

Çocuklarda D vitamini ile migren arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Evaluation of the relationship between vitamin D and migraine in children

Öz

Amaç: Migrende inflamasyon önemli bir rol oynar, bu nedenle vitamin D'nin anti-enflamatuar rolü migren baş ağrılarını önlemede önemli bir rol oynayabilir. Çocuklarda vitamin D eksikliği ile migren arasında bir ilişki olabileceğini düşünüp bu çalışmada bunu göstermeyi amaçladık.

Yöntemler: Bu retrospektif çalışmada, kliniğe migren şikayetiyle başvuran çocuklarla genel muayeneyle başvuran çocuklar karşılaştırıldı. Çocukların hasta dosyalarından alınan demografik verileri, vitamin D düzeyleri, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz ve albümin değerleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 80'i migren olmak üzere 182 vaka dâhil edildi. Migren grubunun %66,3'ü, kontrol grubunun %67,6'sı kız idi. Hastaların vitamin D düzeylerinin düşük ve normal olarak 2 gruba ayrıldığında migren grubunda %86,3'ü düşük iken, kontrol grubunda %11,8'i düşük olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Migrenli hastalarda bakılan ortalama laboratuvar değerleri vitamin D; 3,15 ng/ml, kalsiyum; 9,5 mg/dl iken kontrol grubunda vitamin D; 32,95 ng/ml, kalsiyum; 9,7 mg/dl saptanmış olup istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunmuştur (Sırayla; $p<0,001$, $p=0,015$).

Sonuçlar: Çalışmamızda migrenli hastalarda vitamin D düzeyini anlamlı derecede düşük saptadık. Baş ağrısı ile başvuran ve migren tanısı alan hastalara bakılan tetkikler arasında vitamin D ve kalsiyum düzeyinin de olması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: Baş ağrısı; çocuk; vitamin D

Abstract

Aim: Since inflammation is crucial in migraines, vitamin D's anti-inflammatory role may help prevent migraine headaches. We hypothesized a link between vitamin D deficiency and migraines in children and aimed to demonstrate this in our study.

Methods: In this retrospective study, children presenting to the clinic with migraine complaints were compared with children presenting for a general examination. Demographic data, vitamin D levels, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, and albumin levels were recorded from patient records.

Results: The study included 182 cases, with 80 in the migraine group. Females comprised 66.3% of the migraine group and 67.6% of the control group. When vitamin D levels were categorized as low and normal, 86.3% of the migraine group had low levels compared to 11.8% of the control group, showing a statistically significant difference ($p<0.001$). The mean laboratory values for migraine patients were: vitamin D: 13.15 ng/ml, calcium: 9.5 mg/dl, whereas for the control group, the values were: vitamin D: 32.95 ng/ml, calcium: 9.7 mg/dl, showing a statistically significant difference between them (respectively; $p<0.001$, $p=0.015$).

Conclusions: We found significantly lower vitamin D levels in migraine patients in our study. We recommend including vitamin D and calcium levels among the tests for patients presenting with headaches and diagnosed with migraines.

Keywords: Child; headache; vitamin D

Fedli Emre Kılıç¹, Rojan İpek²

¹ Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

² Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bölümü

Geliş/Received : 15.07.2024
Kabul/Accepted: 23.08.2024

DOI: 10.21673/anadoluklin.1516532

Yazışma yazarı/Corresponding author

Fedli Emre Kılıç

Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye
E-posta: doctoremre2002@gmail.com

ORCID

Fedli Emre Kılıç: 0000-0002-0964-5572
Rojan İpek: 0000-0002-5636-0262

GİRİŞ

Baş ağrısı hem çocukluk hem de ergenlik döneminde sıkça karşılaşılan bir durumdur. Migren tipi baş ağrısı ve gerilim tipi baş ağrısı, dünya genelinde insanların %80 kadarını etkileyen en yaygın primer baş ağrısı bozukluklarıdır. Migren, ilerleyici ve kronik bir nörolojik bozukluktur. (1) Migren, merkezi sinir sisteminin artmış uyarılabilirliğine bağlı olarak gelişen, yaygın ve işlevsellikte ciddi kısıtlılığa yol açabilen nörovasküler ve multifaktöriyel bir primer baş ağrısı bozukluğudur. Migrenin patogenezi çok yönlü ve karmaşıktır. Reaktif vazodilatasyon, merkezi ağrı yollarının aşırı duyarlılığı, plazma proteinlerinin damar dışına çıkışı ve steril inflamasyon nedeniyle serebral kan akışında azalma önemli rol oynar (2). Migrenin en yaygın nedenleri arasında açlık veya yeterli beslenmeme gelir, bu özellikle genç insanlar için önemlidir (1). Migren, çocuklar ve ergenler arasında çok yaygın bir şekilde görülür ve ilkokul çağındaki çocukların yaklaşık %4-11'ini ve ergenlerin %8-23'ünü etkiler. Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması kriterlerine göre, çocuklarda migren baş ağrıları genellikle nabız atan, tek taraflı veya çift taraflı baş ağrısı atakları, ışık ve sese duyarlılık ile birlikte bulantı veya kusma şeklinde karakterize edilir (3). Bu baş ağrıları genellikle 2-72 saat sürer ve çocukların davranışı genellikle baş ağrısı sırasında değişir.

Migren baş ağrıları, çocukların ve ailelerinin yaşam kalitesi üzerinde büyük bir olumsuz etkiye sahiptir. Yeterli uyku, uygun ve zamanında beslenme gibi biyodavranışsal önlemler baş ağrılarının yönetimine yardımcı olabilir, ancak sık (haftada 2'den fazla atak) veya şiddetli migren ataklarına sahip birçok çocuk ilaçlara ihtiyaç duyar. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından çocuklarda migren tedavisi için onaylanmış ilaçlar sınırlıdır. Valproat, levitirasetam gibi antiepileptik ilaçlar, flunarizin, sinnerizin, siproheptadin gibi kalsiyum kanal blokerleri, propranolol gibi beta blokerleri ve amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlar gibi farklı ilaç sınıfları kullanılmıştır (4).

Vitamin D, kemik gelişimi ve bağışıklık sistemi için gereken ve yağda çözünen bir vitamindir. Vitamin D'ye "güneş vitamini" denir çünkü ultraviyole güneş ışığı cildimizde vitamin D sentezini tetikler. Ayrı-

ca besinlerden balık, et ve yumurta yüksek miktarda vitamin D içerir (5). Vitamin D, kemikler, böbrekler, bağırsaklar ve paratiroid bezleri üzerinde fizyolojik etkiler göstererek fosfor (P) ve kalsiyum (Ca) metabolizmasını düzenler (6). Vitamin D, bağışıklık sistemi, kemik sağlığı ve sinir sistemi gibi birçok fonksiyonda önemli rol oynayan bir vitamindir. Vitamin D eksikliği, kemik hastalıklarının yanı sıra bağışıklık sistemi sorunları, depresyon, kardiyovasküler hastalıklar ve migren gibi çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilebilir (7). Vitamin D, migren baş ağrılarında çeşitli yollarla etkili olabilir. Migrende inflamasyon önemli bir rol oynar, bu nedenle vitamin D'nin antiinflamatuvar rolü migren baş ağrılarını önlemede önemli bir rol oynayabilir (8). Ayrıca, vitamin D takviyesi, güçlü bir enflamatuvar aracı olan C reaktif protein gibi enflamasyon faktörlerini azaltabilir (9). Vitamin D eksikliği, magnezyum eksikliğine yol açabilir. Magnezyum, aşırı uyarıyı önlemede merkezi bir rol oynar ve magnezyum eksikliği ile migren arasında güçlü bir bağ olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (10). Nitrik oksit (NO), migrende önemli bir aracı olarak bilinir ve vitamin D, NO üretimini azaltır (11). Dopamin ve serotonin salınımının vitamin D tarafından etkilendiği ve bu faktörlerin migren patogenezinde rol aldıkları gösterilmiştir (12). Melatonin seviyelerinin düşük olduğu migren hastalarında, vitamin D eksikliğinin bu düşüklüğe neden olabileceği gösterilmiştir (13). Tüm bu önerilen mekanizmalar, migrenin patofizyolojisinde vitamin D'nin önemini göstermektedir.

Normal bir çocukta vitamin D düzeylerinin normal olması beklenmektedir. Migren ile başvuran çocuk hastalarda vitamin D düzeylerinin normal olup olmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmada hasta dosyalarından alınan veriler kıyaslanacak olup migreni olan çocuklar ile genel muayene ile başvuran çocukların Vitamin D düzeyleri karşılaştırılacaktır. Böylece migreni olan çocuklarda vitamin D eksikliği varlığı sorgulanması amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma protokolü

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya 01.01.2022-01.01.2023 tarihleri arasında Adıyaman

Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk nöroloji bölümüne migren tanısı ile başvuran çocuk hastalar ile çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine genel muayene için başvurup tetkik alınmış hastalar alındı.

Etik kurul onayı

Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (tarih: 06.06.2024, karar no: 2024/09-20).

Dâhil edilme ve dışlanma kriterleri

0-18 yaş arası vitamin D bakılan 80 migren ve 102 kontrol grubu çocukların hasta dosyasından alınan demografik verileri, vitamin D düzeyleri, fosfor (P), kalsiyum, albümin ve alkalem fosfataz (ALP) gibi değerler excel dosyasına kaydedildi. Çalışmamızda dosyasında kronik hastalığı tanısı bulunan (epilepsi, konjenital kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği vb.) hastalar ve yabancı uyruklu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Veri toplama

Veriler hastaneye migren tanısı ile başvuran çocuk hastalar ile genel muayene için başvuran çocuk hastaların hasta dosyalarından alındı.

Çocuklarda Amerikan Çocuk Endokrin Birliği'nin önerilerine göre değerlendirilen vitamin D düzeyleri; >20 ng/ml normal, 15- 20 ng/ml yetersizlik, <5-15 ng/ml eksiklik, <5 ng/ml şiddetli eksiklik, olarak değerlendirildi (14).

Birincil ve ikincil çıktılar

Hastaların demografik verileri (cinsiyet, yaş), vitamin D düzeyleri (>20 ng/ml normal, 15- 20 ng/ml yetersizlik, <5-15 ng/ml eksiklik, <5 ng/ml şiddetli eksiklik), fosfor düzeyleri (2,8-4 mg/dL), kalsiyum düzeyleri (8,6 – 10,2 mg/dL), albümin düzeyleri (3,5 – 5,5 g/dl) ve alkalem fosfataz düzeyleri (44-147 U/l) tek tek hasta dosyasından alınıp excel ortamına kaydedildi.

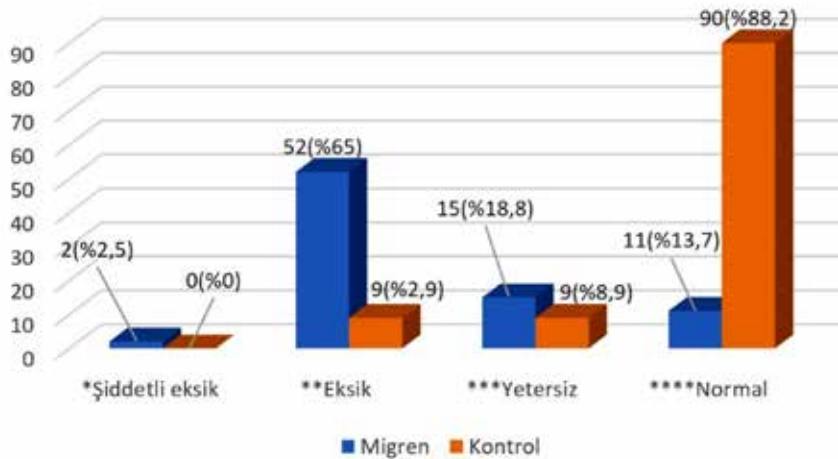
Örneklem sayısı

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya 01.01.2022-01.01.2023 tarihleri arasında çocuk nöroloji polikliniğine dâhil edilme kriterlerini sağlayan (18 yaş altı vitamin D bakılan ve kronik hastalığı olmayan tüm hastalar) tüm hastalar alındığı için örneklem yapılamamış olup örneklem tüm evrendir.

İstatistiksel analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 25 paket programında değerlendirildi. Nominal bulgular, sayı (n) ve yüzde (%) olarak raporlandı. Devamlı verilerin dağılımı Shapiro wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uymadığından Man Whitney U testi ile devamlı veriler karşılaştırıldı. Bağımsız gruplardaki kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak belirlendi.

D vitamini düzeylerinin gruplar arasında dağılımı



Şekil 1. D vitamini düzeylerinin gruplar arasında dağılımı

Tablo 1. Gruplar arasında demografik verilerin dağılımı

	Migren	Kontrol	<i>p</i>
Sayı (n)	80	102	
Cinsiyet (K)	53 (%66,3)	69 (%67,6)	0,84
(E)	27	33	
Yaş (yıl)	12 (9-15)	16 (13-17)	0,9

p<0,05 anlamlı kabul edildi. K: Kız, E: Erkek, n: Sayı, %: Yüzde

Tablo 2. Gruplar arasında laboratuvar değerlerinin dağılımı

	Migren	Kontrol	[*] <i>p</i>
Vitamin D Düzeyi (ng/ml)	13,15 (9,41-17,55)	32,95 (23,66-41,79)	<0,001
Ca (mg/dl)	9,5 (9,3-9,8)	9,7(9,47-9,9)	0,015
P (mg/dl)	4 (3,62-4,7)	4,4 (4-4,8)	0,001
ALP U/L	148 (81,25-209,25)	298,5 (263-355,25)	<0,001
Alb (g/dl)	4,4 (4,1-4,5)	4,7 (4,3-4,9)	<0,001

^{*}*p*<0,05: Anlamlı, değerler median (çeyrekler arası aralık) olarak ifade edilmiştir.

Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, ALP: Alkalen fosfataz, Alb: Albümin

ng/ml: nanogram/mililitre, mg/dl: miligram/desilitre, g/dl: gram/desilitre, U/L: Ünite/litre

BULGULAR

Çalışmaya 80 migrenli çocuk hasta ve 102 kontrol hastası olmak üzere toplam 182 vaka dâhil edildi. Migrenli hastaların yaş ortalaması 12 (9-15) yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 16 (13-17) yıl olup, bu iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (*p*=0,9). Migren grubunun %66,3'ü kız iken, kontrol grubunun %67,6'sı kız idi. Cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (*p*=0,84) (Tablo 1).

Hastaları vitamin D düzeyleri düşük (<20 ng/ml) ve normal (>20 ng/ml) olarak 2 gruba ayırdığımızda migren grubunda %86,3'ü düşük iken, kontrol grubunda %11,8'i düşük olup istatistiki olarak anlamlı fark saptandı (*p*<0.001) (Şekil 1).

Migren hastalarında ortalama median değerlerine bakıldığında yaş; 14,5 yıl (11-16), vitamin D düzeyi; 13,15 (9,41-17,55) ng/ml olarak saptanmışken, kontrol grubunda, yaş; 15 yıl (11-16), vitamin D düzeyi; 32,95 (23,66-41,79) ng/ml olarak saptanmıştır. Bakılan laboratuvar değerleri (D vit, Ca, P, ALP, Alb) migrenli hastalarda daha düşük bulunmuştur (Tablo 2).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda migrenli çocuk hastaların vitamin D, Ca, P, ALP ve albümin değerleri kontrol grubuna oranla daha düşük saptandı. Çalışmamızın ana bulgusu olan vitamin D düzeyi de anlamlı derecede düşük saptandı. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından ise anlamlı fark saptanmadı.

Momen ve arkadaşlarının (15) yaptığı çalışmada migrenli hastaların %56,4'ü, Çıplak ve ark.'ın (2) yaptığı çalışmada ise %76'sı kız idi. Bizim çalışmamızda da migrenlilerin %66,3'ü kız idi. Migren, kızlarda literatüre benzer olarak daha yüksek saptanmıştır.

Hanci ve ark. (16) ile Momen ve ark. (15) vitamin D düzeyi ile migren arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışken, Dönmez ve ark. tarafından çocuklar üzerinde yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, migrenli çocuklarda vitamin D düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir (17). Çıplak ve ark. ise migrenli hastalarda vitamin D düzeyini yüksek bulmuşlardır (2). Çayır ve ekibinin yaptığı araştırmada, 8-16 yaş arası migren tanısı konulmuş 53 çocuk hastada amitripti-

lin tedavisine ek olarak vitamin D tedavisinin migren ataklarının sıklığı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Araştırma sonuçları, vitamin D tedavisinin anti-migren tedaviye ek olarak migren ataklarının sayısını azaltmada potansiyel bir rol oynayabileceğini göstermiştir (18). Farklı çalışmalarda farklı sonuçlar çıkmış olmasına rağmen bizim çalışmamızda migreni olan çocukların %86,3'ünde vitamin D düzeyi düşük idi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Bizim çalışmamızda literatürün çoğunluğuyla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çıplak ve ekibinin (2) gerçekleştirdiği çalışmada, hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması sonucunda kalsiyum ($p=0.001$) ve albümin ($p=0.03$) değerlerinde hasta grubunun lehine istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Buna karşılık, fosfor düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,544$). Bizim çalışmamızda ise Ca, P ve alb düzeyleri migreni olan çocuklarda daha düşük saptanmıştır. Bu da literatürle benzer saptanmıştır.

2007-2008 yılları arasında yapılan bir başka araştırmada, genel popülasyonda serum 25-hidroksi D vitamin düzeyleri [25(OH)D3] ile baş ağrısı arasındaki ilişki incelenmiştir. Araştırma, migren dışı baş ağrıları ile 25(OH)D3 düzeyleri arasında bir bağlantı bulmuş, ancak migren ve serum 25(OH)D3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptayamamıştır (19).

Çalışmamız retrospektif olduğundan hastaların ilaç kullanma öykülerinin sorgulanamaması, tek merkez olması ve vaka azlığı çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, literatürde vitamin D ve migren ilişkisiyle ilgili farklı sonuçlar paylaşılmış olup bizim çalışmamızda migrenli hastalarda vitamin D düzeyini anlamlı derecede düşük saptadık. Baş ağrısı ile başvuran ve migren tanısı alan hastalara bakılan tetkikler arasında vitamin D ve Ca düzeyinin de olması gerektiğini düşünüyoruz. Yapılacak ileri çalışmalarla migren hastalarına vitamin D takviyesinin verilebileceğini düşünmekteyiz.

Teşekkür

Çalışmamızda bize destek veren Uzm. Dr. Velat Çelike teşekkür ederiz.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

- Mottaghi T, Khorvash F, Askari G, et al. The relationship between serum levels of vitamin D and migraine. J Res Med Sci. 2013;18(Suppl 1):S66-70.
- Çıplak S, Adigüzel A. Migren ile serum vitamin D düzeyi arasındaki ilişki. Bozok Tıp Dergisi. 2020;10(4):1-6.
- Arnold M. (2018). Cephalalgia. 3rd ed. The international classification of headache disorders.
- El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, Vijayakumar J, Becher D, Jackson JL. Pharmacologic treatment of pediatric headaches: a meta-analysis. JAMA Pediatr. 2013;167(3):250-8.
- Bucak İH, Almiş H. Türkiye'de küçük bir şehir merkezinde pediatrik hastaların vitamin D seviyesinin retrospektif analizi. Sakarya Tıp Dergisi. 2016;6(3):136-40.
- Avila E, Barrera D, Díaz L. Calcitropic actions of parathyroid hormone and vitamin D-endocrine system. Rev Invest Clin. 2007;59(4):306-17.
- Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. Front Neuroendocrinol. 2013;34(1):47-64.
- Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. J Neurosci. 2015;35(17):6619-29.
- Mottaghi T, Askari G, Khorvash F, Maracy MR. Effect of Vitamin D supplementation on symptoms and C-reactive protein in migraine patients. J Res Med Sci. 2015;20(5):477-82.
- Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. Nutrients. 2018;10(6):730.
- Messlinger K, Lennerz JK, Eberhardt M, Fischer MJ. CGRP and NO in the trigeminal system: mechanisms and role in headache generation. Headache. 2012;52(9):1411-427.
- Goadsby PJ, Holland PR. An Update: Pathophysiology of Migraine. Neurol Clin. 2019;37(4):651-71.
- Sohn JH, Chu MK, Park KY, Ahn HY, Cho SJ. Vitamin D deficiency in patients with cluster headache: a preliminary study. J Headache Pain. 2018;19(1):54.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson

- Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.
15. Momen A, Riahi K, Jelodar G, et al. Vitamin D status in children with migraine: a case-control study. *Polp*. 2020;95(4):228-33.
 16. Hancı F, Kabakuş N, Türay S, Bala KA, Dilek M. The role of obesity and vitamin D deficiency in primary headaches in childhood. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(5):1123-31.
 17. Donmez A, Orun E, Sonmez FM. Vitamin D status in children with headache: A case-control study. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;23:222-7.
 18. Cayir A, Turan MI, Tan H. Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(4):349-54.
 19. Kjaergaard M, Eggen AE, Mathiesen EB, Jorde R. Association between headache and serum 25-hydroxyvitamin D: the Tromsø Study: Tromsø 6. *Headache*. 2012;52(10):1499-505.