T. C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

# MİGREN ŞİDDETİNİN ESER ELEMENT VE AĞIR METAL DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR. DR. VENHAR İKİZ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Sevilay VURAL

**YOZGAT-2024**

T. C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

# MİGREN ŞİDDETİNİN ESER ELEMENT VE AĞIR METAL DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR. DR. VENHAR İKİZ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Sevilay VURAL

**YOZGAT-2024**

Bu araştırma Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TGA-2023-1340 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tüm bilgi birikimini bizimle paylaşan, tezimin planlanması ve hazırlanmasında yoğun emeği geçen ve bana vizyon kazandıran değerli hocam Doç. Dr. Sevilay VURAL'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan Doç. Dr. Emre GÖKÇEN ve Doç. Dr. Levent ALBAYRAK hocalarıma,

Birlikte çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma, Bozok Acil ekibine ve tüm hastane çalışanlarımıza,

Çalışmamda kullanılan verilen analizi konusunda destek olan Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ve Yozgat Bozok Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne,

Eğitimimi her zaman destekleyen babama, en büyük destekçim ve en kıymetlim olan anneme, her zaman yanımda olan kardeşlerime,

Tez yazma sürecimde de desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Dr. Eylül ALTUNOVA, Dr. İlknur ÖZ ve Dr. Seda ASLAN'a çok teşekkür ederim.

Dr. Venhar İKİZ

YOZGAT-2024

## İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ ..... İİ
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... İİİ
KISALTMALAR ..... İV
1.1 GİRİŞ ..... 1
1.2 AMAÇ ..... 2
2. PRİMER BAŞ AĞRILARININ SINIFLANDIRILMASI ..... 3
3. MİGREN ..... 5
3.1. MİGREN TARİHÇESİ ..... 5
3.2. MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ ..... 6
3.3 MİGREN EPİDEMİYOLOJİSİ ..... 12
3.4 MİGREN KLİNİĞİ ..... 13
4. ESER ELEMENT VE AĞIR METALLER ..... 17
4.1 AĞIR METALLER ..... 17
4.2 ESER ELEMENTLER ..... 18
5. MİGREN DİZABİLİTE DEĞERLENDİRME SKORLAMASI [MİGRAİNE DİSABİLİTY ASSESMENT (MIDAS)] ..... 19
6. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 20
6.1 ÇALIŞMA DİZAYNI ..... 20
6.2 VAKA SEÇİMİ ..... 20
6.3 VERİ TOPLANMASI ..... 21
6.4 SONUÇ ÖLÇÜMÜ ..... 22
6.5 CİHAZ ÖZELLİKLERİ ..... 22
6.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ ..... 23
7. BULGULAR ..... 24
8. TARTIŞMA ..... 30
8.1 KISITLILIKLAR ..... 38
9. SONUÇ VE ÖNERİLER ..... 39
ÖZET ..... 40
10. KAYNAKLAR ..... 44

## TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo I**. Primer baş ağrılarının sınıflandırılması. ..... 3
**Tablo II**. Migren baş ağrısının sınıflandırılması. ..... 5
**Tablo III**. Migren Dizabilite Değerlendirme Ölçeği (MIDAS). ..... 19
**Tablo IV**. Migren grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri. ..... 25
**Tablo V**. Kontrol grubu ve migren grubu eser element ve ağır metal düzeyleri karşılaştırması. ..... 26
**Tablo VI**. Demografik özelliklerin Migren Dizabilite Değerlendirme Ölçeği (MIDAS) skoru ve MIDAS derecesi ile korelasyonu. ..... 27
**Tablo VII**. Demografik ve klinik özelliklerin EEAM düzeyleri ile korelasyonu. ..... 28
**Tablo VIII**. Eser element ve ağır metal düzeylerinin migren şiddeti ile korelasyonu. ..... 29

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Leao et al. tarafından gösterilen yayılan depresyon teorisinin basit şeması. .....9
Şekil 2. Migren evrelerinin şeması. .....15
Şekil 3. ICP-MS cihazının basit şeması.....23

**KISALTMALAR**

**IHS:** International Headache Society; Uluslararası Baş Ağrısı Derneği

**PBA:** Primer Baş Ağrısı

**SBA:** Sekonder Baş Ağrısı

**GTBA:** Gerilim Tipi Baş Ağrısı

**EEAM:** Eser Element ve Ağır Metaller

**Cd:** Kadmiyum

**Fe:** Demir

**Mn:** Manganez

**Pb:** Kurşun

**Cu:** Bakır

**Mg:** Magnezyum

**Zn:** Çinko

**Co:** Kobalt

**MIDAS:** Migraine Disability Assesment; Migren Dizabilite Değerlendirme Ölçeği

**MÖ:** Milattan Önce

**MS:** Milattan Sonra

**fMRG:** Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

**PET:** Pozisyon Emisyon Tomografisi

**NO:** Nitrik Oksit

**NMDA:** N-Metil-D-Aspartat

**SPECT:** Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

**CGRP:** Kalsitonin Geni İlişkili Peptid

**PACAP 38:** Pituiter Adenilat Siklaz Aktivatör Polipeptid 38

**ATP:** Adenozin Trifosfat

**Na:** Sodyum

**K:** Potasyum

**Au:** Altın

**Hg:** Cıva

**V:** Vanadyum

**Ag:** Gümüş

**Ti:** Titanyum

**Sn:** Kalay

**U:** Uranyum

**Bi:** Bizmut

**Be:** Berilyum

**As:** Arsenik

**Ni:** Nikel

**Ba:** Baryum

**MoM:** Metal Üzeri Metal

**Cr:** Krom

**DMT-1:** Divalent Metal Taşıyıcı-1

**DNA:** Deoksiriboz Nükleik Asit

**Dg:** Desigram

**I:** İyot

**Se:** Selenyum

**BAP:** Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

**BİLTEM:** Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi

**VAS:** Visual Analog Scala; Görsel Analog Skala

**ICP-MS:** İndüktif olarak Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometresi Cihazı

**Sb:** Antimon

**Mo:** Molibden

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

**BEI:** Biological Exposure Indices; Biyolojik Maruziyet Belirteçi

**ROS:** Reaktif Oksijen Substratları

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

## 1.1 Giriş

Toplumda sık görülen sağlık sorunlarından birisi de baş ağrısıdır. Yaşam kalitesini bozması, sosyal hayatı olumsuz etkilemesi ve iş gücü kaybına neden olması gibi faktörler göz önüne alındığında önemli bir sağlık sorunudur. Bu nedenle yüzyıllar boyunca araştırmacılar tarafından çokça irdelenmiş bir çalışma konusu olmuştur. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society; IHS) tarafından 1988 yılında baş ağrılarını tanımlamak için kriterler belirlenmiş ve klinik uygulamaların netlik kazanması sağlanmıştır (1). Baş ağrıları etiyolojileri bakımından primer baş ağrısı (PBA), sekonder baş ağrısı (SBA) ve diğer baş ağrıları olarak sınıflandırılır. PBA altta yatan bir sebebi olmayan, tekrarlayıcı baş ağrılarıdır. PBA kendi içinde gerilim tipi baş ağrısı (GTBA), migren, trigeminal sefaljiler ve diğer primer baş ağrısı olarak alt tiplere ayrılmıştır. Migren ve GTBA sık görülen PBA nedenlerindendir (2,3).

Migren gastrointestinal ve otonomik şikayetleri de içeren tanıdır. Ayrıca hormonal, çevresel, genetik, diyet ve uyku alışkanlığı gibi kişisel faktörler ve farklı psikolojik şikayetler eşlik eder (4). Hastaların bir kısmında genellikle baş ağrısı öncesinde aura olarak tanımlanan geri dönüşümlü fokal nörolojik semptomlar görülür. Amerika'da yapılan bir çalışmada migren sıklığı %15 olarak bulunmuştur (5). Yapılan çalışmalarda toplumlarda migren görülme sıklığı %12-18 iken, ülkemizde %16 olarak tespit edilmiştir (2,3,6). Migrenin cinsiyetler arasındaki dağılımına bakıldığında erkeklerde %6-9 olarak ölçülürken bu oran kadınlarda %15-25 bulunmuştur (7). Migren aralıklı ataklarla ilerleyen kronik bir hastalık olarak tanımlanır. Fakat bazı hastalarda atak sıklığı çok artarak ilerleyici bir hastalık şekline dönüşebilir ve her gün semptom oluşturabilir (8).

Migrenin patofizyolojisini açıklamak için tarih boyunca birçok teori öne sürülmüş ama hiçbiri tam olarak migrenin bütün evrelerini açıklayamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarla insanlar için önemi ortaya konan eser element ve ağır metaller (EEAM) migren patofizyolojisini açıklamak için öne sürülen teorilerden biri olmuştur. Türkiye'de 2015 yılında yapılan bir çalışmada akut migren atağı olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre kandaki serum kadmiyum (Cd), demir (Fe), manganez (Mn) ve kurşun (Pb) seviyeleri anlamlı derecede yüksek tespit edilirken; bakır (Cu), magnezyum (Mg) ve çinko (Zn) düzeylerinin azaldığı

bulunmuştur (9). Kobalt (Co) düzeylerinde ise anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Literatür taramalarında EEAM düzeylerinin ölçülmesinin yanı sıra tek bir mineral üzerinden yapılan çalışmalar da mevcuttur (10–12). Migren atakları ile düşük serum Zn düzeyi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (10,13). Zn içeren oral preparatların kullanılması migren hastalarında atak sıklığı, atak süresi ve atak şiddetini azaltmıştır (14). Vücut sıvılarındaki temel katyonlardan biri olan Mg de migren patogenezinde yer aldığı bildirilen bir eser elementtir. Migren hastalarında Mg seviyeleri düşük olarak ölçülmüş ve Mg takviyesi migren tedavisinde olumlu etkiler göstermiştir (15,16). Yapılan çalışmalar göstermektedir ki EEAM düzeyleri tanıda, tedavide ya da hastalığın şiddetini azaltmada doktorlara yardımcı olabilir. Hastalar migren atağı esnasında iş yapamaz duruma geldiğini ya da verimliliklerinin %50'den daha fazla azaldığını söylemektedir. Hastaların normal hayatlarını ve aktivitelerini etkileyen bu duruma dizabilite (yeti yitimi, özürlülük) denilmektedir. Migren Dizabilite Değerlendirme Ölçeği [Migraine Disability Assesment; (MIDAS)] migren hastalarında dizabiliteyi ölçmek için sıklıkla kullanılan bir skorlama sistemidir. Bu ölçekte hastalara son üç ay içerisinde iş gücü, sosyal yaşam ve normal hayatlarındaki etkilenme durumu sorulmakta ve son üç ay içerisindeki migren ile ilişkili dizabilite ortaya koyulmaktadır. Yapılan bir çalışmada migrenli hastalarda MIDAS'ın hastalık şiddetini belirlemede güvenilir bir skorlama olduğu belirtilmektedir (6). MIDAS hastalarda migren şiddetini kantitatif ve objektif olarak değerlendirerek hekimlere tedavi ihtiyacı için bir yol göstericidir (6,17). Migren şiddeti, hastalarda yaşam kalitesinin, tedavi planlarının ve sağlık harcamalarının önemli bir belirleyicisidir. Hastalarda migren şiddetinin en etkin değerlendirilmesinde hastalığın dizabilite derecesini bilmenin doktorlara yardımcı olduğu gösterilmiştir (18).

### 1.2 Amaç

Biz bu çalışmada migren tanısı olan hastalarda geniş bir EEAM paneli düzeylerini ölçerek, EEAM düzeylerinin migren atak hastalarıyla kontrol grubu arasında kıyaslamayı ve migren atak hastalarında migren hastalığının şiddetini değerlendirmek için kullanılan MIDAS skorları ile ilişkisini ortaya koyarak migren patofizyolojisine ve tedavi sürecine katkıda bulunmayı amaçladık.

## 2. PRİMER BAŞ AĞRILARININ SINIFLANDIRILMASI

Baş ağrısı insanları etkileyen önemli sağlık sorunlarından biridir. Altta yatan başka bir neden olmaksızın var olan baş ağrıları PBA; başka bir hastalığa ya da medikal duruma bağlı olarak ortaya çıkan baş ağrıları ise SBA olarak adlandırılır. En fazla görülen PBA alt tipleri migren baş ağrısı, GTB ve küme tipi baş ağrısıdır (19).

Tanı kriterlerinin net olmaması, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerin normal sınırlarda seyretmesi, görüntüleme tetkiklerinin yönlendirici olmaması, tanı koymak için kullanılacak özgün bir biyomarker bulunmaması hastaların migren tanısı almasını güçleştirir. PBA'da net tanı kriterleri olmaması, migren baş ağrısıyla GTBA'nın benzer özellikler göstermesi ve hastalarda farklı zaman dilimlerinde, birlikte görülebilmesi tanı koymayı zorlaştıran etkenlerdendir (20,21). Bu durumda normal olarak tespit edilen fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri SBA olarak tanımlanan baş ağrısı yapan diğer sebepleri dışlamak için kullanılır (20).

Hekimler tarafından PBA tanısı hastanın öyküsü ile konmaktadır. Anamnez ile tanı koymada hafıza kısıtlayıcı bir faktördür. Hastalar epizodik olarak seyreden ve iyi hissettikleri günler de olan bu baş ağrılarında, ağrının özelliklerini net olarak hatırlamayabilir (20).

'Ad Hoc Komitesi' 1962 yılında baş ağrısı tanısı koymak için ortak kabul gören kriterleri geliştirmiştir. Migren ve diğer baş ağrılarını tanımlamak için tanı kriterleri IHS tarafından 1988 yılında yayınlanmıştır (22). 2004 yılında IHS tarafından 1988 yılında yayınlanan tanı kriterleri yetersiz bulunarak düzenleme yapılmış ve tanı kriterleri güncellenmiştir (20). Baş ağrıları üç gruba ayrılmış ve on dört alt başlıkta sınıflandırılmıştır. IHS'nin 2018'de yaptığı en güncel sınıflamaya göre PBA'lar gruplandırılmıştır **(Tablo I)**.

**Tablo I**. Primer baş ağrılarının sınıflandırılması.

| **Primer Baş Ağrısı Tipleri** | |
|---|---|
| Migren | Aurasız migren |
| | Auralı migren |
| | Kronik migren |
| | Migren komplikasyonları |
| | Olası migren |
| | Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar |
| Gerilim Tipi Baş Ağrısı | Seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı |
| | Sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı |
| | Kronik gerilim tipi baş ağrısı |
| | Olası gerilim tipi baş ağrısı |
| Trigeminal Otonomik Sefaljiler | Küme baş ağrısı |
| | Paroksismal hemikranya |
| | Kısa süreli tek yanlı nevraljiform baş ağrısı atakları |
| | Hemikranya kontinua |
| | Olası trigeminal otonomik baş ağrıları |
| Diğer Primer Baş Ağrıları | Primer öksürük baş ağrısı |
| | Primer egzersiz baş ağrısı |
| | Cinsel etkinliğe eşlik eden primer baş ağrısı |
| | Primer gök gürültüsü baş ağrısı |
| | Soğukla uyarılan baş ağrısı |
| | Dış basınçla ilişkili baş ağrısı |
| | Primer saplanıcı baş ağrısı |
| | Numüler baş ağrısı |
| | Hipnik baş ağrısı |
| | Yeni günlük ısrarcı baş ağrısı |

## 3. MİGREN

Migren tarih boyunca insanları etkilemiş, patofizyolojisini aydınlatabilmek için çeşitli teoriler ortaya atılmış, tek taraflı ve zonklayıcı baş ağrısıyla karakterize ve baş ağrısına eşlik eden otonom, nörolojik, gastrointestinal, emosyonel şikayetlerin olduğu kompleks nörolojik bir hastalıktır. Migren baş ağrısı da alt tiplere ayrılarak sınıflandırılmıştır (**Tablo II).**

**Tablo II.** Migren baş ağrısının sınıflandırılması.

| **Migren Sınıflaması** | | | |
|---|---|---|---|
| Aurasız migren | | | |
| Auralı migren | Tipik auralı migren | Baş ağrılı tipik aura | |
| | | Baş ağrısız tipik aura | |
| | Beyin sapı auralı migren | | |
| | Hemiplejik migren | Familyal hemiplejik migren | FHM1 |
| | | | FHM2 |
| | | | FHM3 |
| | | | FHM, diğer gen lokusları |
| | | Kazanılmış hemiplejik migren | |
| | Retinal migren | | |
| Kronik migren | | | |
| Migren komplikasyonları | Status migrenozus | | |
| | İskemi olmaksızın kalıcı aura | | |
| | Migren infarktı | | |
| | Migrene bağlı epileptik nöbet | | |
| Olası migren | Olası aurasız migren | | |
| | Olası auralı migren | | |
| Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar | Tekrarlayan gastrointestinal rahatsızlık | Siklik kusma sendromu | |
| | | Abdominal migren | |
| | Benign paroksismal vertigo | | |
| | Benign paroksismal tortikollis | | |

FHM; Familyal hemiplejik migren.

### 3.1. Migren Tarihçesi

Baş ağrısı şikâyeti ilk uygarlıklardan günümüze kadar insanoğlunu etkileyen ve çözüm bulmak amacıyla üzerinde çalışılan bir konu olmuştur. Yazılı kaynaklara bakıldığında ilk kaynaklar milattan önce (MÖ) 3000 yılına kadar gitmektedir (20). Ebers Papirüsü MÖ 2500 yılına ait bir kaynak olup bu yazılı kaynakta migren ve nevralji tanımlanmaktadır. Hipokrat insanların baş ağrısı yaşadığını, baş ağrısı başlamadan önce kişilerde görsel (vizuel) auralar

olduğunu ve baş ağrısından muzdarip olan kişilerin kusma sonrası daha iyi hissettiklerini ve rahatladıklarını MÖ 400 yılında ifade etmiştir. Milattan sonra (MS) ikinci yüzyılda yaşayan Aretaeus hastaların başın bir yarımını etkileyen, beraberinde bulantı olan ağrısız günlerin de olduğu bir baş ağrısı tanımlamıştır. Günümüzdeki migren hastalığı tanısına öncülük yapan bu tanımlama ile Aretaeus migrenin kâşifi olarak anılmaktadır (23). Tissot 1783 yılında migreni sık görülen baş ağrısı şikayetlerinden ayıran tanımlamayı yapmıştır (24). Migren hastalarında görülen vizuel aurayı tanımlayan Fothergill fortifikasyon spektrumları tanımını 1778 yılında ilk kez kullanarak literatüre kazandırmıştır. Deyl tarafından 1900 yılında ortaya atılan teoride hipofiz bezinde epizodik olarak şişlik varlığı ve bu şişliğe bağlı olarak trigeminal sinirde bası oluşması sonucunda migrenin ortaya çıktığı öne sürülmüştür (25). Ağır ve dirençli migreni olan bir hastanın 1925 yılında ciltaltı ergotamin enjeksiyonu sonrasında şikayetlerinin iyileşmesi migren tedavisinde ve patogenezinin aydınlatılmasında yol gösterici olmuştur. İlerleyen yıllarda ergotaminin kan damarları üzerinde daralma yaptığı ortaya konmuş ve bu durum migrenin patogenezini açıklamak içim kullanılan vasküler teori için destekleyici bir kanıt olarak kabul edilmiştir (26,27). Vasküler teori John Graham ve Haroll Wolff tarafından 1930 yılında tanımlanmıştır (28). Leao 1944 yılında yayılan dalgalardan (spreading depression; kortikal yayılan depresyon) bahsetmiştir. Ad Hoc Komitesi 1962 yılında baş ağrısı tanısı koymak için ortak kabul gören kriterleri geliştirmiştir. IHS tarafından 1988 yılında migren ve diğer baş ağrılarını tanımlamak için tanı kriterleri yayınlanmıştır (29). Bu kriterler yetersiz bulunarak 2004 yılında düzenleme yapılmış ve tanı kriterleri güncellenmiştir (20).

### 3.2. Migren Patofizyolojisi

Baş ağrısı geçmişten günümüze insanların en sık yaşadıkları tıbbi sorunlardan birisidir. Yaşam kalitesini etkilemesi, iş gücü kaybına yol açması ve sosyal hayatı olumsuz etkilemesi gibi faktörler düşünüldüğünde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Migren baş ağrısının ilk kez tanımlanmasından günümüze kadar patofizyolojisi araştırılmıştır. Araştırmalar sonucunda damarsal değişiklikler, nörotransmitter salgılanması, oksidatif stres, elektrolit bozukluğu ve yayılan depresyon gibi çeşitli teoriler ortaya koyulmuştur. Bu teoriler migren hastalığının özelliklerini, aura dönemini, prodromal bulguları, baş ağrısı dönemini, eşlik eden bulguları ve semptom olmayan dönemi açıklamaya çalışmıştır. Ancak önerilen teoriler migren hastalarında tanımlanan dönemleri ve eşlik eden bulguları açıklayamamıştır (12).

Migren baş ağrısının başlangıç mekanizması ve beynin hangi bölgesinden başladığı net değildir. Tanımlanan migren evrelerinde beynin hangi bölgesinin etkilendiği de bilinmemektedir. Geçtiğimiz çeyrek asırda yapılan çalışmalar göstermektedir ki migren; duyusal, otonom, bilişsel ve emosyonel fonksiyonları düzenleyen multiple beyin sapı, subkortikal ve kortikal alanların bir arada olduğu komplike bir nörolojik hastalıktır (12,30). Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da merkezi ve periferik sinir sisteminin birçok bileşenini içerdiği düşünülmektedir (12).

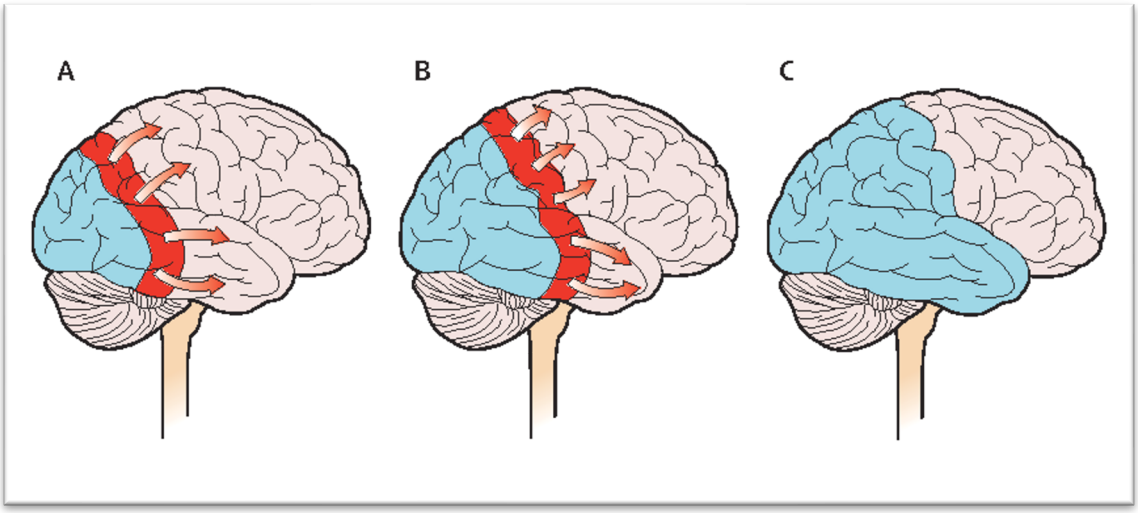
Migren farklı evreleri olan bir hastalıktır. Bu evreler: baş ağrısından önce olan prodromal evre; baş ağrısından hemen önce olan veya baş ağrısına eşlik eden aura evresi; baş ağrısı evresi ve baş ağrısı şikayetinin geçmesinden hemen sonra olan postdromal evre olarak tanımlanmıştır (31). Başın bir yarımını etkileyen baş ağrısı; baş ağrısına eşlik eden bulantı kusma gibi gastrointestinal belirtiler ve görsel şikayetlerin tanımlanması ilk olarak MS ikinci yüzyılda Aretaeus tarafından yapılmıştır. Thomas Willis 1600'lü yıllara gelindiğinde migren baş ağrısının sebebi olarak damarsal etkenlerin varlığı teorisini ortaya atmıştır. Bu teori yakın zamana kadar geçerliliğini korumuş ve migrenin vasküler (32) veya nörojenik etkenler nedeniyle olabileceği tartışması günümüze kadar gelmiştir (33).

Migren patogenezinde beyin sapı mekanizmaları önemli bir yer tutmakta ve vurgulanmaktadır (28). Yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ve pozisyon emisyon tomografisi (PET) görüntülemeleri ile migren atağı geçirenlerin beyin sapında aktivasyon artışı görülmüş ve bu aktivasyon beyin sapının migren ataklarında yeri olduğunu destekler bir bulgu olarak sunulmuştur (20,34). Prodromal fazda yapılmış olan fMRG ve PET görüntüleme çalışmaları baş ağrısı başlamadan önceki zaman diliminde hipotalamik aktivite artışı ve bazı bağlantılarda değişiklik olduğunu göstermiştir. Hipotalamus disfonksiyonunun hastalarda yemek yeme isteğinde değişim, sık idrara çıkma, esneme, duygudurum bozukluğu, boyunda ağrı ve konsantre olmada güçlük gibi çeşitli şikayetlere neden olacağı öne sürülmektedir (35). PET çalışmaları prodromal fazda hipotalamusun hem lateral hem posterior kısımlarında hem de komşuluğundaki mezensefalon ventral tegmentum bölgesinde aktivite artışı göstermiştir (36). Bu bölgelerin limbik sistemle ilişkisi olduğu bilinmektedir. Sirkadiyen ritmi düzenleyen merkezlerden olan hipotalamus, migrenin periyodik ritminden de sorumlu tutulmaktadır (22). Ayrıca prodromal fazda yapılan PET çalışmaları oksipital alanda meydana gelen aktivite artışının fotofobi ile, beyin sapında meydana gelen

aktivite artışının mide bulantısı ile ilişkisini göstermiştir (37). Beyin sapında bulunan çekirdeklerden raphe ve locus coeruleus nükleusları kortikal uyarılmayı etkileyen, beyin parankimine kan akımını düzenleyen ve endojen ağrı sistemlerini kontrol eden yapılardır. Migren baş ağrısının bu yapıların etkisiyle doğrudan ve dolaylı olarak ortaya çıkma olasılığı üzerinde de durulmaktadır (38,39).

Migreni açıklayan teorilerden birisi de beyin parankiminin kolay uyarılabilirliğidir. Kolay uyarılabilirliğin sebebi olarak iyon kanalı anomalileri, beyinde Mg iyonu eksikliği ve mitokondriyal defekt gibi farklı açıklamalar yapılmıştır (40). Genetik etkilerinin de özellikle kalsiyum kanalları başta olmak üzere iyon kanalları üzerinde bozukluklara neden olduğu düşünülmektedir.

Leao tarafından önerilen yayılan depresyon teorisi beyin parankimi boyunca yavaş ilerleyen, korteks nöronal aktivite dalgalarında meydana gelen inhibisyona bağlı mekanizma ile migren patofizyolojisini açıklamaya çalışmaktadır **(Şekil 1)**. Bu depresyon dalgası, bütün nöronları ve glia hücrelerini etkiler, gri maddede yaklaşık 2-6 mm/dakika hız ile ilerleyerek depolarizayon ve eşlik eden elektrolit akımının bozulmasıyla birlikte olan nöronal aktivitede inhibisyon yapar (41). Oligemi dalgasının yayılan depresyona eşlik ettiğini ve bu iki olayın skotom (görme alanında defekt olması) oluşmasına neden olduğu belirtilmektedir (42). Yayılan depresyon iyon akımlarında bozulmaya sebep olur. Ekstraselüler alanda potasyum iyonunun artması, glutamatın salınması ile geçici olarak kan akımında artış ve sonrasında kan akımında azalmaya neden olur. Nitrik oksit (NO), serotonin ve araşidonik asit gibi nörotransmitterlerin kan düzeyinde de arttığı görülmüştür (43). Migren atak evrelerinden biri olan aurayı tanımlayan en iyi mekanizma Leao'nun yayılan depresyon teorisi olmasına rağmen bu evre açıklamakta tek başına yeterli değildir.




**Şekil 1**. Leao et al. tarafından gösterilen yayılan depresyon teorisinin basit şeması (44).

Yapılan fMRG görüntülemelerinde kortikal depresyonun eş zamanlı olarak kan akımını değiştirdiği, ilk olarak kortikal damarlarda genişleme ile hiperemiye sonrasında ise damar çeperlerinde daralma yaparak oligemiye sebep olduğu gösterilmiştir (45,46). Uyarıcı aminoasitlerden biri olan glutamatın salınımı ve potasyum iyonunun hareketi kortikal depresyonun oluşmasında önemli faktörlerdendir (47). Kortikal yayılan depresyonun başlamasında ve yayılmasında glutamat salınımı, sonrasında intraselüler alana kalsiyum iyonlarının girmesi, voltaj kapılı kalsiyum kanallarıyla ilişkili genetik mutasyonların varlığı ve nöronlar arası sinaptik boşluktan taşıyıcı aracılı transportun gerçekleşmesi için NA-K ATPaz pompasının görev aldığı bilinmektedir. Glutamatın salınması N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinde bulunan kalsiyum ve sodyum kanallarını etkinleştirir. Bu nedenle depolarizasyon ve kortikal iyon dengesi bozulur ve enerji metabolizması aktifleşir. Enerji metabolizmasının hızlanması normal dokuda enerji ihtiyacını karşılamak için NO ve araşidonik asit salınımında artışa; bu artış da damarlarda genişlemeye neden olur. Fakat hasarlı olan dokuda vazodilatasyon yerine vazokonstrüksiyon görülmektedir. Bu yanıt da iskemi de artışa neden olmaktadır (47). Kortikal depresyon dalgasının oksipital lobdan başlaması migrenin vizuel auraları ile ilgili olduğu öne sürülmüştür (45). Mg iyonu glutamat başta olmak üzere stimülatör aminoasitlerin salınmasını artırır (48).

Migren patogenezinde yer alan ekstrakraniyal nörojenik inflamasyon, ekstrakraniyal vazodilatasyon ve santral ağrı transmisyonun azalmış inhibisyonu teorileri deneysel ve klinik olarak kanıtlanmış olan teorilerdir (38,49). Yapılan birçok çalışma

göstermiştir ki migren hastalarının baş ağrısı yaşadıkları dönemde beyin parankiminde kanlanma artmıştır ve aura evresinde beyin parankimi vazokonstrüksiyonu oluşmaktadır. PET, Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), fMRG ile yapılan çalışmalarda önerilen vazodilatasyon-vazokonstrüksiyon mekanizmasının migren hastalarındaki baş ağrısı ve aura dönemini açıklayamadığı görülmüştür (38,39,42). Ekstrakraniyal vazodilatasyon mekanizması 1930 yılında Graham ve Wolff tarafından öne sürülmüştür (26). Vasküler teoriye göre aura intrakraniyal arterlerde vazokonstriksiyona; baş ağrısı ise eksternal ve internal karotis arterlerinin dallarında aşırı genişlemeye bağlı olarak oluşmaktadır.

Ekstrakraniyal nörojenik inflamasyon, ağrı duyusunda görevli birincil duyusal sinir liflerinin aktivasyonları sonrasında salgıladıkları kimyasal mediyatörler aracılığı ile oluşmaktadır. Periaquaduktal gri cevherde yer alan P/Q kalsiyum kanallarında blokaj olması ile trigeminal nucleus caudalis'te aktivasyon meydana gelmektedir. Bu mekanizma ile beyin sapında ve beyin parankiminde meydana gelen patolojilerin hangi yollarla trigeminal aktivasyon yaptığı açıklanabilir. Nörojenik inflamasyon trigeminal damarsal nosiseptörlerden salgılanan nöropeptitler aracılığı ile oluşmakta ve trigeminal nucleus caudalis'i uyarmaktadır. Nörojenik inflamasyon da migren patogenezinde kabul edilmiş olan görüşlerden biridir. Beyin parankimi ağrıya duyarlı olmamasına rağmen beyinde ağrıya duyarlı olan yapılar vardır. Bu yapılardan biri de beşinci kraniyal sinir olan trigeminal sinirdir. Beşinci kraniyal sinirin oftalmik dalının nosiseptif duyusal afferentleri meningeal kan damarlarında yoğun olarak bulunur. Migren hastalarında görülen baş ağrısı evresinin bu afferent liflerin aktive olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (50). Periferal trigeminal duyusal sekonder nöronlara, nosiseptif duyusal ileti kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP), pituiter adenilat siklaz aktivatör polipeptid 38 (PACAP 38), NO ve glutamat, substans P gibi maddeler aracılığı ile indüklenmektedir. Trigeminal duyusal nöronları bradikinin, endotelin, CGRP gibi peptid yapılı aracılar; serotonin, glutamat, adenozin, histamin ve adenozin trifosfat (ATP) gibi nörotransmitterler; mekanik bası, hipokalemi, asidoz ve artmış osmolarite etkiler. Migren hastalarında CGRP serum düzeyleri hem ataklarda hem de ataklar arasında yüksek olarak tespit edilmiştir. Nörojenik inflamasyon nöropeptit artışı sonrasında ortaya çıkmaktadır. Oluşan inflamasyon sonrasında pial ve dural vasküler yapılarda vazodilatasyon olur ve ekstravazasyon görülür. Ekstravazasyon sonrası nöronların duyarlılığı artar ve daha çok nöropeptit salınması ile ağrı meydana gelir (51,52).

Migren ataklarında rol alan maddelerden biri de serotonindir. Serotoninin öncül maddesi triptofandır. Serotoninin kan dolaşımında azalması skalpteki arterlerde genişlemeye daha küçük olan arterlerde ise göreceli olarak daralmaya yol açarak ekstrakraniyal arterlerde dilatasyona sebep olur (53). Migren atakları sırasında serotoninin üriner metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asitin idrarla atılımında artış tespit edilmiştir (38). Triptan grubu ilaçlardan biri olan ve serotonin reseptörlerinden 5-HT-1B/D'yi selektif olarak uyaran sumatriptan ilacının keşfedilmesi de serotoninin migren patofizyolojisinde yer aldığı görüşünü desteklemiştir (38). Migren hastalarında serotonin ile ilişkili olabilecek vestibüler şikayetlere de rastlanır. Vestibüler fonksiyonlarla ilişkili olan taşıt tutması şikâyeti migren hastalarında normal popülasyona göre daha yüksek oranda görülür (54).

Yapılan çalışmalar gösteriyor ki migren mendelyan kalıtım şeması ile açıklanamayan ama kalıtımsal olan multifaktöryel genetik bir hastalıktır (55). Hemiplejik migren otozomal dominant geçiş gösterir. Na/K ATPaz pompası (ATP1A2), sodyum kanalı (SCN1A) ve FHM kalsiyum kanalı ile ilişkili bazı genlerin mutasyonlarının migrenin bir formu olan Ailesel Hemiplejik Migren'e sebep olduğunun kanıtlanması migrenin genetik bir hastalık da olduğu görüşünü desteklemektedir. İkiz çalışmaları da migrenin kalıtımsal yönünün açıklanmasına yardımcı olmuştur (56).

Son yıllarda yapılan çalışmalar EEAM düzeylerindeki değişikliklerin hastalıklarla ilişkili olabileceğini göstermiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada migren hastalarında atak döneminde bakılan EEAM düzeylerinde değişiklik olduğu saptanmıştır (9). Ayrıca atak döneminde hastalara tedavi amaçlı verilen oral Mg ve Zn preparatlarının hastalığın şiddetini ve atak süresini azalttığı görülmüştür (14–16).

Kısaca biyolojik, fiziksel ya da psikolojik stresin muhtemelen kalıtımsal yatkınlık nedeniyle kortikal uyarılabilirliği artmış kişilerde, eşiğin aşılmasına neden olarak migren ataklarına sebep olduğu; bununla birlikte beyin sapı mekanizmalarının aktivasyonuyla beraber ağrı duyusunun ortaya çıktığı ve eşiğin giderek yükselmesi ile atağın sona ereceği öne sürülmektedir. Yapılan tüm çalışmalara rağmen günümüzde migren hastalığının tüm evrelerini kapsayan ve açıklayabilen bir mekanizma ortaya koyulamamıştır. Bununla birlikte görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi, yapılan genetik çalışmalar ve kan parametrelerini açıklamaya yönelik çalışmalar gelecek için ümit vericidir.

### 3.3 Migren Epidemiyolojisi

İnsidans, bir toplumda belirli bir süre aralığında bir hastalığın tanısını yeni almış kişi sayısının toplumdaki kişi sayısına oranı, prevalans ise toplumda belirli bir süre aralığında bir hastalığı taşıyan kişi sayısının toplam kişi sayısına oranı olarak tanımlanmaktadır. Migren en sık rastlanan tekrarlayıcı ve süreğen baş ağrısı nedenidir (57). Amerika'da yapılan bir çalışmada migren sıklığı %15 olarak belirlenmiştir (5). Yapılan başka bir çalışmada ise toplumlarda migren görülme sıklığı %12-18 olarak bulunmuştur (2,3). Türkiye'de ise migren prevalansının %16, insidansının %2,38 olduğu gösterilmiştir (58,59). Toplumlarda migrenin insidansı ve prevalansı cinsiyet ve yaşa göre değişiklik göstermektedir. Migrenin prevalansına bakıldığında erkeklerde %6-9 olarak ölçülürken bu oran kadınlarda %15-25 oranında bulunmuştur (7). Yaşla beraber kadın/erkek oranı da değişmektedir. Kadınlarda puberteden 42 yaşına gelene kadar migren prevalansında artış görülürken 42 yaşından sonra tekrar azalma görülür. Kırk yaş üzeri kadınlarda migren prevalansı %12–17, erkeklerde ise %3 - 6 olarak bulunmuş ve cinsiyet oranı da 2,5–3,8 olarak bulunmuştur (60,61). Cinsiyetin migren prevalansında neden farklılığa sebep olduğu tam olarak açıklanamamıştır. Hormonal farklılık nedeniyle oluştuğu fikri ortaya atılmıştır (62). Menstruasyon döngüsü ile ortaya çıkan hormon değişimlerinin migren prevalansındaki farklılıkta sorumlu olduğu fikri savunulmakla beraber bu durum farklılığı açıklamakta tek başına yeterli değildir. Çünkü menstruasyon döngüsü olmayan yetmişli yaşlarda bile migren prevalansı kadınlarda daha yüksektir. Sosyoekonomik düzeyi daha iyi olan ve eğitim seviyesi daha yüksek olan kişilerde migren tanısı daha sıktır. Kadınlarda aurasız migren auralı migrene oranla iki kat görülmekteyken, erkeklerde ise auralı migren aurasız migrene oranla daha fazla görülmektedir. Erkeklerde auralı migren insidansı 6,6/1000 kişi-yıl ile 5 yaş civarında pik yaparken; kadınlarda 14,1/1000 kişi-yıl oranı ile 12-13 yaş aralığında pik yapmaktadır. Aurasız migren insidansına baktığımızda erkeklerde 10/1000 kişi-yıl oranı ile 10-11 yaş aralığında pik yaparken, kadınlarda 18,9/1000 insidans oranı ile 14-17 yaş aralığında pik yapmaktadır (63). On üç yaşından önce kız ve erkek çocuklar arasında migren insidansı açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Bununla beraber ergenlik dönemi ve sonrasında kadınlarda insidans artmaktadır. Fertil çağdaki kadınlarda migren prevalansı %15'ten daha fazladır. Migren tanısı olan kadınların gebelik döneminde %75-80'inde migren ataklarının daha hafif şiddette geçtiği, şiddeti azalmayanlarda ise migren atak sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (62,64).

### 3.4 Migren Kliniği

Migren, sık görülen, genetik özellikleri olan, periyodik olarak ortaya çıkan tek taraflı zonklayıcı tipte baş ağrısı ile kendisini gösteren bir hastalıktır (38). Ağrı genellikle 4-72 saat devam eder. Çoğunlukla adölesan ve erken yetişkinlik döneminde tanı alır ve yaşla birlikte artış gösterir. Migren hastalarında hastalık nedeniyle kişinin günlük yaşamını etkileyecek şiddette baş ağrısı görülebilir. Migren tüm baş ağrılarının yaklaşık olarak %15 - 20 kadarından sorumludur (65). Yapılan bir çalışmada migren yıllık prevalansı kadınlarda %15; erkeklerde %6 olarak bulunmuştur (20). Çoğunlukla çocukluk çağı sonlarında, adölesan dönemde ve genç yetişkinlik döneminde ortaya çıkan migren hastalığının, sonrasında yaşla beraber görülme sıklığı giderek azalsa da 40 yaşından sonra prevalans tekrar artış gösterir ve yaşlılıkla beraber bu artış sonlanır (40). Migren hastalığı kadınlarda erkeklerden üç kat daha sık görülmektedir (65). Bu oranın kadınların baş ağrısı şikayeti ile doktora daha fazla başvurması nedeniyle olduğu düşünülmektedir (21). Migren tanısı anamneze dayanarak konur. Tanı koymada yardımcı olan özgün bir laboratuvar tetkiki ya da görüntüleme yöntemi yoktur. Hastaya yapılmış olan fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri sıklıkla normal olarak bulunur ve SBA sebeplerini dışlamak için kullanılır (20). Migren hastalarında farklı tipte baş ağrısı çeşitleri ve buna eşlik eden farklı semptomlar görülebilir (66). Bu nedenle tanıda önemli olan unsur detaylı ve dikkatli bir öykü ile tüm baş ağrılarını zamansal olarak tanımlayabilmektir (24). Anamneze dayalı bir tanı olması nedeniyle hekimler hastaların hafızasına ve verdikleri bilgilerin doğruluğuna güvenmek zorunda kalırlar (20). Migren baş ağrısı; başın tek tarafında olsa da atak sırasında veya ataklar arasında yer değiştirebilen, çift taraflı olabilen, hafif veya orta şiddette, zonklayıcı veya pulsatil tipte olabilir (40). Hastanın günlük hayatında kısıtlılığa sebep olur ve hayat kalitesini olumsuz etkiler (67,68). Bazen başın arkasını ve enseyi içine alacak hatta omuzlarda da ağrıya sebep olacak kadar yaygın baş ağrıları olabilir (53). Zaman dilimi fark etmeksizin hem gece hem de gündüz başlayabilmekle beraber en sık olarak sabahın erken saatleri ile öğle vakti aralığında başlar (28). Migren atağının süresi erişkinlerde 4-72 saattir ancak tedavi edilmediğinde ortalama 24 saat sürer (28). Baş ağrısına sıklıkla bulantı, kusma, ışık ve ses hassasiyeti eşlik eder. Migrendeki baş ağrısının fiziksel aktivite ile arttığı bilinmektedir (65,69). Egzersiz ve başın hareketleri ile daha da kötüleşen migren baş ağrısını hafifletmek için hastalar sessiz, karanlık bir ortamda istirahat ederek semptomları gidermeye çalışır.

Hastalarda migren ataklarını provoke eden sebeplerin belirlenmesi hem tanı koymada yardımcı olması açısından hem de koruyucu tedavi sağlanması açısından önemlidir. Migren için tetikleyici olan etkenler migrene özgün olanlar ve migrene özgün olmayanlar olarak iki gruba ayrılabilir. Migrene özgün olmayan etkenler arasında stres, yorgunluk, uykusuzluk veya fazla uyku, menstruasyon, NO, sildenafil gibi ilaçlar sayılabilir. Migren ataklarını tetiklemek konusunda daha özgün olan etkenler ise; koku, ses, ışık, sigara, rüzgar gibi fiziki uyaranlar ve çikolata başta olmak üzere kırmızı şarap, peynir, aspartat, monosodyum glutamat ve nitrat içeren besinlerdir (38,70).

En sık görülen migren tipi aurasız migrendir (20). Hastalar en sık vizuel aura varlığından bahsetse de motor belirtiler, denge ve konuşma ile ilgili bozukluklar da hastalar tarafından tariflenmektedir (71).

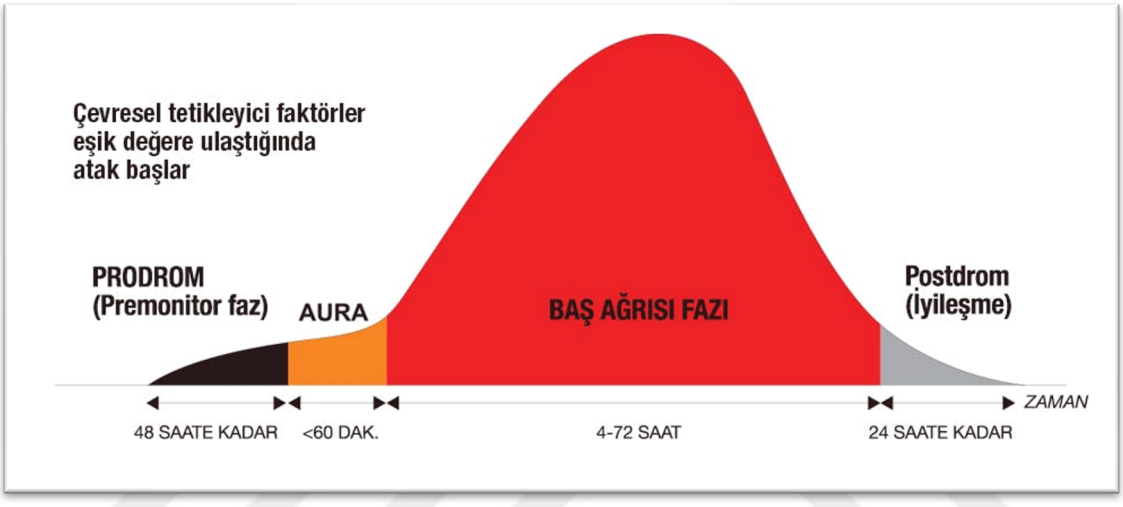
Migren ve sessiz kortikal infarktların birlikte olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Özellikle genç kadın hastalarda auralı migren varlığında iskemik serebrovasküler olay riski artmış olup bu hastalarda oral kontraseptif ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri konusunda dikkatli olunmalı ve hastalar uyarılmalıdır (28,72).

Migren ataklar ve ataklar arası iyilik halinin olduğu periyodik döngüsel bir hastalıktır. Migren atakları sadece baş ağrısı ve eşlik eden diğer semptomların olduğu dönemi kapsamaz. Baş ağrısından önce olan prodrom dönemi, eğer varsa baş ağrısı başlamadan hemen önce olan aura dönemi, baş ağrısı dönemi ve baş ağrısının sonlandığı postdrom dönem olarak dört evreye ayrılır (38,71) **(Şekil 2)**. Bu dönemler kişiler arasında hatta aynı kişinin atakları arasında bile değişiklik gösterebilir.

*Prodromal evre*: Migren baş ağrısının başlamasından önceki dönemi kapsar. Saatler hatta günler öncesi olabilir. Bu dönemde hastalarda migren hastalığına özgün olmayan ruhsal, otonomik ya da nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir. Bu belirtiler; huzursuzluk, konsantrasyon güçlüğü, depresyon, öfori, yorgunluk, esneme, uykuya eğilim, fotofobi, fonofobi, üşüme hissi, sık idrara çıkma, susama, ishal, kabızlık, iştahta azalma ya da artış olabilir (73,74). Bu şikayetler arasında en sık görülenler ise konsantrasyon güçlüğü, esneme ve ense sertliğidir (75,76).

*Aura evresi*: Migren baş ağrısından önce olan, nadir de olsa baş ağrısından sonra görülen, 5-60 dakika süren geri dönüşümlü nörolojik semptomlardır (77). Oluşan semptomlar

pozitif ve negatif olarak tanımlanır. Kulak çınlaması, parlak şekiller, sesler, allodini (normalde ağrıya neden olmayan uyarıcının ağrıya sebep olması) ve parestezi gibi pozitif semptomlar artmış uyarılabilirlik nedeniyle olur. İşitme ve görmede azalma gibi negatif semptomlar fonksiyon eksikliğini ve kaybını gösterir. Bu dönemde hastalarda kortikal ve beyin sapını ilgilendirilen bozukluklarla ilgili semptomlar görülür. Hastada auralı migren tanısı olması her migren atağı öncesinde aura olmasını zorunlu kılmaz. Migren hastalarında hem auralı hem aurasız migren atakları olabileceği gibi baş ağrısı olmadan aura atakları da görülebilir (22).




**Şekil 2**. Migren evrelerinin şeması.

Görsel auralar %90 görülme oranı ile migren hastalarında en sık görülen aura tipidir (77). İki göz eş zamanlı etkilenir. Görsel auralar arasında ışık çakmaları, düz nesnelerin eğik görünmesi (kırık görme-metamorfopsi), uçuşan cisimler, geometrik şekiller, genişleyen ya da hareket eden zikzak desenleri, mikropsi (cisimleri normalden daha küçük görme) ve daha komplike vizuel algı bozuklukları sayılabilir (78,79). Görsel auralardan en sık görülen pozitif semptom sintilasyonlu skotomdur ve kenarları parlayan görmenin olmadığı bir alan olarak tariflenir. En sık görülen negatif semptom ise görme alanı kusurlarıdır. Çoğunlukla negatif semptomları takip eden pozitif semptom görülür. Görsel auraların oluşma mekanizması Leao'nun öne sürdüğü kortikal yayılan depresyon teorisinde oksipital kortekse yayılan depresyon dalgası olarak açıklanmıştır (80).

Parestezi, hipoestezi ve dokunma duyusuna karşı hassasiyet duyusal auralardandır (22). Duyusal auralar görsel auralardan daha az görülür. Motor auralar ise hemiparezi ve afazi şeklinde görülür.

*Baş ağrısı dönemi*: Başlangıç olarak başın arkasında, ense kökünde veya başın bir tarafında hafif şiddette bir baş ağrısıdır. Kısa süren başlangıç döneminde hastalarda ağrı eşiği düşer ve nörovasküler değişiklikler oluşmaya başlar. Sonrasında ise bu hafif baş ağrısı tipik migren baş ağrısına dönüşür ve ağrı şiddetlenir. Tipik olarak tariflenen migren baş ağrısı başın tek tarafını etkileyen, zonklayıcı tipte, orta-ağır şiddette, fiziksel aktivitelerle artış gösteren bir ağrıdır ve ağrıya eşlik eden fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusma şikayetleri vardır (81). Migren ağrılarında tanımlanan karakteristik zonklayıcı tipte baş ağrısının sebebinin trigeminovasküler yolağın aktive olması nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (82). Migren hastalarında şikayetler karanlık ve sessiz ortamlarda istirahat sonrası rahatlayabilir. Çocukluk çağında migren baş ağrısı çoğunlukla başın iki yarımını da etkilerken (%80) erişkinlerde çoğunlukla tek taraflıdır (%80-84) (83). Bazı hastalarda ağrı bilateral olabilir. Başın bir yarımında başlayıp yer değiştirebilir veya başın tamamına yayılabilir. Migren baş ağrısı çoğunlukla oksipital korteksten başlar ve frontotemporal kortekse yerleşir (84). Ağrı gün içinde herhangi bir zaman diliminde başlayabilmekle beraber en sık sabahın erken saatlerinde ve öğle vakti arasında başlar.

Ağrıya eşlik eden gastrointestinal, otonomik, ruhsal, nörolojik semptomlar vardır. Gastrointestinal şikayetler bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal; görsel şikayetler ışığa karşı hassasiyet, görmede bulanıklaşma; ruhsal şikayetler yorgunluk, huzursuzluk, konsantrasyon güçlüğü, sinirlilik, depresif ruh hali; otonomik bozukluklar; tansiyon düşüklüğü veya yüksekliği, çarpıntı veya bradikardidir. Ağrıya eşlik eden en karakteristik şikayetler ışığa karşı hassasiyet (%94), sese karşı hassasiyet (%91), baş dönmesi (%72), bulantı (>%50), kusma (>%30), ishal (>%16) ve tinnitustur. Hastaların yaklaşık %30'unda hiperozmi ya da ozmofobi görülür. Migren hastalarının yaklaşık % 60'ında, özellikle de auralı migren ve kronik migren hastalarında kütanöz allodini görülür (85).

*Postdromal dönem*: Migren baş ağrısının sona ermesi ile kişinin normal yaşamına döndüğü ve bir rahatlama hissinin olduğu dönemdir. Bu dönemde hastalarda uyku hali, depresif ruh hali, öfori, sinirlilik, anksiyete, yeme bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü gibi şikayetler görülebilir. Nadiren de olsa hafıza bozuklukları olabilir (86,87). Tüm bu şikayetlere rağmen hastalarda bir rahatlama hissi de olmaktadır.

# 4. ESER ELEMENT ve AĞIR METALLER

## 4.1 Ağır Metaller

Ağır metaller son yıllarda klinik tıbbi durumlarda sıklıkla araştırılan bir konu olmuştur. Ağır metal tanım olarak özkütlesi 5g/cm$^3$'ten daha fazla olan metalleri ifade eder (88). Tıbbi literatürde ise ağır metal tanımı atomik ağırlığından bağımsız olarak toksik özelliği olan tüm metalleri temsil etmektedir (89). Altmıştan daha fazla metalin ağır metal olarak tanımlandığı ve bu metallerin atomik numaralarının on birden büyük olduğu bilinmektedir (90). Ağır metaller eser ağır metaller ve eser olmayan ağır metaller olarak sınıflandırılabilir. Eser olmayan ağır metaller insanlar için toksik olan ya da fizyolojik olarak işlevsel olmayan maddelerdir. Altın (Au), cıva (Hg), vanadyum (V), gümüş (Ag), titanyum (Ti), Cd, kalay (Sn), uranyum (U), bizmut (Bi), berilyum (Be), arsenik (As), nikel (Ni), Pb ve baryum (Ba) gibi metaller toksik olan ağır metallerden bazılarıdır. Toksik etkisi en fazla olan ağır metaller Hg, Pb, Cd ve As'tır (91). Ağır metaller hem doğal olarak çevrede bulunurken hem de kullanım alanlarının da artması ile toprak, su ve havada yaygın olarak tespit edilmektedir. Ağır metal maruziyeti solumayla, cilt temasıyla, kontamine olmuş gıda ve suların tüketilmesiyle gerçekleşebilir. Ağır metallerin bulunduğu yerlerden biri de diş hekimliği ve medikal tedavilerde kullanılan implantlar, protezler ve diş dolgu malzemeleridir. Ortopedi hastalarında kullanılan kalça protezleri çoğunlukla metal üzeri metal (MoM) olarak adlandırılır ve genellikle %64 oranında Co ve %28 oranında krom (Cr) içerir (92).

İnce bağırsakta yer alan divalent metal taşıyıcı-1 (DMT-1) taşıyıcı proteini, Fe başta olmak üzere divalent (+2 değerlikli katyon) metallerin hücre içine taşınmasını sağlar. Esansiyel olmayan ağır metallerin emilimi oldukça azdır. Emilim ve maruziyeti düşük olmasına rağmen, ağır metallerin belirli bir eliminasyon yolağı olmadığı için vücuttan uzaklaştırılmaları son derece yavaştır (93). Eliminasyonun yavaş olması nedeniyle maruziyet sonrası uzun zaman geçmiş olsa da ağır metaller hala vücutta bulunabilir. Bu nedenle esansiyel olmayan toksik ağır metallerin küçük dozlarda bile olumsuz etkileri vardır. Ni, Pb, Hg, Cd ve As gibi ağır metaller böbreklerde birikir ve idrarla atılır. Başta insanlar olmak üzere ağır metallerin birçok canlı üzerinde toksik etkileri olduğu bilinmektedir. Ağır metallerin canlılarda oluşturacağı etkiler maruz kalınan ağır metal miktarıyla beraber ağır metalin iyonik yapısı, kimyasal yapısı, çözünürlüğü, kompleks oluşturma derecesi, vücuda hangi yolla alındığı ve çevrede ne yoğunlukta bulunduğu gibi birçok faktöre bağlıdır. İnsan vücudunda meydana getirdikleri

toksik etkilerin esas sebebi, intraselüler metabolik olaylarda bozukluk oluşturmalarıdır. Başta hücre çekirdeği, ribozomlar, mitokondri ve hücre zarı olmak üzere organellerde de hasara yol açarlar. Enzimlerin ve diğer metalloproteinlerin yerine getirdiği fizyolojik işlerde aksaklıklara, serbest radikal oluşumunda artışa ve antioksidan aktivitede azalmaya yol açtığı görülmüştür. Oluşturduğu hasarla deoksiriboz nükleik asit (DNA)'te ve DNA tamir mekanizmasının bozulmaya neden olur. Ağır metallerin organizmada toksik etkiler oluşturabilmesinin bir yolu da kalmodulin dahil kalsiyum bağlayıcı proteinleri inhibe etmesidir. Bu yolla ağır metaller kalsiyum aracılı hücresel mekanizmaları etkileyebilir. İnsan vücudunda bulunan divalent katyonların yerini alarak enzimlerin görev aldığı reaksiyonları bozarlar (93–95). Ağır metallerin toksik etkilerine bağlı olarak başlıca hematopoetik, nörolojik, renal ve hepatik sistemler olmak üzere bütün organların ve sistemlerin işleyişinde bozulmalar görülür. Ağır metallerin kronik maruziyeti çeşitli sağlık sorunlarına sebep olabilir (96,97).

### 4.2 Eser Elementler

Eser elementler bir gram vücut dokusunda 50 desigram (dg)'dan daha az olan metal ve metaloidler olarak tanımlanır. Total vücut kitlesinin %0,1'inden daha az oranda bulunurlar. Bu düşük bulunma oranlarına rağmen normal fizyolojik işlevler için eser elementlerin belirli bir düzeyde bulunması gereklidir.

Fe, Mg, Cu, Co, iyot (I), Zn, Mn ve selenyum (Se) gibi bazı eser elementler insanların fizyolojisi için esansiyeldir (98). Eser elementlerin emilim, taşıma, atılım gibi fizyolojik işlevleri olduğu için eksikliklerinde ve yokluğunda insanlarda farklı hastalıklar ve sendromlar ortaya çıkabilmektedir. Görev aldıkları fizyolojik mekanizmalar sayesinde vücuttaki miktarları kolaylıkla düzenlenebilir ve esansiyel olmayan eser elementlere kıyasla toksik doza ulaşmaları daha zordur. Esansiyel eser elementlere bağlı toksik durumlar genellikle kolaylaştırıcı etkenlere sahip kişilerde görülür ve bu durumlar esansiyel olmayan eser elementlere göre daha hafif bir klinik tablo oluşturur. Vücut sıvılarında oldukça düşük oranlarda bulunan eser elementlerin derişimi mikrogram/litre (μg/L) birimi ile ifade edilir.

Eser elementler canlılarda fizyolojik fonksiyonların yerine getirilmesinde rol alır. Canlılar için hayati önem taşıyan bazı enzimlerin fonksiyonlarını yerine getirilmesinden de sorumludur. Vücutta yer alan protein yapılarının yaklaşık olarak %30'u metalloprotein olarak adlandırılır ve kofaktör olarak eser elementleri kullanır (99). İnsan vücudunda var olan eser elementlerin büyük bir kısmı metalloproteinlere bağlı olarak bulunur. Başlıca sitokromlar,

superoksit dismutaz, karbonik anhidraz, miyoglobin ve hemoglobin başta olmak üzere 9000'den daha fazla proteinin yapısında eser elementler bulunur. Metalloproteinlere bağlı olarak bulunan eser elementler temel olarak indirgenme ve yükseltgenme tepkimelerinde görev alır. Bu görevlere ek olarak metalloproteinler insan vücudunda oksijen transportu, elektron transportu, antioksidan mekanizma, enerji üretilmesi, DNA sentezlenmesi, immün sistemin düzenlenmesi, hücre sinyali ve hücre transportu gibi görevleri de yerine getirir. Bunların dışında eser elementler hormon ve vitaminlerin yapısında da bulunmaktadır (100).

## 5. Migren Dizabilite Değerlendirme Skorlaması [Migraine Disability Assesment (MIDAS)]

Migren hastalarında hastalık şiddetini değerlendirmek için kullanılan farklı ölçekler olup bu ölçeklerden birisi de MIDAS'tır. MIDAS migren hastalarında hastalık şiddetini değerlendirebilmek, migren ile ilişkili dizabiliteyi ölçmek, migrenin sosyal hayata etkilerini değerlendirmek, hastalığın seyrini görebilmek, hasta ve doktor arasındaki iletişimi güçlendirebilmek için geliştirilmiş bir ölçektir (101,102). MIDAS ilk olarak Stewart ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (101). Ölçeğin Türkçeye çevirisinin de geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (102). Migrene bağlı fonksiyon kaybını değerlendirmek için hastaların son üç aylık dönemi ile ilgili beş farklı soru hastalara sorulmakta ve alınan cevaplara göre MIDAS derecesi belirlenmektedir. Hastalık şiddeti ve tedavi planları belirlenen dereceye göre güvenilir bir şekilde düzenlenmektedir (6,103). Hastalara sorulan sorular okul ve iş hayatı, ev işlerini yapabilme, aile ile zaman geçirebilme ve sosyal hayatını idame ettirebilme ile ilgidir. Hastalar dört farklı dereceye göre gruplanır ve bulundukları gruba göre dizabilite seviyesi belirlenir (6,104–106) (**Tablo III**).

**Tablo III**. Migren Dizabilite Değerlendirme Ölçeği (MIDAS).

| MIDAS Derecesi | MIDAS Skoru | Yorum |
|---|---|---|
| Derece 1 | 0-5 | Dizabilite yok veya çok az |
| Derece 2 | 6-10 | Hafif dizabilite |
| Derece 3 | 11-20 | Orta dizabilite |
| Derece 4 | ≥21 | Ciddi dizabilite |

MIDAS, Migraine Disability Assesment (Migren Dizabilite Değerlendirme Ölçeği)

## 6. GEREÇ VE YÖNTEM

### 6.1 Çalışma Dizaynı

Çalışmaya Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2017-KAEK-189_2023.06.08_3 numaralı protokol kodu ile onay alındıktan sonra başlandı. Prospektif olarak planlanan bu çalışmada Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servise başvuran 60 akut migren ataklı (hasta grubu) ve 60 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) olmak üzere toplamda 120 kişi dahil edildi. Çalışma Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP) (TGA-2023-1340) tarafından desteklendi.

Çalışmada kullanılan EEAM kitlerinin temininde Yozgat Bozok Üniversitesi BAP'tan destek alındı. Kit temininden analize kadar geçen sürede +4°C'ta muhafaza edildi. EEAM analizi Yozgat Bozok Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (BİLTEM) tarafından yapıldı. Analizde görev alan BİLTEM çalışanları araştırma bilgilerine ve gruplara kör şekilde analizleri gerçekleştirdi.

### 6.2 Vaka seçimi

Haziran 2023- Aralık 2023 tarihleri arasında akut migren tipi baş ağrısı şikâyeti ile acil servise başvuran daha önce bir nöroloji uzman hekimi tarafından migren tanısı konmuş 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna yaş, cinsiyet dağılımı ve sigara kullanımı olarak vaka grubu ile eşleştirilmiş olan sağlıklı gönüllüler grubu oluşturuldu. Çalışmaya katılan kişilerin tamamından bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı.

<u>Vaka grubu dahil edilme kriterleri:</u>

1- Daha önce bir nöroloji uzman hekimi tarafından migren tanısı konmuş olması
2- Hastanın 18 yaş ve üstü olması
3- Çalışmaya katılım konusunda hastanın yazılı ve sözlü onamının alınması

<u>Vaka dahil edilmeme kriterleri:</u>

1- Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar
2- 18 yaş altı hastalar
3- Migren dışı primer baş ağrısı ya da sekonder baş ağrısı olan hastalar
4- Başvuru öncesinde akut travma öyküsü olan hastalar

5- Ateş yüksekliği (37,5 °C) olan hastalar

6- Meningeal irritasyon bulguları olan hastalar

7- Fokal nörolojik defisit tespit edilen hastalar

8- Bilinç değişikliği olan hastalar (konvülzyon, konfüzyon, ajitasyon, letarji, stupor, koma gibi)

9- Gebelik durumu ve/veya emzirme durumu olan hastalar

10- Kalp yetmezliği, ejeksiyon fraksiyonunda düşüklük olan hastalar, klinik olarak sıvı yüklenme bulguları olan hastalar ve sıvı kısıtlaması gereken kronik bir hastalığı olan hastalar (hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, diyalize giren hastalar, post-renal obstrüksiyon öyküsü olan hastalar)

11- Migren tipi baş ağrısı olup ancak ağrısı 72 saatten uzun süren hastalar (status migrenus) ile ilaç fazla kullanımına bağlı baş ağrısı düşünülen hastalar

Kontrol grubuna dahil edilme kriterleri:

1- Çalışmaya katılmayı kabul etmesi
2- Yaş, cinsiyet dağılımı ve sigara kullanımı olarak vaka grubu ile benzer olması
3- Kendinde ya da ailesinde migren öyküsü olmaması
4- Herhangi bir aktif tıbbi şikâyetinin olmaması
5- Ek kronik hastalık beyan etmemesi
6- Gebelik durumu ve/veya emzirme durumu olmaması

### 6.3 Veri Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildi ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı, hastaneye başvuru anındaki şikayetleri, baş ağrısının özellikleri, Visual Analog Scala (VAS) ve MIDAS derecelendirmesini ölçen bir anket formu dolduruldu. Hastaların rutin kan tetkikleri için alınan kan örneklerinden artan, artık kan numuneleri EEAM düzeyi için kullanıldı. Çalışmaya yönelik hasta ve gönüllülerden ekstra kan örneği alınmadı, hastalara çalışmadan dolayı herhangi bir girişimsel işlem uygulanmadı. Alınan tam kan örnekleri aynı gün örneklerin pıhtılaşması için +4°C'de 2 saat beklendikten sonra EEAM analizine kadar -80°C'de saklandı. Çalışma süresi dolduktan sonra; saklanan kan örnekleri, güvenli bir şekilde Yozgat Bozok Üniversitesi Merkez Laboratuvarına taşındı. Laboratuvar çalışanları hastalar hakkında bilgilendirilmedi. Tüm ölçümler, klinik verilere kör olan araştırmacılar tarafından yapıldı.

### 6.4 Sonuç Ölçümü

Ölçümün yapıldığı gün tüm numuneler aynı anda oda ısısına çıkarıldı. Sonrasında numuneler Yozgat Bozok Üniversitesi BILTEM'e EEAM düzeyleri ölçümleri için kuru buz üzerinde transfer edildi. EEAM düzeyleri, indüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometresi cihazı (ICP-MS) (Thermo Scientific ICAPQC, ABD) kullanılarak ölçüldü ve tüm toksik metal analizleri bir defada yapıldı.

Çalışma parametreleri radyofrekans gücü 1550 W, nebülizör gazı 0,96 L/dakika, plazma gazı 0,88 L/dakika, nebülizör basıncı 3,01 bar, bekleme süresi 0,01 ms ve püskürtme odası sıcaklığı 3,7 °C olacak şekilde ayarlandı.

1 mL örnek kan, mikrodalga fırında (Milestone D5, ABD) 5 mL suprasaf $HNO_3$, 5 mL deiyonize su ile teflon kaplarda parçalandı. Soğutulduktan sonra berrak süpernatan polipropilen tüplere aktarıldı ve deiyonize su ile 15 mL'ye seyreltildi. Örnekleyici probu, enjeksiyonlar arasında 30 saniye boyunca ultra saf su ile durulanarak, ardından 45 saniye boyunca %2 $HNO_3$ ile yıkanarak ve son olarak 45 saniye boyunca ultra saf su ile durulanarak yıkandı. Sonuçların doğruluğunu sağlamak için numunelerin ve standartların her ölçümü üç kez tekrarlandı. Numunelerde As, Cd, Co, Pb, Hg, Ni, Sn, antimon (Sb), Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, molibden (Mo) ve Zn düzeyleri ölçüldü. Metot optimizasyonu için kontrol numuneler kullanıldı.

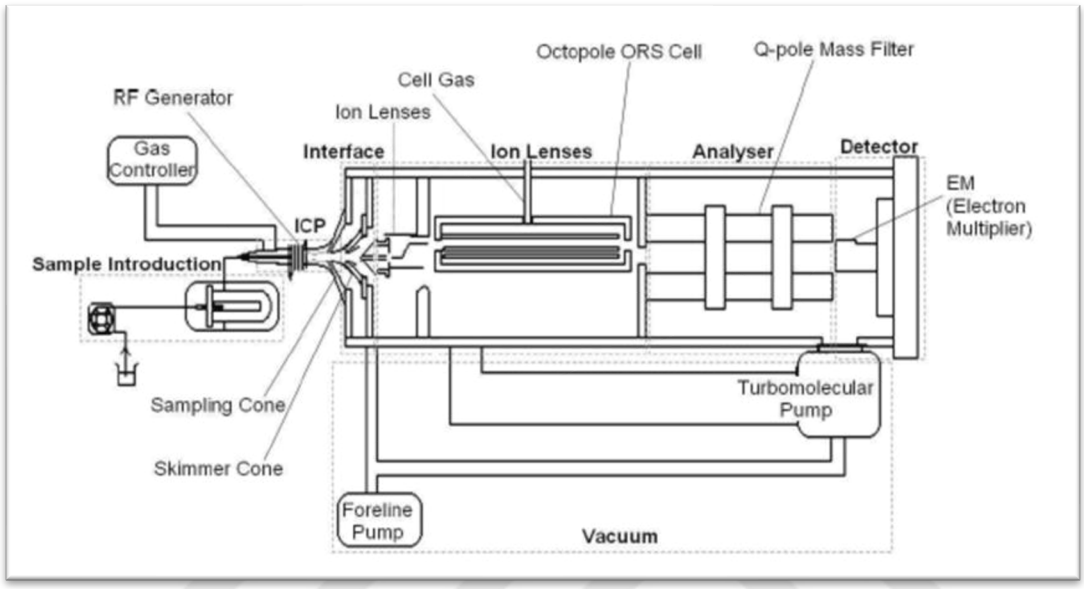
### 6.5 Cihaz Özellikleri

ICP-MS element analizinde kullanılan analitik modern bir yöntemdir. ICP'deki plazma terimi içinde elektronların çoğunlukla serbest olduğu iyonize bir gazı (tipik gaz argon) anlatır. Kütle/yük oranını ölçer [moleküler kütle/iyonik yük (m/z)]. Kütle analizörü, iyon dedektörü ve iyon kaynağı bileşenlerinden oluşur. Basit şeması **Şekil 3'**te gösterilmiştir. Argon plazma 6000-10000 K sıcaklık ortaya çıkarır ve bu sıcaklığın kullanılmasını sağlar. Öncelikle nebülizatör tarafından oluşturulan damlacıkları kurutur ve buharlaştırır. Sonrasında molekül türleri atomlaştırılır. Atomlarda termal iyonizasyon olur ve kütle spektrometrisine girmeye hazır hale gelir. ICP ateşleyicilerinin çoğunluğu, radyofrekans gücü olan bobinle sarılmış, 3 adet konsantrik kuartz tüpten meydana gelir. Argon gazı ateşleyicinin ortasındaki tüpte yer alır.

Klinik örneklerde, en iyi kantitatif analiz internal standart kullanılarak elde edilir. Çalışma numuneleri, kontroller ve kalibratörler internal standart ile seyreltilir. Sinyal oranlarını

(normalleştirilmiş yoğunlukları) tespit etmek için, hedef elementin sinyali, internal standardın sinyaline bölünür.

ICP-MS için tipik olarak kuadrupol kütle spektrometrisi kullanılır. Analizör kare şekilde yerleştirilmiş dört iletken paralel çubuktan oluşur. Çubuklara sabit voltaj ve radyofrekans verilir ve cihaz spesifik m/z oranına sahip olan iyonlara göre ayarlanabilir.




**Şekil 3**. ICP-MS cihazının basit şeması (107).

### 6.6 İstatistiksel Analiz

Hasta ve sağlıklı gönüllü kontrol grubundan elde edilen istatistik verileri SPSS 25 (IBM Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak analiz edildi.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı histogram ve normallik eğrisi çizdirilerek kontrol edildi. Kullanılan verilerin normallik varsayımına uygunluğunu test etmek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Çalışmada kullanılan sürekli değişkenler normal dağılım göstermediği için merkezi dağılımları medyan (25-75 çeyrekler açıklığı) şeklinde gösterildi, grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı (*n*) ve yüzdelik (%) olarak ifade edildi, grup karşılaştırmaları için Pearson ki kare testi uygulandı. $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızın birincil amacına yönelik literatürde herhangi bir örneğe rastlanmadığı için, çalışmamız pilot bir araştırma olarak gerçekleştirildi. Bu nedenden ötürü ilişkili bir Power analizi gerçekleştirilemedi.

## 7. BULGULAR

Çalışmaya 60 akut ataklı migren hastası (hasta grubu) ve 60 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) olmak üzere toplamda 120 katılımcı dahil edildi. Çalışmada tüm katılımcılar için yaş medyan değeri 27 (22-40) yıl olarak bulundu. Cinsiyet dağılımı 30/70 erkek/kadın şeklindeydi. Vücut kitle indeksi (VKİ) medyan değeri tüm katılımcılar için 24,2 kg/m$^2$ idi. Çalışmaya katılan 120 kişiden 47'sinin (%39,2) aktif sigara kullanımı olduğu görüldü. EEAM düzeylerine olası etkileri açısından hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara kullanımı açısından kıyaslandı (**Tablo IV**).

Yaş medyan değeri hasta grubunun 27 (21,5-40,5), kontrol grubunun yaş medyan değeri 27,5 (23-40) yıl olarak bulundu ve bu iki grup arasında yaş kıyaslamasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p$ = 0,877). Cinsiyet dağılımına bakıldığında hem hasta hem kontrol grubunun %70'inin ($n$ = 42) kadın olduğu görüldü ve iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı *($p$ = 1,0)*. VKİ hasta grubunda 24,2 (20,4-27,7) kontrol grubunda ise 24,4 (21,6-28) kg/m$^2$ olarak bulundu ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p$ = 0,428). Aktif sigara kullanım oranı hasta grubunda %40 ($n$ = 24), kontrol grubunda ise %38,3'tür ($n$ = 23) ve iki grup arasında benzerlik göstermektedir ($p$ = 0,852).

Çalışmaya katılan hastaların migren hastalık süresi medyan değeri 6,5 (3-12) yıl olarak bulundu. Hastaların migren tanısı alma yaşına bakıldığında medyan değerin 20 (18-25,5) yaş olduğu görüldü. Migren baş ağrısına bağlı etkilenen hemisferin hastaların %15,8'inde ($n$ = 19) sağ taraf; %13,3'ünde ($n$ = 16) sol taraf ve %20,8'inde ($n$ = 25) her iki taraf olduğu tespit edildi. Hastaların %12,5'inde ($n$ = 15) aura olduğu, %37,5'inde ($n$ = 45) aura olmadığı bulundu. Hastaların migren atak süresi medyan değeri 6 (3-48) saat olarak hesaplandı. Migren atak sıklığı üç ay içerisinde geçirilen atak sayısı olarak değerlendirildi ve medyan değerinin 6,5 (3-10) olduğu görüldü. VAS medyan değeri 7 (6-9), MIDAS medyan değeri 10,5 (7-21,5) olarak bulundu. MIDAS derecelendirmesi hesaplandığında hastaların %8,3'ü ($n$ = 10) derece 1, %16,7'si ($n$ = 20) derece 2, %11,7'si ($n$ = 14) derece 3 ve %13,3'ü ($n$ = 16) derece 4 olarak değerlendirildi.

**Tablo IV**. Migren grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

| | **Çalışma Örneklemi (*n* = 120)** | **Migren Grubu (*n* = 60)** | **Kontrol Grubu (*n* = 60)** | ***p*** |
|---|---|---|---|---|
| **Yaş** [Medyan (IQR)], yıl | 27 (22-40) | 27 (21,5-40,5) | 27,5 (23-40) | 0,877[a] |
| **Cinsiyet**, % (*n*) | | | | |
| • Erkek | 30 (36) | 30 (18) | 30 (18) | 1,0[b] |
| • Kadın | 70 (84) | 70 (42) | 70 (42) | |
| **VKİ** [Medyan (IQR)], kg/m$^2$ | 24,2 (20,3-27,7) | 24,2 (20,4-27,7) | 24,4 (21,6-28,0) | 0,428[a] |
| **Sigara Kullanımı,** % (*n*) | | | | |
| • Sigara kullanan | 39,2 (47) | 40 (24) | 38,3 (23) | 0,852[b] |
| • Sigara kullanmayan | 60,8 (73) | 60 (36) | 61,7 (37) | |
| **Migren Hastalık Süresi,** [Medyan (IQR)], yıl | | 6,5 (3-12) | | |
| **Migren Tanı Yaşı,** [Medyan (IQR)], yıl | | 20 (18-25,5) | | |
| **Ağrı Yeri**, % (*n*) | | | | |
| • Sağ Taraf | | 15,8 (19) | | |
| • Sol Taraf | | 13,3 (16) | | |
| • İki Taraflı | | 20,8 (25) | | |
| **Aura Varlığı**, % (*n*) | | | | |
| • Var | | 12,5 (15) | | |
| • Yok | | 37,5 (45) | | |
| **Migren Atak Süresi** [Medyan (IQR)], saat | | 6 (3-48) | | |
| **Atak Sıklığı** [Medyan (IQR)], üç ay | | 6,5 (3-10) | | |
| **VAS** [Medyan (IQR)] | | 7 (6-9) | | |
| **MIDAS** [Medyan (IQR)] | | 10,5 (7-21,5) | | |
| **MIDAS Derecesi**, % (*n*) | | | | |
| • Derece 1 | | 16,7 (10) | | |
| • Derece 2 | | 33,3 (20) | | |
| • Derece 3 | | 23,3 (14) | | |
| • Derece 4 | | 26,7 (16) | | |

IQR; Interquartile range (Çeyrekler açıklığı), VKİ; Vücut kütle indeksi, [a] Mann Whitney U testi, [b] Pearson Chi-Square testi.

Kadın ve erkek hastalar için atak süresi [6 (3-48) vs. 6 (1,75-24) saat], VAS skoru [7,5 (6-8,25) vs. 6,5 (5,75-10)], son üç aylık dönemdeki atak sayısı [6 (3-10) vs. 8 (5,25-12)] ve MIDAS skoru [13 (8,75-24) vs. 9 (2,75-14)] değişkenleri değerlendirildi. Cinsiyetler arasında atak süresi, VAS skoru, son üç aylık dönemdeki atak sayısı açısından anlamlı fark bulunamamışken (sırasıyla, $p$ = 0,385; 0,876 ve 0,389), MIDAS skoru açısından kadınların anlamlı şekilde daha yüksek MIDAS skoruna sahip olduğu görüldü. ($p$ = 0,038) Ancak bu durum MIDAS dereceleri arasında anlamlı bir değişim yaratmamıştır ($p$ = 0,139).

**Tablo V**. Kontrol grubu ve migren grubu eser element ve ağır metal düzeyleri karşılaştırması.

| Parametreler (µg/L) | | Gruplar | Medyan | IQR ($25^{th}$) | IQR ($75^{th}$) | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ağır Metaller | **Arsenik (As)** | Kontrol (*n* = 60) | 7,8 | 6,7 | 9,1 | <0,001 |
| | | Migren (*n* = 60) | 10,0 | 8,3 | 11,4 | |
| | **Kadmiyum (Cd)** | Kontrol (*n* = 38) | 0,6 | 0,3 | 0,8 | 0.535 |
| | | Migren (*n* = 40) | 0,6 | 0,4 | 1,2 | |
| | **Kobalt (Co)** | Kontrol (*n* = 60) | 0,8 | 0,7 | 1,1 | 0,026 |
| | | Migren (*n* = 60) | 0,9 | 0,7 | 1,4 | |
| | **Kurşun (Pb)** | Kontrol (*n* = 55) | 9,5 | 5,3 | 12,7 | 0,038 |
| | | Migren (*n* = 54) | 10,7 | 6,8 | 19,4 | |
| | **Cıva (Hg)** | Kontrol (*n* = 21) | | | | Ölçülemedi |
| | | Migren (*n* = 1) | | | | |
| | **Nikel (Ni)** | Kontrol (*n* = 2) | 15,8 | 13,2 | 18,4 | 0,182 |
| | | Migren (*n* = 6) | 22,7 | 20,2 | 44,9 | |
| | **Kalay (Sn)** | Kontrol (*n* = 12) | 0,7 | 0,3 | 2,0 | 0,003 |
| | | Migren (*n* = 30) | 2,9 | 1,5 | 6,7 | |
| Eser elementler | **Antimon (Sb)** | Kontrol (*n* = 60) | 57,3 | 52,6 | 61,1 | 0,003 |
| | | Migren (*n* = 60) | 62,7 | 53,9 | 75,8 | |
| | **Krom (Cr)** | Kontrol (*n* = 60) | 8,1 | 7,3 | 9,3 | <0,001 |
| | | Migren (*n* = 60) | 9,5 | 8,6 | 10,7 | |
| | **Bakır (Cu)** | Kontrol (*n* = 60) | 1238,3 | 1102,2 | 1361,5 | 0,011 |
| | | Migren (*n* = 60) | 1310,0 | 1195,9 | 1574,9 | |
| | **Demir (Fe)** | Kontrol (*n* = 60) | 471033,1 | 424251,9 | 519112,2 | 0,027 |
| | | Migren (*n* = 60) | 507181,4 | 431913,4 | 568609,8 | |
| | **Magnezyum (Mg)** | Kontrol (*n* = 60) | 20081,5 | 18482,2 | 21883,6 | 0,001 |
| | | Migren (*n* = 60) | 21655,1 | 19755,6 | 23761,6 | |
| | **Manganez (Mn)** | Kontrol (*n* = 60) | 7,5 | 5,3 | 10,3 | <0,001 |
| | | Migren (*n* = 60) | 10,9 | 7,4 | 14,7 | |
| | **Molibdenyum (Mo)** | Kontrol (*n* = 58) | 8,9 | 5,4 | 10,6 | <0,001 |
| | | Migren (*n* = 59) | 2,3 | 1,3 | 5,0 | |
| | **Çinko (Zn)** | Kontrol (*n* = 60) | 6376,4 | 5798,8 | 6964,4 | <0,001 |
| | | Migren (*n* = 60) | 7002,4 | 6446,3 | 8484,7 | |

Çalışmada Hg seviyeleri biyolojik maruziyet değerlerinin altında olması nedeniyle ölçülemedi ve kıyaslamaya dahil edilmedi. Cd, Pb, Ni, Sn düzeyleri için ICP-MS cihazında ölçümler tespit edilemediği için sayısal verilerde eksiklikler oldu. **Tablo V**'te her iki alt grup için hem tüm EEAM düzeyleri hem de eksik veri rakamları sunuldu. Ölçüm değerlerinde en fazla eksik verisi olan elementler (toplam ve alt gruplar için) Ni, Hg, Sn ve Cd idi [sırasıyla 112 (58/54), 98 (39/59), 78 (48/30), 42 (22/20)].

As, Co, Pb, Ni, Sn, Sb, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Zn kan seviyeleri migren grubunda artmış olarak bulundu (migren grubu kan seviyeleri sırasıyla, 10,0 µg/L; 0,9 µg/L; 10,7 µg/L; 22,7 µg/L; 2,9 µg/L; 62,7 µg/L; 9,5 µg/L; 1310,0 µg/L; 507181,4 µg/L; 21655,1 µg/L; 10,9 µg/L; 7002,4 µg/L) (sırasıyla, *p* <0,001; 0,026; 0,038; 0,182; 0,003; 0,003; <0,001; 0,011;

0,027; 0,001; <0,001; <0,001). Çalışmamızda Cd seviyesinin değişmediği (migren grubu kan değeri 0,6 µg/L; $p = 0.535$), Mo seviyesinin azaldığı tespit edildi (migren grubu kan değeri 2,3 µg/L; $p$ <0,001).

Çalışma grubundaki hastaların cinsiyet ve son üç ay içerisindeki atak sayısı ile MIDAS skoru arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla, $p$ = 0,04 ve 0,004). MIDAS derecesi ile atak sıklığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p$ = 0,003). Yaş, VKİ, sigara içiciliği, eğitim durumu, VAS skoru, atak süresi, aura varlığı, tanı alma yaşı ve hastalık süresi ile MIDAS skoru arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi (sırasıyla, $p$ = 0,19; 0,26; 0,44; 0,58; 0,52; 0,98; 0,88; 0,25; 0,39) (**Tablo VI).**

**Tablo VI**. Demografik özelliklerin Migren Dizabilite Değerlendirme Ölçeği (MIDAS) skoru ve MIDAS derecesi ile korelasyonu.

| **Değişkenler** | **MIDAS Skoru** | | **MIDAS Derecesi** | |
|---|---|---|---|---|
| | ***rho*** | ***p*** | ***rho*** | ***p*** |
| **Yaş** | -0,17 | 0,19 | -0,17 | 0,20 |
| **Cinsiyet** | 0,27 | **0,04** | 0,23 | 0,08 |
| **VKİ** | 0,15 | 0,26 | 0,11 | 0,39 |
| **Sigara kullanımı** | 0,10 | 0,44 | 0,08 | 0,53 |
| **Eğitim durumu** | -0,07 | 0,58 | -0,09 | 0,48 |
| **VAS skoru** | 0,09 | 0,52 | 0,08 | 0,57 |
| **Atak süresi** | 0,00 | 0,98 | 0,02 | 0,90 |
| **Atak sıklığı*** | 0,37 | **0,004** | 0,38 | **0,003** |
| **Aura varlığı** | -0,02 | 0,88 | -0,03 | 0,80 |
| **Migren tanı yaşı** | -0,15 | 0,25 | -0,15 | 0,26 |
| **Hastalık süresi** | -0,11 | 0,39 | -0,12 | 0,36 |

MIDAS, Migraine Disability Assesment (Migren Dizabilite Değerlendirme Ölçeği); *son üç ay içerisinde olan atak sayısı

Hastaların migren tanısı alma yaşı, hastalık süresi, VKİ, sigara kullanımı, atak süresi, son üç ay içerisindeki atak sayısı ve VAS skoru ile EEAM düzeyleri arasındaki korelasyonu test edildi ve sonuçlar **Tablo VII**'de sunuldu.

**Tablo VII.** Demografik ve klinik özelliklerin EEAM düzeyleri ile korelasyonu.

| | As | Cd | Co | Pb | Ni | Sn | Sb | Cr | Cu | Fe | Mg | Mn | Mo | Zn | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Migren tanısı aldığı yaş** | ,04 | -,21 | -,13 | ,09 | -,19 | -,03 | -,05 | -,09 | ,03 | -,02 | -,01 | **-,28** | -,12 | -,16 | ***Rho*** |
| | ,79 | ,20 | ,33 | ,53 | ,72 | ,86 | ,71 | ,51 | ,81 | ,86 | ,96 | **,03** | ,37 | ,23 | ***p*** |
| **Toplam migren tanı yılı** | -,09 | ,26 | ,11 | ,27 | ,00 | ,18 | ,11 | -,20 | ,20 | -,16 | -,18 | ,12 | -,18 | ,03 | ***Rho*** |
| | ,52 | ,11 | ,41 | ,05 | 1,00 | ,34 | ,39 | ,13 | ,12 | ,22 | ,16 | ,38 | ,17 | ,84 | ***p*** |
| **BMI (kg/m$^2$)** | -,10 | -,14 | -,11 | **,26** | ,44 | ,28 | -,09 | -,13 | ,14 | -,15 | -,17 | -,14 | -,02 | -,10 | ***Rho*** |
| | ,27 | ,22 | ,22 | **,01** | ,28 | ,07 | ,32 | ,15 | ,14 | ,10 | ,07 | ,14 | ,81 | ,25 | ***p*** |
| **Sigara kullanımı** | ,10 | **,51** | ,05 | -,05 | ,17 | -,15 | -,01 | ,03 | -,07 | ,02 | ,07 | ,01 | -,09 | ,03 | ***Rho*** |
| | ,28 | **,00** | ,59 | ,60 | ,69 | ,33 | ,93 | ,72 | ,47 | ,87 | ,42 | ,87 | ,36 | ,75 | ***p*** |
| **Atak süresi** | -,03 | -,29 | -,10 | **,43** | -,43 | **,44** | -,04 | -,03 | **,38** | -,01 | -,03 | -,06 | ,17 | ,08 | ***Rho*** |
| | ,80 | ,07 | ,46 | **,00** | ,39 | **,01** | ,76 | ,80 | **,00** | ,97 | ,82 | ,66 | ,19 | ,53 | ***p*** |
| **Son 3 ay atak sayısı** | ,02 | ,22 | -,01 | -,05 | ,53 | ,01 | -,03 | ,04 | -,03 | -,08 | -,09 | -,11 | ,02 | ,01 | ***Rho*** |
| | ,89 | ,18 | ,96 | ,73 | ,28 | ,96 | ,83 | ,74 | ,84 | ,52 | ,48 | ,40 | ,89 | ,92 | ***p*** |
| **VAS skoru** | -,02 | ,21 | ,00 | -,21 | ,18 | -,36 | -,09 | ,07 | -,17 | -,13 | -,06 | -,15 | -,13 | -,12 | ***Rho*** |
| | ,86 | ,19 | ,98 | ,13 | ,73 | ,05 | ,50 | ,60 | ,20 | ,34 | ,68 | ,27 | ,34 | ,36 | ***p*** |

As; Arsenik, Cd; Kadmiyum, Co; Kobalt, Pb; Kurşun, Hg; Cıva, Ni; Nikel, Sn; Kalay, Sb; Antimon, Cr; Krom, Cu; Bakır, Fe; Demir, Mg; Magnezyum, Mn; Manganez, Mo; Molibdenyum ve Zn; Çinko.

EEAM düzeyleri ile migren şiddeti arasındaki ilişkiye bakıldığında tüm grupta MIDAS skoru ve derecesi ile EEAM düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü. Auralı migren grubunda sadece Sb ile MIDAS derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü korelasyon tespit edildi ($p$ = 0,03). Aurasız migren grubunda da MIDAS skoru ve derecesi ile anlamlı ilişki bulunamadı **(Tablo VIII)**.

**Tablo VIII**. Eser element ve ağır metal düzeylerinin migren şiddeti ile korelasyonu.

| | As | Cd | Co | Pb | Ni | Sn | Sb | Cr | Cu | Fe | Mg | Mn | Mo | Zn | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **MIDAS Skoru** | -,05 | ,15 | -,09 | -,16 | ,32 | ,02 | -,16 | -,02 | -,01 | -,15 | -,14 | -,06 | ,15 | -,08 | ***Rho*** |
| | ,70 | ,35 | ,48 | ,26 | ,54 | ,94 | ,21 | ,90 | ,93 | ,25 | ,30 | ,63 | ,27 | ,54 | ***p*** |
| **MIDAS Derecesi** | -,07 | ,09 | -,13 | -,19 | ,28 | -,08 | -,19 | -,02 | -,08 | -,14 | -,15 | -,09 | ,15 | -,12 | ***Rho*** |
| | ,57 | ,57 | ,33 | ,17 | ,59 | ,67 | ,14 | ,90 | ,56 | ,30 | ,25 | ,50 | ,26 | ,37 | ***p*** |
| **Auralı Migrende MIDAS Skoru** | -,34 | ,31 | -,22 | ,07 | -,40 | -,31 | -,51 | -,27 | -,21 | ,05 | -,19 | -,18 | -,06 | -,03 | ***Rho*** |
| | ,21 | ,38 | ,44 | ,81 | ,60 | ,45 | ,05 | ,34 | ,45 | ,86 | ,49 | ,52 | ,83 | ,92 | ***p*** |
| **Auralı Migrende MIDAS Derecesi** | -,36 | ,28 | -,23 | ,03 | -,32 | -,41 | **-,55** | -,28 | -,23 | -,06 | -,22 | -,23 | -,04 | -,14 | ***Rho*** |
| | ,19 | ,43 | ,41 | ,93 | ,68 | ,32 | **,03** | ,32 | ,41 | ,83 | ,43 | ,40 | ,90 | ,62 | ***p*** |
| **Aurasız Migrende MIDAS Skoru** | ,03 | ,12 | -,03 | -,22 | **.** | ,12 | -,05 | ,05 | ,06 | -,16 | -,11 | -,04 | ,19 | -,07 | ***Rho*** |
| | ,86 | ,52 | ,84 | ,17 | . | ,60 | ,73 | ,73 | ,71 | ,29 | ,47 | ,78 | ,22 | ,66 | ***p*** |
| **Aurasız Migrende MIDAS Derecesi** | ,02 | ,04 | -,06 | -,24 | . | ,03 | -,09 | ,08 | -,01 | -,12 | -,13 | -,07 | ,20 | -,10 | ***Rho*** |
| | ,88 | ,84 | ,70 | ,12 | . | ,90 | ,57 | ,60 | ,97 | ,42 | ,39 | ,67 | ,19 | ,51 | ***p*** |

As; Arsenik, Cd; Kadmiyum, Co; Kobalt, Pb; Kurşun, Hg; Cıva, Ni; Nikel, Sn; Kalay, Sb; Antimon, Cr; Krom, Cu; Bakır, Fe; Demir, Mg; Magnezyum, Mn; Manganez, Mo; Molibdenyum ve Zn; Çinko.

## 8. TARTIŞMA

Çalışmamızda migren hastalarının kan EEAM düzeylerini ve migren şiddeti ile ilişkisini açıklamayı hedefledik. Edindiğimiz sonuçlar ışığında hem eser elementlerin hem de ağır metallerin neredeyse hepsinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla migren hastalarında daha yüksek düzeyde olduklarını gördük. Sadece Mo düzeyi migren hastalarında daha düşük bulundu, Cd düzeyinin ise değişmediği görüldü. MIDAS da dahil olmak üzere migren şiddeti ile ilişkili olabilecek parametrelerin EEAM düzeyleri ile arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

EEAM düzeyleri birçok hastalıkta değişkenlik gösterebilir ve bu değişiklikler hastalığın tanı, tedavi ve patofizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlayabilir. EEAM düzeylerini ölçmek için kan, idrar, saç ve doku örnekleri gibi biyolojik materyaller kullanılsa da önerilen standart bir ölçüm kaynağı yoktur (108,109). EEAM düzeyleri ile olası ilişkisi araştırılan hastalıklardan biri de migrendir. Türkiye'de EEAM düzeyi ile hastalık ilişkisini araştıran bir çalışmada migren hastalığının ve baş ağrısı ile kendini gösteren diğer hastalıkların EEAM düzeyleri ile ilişkili olabileceği ve bu ilişkinin hastalık tanısında kullanılabileceği öne sürüldü (110). Ülkemizde 2015 yılında yapılan daha kapsamlı bir çalışmada migren hastalığı ile EEAM düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterildi (9). Yapılan bu çalışmada migren hastalarında serum Cu, Zn, Mg, Pb, Cd, Fe, Mn, Co düzeylerine bakıldı ve elde edilen sonuçlar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışma sonuçlarına göre hastalarda Pb, Fe, Mn ve Cd düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken; Mg, Cu ve Zn azalmış; Co düzeyinde ise herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Elde ettikleri bu sonuçlara dayanarak yazarlar EEAM düzeylerinin migren hastalarında oksidatif strese ve migren atak oluşumuna yatkınlığa yol açabileceğini öne sürmüşlerdir. Literatür taramalarımızda migren hastalarında geniş çaplı EEAM düzeylerini değerlendiren ek çalışmalara rastlanmamıştır. Ancak literatürde migren hastalarında genel EEAM paneli yerine tek element odaklı çalışmaların varlığı görülmüştür (10–12)

As havada, suda, toprakta ve besinlerde düşük düzeylerde organik ya da inorganik yapıda bulunabilen bir metaldir. İnorganik As formu daha toksik etkilidir. İnorganik As, genellikle toprakta ve kontamine olmuş sularda; organik As ise çoğunlukla deniz ürünlerinde

bulunur. As'nin endüstriyel kullanım alanları maden, ahşap, cam ve seramik sanayisidir. Bununla birlikte insanlarda promiyelösitik lösemi tedavisinde, hayvanlarda tenya ilacı olarak fungisit ve insektisid olarak da kullanılır (111). İnsanlarda As maruziyeti çoğunlukla diyet yolu ile oluşur. Ağız yoluyla alınan inorganik As formu %90'lara varan oranlarda emilir. Soluma ve cilt yoluyla da maruziyet gerçekleşebilir. Folik asitin, B vitamininin ve selenyumun kan düzeylerinin düşük olduğu durumlarda As'nin absorbsiyon ve toksisitesinin arttığı görülmüştür (112). As'nin insan vücudu için kanıtlanmış bir fizyolojik işlevi yoktur. İnsanlar için toksik ve kanserojen olduğu bilinmektedir. As toksikasyonu olması durumunda hücrelerde enzimler, mitoz bölünme ve DNA tamir mekanizmaları negatif olarak etkilenir. As'ye bağlı olarak hücrelerde oksidatif stres gelişir. Oksidatif stresin migren ataklarına sebep olduğu bilinmektedir. Literatürde serum As seviyesi ve migren hastalığı ile ilişkili çalışmalara rastlamamış olsak da kendi çalışmamızda migren grubunda kontrol grubuna kıyasla As düzeylerini artmış olarak tespit ettik.

Cd, oksidatif hasarın artmasına yol açan, nörotransmitter sentezlenmesini azaltan, kan beyin bariyeri geçirgenliğinde artışa neden olan bir ağır metaldir (113). Volkanik patlamalar ve kayaçların ayrışması gibi sebeplerle havaya, suya ve toprağa karışır. Madencilik faaliyetleri ve gübre üretilmesi ile de doğaya salınabilir. Plastik sanayide, gübre sanayide, pil sanayisinde kullanılır. Gıdalarda da eser miktarda bulunabilir. Tohumlar, tahıllar, patates, bazı yeşil yapraklı sebzeler ve kontamine olmuş gıdalar da Cd açısından zengindir (114,115). Sigara kullanan kişilerde tütün dumanı temel maruziyet sebebidir. Vücuttan atılımı için belirli bir yol yoktur (116). Hücrelerde enzimatik sistemler üzerinde negatif etkiye sahip olan kanserojen ve toksik olduğu kanıtlanmış bir metaldir (117,118). Meslek hastalığı olarak kaynakçılarda akciğer ödemi ve pnömoni geliştiği bildirilmiştir. Ağız yoluyla toksisite daha nadirdir. Akut toksisite sonrası geç dönem bulgusu olarak parkinsonizm benzeri nörolojik bozukluk gelişebileceği de bildirilmiştir (119). Daha önce yapılan bir çalışmada Cd düzeylerinin migren hastalarında daha yüksek olduğu bulunmasına rağmen bizim çalışmamızda Cd düzeylerinin migren grubu ve kontrol grubu arasında değişmediğini gözlemledik (9).

Co, B12 vitamininin yapısında bulunur ve bilinen tek fizyolojik görevi budur. Bilinen diğer formları ise insanlar için toksiktir (120). Doğada da yaygın olarak bulunur. İnşaat, madencilik, şarj edilebilir pil ve boya sektöründe kullanılır. Bu sektörlerde çalışan kişilerde solunum yoluyla maruziyet gelişmektedir. İnsanlar için temel maruziyet şekli ise ağız yoluyla alımdır (121). Diğer besinlere kıyasla yeşil yapraklı sebzeler, fındık, tahıllar, kahve, çikolata,

tereyağı ve balık Co açısından daha zengindir (122). Yaklaşık %25'i gastrointestinal sistemden emilir. Emilimin en fazla olduğu yer jejenum proksimal kısmıdır. İyonik formları arasında birbirine kıyasla emilim açısından fark yoktur (123). Emilen Co'nun tamamına yakını albümine bağlanarak taşınır, geriye kalan küçük kısım ise $Co^{+2}$ olarak serbest bulunur. Bu form toksik etkilerden sorumludur. Eritrositlerin içerisinde biriktiği için Co'nun tam kan ve serum düzeyleri arasında farklılık olur. Genellikle tıbbi implant ve protezlerde kullanılır. İmplantlardan kana geçen miktar düşük seviyededir ancak yanlış yerleşimli implantlara bağlı olarak Co toksisitesi bildirilmiştir (124,125). Yüksek dozlarda (700 µg/l) kardiyak ve nörolojik sistem etkilenir (126,127). Kardiyomiyopati, işitme kaybı, vertigo, tinnitus ve polinöropati gibi tablolar gelişebilir (128,129). Bununla beraber persistan aneminin tedavisinden sonra hastalarda işitme ve görme ile ilgili sinirlerde Co'ya bağlı nörotoksisite geliştiği belirtilmiştir (130). Çalışmamızda Co düzeyi migren hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Literatürde EEAM ve migren arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada Co düzeyinin değişmediği bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızla uyumsuz olmasını açıklayabilecek ek literatür bilgilerine rastlanmamıştır.

Pb, biyolojik işlevi olmayan ve tüm canlılar için toksik olan bir metaldir (131). İnorganik ve organik formda olabilir ve en sık $Pb^{+2}$ yapısında bulunur. İnşaat sektöründe, tesisatlarda ve radyasyon yalıtımında kullanılmaktadır (132). Geçmiş yıllarda dünya genelinde boya ve benzin içeriğinde kullanılmış olsa da günümüzde yasaklanmıştır. Ülkemizde ise Pb içeriği olan boyalara hala rastlanmaktadır. Kontamine olmuş suların ağız yoluyla alınması ve Pb bazlı boyaların solunması maruziyetin en sık nedenidir. Çikolata içeren besinlerde ve hazır meyve sularında eser miktarda Pb bulunur. Ağız yoluyla alınan Pb'nin %35-50'si emilir. Emilim oranı Fe eksikliği olanlarda ve çocuklarda daha yüksektir. İnsan vücudunda serbest radikal oluşumu, enzim aktivitesinin ve biyolojik işlevlerin bozulması ile toksik etkileri ortaya çıkar ve birçok sistem etkilenir. Akut toksikasyonda en sık sinir sistemi ve gastrointestinal sistem, kronik toksikasyonda ise sinir sistemi etkilenir. Akut Pb maruziyeti nedeniyle baş ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, akut böbrek yetmezliği, uykusuzluk, yorgunluk, halüsinasyonlar ve hipertansiyon görülebilir (133). Uzun süreli maruziyet sonrası baş ağrısı, baş dönmesi ve yorgunluk gibi semptomların ortaya çıktığı ve etkilenen kişilerde ölçülen Pb seviyelerinde artış olduğu görülmüştür (134). Pb oksidatif stresi artırmakta ve yüksek kan düzeyleri santral sinir sisteminde irreversible hasara neden olmaktadır (9,135). Gönüllü ve *ark*. tarafından yapılan çalışmada ortaya konan 'EEAM düzeylerinde meydana gelen değişiklik oksidatif strese neden

olarak migren atağına sebep olur' görüşünün dayanak noktası bu spekülasyon olmuştur. Pb maruziyetinin migren prevalansını etkileyeceğini gösteren teoriler olsa da literatürde migren ve Pb ilişkisini açıklayan yeterli düzeyde çalışma yoktur (9). Biz de Gönüllü *ve ark.*'nın çalışması ile benzer şekilde Pb düzeyini migren hastalarında yüksek tespit ettik.

Hg, nörodejenerasyona ve oksidatif hasara neden olan en toksik ağır metaldir. Altın madenciliği ve enerji santralleri çevreye Hg salınmasının temel kaynaklarıdır. Pil üretiminde, termometrelerde, termostatlarda, lateks boyada ve diş amalgamlarında bulunur. Maruziyet genellikle kontamine su ve gıdaların ağız yoluyla alınması nedeniyle olmaktadır. Hava, su, toprak ve cilt teması ile de toksikasyon olabilir. Meslek maruziyeti dışındaki maruziyetler amalgam yapıdaki diş dolguları ve deniz ürünleri ağırlıklı beslenmeyle olur (136). Kolay emilimi ve lipofilik yapısının eliminasyonu zorlaştırması nedeniyle vücutta kolaylıkla birikir. Kan beyin bariyerini geçer. Protein sentezinde azalma, hücre zarı transport mekanizmalarında bozukluk, nörotransmitter reseptörlerinde ve antioksidan enzimlerin işlevlerinde değişim yapar (136,137). Hg maruziyetinde insanlarda sinir sistemi başta olmak üzere bütün sistemler etkilenir. Hg'nin insan sağlığı üzerine en sık görülen etkisi sefaljidir. Kronik maruziyet sonrası görülen etkiler ise baş ağrısı, hafıza sorunları, yorgunluk, depresyon ve saçlarda dökülmedir (138). Çalışmamızda Hg düzeyinin önceki çalışmalara benzer şekilde Biological Exposure Indices (BEI) altında kalmasından dolayı ölçümler sonucunda tespit edilen bir düzey saptanmamıştır. Literatür taramalarımızda Hg ve migren arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik çalışmaya rastlanmadı.

Ni, insanlar için bilinen bir fizyolojik işlevi olmayan, bazı hayvanlar ve bitkiler içinse esansiyel olan doğada yaygın olarak bulunan bir ağır metaldir. Diş telleri, anevrizma klipsleri, protezler, stentler, endovasküler cerrahi aletleri, takılar, bozuk paralar Ni içerir. Tahıllar, bakliyatlar, kakao, çikolata, badem, fındık, yulaf ezmesi, soya fasulyesi yüksek Ni içeriğine sahiptir. Migren baş ağrılarını tetikleyen gıda ürünleri diğer ürünlere kıyasla daha fazla Ni içerir (110). Yapılan bir çalışmada nikel klorür ($NiCl_2$) uygulanan hastalarda yayılan depresyonun ortaya çıkması Ni ve migren arasında ilişki olduğunu düşündürür (139,140). Solumayla (en tehlikeli şekli), ağız yoluyla ve cilt teması ile maruziyet gelişebilir ve sonrasında birçok sistemde toksik etkiler görülür. Toplumda en sık görülen maruziyet şekli kontamine olmuş su ve gıdaların tüketilmesidir. Kronik etkileri bronşit, astım ve solunum sistemi maligniteleri gelişmesidir (141,142). Çalışmamızda migren grubunda kontrol grubuna göre artış olsa da bu değişim anlamlı değildi.

Cr, toprak, hava ve suda katı, sıvı ve gaz formunda bulunabilir. İnsanlarda fizyolojik etkinliği net olarak tanımlanamamıştır. Glikoz toleransının düzenlenmesinde rol oynar ve eksikliğinde glikoz intoleransı gelişir. Cr'nin altı değerlikli formunun malignite ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Su kaynaklarında yıllar boyunca kalır. Kâğıt üretimi sanayisinde ve inşaatlarda kullanılır. Gübre, çelik, boya ve kaplamaların yapısında bulunduğundan genellikle gübreleme ve kanalizasyon aracılığı ile doğaya salınır. Kalça implantlarında da Cr bulunabilir ve implantı olan hastalar intoksikasyon açısından risk grubundadır. İmplantta aşınma olduğunda Cr maruziyeti gelişir (143). Yapılan bir çalışmada Cr maruziyeti sonrası kişilerde baş ağrısı, gastrointestinal sistem şikayetleri ve kronik yorgunluk görüldüğü belirtilmiştir (144). Besinlerde Cr içeriği görece olarak düşüktür. Diğer besinlere kıyasla kakao ve kakaolu ürünler, baharatlar, tam tahıllı ürünler ve haşhaş Cr açısından daha zengindir. Çalışmamızda Cr düzeyleri migren hastalarında anlamlı olarak artmış bulundu. Literatürde Cr seviyesi ve migren ilişkisini araştıran çalışmalara rastlanmadı. Literatürdeki bu kısıtlılık Sn, Sb ve Mo için de görülmüştür. Çalışmamızda migrenli hastalarda yüksek tespit edilen Sn ve Sb ve düşük tespit edilen Mo düzeyleri ile ilgili benzer bir çalışma yoktur. Literatürde bu elementlere ilişkin ek çalışma bulunamadığı için bir yorum yapmak mümkün değildir.

Cu, indirgenme tepkimelerinde görev alır ve bu özelliği nedeniyle oksidatif metabolizması olan tüm canlılar için önemlidir. Et, deniz ürünleri, tahıllar ve baklagillerde yüksek düzeyde bulunur (145). Su borularında, mutfak eşyalarında, rahim içi araç ve doğum kontrol ilaçlarının bazılarında bulunur ve bu ürünler toksisite sebebi olabilirler. Seruloplazmin, superoksit dismutaz ve sitokrom C başta olmak üzere birçok enzimin katalitik aktivitesinin düzenlenmesinde görev alır (146). Artmış Cu seviyeleri reaktif oksijen substratları (ROS) üretimine, oksidatif hasara ve apoptoza yol açar (146,147) Cu ilişkili nörolojik hasarlarda apoptoz mekanizmasının rol oynadığı düşünülmektedir (146–148). Akut toksisitede kişilerde bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi belirtiler görülürken; kronik toksisitede nörolojik bozukluklar, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği görülebilir. Serumda ölçülen Cu seviyelerinin bazı malignitelerle (akciğer kanseri, gastrointestinal sistem tümörleri, osteosarkomlar gibi) ilişkili olduğu gösterilmiştir (149). Çalışmamızda Cu seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu. Daha önce yapılan çalışmada ise serum Cu seviyeleri migren hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuş (9). Literatürde bu iki çalışma arasındaki farklılığı açıklayacak detaylı çalışmalara rastlanmamıştır.

Fe, vücutta nörotransmitter sentezinde, miyelinizasyonda, normal beyin fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve birçok enzimin kofaktörü olarak görev alır. İndirgenme ve yükseltgenme tepkimelerinde tek elektron transferi yaptığı için ROS katalizörü olarak görev yapar. Serum seviyesindeki artışı ROS oluşumu, DNA ve membran hasarı ile ilişkilidir (150). Deniz ürünleri, kırmızı et, kümes hayvanları, mercimek ve fasulye gibi gıdalar Fe açısından zengindir. Yapılan çalışmalara göre hem eksikliği hem de fazlalığı DNA'da oksidatif hasara sebep olmaktadır (151). Çalışmamızda migren hastalarındaki yüksek Fe serum düzeyi literatür ile uyumlu bulundu (9).

Mg, büyük çoğunluğu hücre içinde bulunan divalent bir katyondur. Kardiyovasküler hastalıklarla, diyabetle, metabolik bozuklukla, baş ağrısı ile giden hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir (110,152). Kan düzeylerindeki artış miktarı ile ilişkili olarak hastalarda çeşitli semptomlar ortaya çıkar. Mg yüksekliği nedeniyle hastalarda baş ağrısı, bulantı ve uyuşukluk görülür ve kan seviyeleri arttıkça hastalarda derin tendon reflekslerinin alınamaması, hipotansiyon, bradikardi, kardiyak ileti blokları, solunum felci, koma ve şok meydana gelebilir (153–156). Mg içeren ilaçların ve Mg tuzlarının kullanılması kan düzeylerindeki yüksekliğe neden olur (157). Migren baş ağrıları olan hastalarda Mg metabolizmasında bozukluk insidansının daha fazla olduğu ve bu nedenle Mg seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (158,159). Migren hastalarının yarısından fazlasında nöromüsküler uyarılabilirlik artışını belirlemede Mg'nin rolü olduğu gösterilmiştir (160). Bazı çalışmalarda migren atak döneminde olan hastaların serumda ölçülen düzeyleri düşük olarak tespit edilmiştir (161,162). Mg düzeyleri aurasız ve auralı migren hastalarında sağlıklı kontrol grubuna ve gerilim tipi baş ağrısı olan kişilere göre düşük olarak raporlanmıştır. Mg ayrıca mitokondriyal enerji üretim mekanizmalarında görev alır (110,161,162). Mitokondri işlev bozukluğu gelişmesi durumunda oksijen metabolizmasında ortaya çıkan aksaklıkların migrenin patofizyolojisinde sorumlu olduğu düşünülmektedir (161). Mitokondriyal enerji üretiminde rol alması, substans P ve bazı nörotransmitterlerin düzenlenmesindeki rollerinden ötürü migren tedavisinde yeri olduğu da öne sürülmektedir (161). Düşük Mg düzeyinin migren oluşumunda görevli olduğu düşünülen NO üretimini, substans P salınımını etkileyerek serebral vazokonstrüksiyon yaptığını ve serotonin salınımını tetiklediğini gösteren çalışmalar vardır (9). Ağrı oluşumunda görevli olan NMDA reseptörlerinin düzenlenmesinde de görev alır (9). Migren hastalarının tedavisinde Mg kullanımına yönelik çalışmalar yapılmaktadır (162). Yapılan bir çalışmada Mg kullanımının migren atak görülme sıklığında azalma sağladığı

gösterilmiştir (163). Başka bir çalışmada batı beslenme kültürünün Mg'den fakir bir beslenme olduğu, diyete kakao eklemenin orta dereceli Mg eksikliğini düzelttiği gösterilmiştir (164). Çalışmamızda literatürde bilinenin aksine Mg düzeyleri migren grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu. Hastaların kullandığı ilaçları net olarak belirtmemiş olması ve beslenme düzeni bu duruma sebep olmuş olabilir. Bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mn, gıdaların tamamına yakınında düşük yoğunlukta bulunan bir eser elementtir. Tahıllar, soya fasulyesi, fındık, pirinç, midye, bazı meyve ve sebzeler, hazır çay, bazı baharatlar, çikolata, şarap ve esmer şekerde önemli miktarda bulunur (165,166). Yaş ve diyetteki Fe miktarının artışı ile Mn emilim seviyesi azalır. Nörotransmitter sentezlenmesi için gerekli olan enzimlerin kofaktörüdür, nöron ve gliaların işlevlerini yerine getirmesinde rol alır (167). Superoksit dismutaz yapısında bulunur. Bağışıklık ve sinir sistemi hücrelerinin işlevlerinin devamlılığının sağlanmasında, lipit ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde Mn'ye ihtiyaç vardır. Mn seviyelerindeki düzensizlik ROS oluşumunu artırabilir (167). Kan beyin bariyerini geçebildiği için toksisite durumunda ilk olarak sinir sistemi etkilenir. Toksisitesinde parkinson benzeri tablo, baş ağrısı, baş dönmesi, koordinasyonda azalma, tremor ve ataksi gibi şikayetler ortaya çıkar. Uzun süre parenteral yolla beslenen hastalarda baş ağrısı ile beraber toksik dozlara ulaştığı belirtilmiştir (110). Oral alımı düşük olsa da parenteral alım olan hastalarda Mn intoksikasyonuna dikkat edilmelidir. Çalışmamızda Mn düzeyleri migren hastalarında yüksek olarak tespit edilmiştir ve bu sonuç önceki çalışma ile uyumludur (9).

Zn, insan vücudunda birçok biyolojik görevi olan bir eser elementtir. Kuruyemişler, tahıllar, bakliyatlar, süt ürünleri, kabuklu deniz ürünleri, kırmızı et ve yumurta Zn açısından zengindir (145). Bununla birlikte topraktaki Zn miktarı da bitkilerle alınan oranı etkiler (168). Tesisatlarda, metal alaşım sektöründe, elektronik cihazlarda ve bataryalarda kullanılır. Santral sinir sisteminde kofaktör ve nörosekretuar olarak görev alır. Uyarıcı nörotransmitterlerin salınımının düzenlenmesini sağlar. Sinaptik kesede Zn ve glutamat birlikte bulunur ve bu Zn'nin glutamaterjik nörotransmitterlerin işlev göstermesinde ve depolanmasında görevli olduğu görüşünü desteklemektedir. NMDA reseptörlerine antagonist etki göstererek reseptörün görevini yapmasını engeller (169–171). Zn seviyelerinde yükseklik epileptik nöbete yol açabilir (172). Literatürün aksine çalışmamızda migren hastalarında Zn düzeyleri yüksek bulunmuştur (9). Örneklemimizin daha büyük olması, beslenme alışkanlıklarının farklı olması bu sonuca yol açmış olabilir.

Çalışmamızda demografik özellikler, migren kliniği ile ilgili parametreler ve bu değişkenlerin migrene bağlı dizabilite ile korelasyonu değerlendirildi. Migren kadınlarda daha sık görülür. Kadın/erkek oranı 2/1-3/1 arasında değişir (173). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olacak şekilde 70/30 bulundu. Kadınlarda migren ataktaki baş ağrısının daha şiddetli olduğu, ağrının daha uzun sürdüğü ve daha sık atak geçirdikleri tespit edilirken tespit edilirken erkeklerde genetik yatkınlığın daha sık görüldüğü bilinmektedir (59,174,175). Cinsiyet karşılaştırması yapan başka bir çalışmada, atak süresinin ve MIDAS skorunun kadın ve erkekler arasında anlamlı olarak farklılaştığı, kadınlarda daha uzun atak süresi ve daha yüksek MIDAS skorları olduğu görülmüştür (176). Biz de cinsiyet ve MIDAS skoru arasında ilişki olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda atak süresi her iki cinsiyet için benzer, ağrı şiddeti kadınlarda daha yüksek, atak sıklığı ise erkeklerde daha fazla olarak bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. MIDAS skorları ise literatür ile uyumlu olarak kadınlarda daha yüksekti.

Migren hastalarında ağrı şiddeti ve atak sıklığının dizabiliteyi etkileyen en önemli faktörler olduğu belirtilmektedir (177). Atak sıklığı ile dizabilite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymuştur (178). Çalışmalarda genellikle atak sıklığı ile MIDAS skoru arasında ilişki bulunmuş ve atak sıklığının dizabiliteyi etkilediği bildirilmiştir (177,179). Türkiye'de yapılan iki farklı çalışmanın birinde atak sıklığı ile MIDAS skoru arasında pozitif korelasyon bulunurken diğer çalışmada ilişki saptanmamıştır (6,180). Biz de migren atak sıklığı ile MIDAS skoru arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik. Yapılan bir çalışmada baş ağrısı şiddeti ile dizabilitenin ilişkili olduğu görüldü (180). Bizim çalışmamızda baş ağrısı şiddeti ile MIDAS skoru arasında ilişki bulunamadı.

Migrene bağlı dizabilitenin tanı alma yaşı ve hastalık süresi ile ilişkisi olmadan genellikle benzer düzeyde devam ettiği görülmüştür. Yapılan prospektif bir çalışmada hastaların %92'sinde dizabilitenin üç yıl sonra yine aynı seviyede olduğu tespit edilmiştir (181). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da migren başlama yaşı ve migren süresi ile MIDAS skoru arasında bir ilişki tespit edilememiştir (180). Bizim çalışmamızda da hastalık süresi ve migren tanı yaşı ile MIDAS skoru arasında ilişki kurulamadı.

Sigara ve migren arasındaki ilişki hakkında ortaya atılan çeşitli hipotezler vardır. Bu teoriler sigaranın trombosit agregasyonunu artırarak migreni tetiklemesi, beta endorfin salgılanmasını sağlayarak ağrıyı azaltması ve genetik ilişkidir. Sigara kullanımının migren atak sıklığını artırdığı ve özellikle auralı migrende klinik kötüleşmeye yol açtığı bilinmektedir (182,183). Ülkemizde yapılan bir çalışmada sigara kullanımının atak sıklığını ve atak şiddetini

artırdığı gösterilmiştir (184). Bizim çalışmamızda sigara kullanımı ile MIDAS skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Obezite kadınlarda baş ağrısı için bir risk faktörüdür (185). Migren hastalarında obezite varlığı atakların sıklığını ve şiddetini artırmaktadır (186,187). Obezitenin atak sıklığı, ağrı şiddeti ve dizabiliteyi artırdığı gösterilmiştir (188). Obezitede artmış olan inflamatuar mediyatörler migrendeki inflamasyon yanıtını da artırarak atakların daha sık ve ağrıların daha şiddetli olmasına yol açabilir (189). Ataklar arasında geçici olarak yükselip prodromal dönemde düşük olan serotonin nedeniyle de yeme isteğinde artış ve obezite gelişimi olabilir (190,191). MIDAS skoru ve VKİ arasında ilişki tespit edilemeyen çalışmalar da vardır (192). Benzer şekilde bizim çalışmamızda bir ilişki gösterilememiştir. Bunun sebebi hasta sayısının yetersiz olması ve VKİ hesaplamasının hasta beyanına dayanması olabilir.

Atak süresi 6 (3-48) saat olarak bulundu. Çalışmamızda atak süresi ile MIDAS skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ülkemizde yapılan bir çalışmada bizimle benzer bir sonuç bildirilmiştir (180). Hastaların eğitim durumu ile MIDAS skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bizimle benzer sonuçları olan çalışmalara rastlandı (190,191). Hastaların yaklaşık %15-30'unda aura vardır (77). Bizim çalışmamızda ise hastaların %12,5'inde aura varlığı tespit edildi. Yapılan bir çalışmada auralı ve aurasız migren grupları arasında MIDAS skorları açısından farklılık bulunamadı (180). Bizim çalışmamızda da korelasyon tespit edilemedi. Auralı ve aurasız migren gruplarında EEAM düzeyleri ile MIDAS skoru arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. Literatürde örnek çalışmaya rastlanmadı.

Hastaların EEAM düzeyleri ile MIDAS skorları arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Literatürde kıyaslama yapmak için benzer çalışmalara rastlanmadı.

### 8.1 Kısıtlılıklar

Migren şiddeti ile EEAM düzeyleri arasındaki korelasyonu ortaya koyan çalışmamız güçlü yönlerin yanı sıra bazı kısıtlılıkları da barındırmaktadır. Bu konuda literatürdeki ilk çalışma olması, prospektif yapısı, azımsanmayacak vaka sayısı ve EEAM üzerine olası etkileri olabilecek temel bazı faktörlerin (yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara kullanımı) gruplar arası benzer tutulması güçlü yönler arasında sayılabilir. Ancak hastaların diyet alışkanlıklarının sorgulanamaması ve mesleki maruziyetlerin ekarte edilememesi olası kısıtlılıklar arasındadır. Çevresel maruziyetin ölçülememesi bir kısıtlılık olarak sayılabilse de çalışmanın kırsal, endüstriyel alandan uzak, küçük bir Anadolu şehrinde gerçekleştirilmesi bu

faktörün etkilerini sınırlamaktadır. Çalışmanın ölçüm aşamasında özellikle de ağır metal grubundaki elementlerde, kullandığımız ICP-MS cihazının ölçüm sınırlarını aşan numune değerleri (özellikle alt sınır) nedeniyle birçok veri elde edilememiştir. Bu ciddi kısıtlılık sebebi ile Hg, Cd, Pb, Ni, Sn için istatistiksel analizlerin gücü yetersiz kaldığından, rasyonel çıkarımlarda bulunmak mümkün değildir. Bu kısıtlılığın giderilmesi için analiz sonrası saklanan numunelerin tekrar çalışılmasına dair planlama yapılmaktadır.

## 9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Migren; ataklar halinde yaşanması, yaşam konforunu azaltması, iş gücü kaybına yol açması nedeniyle hastalar için olduğu kadar tanının subjektif olması, yüksek acil başvuru oranı ve sağlık maliyeti nedeniyle klinisyenler ve sağlık sistemi için çetrefilli kronik bir hastalıktır. Migren şiddeti, hastalarda yaşam kalitesinin, tedavi planlarının ve sağlık maliyetinin önemli bir belirleyicisidir. Migrene bağlı dizabilite hastalık şiddetinin bir göstergesidir. Dizabilite değerlendirmesinde MIDAS geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir yöntemdir. EEAM düzeylerinin baş ağrısı ve baş ağrısı ile giden hatalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamız EEAM düzeyleri ile dizabilite arasındaki ilişkiyi açıklayan ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonucunda ölçülen EEAM düzeylerinin tamamına yakınının migren hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek düzeyde olduklarını gördük. Ölçülen yüksek EEAM düzeylerinin migren şiddeti ile ilişkisini tespit edemedik. Çalışmamızın migren şiddetini etkileyen parametrelerin belirlenmesi açısından öncül bir örnek olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmanın güvenilirliğini ve geçerliliğinin artırabilmek için daha büyük örneklem grubuyla çok merkezli olarak planlanması, endüstriyel etkiler, beslenme profili ve coğrafi çeşitliliği standardize edecek düzenlemelerin yapılmasının faydalı olacağına inanıyoruz.

## ÖZET

**AMAÇ VE HİPOTEZ:** Sık görülmesi, oluşturduğu dizabilite ve yüksek acil başvuru sayıları nedeniyle migren önemli bir sağlık problemidir. Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen patofizyolojisi net olarak tanımlanamamıştır. Migrene bağlı dizabilite hastalık şiddetinin bir göstergesidir. Migren Dizabilite Değerlendirme Ölçeği (MIDAS) bu amaçla kullanılan, geçerliliği kanıtlanmış bir yöntemdir. Eser element ve ağır metal (EEAM) düzeylerinin baş ağrısı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Migren patofizyolojisinde EEAM düzeylerinin yeri ise henüz net olarak ortaya konmamıştır. Çalışmamızda akut migren ataklı hastaların EEAM düzeylerini belirlemeyi ve MIDAS başta olmak üzere migren şiddeti ile ilgili parametrelerle ilişkisini göstermeyi amaçladık.

**YÖNTEM:** Çalışma Yozgat Bozok Üniversitesi Acil Servise akut migren atak ile başvuran 60 hasta ve 60 sağlıklı kontrol olmak üzere 120 katılımcıyla gerçekleştirildi. İndüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometresi tekniğiyle tam kanda 7 ağır metal (arsenik, kadmiyum, kobalt, kurşun, cıva, nikel, kalay) ve 8 eser element (antimon, krom, bakır, demir, magnezyum, manganez, molibden, çinko) düzeyleri ölçüldü ve veriler gruplar arasında karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p$ değeri <0,05 kabul edildi.

**BULGULAR:** Çalışmada tüm katılımcılar için yaş medyan değeri 27 (22-40) yıl olarak bulundu. Cinsiyet dağılımı 30/70 erkek/kadın şeklindeydi. Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve vücut kitle indeksi açısından benzerdi (sırasıyla, $p$ = 0,877; 1,0; 0,852 ve 0,428). Cinsiyetler arasında atak süresi, Visual Analog Scale (VAS) skoru, son üç aylık dönemdeki atak sayısı açısından anlamlı fark bulunamamışken (sırasıyla, $p$ = 0,385; 0,876 ve 0,389), kadınların daha yüksek MIDAS skoruna sahip olduğu görüldü ($p$ = 0,038). Ancak MIDAS dereceleri arasında cinsiyet etkisi tespit edilmedi ($p$ = 0,139).

Hastaların cinsiyet ve son üç ay içerisindeki atak sayısının MIDAS skoru ile korelasyon gösterdi (sırasıyla, $p$ = 0,04 ve 0,004). MIDAS derecesi ile atak sıklığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p$ = 0,003). Yaş, vücut kitle indeksi, sigara içiciliği, eğitim durumu, VAS skoru, atak süresi, aura varlığı, tanı alma yaşı ve hastalık süresi ile MIDAS skoru

arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi (sırasıyla, $p$ = 0,19; 0,26; 0,44; 0,58; 0,52; 0,98; 0,88; 0,25 ve 0,39).

Hasta grubunda arsenik, kobalt, kurşun, nikel, kalay, antimon, krom, bakır, demir, magnezyum, manganez ve çinko kan düzeyleri artmış (sırasıyla, $p$ <0,001; 0,026; 0,038; 0,182; 0,003; 0,003; <0,001; 0,011; 0,027; 0,001; <0,001 ve <0,001), molibden düzeyi azalmış ($p$ <0,001) ve kadmiyum düzeyi değişmemiş olarak bulundu ($p$ = 0,535). EEAM düzeyleri ile migren şiddeti arasındaki ilişkiye bakıldığında arsenik, kadmiyum, kobalt, kurşun, nikel, kalay, antimon, krom, bakır, demir, magnezyum, manganez, molibden ve çinko düzeyleri ile MIDAS skoru ve derecesi arasında anlamlı ilişki yoktu (sırasıyla, $p$ = 0,70; 0,35; 0,48; 0,26; 0,54; 0,94; 0,21; 0,90; 0,93; 0,25; 0,30; 0,63; 0,27 ve 0,54). Auralı migren grubunda sadece kalay ile MIDAS derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü korelasyon tespit edildi ($p$ = 0,03). Aurasız migren grubunda da MIDAS skoru ve derecesi ile anlamlı ilişki yoktu.

**SONUÇ:** Çalışmamız EEAM düzeyleri ile dizabilite arasındaki ilişkiyi açıklayan ilk çalışmadır. Migren hastalarında EEAM düzeyleri değişiklik gösterse de bu değişimlerin migren şiddeti ile ilişkisi tespit edilememiştir. Ancak mevcut sonuçlarımız genelleme yapmak için yetersiz olduğundan daha geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** migren, migren şiddeti, eser element, ağır metal, MIDAS

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE and HYPOTHESIS:** Due to its high prevalence, significant disability, and high number of emergency admissions, migraine is a major health problem. Despite numerous studies, its pathophysiology remains unclear. Disability related to migraine is an indicator of disease severity. The Migraine Disability Assessment (MIDAS) is a validated method used for this purpose. It is known that trace element and heavy metal (TEHM) levels are associated with headaches. However, the role of TEHM levels in migraine pathophysiology has not been clearly elucidated. In our study, we aimed to determine the TEHM levels in patients with acute migraine attacks and to demonstrate their relationship with parameters related to migraine severity, particularly MIDAS.

**METHODS:** The study was conducted with 120 participants, including 60 patients presenting to the Emergency Department of Yozgat Bozok University with acute migraine attacks and 60 healthy controls. The blood levels of 7 heavy metals (arsenic, cadmium, cobalt, lead, mercury, nickel, tin) and 8 trace elements (antimony, chromium, copper, iron, magnesium, manganese, molybdenum, zinc) were measured using inductively coupled plasma mass spectrometry and compared between the groups. A $p$ value <0.05 was considered statistically significant.

**RESULTS:** The median age of all participants was 27 (22-40) years. The gender distribution (male/female) was 30/70. There were no significant differences between the patient and control groups in terms of age, gender, smoking status, and body mass index ($p$ = 0.877, 1.0, 0.852, and 0.428, respectively). While no significant differences were found between genders in terms of attack duration, Visual Analog Scale (VAS) score, and number of attacks in the last three months ($p$ = 0.385, 0.876, and 0.389, respectively), females had higher MIDAS scores ($p$ = 0.038). However, there was no gender effect on MIDAS grades ($p$ = 0.139).

The MIDAS score was correlated with gender and number of attacks in the last three months in patients ($p$ = 0.04 and 0.004, respectively). A statistically significant relationship was found between MIDAS grades and attack frequency ($p$ = 0.003). No significant correlation was found between age, body mass index, smoking status, education level, VAS score, attack duration,

presence of aura, age at diagnosis, disease duration, and MIDAS score ($p$ = 0.19, 0.26, 0.44, 0.58, 0.52, 0.98, 0.88, 0.25, and 0.39, respectively).

In the patient group, the levels of arsenic, cobalt, lead, nickel, tin, antimony, chromium, copper, iron, magnesium, manganese, and zinc were found to be increased ($p$ <0.001, 0.026, 0.038, 0.182, 0.003, 0.003, <0.001, 0.011, 0.027, 0.001, <0.001, and <0.001, respectively), molybdenum levels were decreased ($p$ <0.001), and cadmium levels remained unchanged ($p$ = 0.535). No significant relationship was found between MIDAS score and grades and levels of arsenic, cadmium, cobalt, lead, nickel, tin, antimony, chromium, copper, iron, magnesium, manganese, molybdenum, and zinc ($p$ = 0.70, 0.35, 0.48, 0.26, 0.54, 0.94, 0.21, 0.90, 0.93, 0.25, 0.30, 0.63, 0.27, and 0.54, respectively). Only tin showed a statistically significant negative correlation with MIDAS grades in the aura migraine group ($p$ = 0.03). No significant relationship was found between MIDAS score and grades and aura migraine group.

**CONCLUSION:** Our study is the first to explain the relationship between TEHM levels and disability. Although TEHM levels differed in migraine patients, these changes were not found to be associated with migraine severity. However, due to the inadequate generalizability of our current results, larger and multicenter studies are needed.

**Keywords:** migraine, migraine severity, trace element, heavy metal, MIDAS

## 10. KAYNAKLAR


1. Bari O, Söğüt Ö, Çakmak S, Kaplan O. Migren Atak ile Acil Servise Başvuran Hastaların İlk Değerlendirilmesinde C-Reaktif Protein/Albumin Oranı. Anatol Clin J Med Sci. 30 Ocak 2021;26(1):80-7.
2. Adoukonou T, Houinato D, Kankouan J, Makoutode M, Paraiso M, Tehindrazanarivelo A, vd. Migraine Among University Students in Cotonou (Benin). Headache J Head Face Pain. Haziran 2009;49(6):887-93.
3. Yalug I, Selekler M, Erdogan A, Kutlu A, Dundar G, Ankaralı H, vd. Correlations between alexithymia and pain severity, depression, and anxiety among patients with chronic and episodic migraine. Psychiatry Clin Neurosci. Haziran 2010;64(3):231-8.
4. Goadsby PJ. Decade in review—migraine: incredible progress for an era of better migraine care. Nat Rev Neurol. 2015;11(11):621.
5. Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. Am J Manag Care. Ocak 2019;25(2 Suppl):S23-34.
6. Ertaş M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, İnan L, vd. Validity and Reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. Headache J Head Face Pain. Eylül 2004;44(8):786-93.
7. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, vd. The Global Burden of Headache: A Documentation of Headache Prevalence and Disability Worldwide. Cephalalgia. Mart 2007;27(3):193-210.
8. Mathew NT. Transformed migraine. Cephalalgia. Nisan 1993;13(12_suppl):78-83.
9. Gonullu H, Gonullu E, Karadas S, Arslan M, Kalemci O, Aycan A, vd. The levels of trace elements and heavy metals in patients with acute migraine headache. JPMA J Pak Med Assoc. Temmuz 2015;65(7):694-7.
10. Ahmadi H, Mazloumi-Kiapey SS, Sadeghi O, Nasiri M, Khorvash F, Mottaghi T, vd. Zinc supplementation affects favorably the frequency of migraine attacks: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. Nutr J. 14 Eylül 2020;19(1):101.
11. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, van Buchem MA, Ferrari MD, vd. Iron in deep brain nuclei in migraine? CAMERA follow-up MRI findings. Cephalalgia Int J Headache. Temmuz 2017;37(8):795-800.

12. Domitrz I, Cegielska J. Magnesium as an important factor in the pathogenesis and treatment of migraine—from theory to practice. Nutrients. 2022;14(5):1089.

13. Nattagh-Eshtivani E, Sani MA, Dahri M, Ghalichi F, Ghavami A, Arjang P, vd. The role of nutrients in the pathogenesis and treatment of migraine headaches: Review. Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother. Haziran 2018;102:317-25.

14. Mazaheri M, Aghdam AM, Heidari M, Zarrin R. Assessing the Effect of Zinc Supplementation on the Frequency of Migraine Attack, Duration, Severity, Lipid Profile and hs-CRP in Adult Women. Clin Nutr Res. Nisan 2021;10(2):127-39.

15. Mauskop A, Varughese J. Why all migraine patients should be treated with magnesium. J Neural Transm Vienna Austria 1996. Mayıs 2012;119(5):575-9.

16. Gaul C, Diener HC, Danesch U, Migravent® Study Group. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. J Headache Pain. 2015;16:516.

17. Boylu E, Adıgüzel T, Özden T, Domaç FM. Migrenli Olgularda Dizabilitenin Midas Ölçeği ile Değerlendirilmesi. Duzce Med J. 2012;14(1):10-3.

18. Kiliç S, Derman O, Akgül S, Kanbur N, Kutluk T, Aysun S. The Use of the MIDAS Questionnaire to Assess Migraine and Tension Type Headache in Adolescents. Turk Klin J Med Sci. 2012;32(2):466-71.

19. Carbaat P a. T, Couturier EGM. [Headache: classification and diagnosis]. Ned Tijdschr Tandheelkd. Kasım 2016;123(11):539-44.

20. Çakır A. Migrende klinik özellikler ve migrenin temel klinik özelliklerinin IQ ile ilişkisi. Nöroloji Uzm Tezi İstanbul Eğitim Ve Araşt Hastan Nöroloji Klin İstanbul. 2006;

21. Öyekcin DG, Sarikaya Ö, Durakli M, Erol A. Bas agrisi tipi ile psikiyatrik es tani, depresyon ve anksiyete düzeyleri arasindaki iliskinin incelenmesi/The evaluation of the association between headache type and psychiatric comorbidity, depression and anxiety levels. Anadolu Psikiyatri Derg. 2007;8(4):281.

22. Silberstein SD, Lipton RB, j Goadsby P, Demir GA. Klinik Uygulamada baş ağrısı. 2. Baskı. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık; 2004. 1-128 s.

23. Critchley M. Migraine: from cappadocia to queen square. 1967.

24. Lüleci A. Maltepe İlçesi Doğurganlık Çağındaki Kadınlarda Migren Prevalansının araştırılması. Tc Sağlık Bakanl Dr Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araşt Hastan Nöroloji Klin Uzm Tezi İstanbul. 2004;

25. Bille B. Migraine in School Children. Acta Paediatr. Eylül 1962;51(5):614-6.
26. Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Arch Neurol Psychiatry. 1938;39(4):737-63.
27. Edmeads J. The treatment of headache: a historical perspective. Drug Ther Headache Ed RM Gallagher Marcel Dekker Inc N Y. 1990;1-8.
28. Över MF. Migren başağrılı hastalarda beyaz cevher lezyonlarının klinik ve laboratuvar özellikleri. 2008;
29. Silberstein SD. Headache in clinical practice. Routledge; 2018.
30. Ashina M, Terwindt GM, Al-Karagholi MAM, De Boer I, Lee MJ, Hay DL, vd. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. The Lancet. 2021;397(10283):1496-504.
31. Charles A. The Evolution of a Migraine Attack – A Review of Recent Evidence. Headache J Head Face Pain. 2013;53(2):413-9.
32. Chakravarty A, Mukherjee A, Roy D. Migraine pain location in adult patients from eastern India. Ann Indian Acad Neurol. 2008;11(2):98-102.
33. Siva A. Migren. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Baş Boyun Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi. 2002;(30):39-50.
34. Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A. Brainstem Dysfunction in Chronic Migraine as Evidenced by Neurophysiological and Positron Emission Tomography Studies*. Headache J Head Face Pain. Temmuz 2007;47(7):996-1003.
35. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. Lancet Neurol. 2018;17(2):174-82.
36. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. Brain. 2016;139(7):1987-93.
37. Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C, Goadsby PJ. The origin of nausea in migraine–A PET study. J Headache Pain. Aralık 2014;15(1):84.
38. Bradley, WG, Daroff, RB, Fenichel, GM, Jankovic, J, Mazziotta, JC. Neurology in clinical practice. 5.Baskı. Elsevier Health Sciences; 2008.
39. Sandrini G, Friberg L, Coppola G, Jänig W, Jensen R, Kruit M, vd. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache (2nd edition): Use of instrumental examination in non-acute headache. Eur J Neurol. Mart 2011;18(3):373-81.
40. Saper J, Biandi D, MacGregor A. Klinisyenin El Kitabı Baş Ağrısı, 3. Baskı DJngiltere

Sci Press Ltd. 2001;(3.Baskı).

41. Bıçakçı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A. Başağrısı tanı ve tedavi güncel yaklaşımlar. İstanbul Turk Galenos Yayın. 2018;111-7.

42. Alemdar M, Selekler M. Migren ve kortikal yayılan depresyon. 2006;(18):24-30.

43. Lauritzen M, Hansen AJ, Kronborg D, Wieloch T. Cortical Spreading Depression is Associated with Arachidonic Acid Accumulation and Preservation of Energy Charge. J Cereb Blood Flow Metab. Ocak 1990;10(1):115-22.

44. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. Lancet Neurol. Temmuz 2009;8(7):679-90.

45. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, vd. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci. 10 Nisan 2001;98(8):4687-92.

46. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rcbf in classic migraine. Ann Neurol. Nisan 1981;9(4):344-52.

47. Richter F, Lehmenkühler A. Cortical spreading depression (CSD): Ein neurophysiologisches Korrelat der Migräneaura. Schmerz. Ekim 2008;22(5):544-50.

48. Akkaya,ÖF, Tunalı,G. Aurasız Ve Görsel Auralı Migren Olgularında Serum Magnezyum Düzeyi Değişikliği. J Exp Clin Med. 2007;24(4):113-20.

49. İrkeç C, Batur HZ, Aksoy Ö, Doğanay H. Gerilim Baş Ağrısı ve Migren Patogenezine Nöroimmünolojik Yaklaşım. 2006;

50. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann Neurol. Ocak 1993;33(1):48-56.

51. Erdener SE, Dalkara T. Modelling headache and migraine and its pharmacological manipulation. Br J Pharmacol. Ekim 2014;171(20):4575-94.

52. Messlinger K. Migraine: where and how does the pain originate? Exp Brain Res. Haziran 2009;196(1):179-93.

53. Arulmozhi DK, Veeranjaneyulu A, Bodhankar SL, Arora SK. Investigations of Sapindus trifoliatus in dopaminergic and serotonergic systems: Putative antimigraine mechanisms. Indian J Pharmacol. 2005;37(2):120-5.

54. Genç,Emine E. Aurasız migrenli hastalarda vestibüler durum. Genel Tıp Derg. 2000;10(2):71-6.

55. Montagna P. Migraine genetics. Expert Rev Neurother. Eylül 2008;8(9):1321-30.
56. Baykan B. Baş Ağrısı ve Genetik. Türk Nöroloji Derg. 2006;12(4):253-68.
57. Sonal Sekhar M, Aneesh TP, Sathianarayanan S, JinyVarghese K, Vasudevan DT, Revikumar KG. Prophylaxis in Migraine Management | Journal of Young Pharmacists. 2009;
58. Ertaş M, Baykan B, Orhan EK, Saip S, Önal E, Siva A. Prevalence of migraine in Turkey: a nationwide home based study. İçinde Elsevier; 2009.
59. Baykan B, Ertas M, Karlı N, Uluduz D, Uygunoglu U, Ekizoglu E, vd. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. J Headache Pain. Aralık 2015;16(1):103.
60. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. Neurology. 1994;44(6 Suppl 4):S17-23.
61. Silberstein SD. Migraine and women: The link between headache and hormones. Postgrad Med. Nisan 1995;97(4):147-53.
62. Diamond S. Migraine headaches. Med Clin North Am. 1991;75(3):545-66.
63. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Natta MV, Ziegler D. Age-and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. Am J Epidemiol. 1991;134(10):1111-20.
64. Peatfield R. Headaches. İçinde: 1st edition. Health press LTD; s. 20-4.
65. Özön Ö, Bolay H. Primer baş ağrılarında tanı ve tedavi yaklaşımları. Türk Nöroşirürji Derg. 2003;13(2):97-112.
66. Selekler HM, Komşuoğlu SŞ. Migren sınıflaması ve dikkat edilmesi gereken noktalar. sciences. 2003;1300:0292.
67. İltuş F. Migrende 24 saatlik yaşam kalitesi ölçeğinin türkiyedeki geçerlik ve güvenirliği [Uzmanlık Tezi]. Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2007.
68. Patrick DL, Hurst BC, Hughes J. Further Development and Testing of the Migraine-Specific Quality of Life (MSQOL) Measure. Headache J Head Face Pain. Temmuz 2000;40(7):550-60.
69. Hu X, Liu Y, Liu X, Shen M, Drake RA, Wang W. Line bisection performance in right-handed primary headache sufferers. Neurol India. 2007;55(4):333-7.
70. Gül S. Migren ağrısının özellikleri ve ağrının bireyin günlük aktiviteleri üzerine etkilerinin incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2008.

71. Öge E, Baykan, B. Nöroloji. Ikinci Baskı İstanbul Nobel Tıp Kitabevi. 2011;(İkinci Baskı):373-93.
72. Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. Lancet Neurol. 2012;11(1):92-100.
73. Kelman L. The Premonitory Symptoms (Prodrome): A Tertiary Care Study of 893 Migraineurs. Headache J Head Face Pain. Ekim 2004;44(9):865-72.
74. Schoonman G, Evers D, Terwindt G, Van Dijk J, Ferrari M. The Prevalence of Premonitory Symptoms in Migraine: A Questionnaire Study in 461 Patients. Cephalalgia. Ekim 2006;26(10):1209-13.
75. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. Brain. 2014;137(1):232-41.
76. Schwedt TJ. Multisensory integration in migraine. Curr Opin Neurol. 2013;26(3):248-53.
77. Lucas C. Migraine with aura. Rev Neurol (Paris). Eylül 2021;177(7):779-84.
78. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. Cephalalgia. Mart 2016;36(3):216-24.
79. Viana M, Sances G, Linde M, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M, vd. Clinical features of migraine aura: Results from a prospective diary-aided study. Cephalalgia. Eylül 2017;37(10):979-89.
80. Viana M, Tronvik EA, Do TP, Zecca C, Hougaard A. Clinical features of visual migraine aura: a systematic review. J Headache Pain. Aralık 2019;20(1):64.
81. Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Pathophysiology and therapy of associated features of migraine. Cells. 2022;11(17):2767.
82. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. Headache J Head Face Pain. Mayıs 2018;58(S1):4-16.
83. Szperka C. Headache in Children and Adolescents. Contin Minneap Minn. 01 Haziran 2021;27(3):703-31.
84. Dodick DW. Migraine. Lancet Lond Engl. 31 Mart 2018;391(10127):1315-30.
85. Güven H, Çilliler AE, Çomoğlu SS. Cutaneous allodynia in patients with episodic migraine. Neurol Sci. Ağustos 2013;34(8):1397-402.
86. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome: An electronic diary study. Neurology. 19 Temmuz 2016;87(3):309-13.

87. Kelman L. The Postdrome of the Acute Migraine Attack. Cephalalgia. Şubat 2006;26(2):214-20.
88. Sall ML, Diaw AKD, Gningue-Sall D, Efremova Aaron S, Aaron JJ. Toxic heavy metals: impact on the environment and human health, and treatment with conducting organic polymers, a review. Environ Sci Pollut Res. Ağustos 2020;27(24):29927-42.
89. Peana M, Pelucelli A, Medici S, Cappai R, Nurchi VM, Zoroddu MA. Metal toxicity and speciation: a review. Curr Med Chem. 2021;28(35):7190-208.
90. Aaseth JO. Toxic and essential metals in human health and disease 2021. C. 12, Biomolecules. MDPI; 2022. s. 1375.
91. Özbolat G, Abdullah T. Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. Arşiv Kaynak Tarama Derg. 2016;25(4):502-21.
92. Granchi D, Savarino LM, Ciapetti G, Baldini N. Biological effects of metal degradation in hip arthroplasties. Crit Rev Toxicol. 07 Şubat 2018;48(2):170-93.
93. Mishra M, Nichols L, Dave AA, Pittman EH, Cheek JP, Caroland AJ, vd. Molecular Mechanisms of Cellular Injury and Role of Toxic Heavy Metals in Chronic Kidney Disease. Int J Mol Sci. 2022;23(19):11105.
94. Rehman K, Fatima F, Waheed I, Akash MSH. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. J Cell Biochem. Ocak 2018;119(1):157-84.
95. Bakulski KM, Seo YA, Hickman RC, Brandt D, Vadari HS, Hu H, vd. Heavy metals exposure and Alzheimer's disease and related dementias. J Alzheimers Dis. 2020;76(4):1215-42.
96. Jalili C, Kazemi M, Taheri E, Mohammadi H, Boozari B, Hadi A, vd. Exposure to heavy metals and the risk of osteopenia or osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. Eylül 2020;31(9):1671-82.
97. Fu Z, Xi S. The effects of heavy metals on human metabolism. Toxicol Mech Methods. 23 Mart 2020;30(3):167-76.
98. Crisponi G. Essential and toxic metal ions in human health and disease; from chemical features to clinical roles. Curr Med Chem. 2021;28(35):7187-9.
99. Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, Medici S, Peana M, Nurchi VM. The essential metals for humans: a brief overview. J Inorg Biochem. 2019;195:120-9.
100. Zhu Y, Costa M. Metals and molecular carcinogenesis. Carcinogenesis. 2020;41(9):1161-72.

101. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, vd. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. Neurology. Eylül 1999;53(5):988-988.

102. Gedikoglu U, Coskun O, Inan L, Ucler S, Tunc T, Emre U. Validity and Reliability of Turkish Translation of Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire in Patients with Migraine. Cephalalgia. Haziran 2005;25(6):452-6.

103. Alvaro-Gonzalez LC, Fernandez-Garcia JM, Aranzabal-Alustiza I, Castillo-Calvo B, Iriondo-Etxenagusia I, Rodriguez-Antigueedad A. Botulinum toxin A in chronic refractory migraine: premarketing experience. Rev Neurol. 2012;55(7):385-91.

104. Özge A, Uluduz D, Selekler M, Öztürk M, Baykan B, Çınar N, vd. Gender differences in older adults with chronic migraine in Turkey. Geriatr Gerontol Int. Mayıs 2015;15(5):652-8.

105. Becker WJ. The Diagnosis and Management of Chronic Migraine in Primary Care. Headache. Ekim 2017;57(9):1471-81.

106. Yalinay Dikmen P, Yavuz BG, Aydinlar EI. The relationships between migraine, depression, anxiety, stress, and sleep disturbances. Acta Neurol Belg. Haziran 2015;115(2):117-22.

107. Hopa Z. Covid 19 Hastalarında Eser Element Düzeyleri ile Hastalık Şiddeti Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. Tokat: Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi BİyokimyaAnabilm Dalı; 2021.

108. Afridi HI, Kazi TG, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, vd. Evaluation of status of toxic metals in biological samples of diabetes mellitus patients. Diabetes Res Clin Pract. Mayıs 2008;80(2):280-8.

109. Havey S, Jereb G, Katz S, Poljšak B, Stupar J. Efficiency of Hair Analysis for Evaluating Heavy Metal Poisoning. Curr Top Toxicol. 01 Ocak 2013;9:27-33.

110. Donma O, Donma MM. Association of headaches and the metals. Biol Trace Elem Res. 2002;90(1-3):1-14.

111. Renu K, Chakraborty R, Myakala H, Koti R, Famurewa AC, Madhyastha H, vd. Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium)-induced hepatotoxicity–A review. Chemosphere. 2021;271:129735.

112. Rahaman MS, Rahman MM, Mise N, Sikder MT, Ichihara G, Uddin MK, vd. Environmental arsenic exposure and its contribution to human diseases, toxicity mechanism and management. Environ Pollut. 2021;289:117940.

113. Wang B, Du Y. Cadmium and its neurotoxic effects. Oxid Med Cell Longev [İnternet]. 2013 [a.yer 02 Nisan 2024];2013. Erişim adresi: https://www.hindawi.com/journals/omcl/2013/898034/abs/
114. Chen XX, Xu YM, Lau ATY. Metabolic effects of long-term cadmium exposure: an overview. Environ Sci Pollut Res. Aralık 2022;29(60):89874-88.
115. Kawada T. Cadmium exposure and renal effect. J Appl Toxicol JAT. 2020;40(12):1704-1704.
116. Peana M, Pelucelli A, Chasapis CT, Perlepes SP, Bekiari V, Medici S, vd. Biological effects of human exposure to environmental cadmium. Biomolecules. 2022;13(1):36.
117. Messner B, Knoflach M, Seubert A, Ritsch A, Pfaller K, Henderson B, vd. Cadmium is a novel and independent risk factor for early atherosclerosis mechanisms and in vivo relevance. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Eylül 2009;29(9):1392-8.
118. Nawrot TS, Thijs L, Den Hond EM, Roels HA, Staessen JA. An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and blood lead: a meta-analysis. J Hum Hypertens. Şubat 2002;16(2):123-31.
119. Wang M, Chen Z, Song W, Hong D, Huang L, Li Y. A review on Cadmium Exposure in the Population and Intervention Strategies Against Cadmium Toxicity. Bull Environ Contam Toxicol. Ocak 2021;106(1):65-74.
120. Wu HH, Wang AYM. Vitamin B12 and chronic kidney disease. Vitam Horm. 2022;119:325-53.
121. Silverberg JI, Patel N, Warshaw EM, Maibach HI, Belsito DV, DeKoven JG, vd. Patch testing with cobalt in children and adolescents: North American contact dermatitis group experience, 2001–2018. Contact Dermatitis. Kasım 2022;87(5):420-9.
122. Lison D, Van Den Brule S, Van Maele-Fabry G. Cobalt and its compounds: update on genotoxic and carcinogenic activities. Crit Rev Toxicol. 09 Ağustos 2018;48(7):522-39.
123. Al-abcha A, Wang L, Reilly MJ, Rosenman KD. Work-related asthma in cobalt-exposed workers. J Asthma. 03 Ağustos 2021;58(8):1032-41.
124. Bellouard M, Gasser M, Lenglet S, Gilardi F, Bararpour N, Augsburger M, vd. Toxicity and Metabolomic Impact of Cobalt, Chromium, and Nickel Exposure on HepaRG Hepatocytes. Chem Res Toxicol. 16 Mayıs 2022;35(5):807-16.
125. Saili KS, Cardwell AS, Stubblefield WA. Chronic Toxicity of Cobalt to Marine Organisms: Application of a Species Sensitivity Distribution Approach to Develop

International Water Quality Standards. Environ Toxicol Chem. Mayıs 2021;40(5):1405-18.
126. Giacon G, Boon K. Cobalt toxicity: a preventable and treatable cause for possibly life threatening cardiomyopathy. N Z Med J Online. 2021;134(1529):103-8.
127. Taxell P, Huuskonen P. Toxicity assessment and health hazard classification of stainless steels. Regul Toxicol Pharmacol. 2022;133:105227.
128. Scarselli A, Di Marzio D, Iavicoli S. Assessment of exposure to cobalt and its compounds in Italian industrial settings. Med Lav. 2020;111(1):22.
129. Sun Z, Gong C, Ren J, Zhang X, Wang G, Liu Y, vd. Toxicity of nickel and cobalt in Japanese flounder. Environ Pollut. 2020;263:114516.
130. Schirrmacher UO. Case of cobalt poisoning. Br Med J. 04 Mart 1967;1(5539):544-5.
131. Kumar A, Kumar A, MMS CP, Chaturvedi AK, Shabnam AA, Subrahmanyam G, vd. Lead toxicity: health hazards, influence on food chain, and sustainable remediation approaches. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(7):2179.
132. Olufemi AC, Mji A, Mukhola MS. Potential health risks of lead exposure from early life through later life: implications for public health education. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(23):16006.
133. Obeng-Gyasi E. Sources of lead exposure in various countries. Rev Environ Health. 26 Mart 2019;34(1):25-34.
134. Chiang HC, Chang PY. Lead intoxication in shipscrapping employees in Taiwan. Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi. 1989;5(5):284-90.
135. Stohs SJ, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. Free Radic Biol Med. 1995;18(2):321-36.
136. Farina M, Avila DS, Da Rocha JBT, Aschner M. Metals, oxidative stress and neurodegeneration: a focus on iron, manganese and mercury. Neurochem Int. 2013;62(5):575-94.
137. Bjørklund G, Dadar M, Mutter J, Aaseth J. The toxicology of mercury: Current research and emerging trends. Environ Res. 2017;159:545-54.
138. Aschner M, Carvalho C. The biochemistry of mercury toxicity. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2019;1863(12):129412-129412.
139. Gorji A, Scheller D, Straub H, Tegtmeier F, Köhling R, Höhling JM, vd. Spreading depression in human neocortical slices. Brain Res. 2001;906(1-2):74-83.
140. Gorji A, Scheller D, Tegtmeier F, Köhling R, Straub H, Speckmann EJ. NiCl2 and

Amiloride Induce Spreading Depression in Guinea Pig Hippocampal Slices. Cephalalgia. Ekim 2000;20(8):740-7.

141. Alegre-Martínez A, Martínez-Martínez MI, Rubio-Briones J, Cauli O. Plasma Nickel Levels Correlate with Low Muscular Strength and Renal Function Parameters in Patients with Prostate Cancer. Diseases 2022, 10, 39 [İnternet]. s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published …; 2022 [a.yer 02 Nisan 2024]. Erişim adresi: https://www.academia.edu/download/88888522/pdf.pdf

142. Yin H, Zuo Z, Yang Z, Guo H, Fang J, Cui H, vd. Nickel induces autophagy via PI3K/AKT/mTOR and AMPK pathways in mouse kidney. Ecotoxicol Environ Saf. 2021;223:112583.

143. Shin DY, Lee SM, Jang Y, Lee J, Lee CM, Cho EM, vd. Adverse human health effects of chromium by exposure route: A comprehensive review based on Toxicogenomic approach. Int J Mol Sci. 2023;24(4):3410.

144. Bagdon RE, Hazen RE. Skin permeation and cutaneous hypersensitivity as a basis for making risk assessments of chromium as a soil contaminant. Environ Health Perspect. Mayıs 1991;92:111-9.

145. Onianwa PC, Adeyemo AO, Idowu OE, Ogabiela EE. Copper and zinc contents of Nigerian foods and estimates of the adult dietary intakes. Food Chem. 2001;72(1):89-95.

146. Waggoner DJ, Bartnikas TB, Gitlin JD. The role of copper in neurodegenerative disease. Neurobiol Dis. 1999;6(4):221-30.

147. Panayi AE, Spyrou NM, Iversen BS, White MA, Part P. Determination of cadmium and zinc in Alzheimer's brain tissue using inductively coupled plasma mass spectrometry. J Neurol Sci. 2002;195(1):1-10.

148. Pohanka M. Copper and copper nanoparticles toxicity and their impact on basic functions in the body. Bratisl Lek Listy. 2019;120(6):397-409.

149. Turecký L, Kalina P, Uhlíková E, Námerová Š, Križko J. Serum ceruloplasmin and copper levels in patients with primary brain tumors. Klin Wochenschr. Şubat 1984;62(4):187-9.

150. Andrási E, Farkas É, Gawlik D, Rösick U, Brätter P. Brain iron and zinc contents of German patients with Alzheimer disease. J Alzheimers Dis. 2000;2(1):17-26.

151. Ames BN. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. Mutat Res Mol Mech Mutagen. 2001;475(1-2):7-20.

152. Birrer RB, Shallash AJ, Totten V. Hypermagnesemia-induced fatality following Epsom salt gargles. J Emerg Med. 2002;22(2):185-8.
153. Jhang WK, Lee YJ, Kim YA, Park SJ, Park YS. Severe hypermagnesemia presenting with abnormal electrocardiographic findings similar to those of hyperkalemia in a child undergoing peritoneal dialysis. Korean J Pediatr. 2013;56(7):308.
154. Vissers RJ, Purssell R. Iatrogenic magnesium overdose: two case reports. J Emerg Med. 1996;14(2):187-91.
155. Morisaki H, Yamamoto S, Morita Y, Kotake Y, Ochiai R, Takeda J. Hypermagnesemia-induced cardiopulmonary arrest before induction of anesthesia for emergency cesarean section. J Clin Anesth. 2000;12(3):224-6.
156. Kontani M, Hara A, Ohta S, Ikeda T. Hypermagnesemia induced by massive cathartic ingestion in an elderly woman without pre-existing renal dysfunction. Intern Med. 2005;44(5):448-52.
157. Jung HM, Paik JH, Kim JH, Han SB. A case report of bittern intoxication. J Emerg Trauma Shock. 2015;8(2):108-9.
158. Takahashi H, Imai K, Katanuma A, Sugaya T, Hisano K, Motoya S, vd. A case of chronic fatigue syndrome who showed a beneficial effect by intravenous administration of magnesium sulphate. Arerugi=[Allergy]. 1992;41(11):1605-10.
159. Mauskop A, Altura B, Cracco R, Altura B. Chronic Daily Headache- One Disease Or Two.? Diagnostic Role of Serum Ionized Magnesium. Cephalalgia. Şubat 1994;14(1):24-8.
160. Mazzotta G, Sarchielli P, Alberti A, Gallai V. Intracellular Mg+2 Concentration and Electromyographical Ischemic Test in Juvenile Headache. Cephalalgia. Kasım 1999;19(9):802-9.
161. Tarighat Esfanjani A, Mahdavi R, Ebrahimi Mameghani M, Talebi M, Nikniaz Z, Safaiyan A. The Effects of Magnesium, l-Carnitine, and Concurrent Magnesium–l-Carnitine Supplementation in Migraine Prophylaxis. Biol Trace Elem Res. Aralık 2012;150(1-3):42-8.
162. Mauskop A, Altura BM. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. Clin Neurosci. 1998;5(1):24-7.
163. Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of Migraine with Oral Magnesium: Results From A Prospective, Multi-Center, Placebo-Controlled and Double-Blind Randomized Study. Cephalalgia. Haziran 1996;16(4):257-63.
164. Planells, Rivero, Mataix, Llopis. Ability of a Cocoa Product to Correct Chronic Mg

Deficiency in Rats. Int J Vitam Nutr Res. 01 Ocak 1999;69(1):52-60.

165. Wenlock RW, Buss DH, Dixon EJ. Trace nutrients: 2.* Manganese in British food. Br J Nutr. 1979;41(2):253-61.

166. Masumoto K, Suita S, Taguchi T, Yamanouchi T, Nagano M, Ogita K, vd. Manganese Intoxication During Intermittent Parenteral Nutrition: Report of Two Cases. J Parenter Enter Nutr. Mart 2001;25(2):95-9.

167. Bowman AB, Kwakye GF, Hernández EH, Aschner M. Role of manganese in neurodegenerative diseases. J Trace Elem Med Biol. 2011;25(4):191-203.

168. Cavagnaro TR. The role of arbuscular mycorrhizas in improving plant zinc nutrition under low soil zinc concentrations: a review. Plant Soil. Mart 2008;304(1-2):315-25.

169. Frederickson CJ, Suh SW, Silva D, Frederickson CJ, Thompson RB. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron. J Nutr. 2000;130(5):1471S-1483S.

170. Barañano DE, Ferris CD, Snyder SH. Atypical neural messengers. Trends Neurosci. 2001;24(2):99-106.

171. Nowak G. Does interaction between zinc and glutamate system play a siqnificant role in the mechanism of antidepressant action? Acta Pol Pharm Drug Res. 2001;58(1).

172. Lasater M. Zinc toxicity because of denture adhesive. J Neurosci Nurs. 2017;49(1):23-4.

173. Téllez–Zenteno JF, García–Ramos G, Zermeño–Pöhls F, Velazquez A, GGSM. Demographic, clinical and comorbidity data in a large sample of 1147 patients with migraine in Mexico City. J Headache Pain. Haziran 2005;6(3):128-34.

174. Pelzer N, Louter MA, Van Zwet EW, Nyholt DR, Ferrari MD, Van Den Maagdenberg AM, vd. Linking migraine frequency with family history of migraine. Cephalalgia. Şubat 2019;39(2):229-36.

175. Low N, Cui L, Merikangas K. Sex Differences in the Transmission of Migraine. Cephalalgia. Ağustos 2007;27(8):935-42.

176. Saip S, Siva A, Kocasoy Orhan E, Baykan B, Ertaş M, Zarifoglu M, vd. Sex Differences of Migraine: Results of a Nationwide Home-based Study in Turkey. Nöropsikiyatri Arş. 2020;57(2):126-30.

177. D'Amico D, Genco S, Perini F. Workplace disability in migraine: an Italian experience. Neurol Sci. Ekim 2004;25(S3):s251-2.

178. Borkum J. Predicting Disability from Headache. Içinde: Schultz IZ, Gatchel RJ,

editörler. Handbook of Complex Occupational Disability Claims [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2008 [a.yer 08 Nisan 2024]. s. 255-72. Erişim adresi: http://link.springer.com/10.1007/0-387-28919-4_14

179. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K. Migraine Disability Assessment (MIDAS) Score: Relation to Headache Frequency, Pain Intensity, and Headache Symptoms. Headache J Head Face Pain. Mart 2003;43(3):258-65.

180. Yoldaş T, Çolpak Işikay Aİ, Solak EB, Dönmez H. Ardışık 103 migren hastasında MİDAS skorları ve demografik / klinik özellikler. Türk Nöroloji Derg. 2008;14(6):388-93.

181. Von Korff M, Stewart WF, Simon DJ, Lipton RB. Migraine and reduced work performance: A population-based diary study. Neurology. 1998;50(6):1741-5.

182. Sarker MA, Rahman M, Harun-Or-Rashid M, Hossain S, Kasuya H, Sakamoto J, vd. Association of smoked and smokeless tobacco use with migraine: a hospital-based case–control study in Dhaka, Bangladesh. Tob Induc Dis. 2013;11(1):15.

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

184. İnanç Y, Orhan FÖ, İnanç Y. The effects of Maras powder use on patients with migraine. Neuropsychiatr Dis Treat. 07 Mayıs 2018;14:1143-8.

185. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain. 2003;106(1-2):81-9.

186. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: A population study. Neurology. 28 Şubat 2006;66(4):545-50.

187. Bigal ME, Tsang A, Loder E, Serrano D, Reed ML, Lipton RB. Body mass index and episodic headaches: a population-based study. Arch Intern Med. 2007;167(18):1964-70.

188. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. Neurology. 25 Temmuz 2006;67(2):252-7.

189. Bond DS, Roth J, Nash JM, Wing RR. Migraine and obesity: epidemiology, possible mechanisms and the potential role of weight loss treatment. Obes Rev [Internet]. Mayıs 2011 [a.yer 08 Nisan 2024];12(5). Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-789X.2010.00791.x

190. Alstadhaug K. Migraine and the Hypothalamus. Cephalalgia. Ağustos 2009;29(8):809-17.

191. Peterlin BL, Rapoport AM, Kurth T. Migraine and Obesity: Epidemiology, Mechanisms, and Implications. Headache J Head Face Pain. Nisan 2010;50(4):631-48.
192. Şirin TC. Ağrı Devlet Hastanesine başvuran migren hastalarının klinik ve sosyodemografik özellikleri. Ege Tıp Derg. 01 Eylül 2017;56(3):128-34.
193. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. Lancet Neurol. 2008;7(4):354-61.
194. Börü ÜT, Koçer A, Lüleci A, Sur H, Tutkan H, Atli H. Prevalence and characteristics of migraine in women of reproductive age in Istanbul, Turkey: a population based survey. Tohoku J Exp Med. 2005;206(1):51-9.