; 126, 1478-86.
58. Ferrari MD, Saxena PR. Clinical and experimental effects of sumatriptan in humans, *Trends Pharmacol Sci*, 1993;14,129-33.
59. Somerville BW. The role of progesterone in menstrual migraine *Neurology*, 1971;21:853-59.
60. Silberstein S, Merriam G. Sex hormones and headache *Neurology*, 1999;53 (1):3-13.
61. Welch KM and Ramadan NM. Mitochondria magnesium and migraine. *J Neurol Sci*, 1995;134:9-14.
62. Taylor FR. Nutraceuticals and headache: The biological basis, *Headache*, 2011;51:484-501.
63. Ferrari MD. Biochemistry of migraine. *Path Biol*, 1992; 40: 287-92.
64. Brun J, Claustrat B, Sadiet P. Nocturnal melatonin excretion decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses. *Cephalalgia* 1995;15:136-39.
65. Loder EW. Menstrual migraine: pathophysiology, diagnosis and impact. *Headache* 2006;46:55-60.
66. Wolff HG, Tunis MM, Goodell H. Studies on migraine. *Arch Intern Med*, 1953; 92: 478-84.
67. Wolff HG. Headache and other head pain. New York, NY: Oxford University Press, 1963.
68. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004; 55: 19-26.
69. The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013;33(9):629-808.

70. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia*, 2004; 24(1):14160.
71. Silberstein SD, Young SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. *Sem Neurol* 1995; 45: 175-82.
72. Siva A. Migren. İçinde İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Baş, Boyun, Bel Ağrıları, Mayıs 2002; Sempozyum Dizisi No:30:3950.
73. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR ve diğerleri. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol*, 1990; 28 (6), 791-8.
74. International Headache Society Classification and Diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalgia* 1988;8:1-96.
75. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 359-62.
76. Blau JN. Classical migraine: symptoms between visual aura and headache onset. *Lancet* 1992; 340: 355-6.
77. Türkiye Klinikleri Noroloji, Ağustos 2003: Cilt:1, Sayı:2.
78. Diamond S. Migraine headaches. *Med Clin North America* 1991;75(3) 545-65.
79. Sacks O. Migraine: understanding a common disorder, Berkeley: University of California Press, 1985.
80. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn, *Cephalalgia* 2004;24(1):1-160.
81. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Jankovic J (eds.). *Neurology in Clinical Practice*, Çeviri: Tan E, Özdamar ES, İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008.
82. Silberstein SD. Migraine symptoms: result of a survey of self-reported migraineurs. *Headache* 1995; 35: 387-96.
83. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry*, 1941;46, 331-9.
84. Brandes JL. Migraine and functional impairment. *CNS Drugs* 2009;23:1039-45.

85. Bickerstaff ER. Migraine variants and complications, In: Blau JN, ed. Migraine: Clinical and Research Aspects, Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1987: 5575.
86. Bradshaw P, Parsons M. Hemiplegic migraine, a clinical study. Q J Med 1965; 133: 65-85.
87. D'Amico D, Grazzi L, Usai S, Rigamonti A, Curone M, Bussone G. Disability pattern in chronic migraine with medication overuse: a comparison with migraine without aura, Headache 2005 ; 45 (5), 553-60.
88. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A. ve diğeri. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. Neurology 2004; 62 (5), 788-90.
89. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke. Br Med J 1993; 307: 289-92.
90. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. Neurology 1994; 44: 6-16.
91. Ekmekçi Ö, Donma O, Ekmekçi H. Paraoksonaz Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 2004; 35(2)
92. Silberstein SD. Preventive treatment of migraine: an overview. Cephalgia 1997; 17; 67-72.
93. Pradalier A, Clapin A, Drj J. Treatment review: Nonsteroid antiinflammatory drugs in the treatment and long-term prevention of migraine attacks. Headache 1988; 28: 550-7.
94. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE et al. Efficacy and safety of the nonprescription of acetaminophen, aspirin and caffeine in alleviating headache pain of an acute migrane attack: three double-blind, placebo-controlled trials. Arch Neurol 1998; 55: 210-7.
95. D'Amico D, Moschiano F, Usai S, Bussone G. Treatment strategies in the acute therapy of migraine: stratified care and early intervention, Neurol Sci 2006; 27: 117-22.
96. Mathew NT. Akut migren ataklarının tedavisi. Başağrısı El kitabı Evans RW, Mathew NT 2. Baskı, Lippincott williams and Wilkins Phidalphia 2005: 60-87.

97. Tarlacı S. Akut migren atağı tedavisi Nobel Medicus 06: cilt 2, sayı 3:8.
98. Rapoport AM, Tepper SJ, Sheftell FD, Kung E, Bigal ME. Which triptan for which patient? *Neurol Sci* 2006; 27: 123-9.
99. Baş Ağrısı Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Nöroloji Derneği Baş Ağrısı Çalışma Grubu, 2011.
100. Silberstein SD, Saper JR, Freitag F. Migraine: diagnosis and treatment. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff s Headache and other Head Pain*. 7th ed. New York. Oxford Universty Press, 2001, 121-237
101. Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache* 1992; 32: 101-4.
102. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66:182-94.
103. Hess AF, Weinstock M. Antirachitic properties imparted to lettuce and to growing wheat by ultraviolet irradiation. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1924;22:5-6.
104. Mellanby E, Cantag MD. Experimental investigation on rickets, *Lancet*, 1919;196:407-12.
105. McCollum EV, Simmonds N, Pitz W. The relation of unidentified dietary factors the fat-soluble A and water-soluble B of the diet to the growth promoting properties of milk. *J Biol Chem*, 1916;27:33-8.
106. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture, *Highlights* 2004;12: 19-23.
107. Goldblatt H, Soames KM. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapour quartz lamp or kept in darkness. *The Biochemical Journal*, 1923;17:294-97.
108. Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlinch G. Über das krystallisierte Vitamin D₂. *LJ Ann Chem* 1932;492: 226.
109. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6) :1678-88.
110. Avila E, Barrera D, Diaz L. Calcitropic actions of parathyroid hormone and vitamin- D endocrine system. *Rev Invest Clin* 2007;59: 306-17.

111. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Veith R, Kips P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 103:204-5.
112. Norman AW et al. Differing shapes of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ function as ligands for the D-binding protein, nuclear receptor and membrane receptor: a status report. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1996. 56 (1-6) :13-22.
113. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *Cmaj*, 2005. 172 (6) :769-70.
114. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 2004. 80 (6) : 1689-96.
115. Koo WWK, Tsang RC. Calcium and Magnesium Homeostasis, In: MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD. *Management of the Newborn*, Philadelphia: Lippincott WW; 2005;847- 75.
116. *Biyokimya Lippincottos Illustrated Reviews* 3.baskı, 2007 : 384-7.
117. Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenme Yenilikler I-II, Katkı Pediatri Dergisi* 2007; 8:225-34.
118. Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D, *Williams Textbook of Endocrinology* (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed). Tenth edition, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2003;1317-23.
119. Gupta A and Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis*, 2011. 215 (1) : 23-9.
120. Lips P. Vitamin D physiology, *Prog Biophys Mol Biol*, 2006. 92 (1) : 4-8.
121. Jones G, Strugnell SA, Deluca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological Reviews*, 1998, 78, 1193–231.
122. Holick M and Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*, 2008; 87 (4) 1080-6.
123. Erçin S. 1-24 ay sağlıklı süt çocuklarında serum 25-(OH)D düzeyi. Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul, 2008.
124. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:17- 25.

- 125.Dawodu A, Absood G, Patel M, Agarwal M, Ezimokhai M, Abdulrazzaq Y. Biosocial factors affecting vitamin D status of women of child bearing age in the United Arab Emirates. *J Bios Sci* 1998;30:431- 7.
- 126.Pfeifer M, Begerow B, and Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int*, 2002;13 (3) : 187-94.
- 127.İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G. İç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi, ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 9.
- 128.Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004,2060-75.
- 129.Holick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005; 135: 2739- 48.
- 130.Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 2005; 98: 1024- 7.
- 131.Mathieu C. Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174- 9.
- 132.Lin WY, Wan L, Tsai CH, Chen RH, Lee CC, Tsai FC. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal* 2006; 20: 109- 12.
- 133.Moreno J, Krishnan AV, Peehl DM, Feldman D. Mechanisms of vitamin D-mediated growth inhibition in prostate cancer cells: Inhibition of the prostaglandin pathway. *Anticancer Res.* 2006;26:2525–30.
- 134.Aguilera O, Pena C, Garcia JM, et al. The Wnt antagonist DICKKOPF-1 gene is induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ associated to the differentiation of human colon cancer cells. *Carcinogenesis.* 2007;28:1877–84.
- 135.Ustianowski A, Shaffer R, Collin S. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J Infect* 2005;50: 432-7.

136. Wejse C, Olesen R, Rabna P. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. *Am J Clin Nutr* 2007;86: 1376-83.
137. Kragt J, Van Amerongen B, Killestein J, Dijkstra C et al. Higher levels of 25 hidroksivitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult scler* 2009; 15(1): 9-15.
138. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1717-20.
139. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2009;27:1948–54.
140. Liu E, Meigs JB, Pittas AG. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1627-163.
141. Eurodiab Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999;42:51-4.
142. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D₃ and brain development. *Neuroscience* 2003; 118: 641-53.
143. Tegeler CH, Ratanakom D. Physics and principles. In: Babikian VL, Wechsler LR, Toole JF, editors. *Transcranial Doppler ultrasonography*. 2nd ed. New York: Butterworth-Heinemann; 1999. 3-12.
144. Paulson O.B, Strandgaard S ve Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1990. 2 (2): 161-92.
145. Braunwald E, Fauci S, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Çeviri editörü: Sağlıkler Y. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. 15.Eds. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2004;2060-75.
146. Sozen T and Yavuz DG. "Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu." *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği* 1 (2014): 19-27.
147. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol* 2012;34:47-64.

148. Walbert T, Jirikowski GF, Prüfer K. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor immunoreactivity in the limbic system of the rat. *Horm Metab Res* 2001;33:525-31.
149. Jones, G, Strugnell SA, Deluca, H.F. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological Reviews*, 1998; 78, 1193–231.
150. Lee RH, Lyles KW, Colon-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. *The Am J Geriatr Pharmacother*, 2010;8(1):34-36.
151. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004;89-90:387-92.
152. Furtada S, Payami H, Lockhart PJ et al. Profile of families with parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) *Mov. Disord* 2004;19:622- 9.
153. Sanchez B, Relova JL, Gallego R et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ administration to 6-hydroxydopamine-lesioned rats increases glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum. *J Neurosci Res*, 2009;87:723-32.
154. Kholodilov N, Yarygina O, Oo TF et al. Regulation of the development of mesencephalic dopaminergic systems by the selective expression of glial cell line-derived neurotrophic.
155. Dörr J, Döring A, Paul F. Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualized vitamin D supply? *EPMA J*, 2013;29;4:4.
156. Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low Serum Vitamin D Concentrations in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 2013;33:659-74.
157. Goadsby PJ, "Cortical spreading depression—better understanding and more questions. Focus on "distinct vascular conduction with cortical spreading depression", *Journal of Neurophysiology*, 2007, vol. 97, no. 6, 3827.
158. Mottaghi S, Javanmard H, Haghdoost F et al. "Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and migraine without aura in an Iranian population" *BioMed Research International*, vol. 2013, Article ID 351942, 2013.

159. Kankova M, Luini W, Pedrazzoni M et al. Impairment of cytokine production in mice fed a vitamin D3-deficient diet. *Immunology*, 1991;73:466–71.
160. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*, 2004;47:451–462,160.
161. Kjérgaard M, Eggen AE, Mathiesen EB, Jorde R. Association Between Headache and Serum 25-Hydroxyvitamin D; the Tromsø Study: Tromsø 6. *Headache*, 2012;52:1499–505.
162. Knutsen KV, Brekke M, Gjelstad S, Lagerløv P. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: A cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scand J Prim Health Care*, 2010;28:166–71.
163. Atherton K, Berry DJ, Parsons T, Macfarlane GJ, Power C, Hypponen E. Vitamin D and chronic wide spread pain in a White middle-aged British population: Evidence from a cross-sectional population survey. *Ann Rheum Dis*, 2009;68:817–22.
164. Turner MK, Hooten WM, Schmidt JE, Kerkvliet JL, Townsend CO, Bruce BK. Prevalence and clinical correlates of vitamin D inadequacy among patients with chronic pain. *Pain Med*, 2008;9:979–84. 2250 1.7.
165. Grant WB. Epidemiology of disease risks in relation to vitamin D insufficiency. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 65 –79.
166. Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Mol Cell Endocrinol*, 2011; 347: 121–7.
167. Mottaghi M, Haghjooy Javanmard S, Haghdoost F et al. “Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and migraine without aura in an Iranian population”, *Bio Med Research International*, vol. 2013; Article ID 351942, 6 pages.
168. Wheeler SD. Vitamin D deficiency in chronic migraine. *Headache*, 2008; 48: S52–3.
169. Thys-Jacobs S. “Vitamin D and calcium in menstrual migraine” *Headache*, 1994, vol. 34, no. 9, 544–6.

170. Kjaergaard M, Eggen AE, Mathiesen EB and Jorde R. "Association between headache and serum 25-hydroxyvitamin D; the Tromsø Study: Tromsø 6", *Headache*, 2012, vol. 52, 1499–505.
171. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, "The International classification of headache disorders: 2nd edition", *Cephalalgia*, 2004, vol. 24,1, 9–160.
172. Zandifar A, Masjedi SS, Banihashemi M et al. "Vitamin d status in migraine patients: a case-control study". *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID514782.
173. Khorvash FT, Mottaghi G, Askari et al. "The association between serum vitamin d levels with general and abdominal obesity among patients with migraine "International Journal of Preventive Medicine vol, 2013;4,2:313–7.
174. Krusz JC, Albright JP, and Cagle J. "Vitamin D levels in migraine and headache patients compared to patients with pain disorders". *Headache* vol, 2010;50, 24–5.
175. Prakash S, Mehta NC, Dabhi AS, Lakhani O, Khilari M, Shah ND. The prevalence of headache may be related with the latitude: A possible role of vitamin D insufficiency? *J Headache Pain*, 2010;11:301-7.
176. Cayir A, Turan MI, Tan H. "Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients". *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2014; 47 (4): 349-54.
177. Thys-Jacobs S. Vitamin D and calcium in menstrual migraine. *Headache*, 1994; 34:544-6. 5.
178. Thys-Jacobs S. Alleviation of migraines with therapeutic vitamin D and calcium. *Headache*, 1994;34: 590-2.
179. Buettner C, Nir RR, Bertisch S, Bernstein C et al. Simvastatin and Vitamin D for Migraine Prevention: A Randomized, Controlled Trial. *ANN NEUROL*, 2015; 78:970-81.
180. Prakash S, Shah ND. Chronic tension-type headache with vitamin D deficiency: Casual or causal association? *Headache*, 2009; 49: 1214-22.