

SERUM FE, CU, ZN DÜZEYLERİNİN VE CU/ZN ORANININ MİGREN HASTALIĞI GELİŞİMİNDEKİ ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ

DETERMINATION OF THE EFFECTS OF SERUM FE, CU, ZN LEVELS AND CU / ZN RATIO IN DEVELOPMENT OF MIGRAINE DISEASE

Arzu AY¹, Nevra ALKANLI², Sibel GÜLER³

¹ Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

² Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, serum Fe, Cu, Zn düzeyleri, Cu / Zn oranı ve migren patogenezi ile ilgili parametreler arasındaki ilişkilerin migren hastalığı gelişimindeki etkilerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Serum Fe, Cu ve Zn eser element düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometre yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

Bulgular: Migrenli hasta grubunda serum Cu düzeyleri ($p<0.001$), serum Zn düzeyleri ($p=0.019$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek belirlenmiştir. Çalışmamızda serum Zn değeri ile Cu / Zn değeri ($r= -0.755$; $p<0.001$) arasında negatif yönlü güçlü düzeyde ilişki olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda migren gelişiminde serum Fe, Cu ve Zn homeostazındaki bozuklukların etkili olabileceği belirlenmiştir. Bu yüzden migren patogenezinde serum Fe, Cu, Zn düzeyleri ile migren gelişimine katkı sağlayabilecek mekanizmalar ile ilişkili parametrelerin birlikte değerlendirilmesi, migren tanısı ve tedavisi için önemli biyobelirteçlerin elde edilebilmesi açısından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Atomik Absorpsiyon Spektrofotometri, Bakır, Çinko, Demir, Eser Elementler, Migren.

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to determine the effects of the relationships between serum Fe, Cu, Zn levels, Cu / Zn ratio and parameters related to migraine pathogenesis in the development of migraine disease.

Material and Methods: Serum Fe, Cu and Zn trace element levels were determined using atomic absorption spectrophotometer method.

Results: Serum Cu levels ($p<0.001$), serum Zn levels ($p=0.019$) were determined significantly higher in the migraine patient group than control group. In our study, it was determined that strong negative correlation between serum Zn value and Cu / Zn value ($r= -0.755$; $p<0.001$).

Conclusion: In our study, it was determined that disorders in serum Fe, Cu and Zn homeostasis may be effective in the development of migraine. Thus, it is very important to evaluate together serum Fe, Cu, Zn levels in the pathogenesis of migraine and the parameters related to the mechanisms that may contribute to the development of migraine in order to obtain important biomarkers for the diagnosis and treatment of migraine.

Keywords: Atomic absorption spectrophotometry, copper, iron, migraine, trace elements, zinc

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Arzu AY, Dr. Öğr. Üyesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye. **E-mail:** arzuay78@yahoo.com

Bu makaleye atf yapmak için / Cite this article: Ay A., Alkanlı N., Güler S. (2022). Serum Fe, Cu, Zn Düzeylerinin ve Cu /Zn Oranının Migren Hastalığı Gelişimindeki Etkilerinin Belirlenmesi. *Gevher Nesibe Journal of Medical & Health Sciences*, 7(21), 35-42. <http://doi.org/10.5281/zenodo.7388264>

GİRİŞ

Migren günlük aktiviteleri ciddi olarak etkileyebilen, önemli sağlık yükü getirebilen yaygın nörolojik bir bozukluktur (Blumenfeld ve ark., 2011). Migren tek taraflı baş ağrısı olarak tanımlanmaktadır ve genellikle rahatsız edici, tekrarlayan ciddi baş ağrısı atakları ile karakterizedir (Mazaheri ve ark., 2021). Migren gelişimindeki etiyoloji tam olarak açıklanamamıştır ancak vasküler, nöroinflamatuvar ve nörolojik mekanizmalar migren gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Charles, 2018). Bazı mikrobeyinler ve eser elementlerin migren teşhisi ve tedavisinde etkili olabilecek önemli biyobelirteçler olabilecekleri bildirilmiştir (Gonullu ve ark., 2015).

Demir (Fe) temel bir eser elementtir ve beyin ile hücre fonksiyonlarında önemli bir rol oynamaktadır. Fe ayrıca migren patogenezi için de gerekli bir eser elementtir (Mazaheri ve ark., 2021). Çeşitli çalışmalarda Fe homeostazındaki bozukluk dopaminerjik nörodejenerasyon ile ilişkilendirilmiştir (Matak ve ark., 2016; Beard ve ark., 2016; Lozoff, 2011). Migren hastalarının periakuatikal gri cevherde Fe birikimi bildirilmiştir ve bu bölgelerde ortaya çıkan artmış demir birikimi tekrarlayan migren atakları ile ilişkilendirilmiştir (Acar ve ark., 2011).

Bakır (Cu), Fe ve çinko (Zn)'dan sonra vücutta en fazla bulunan eser elementtir. Cu çeşitli enzimler için önemli bir kofaktör olarak biyokimyasal süreçlerde rol oynamaktadır. Cu ayrıca merkezi sinir sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesinde de etkili bir eser elementtir. Cu homeostazı oldukça önemlidir. Bu eser elementin homeostazındaki bozulma sonucunda çeşitli patolojik süreçler gelişebilmektedir. Cu düzeylerindeki dengesizlik nöronal dejenerasyona, kardiyovasküler ve immün fonksiyonlarda bozukluklara, hücrel instabiliteye ve dolayısıyla hasara yol açabilmektedir (Styczeń ve ark., 2016).

Zn diğer önemli eser elementtir, antioksidan ve antiinflamatuvar etkiler göstermektedir. Zn nöronal sinyalizasyonda oldukça etkilidir ve migrenli hastalarda ortaya çıkabilen Zn dengesizliği çeşitli nörolojik bozukluklar, tekrarlayan migren atakları ile ilişkilendirilmiştir. Zn nörotransmitter reseptörlerine ve iyon kanallarına karşı etki gösterme yoluyla sinaptik aralıktaki nörotransmitter konsantrasyonunun değişimi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca migren ataklarının başlangıcında önemli olan bir reseptörü uyarabilen glutamatın salınımını engelleyebilmektedir (Ahmadi ve ark., 2020).

Cu / Zn oranı da organizmanın düzgün işleyişi için önemli bir faktördür ve bu dengesizlik sonucunda çeşitli hastalıklar gelişebilmektedir. Bu yüzden Cu / Zn oranının izlenmesi, klinik bakımdan oldukça önemli bilgi sağlayabilmektedir (Styczeń ve ark., 2016).

Bu çalışmanın amacı, serum Fe, Cu, Zn düzeyleri, Cu / Zn oranı ve migren patogenezi ile ilişkili Na, K, Cl, hemoglobin, hematokrit, CRP, total Fe bağlama kapasitesi, Fe bağlama kapasitesi parametreleri arasındaki ilişkilerin migren hastalığı gelişimindeki etkilerinin belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik Kurul Onay Bilgisi

Çalışmamız için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna başvuruldu ve TÜTF-BAEK 2017/60 protokol kodu ile etik kurul onayı alındı.

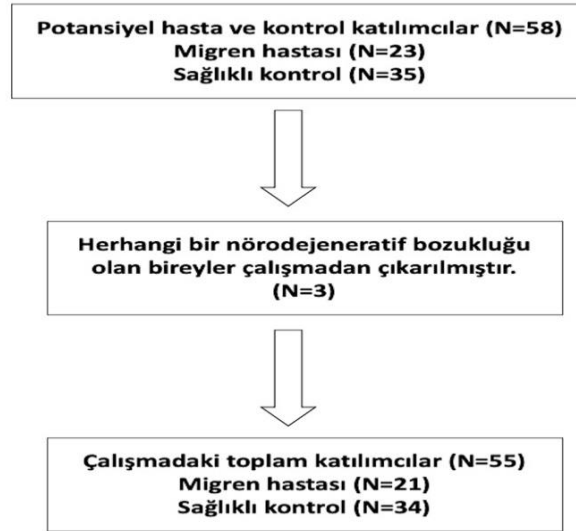
Hasta ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi

Migren tanısı almış hasta grubunu ve migren tanısı almamış sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylerin her birinden imzalı bilgilendirilmiş gönüllü onam formları toplandı. Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji servisinde ve polikliniklerinden toplanan düz tüplere alınmış rutin kan örneklerinden elde edilen serum örnekleri ile gerçekleştirildi. Çalışmamızın deneysel kısmı Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Hasta grubu migren tanısı almış 19 yaşından büyük kadınlardan, sağlıklı kontrol grubu ise migren tanısı almamış 19 yaşından büyük kadınlardan oluşmaktaydı. Herhangi bir merkezi sinir sistemi hastalığı tanısı almış olanlar, hamile ve emziren kadınlar çalışmamızda kapsam dışı bırakıldı. Hasta ve kontrol grupları için akış diyagramı Şekil 1'de sunulmuştur.

Serum Fe, Cu, Zn Düzeylerinin ve Cu / Zn Oranının Belirlenmesi

Migren tanısı almış hasta ve sağlıklı kontrol gruplarından düz tüpe alınmış rutin periferik venöz kan örnekleri 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj edilmiş kan örneklerinden serum örnekleri ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri üzerine distile su eklenerek toplam hacim 5 mililitreye tamamlandı. Toplam hacim karıştırılarak homojenize edildi. Fe, Cu, Zn eser element düzeylerinin ölçümü için 0,5,

1.0, 1.5, 2.0, 2.5 ppm ($\mu\text{g} / \text{litre}$) standart solüsyonlar hazırlandı. Bu standart solüsyonlar atomik absorpsiyon spektrofotometresine verilerek Fe, Cu ve Zn eser elementlerinin her biri için konsantrasyon-kalibrasyon grafiği çizildi. Serum Fe, Cu, Zn düzeyleri ve Cu / Zn oranı atomik absorpsiyon spektrofotometre (Shimadzu AA-6800) yöntemi kullanılarak belirlendi.



Şekil 1. Migrenli hasta ve sağlıklı kontrol grupları için katılımcıların akış diyagramı

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda istatistiksel analiz SPSS V 24.0 istatistiksel programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Migren tanısı almış hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında klinik ve demografik parametreler Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında serum Fe, Cu düzeyleri, Cu / Zn oranı t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında serum Zn düzeylerini karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Migren tanısı almış hasta grubunda serum Fe, Cu, Zn düzeyleri, Cu / Zn oranı ve migren patogenezi ile ilgili parametreler arasındaki ilişkiler için korelasyon analizi yapılmıştır. Ayrıca migren tanısı almış hasta grubunda bu parametrelerin kendi içlerindeki ilişki düzeyleri için korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş parametresi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,055$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Yaş Parametresinin Karşılaştırılması

Yaş parametresi		Hasta / Kontrol		p	
		Hasta	Kontrol		
Yaş aralıkları	21-30 yaş arası	n (%)	4 (19,0%)	0 (0,0%)	0,055 ^a
	31-40 yaş arası	n (%)	3 (14,3%)	4 (11,8%)	
	41-50 yaş arası	n (%)	7 (33,3%)	12 (35,3%)	
	51-60 yaş arası	n (%)	4 (19,0%)	15 (44,1%)	
	61 yaş veya daha fazla	n (%)	3 (14,3%)	3 (8,8%)	

^aKi-kare testi, *: İstatistiksel anlamlılık ($p < 0,05$)

Hasta ve kontrol grupları arasında diyabetes mellitus, hipertansiyon, kolesterol, sigara, alkol, ailede migren hastası olma, ailede kanser hastası olma parametreleri bakımından yapılan karşılaştırmalar Tablo 2’de sunulmuştur. Bu gruplar arasında hipertansiyon, diyabetes mellitus, kolesterol, sigara, alkol, aile kanser öyküsü parametreleri anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$), ancak aile migren öyküsü parametresi anlamlı bir farklılık gösterdi ($p=0.003$).

Çalışmamızda migrenli hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında serum Fe, Cu ve Zn düzeyleri bakımından yapılan karşılaştırma sunulmuştur (Tablo 2). Bu gruplar arasında serum Fe düzeyleri anlamlı bir farklılık göstermedi ($p=0.059$). Migren tanısı almış hasta grubunda serum Cu düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek belirlenmiştir ($p<0.001$). Migren tanısı almış hasta grubunda serum Zn düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek belirlenmiştir ($p=0.019$). Ayrıca Cu / Zn oranı bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.402$).

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Demografik, Klinik Parametrelerin ve Serum Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması

<i>Demografik ve klinik parametreler</i>	<i>Hasta Grubu (n=21)</i>	<i>Kontrol Grubu (n=34)</i>	<i>p</i>
Hipertansiyon (+/-)	5 (23.8%)/16 (76.2%)	6 (17.6%)/28 (82.4%)	0.731 ^a
DM (+/-)	3 (14.3%)/18 (85.7%)	1 (2.9%)/33 (97.1%)	0.115 ^a
Kolesterol (+/-)	7 (33.3%)/14 (66.7%)	5 (14.7%)/29 (85.3%)	0.177 ^a
Sigara (+/-)	7 (33.3%)/14 (66.7%)	7 (20.6%)/27 (79.4%)	0.462 ^a
Alkol (+/-)	0 (0.0%)/21 (100.0%)	2 (5.9%)/32 (94.1%)	0.258 ^a
Aile kanser öyküsü (+/-)	7 (33.3%)/14 (66.7%)	8 (23.5%)/26 (76.5%)	0.630 ^a
Aile migren öyküsü (+/-)	11 (52.4%)/10 (47.6%)	4 (11.8%)/30 (88.2%)	0.003^{a*}
Serum Fe (µg/dl)	139.59 ± 58.79	112.26 ± 30.54	0.059 ^b
Serum Cu (µg/dl)	150.14 ± 27.09	118.11 ± 17.23	<0.001^{b*}
Serum Zn (µg/dl)	146.21 ± 45.89	120.65 ± 28.98	0.019^{c*}
Serum Cu / Zn oranı	1.08 ± 0.22	1.02 ± 0.25	0.402 ^b

^aKi-kare testi ^bt-testi ^cMann Whitney U test DM: Diyabetes mellitus; Fe: Demir; Cu: Bakır; Zn: Çinko (+/-): Var/Yok; *: İstatistiksel anlamlılık ($p<0,05$)

Serum Cu, Zn, Fe düzeylerinin, Cu / Zn oranının ve Na, K, Cl, hemoglobin, hematokrit, CRP, total Fe bağlama kapasitesi, Fe bağlama kapasitesi parametreleri arasındaki ilişkilerin migren gelişimindeki etkilerinin belirlenmesi bakımından yapılan korelasyon sunulmuştur (Tablo 3, Tablo 4). Serum Cu değeri ile hemoglobin değeri ($r = -0.232$; $p = 0.312$), hematokrit değeri ($r = -0.184$; $p = 0.426$), CRP değeri ($r = -0.252$; $p = 0.271$), serum Fe değeri ($r = -0.004$; $p = 0.985$), total Fe bağlama kapasitesi değeri ($r = -0.136$; $p = 0.557$), Fe bağlama kapasitesi değeri ($r = -0.117$; $p = 0.613$) arasında negatif yönlü zayıf düzeyde ilişki, ancak Cu / Zn değeri ($r = 0.119$; $p = 0.608$), Na değeri ($r = 0.150$; $p = 0.518$), K değeri ($r = 0.219$; $p = 0.340$), Cl değeri ($r = 0.076$; $p = 0.744$) arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde ilişki olduğu ve serum Zn değeri ($r = 0.520$; $p = 0.016$) arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir.

Serum Zn değeri ile Na değeri ($r = -0.063$; $p = 0.785$), K değeri ($r = -0.124$; $p = 0.592$), hemoglobin değeri ($r = -0.015$; $p = 0.947$), hematokrit değeri ($r = -0.101$; $p = 0.665$), total Fe bağlama kapasitesi değeri ($r = -0.279$; $p = 0.221$) arasında negatif yönlü zayıf düzeyde ilişki, ancak Cl değeri ($r = 0.132$; $p = 0.567$), serum Fe değeri ($r = 0.220$; $p = 0.339$) arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde ilişki olduğu, CRP değeri ($r = -0.434$; $p = 0.050$), Fe bağlama kapasitesi değeri ($r = -0.329$; $p = 0.145$) arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki ve Cu / Zn değeri ($r = -0.755$; $p < 0.001$) arasında negatif yönlü güçlü düzeyde ilişki belirlenmiştir. Cu / Zn değeri ile Cl değeri ($r = -0.026$; $p = 0.911$), hemoglobin değeri ($r = -0.192$; $p = 0.404$) arasında negatif yönlü zayıf düzeyde ilişki, ancak Na değeri ($r = 0.191$; $p = 0.408$), K değeri ($r = 0.193$; $p = 0.401$), hematokrit değeri ($r = 0.003$; $p = 0.991$), total Fe bağlama kapasitesi değeri ($r = 0.186$; $p = 0.420$), Fe bağlama kapasitesi değeri ($r = 0.281$; $p = 0.216$) arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki, serum Fe değeri ($r = -0.304$; $p = 0.181$) arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki, ancak CRP değeri ($r = 0.437$; $p = 0.048$) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki belirlenmiştir.

*Korelasyon, **DM**: Diyabetes mellitus; **Fe**: Demir; **Cu**: Bakır; **Zn**: Çinko; **Na**: Sodyum; **K**: Potasyum; **Cl**: Klor; **CRP**: C-Reaktif Protein; **DBK**: Demir bağlama kapasitesi; **TDBK**: Total demir bağlama kapasitesi, (+/-): Var/Yok; *: İstatistiksel anlamlılık (p<0,05); **: Orta düzeyde ilişki; ***: Güçlü düzeyde ilişki

Tablo 3. Migren Tanısı Almış Hasta Grubunda Serum Fe, Cu, Zn Düzeylerinin Ve Cu / Zn Oranının Migren Patogenezine İlgili Parametreler ile Korelasyonu

<i>Hasta Grubu (n=21)</i>				
<i>Migren patogenezi ile ilgili parametreler</i>	<i>Serum Fe (µg/dl)</i>	<i>Serum Cu (µg/dl)</i>	<i>Serum Zn (µg/dl)</i>	<i>Serum Cu / Zn oranı</i>
Na (mEq/L)	r = 0.007 ^a	r = 0.150 ^a	r = -0.063 ^a	r = 0.191 ^a
K (mEq/L)	r = 0.025 ^a	r = 0.219 ^a	r = -0.124 ^a	r = 0.193 ^a
Cl (mmol/L)	r = -0.285 ^a	r = 0.076 ^a	r = 0.132 ^a	r = -0.026 ^a
Hemoglobin (g/dL)	r = 0.579^{a**}	r = -0.232 ^a	r = -0.015 ^a	r = -0.192 ^a
Hematokrit (%)	r = 0.428 ^a	r = -0.184 ^a	r = -0.101 ^a	r = 0.003 ^a
CRP (mg/L)	r = -0.464^{a*}	r = -0.252 ^a	r = -0.434^{a*}	r = 0.437^{a*}
DBK	r = -0.528^{a*}	r = -0.117 ^a	r = -0.329 ^a	r = 0.281 ^a
TDBK	r = -0.135 ^a	r = -0.136 ^a	r = -0.279 ^a	r = 0.186 ^a
Serum Fe (µg/dl)	r = 1.000 ^a	r = -0.004 ^a	r = 0.220 ^a	r = -0.304 ^a
Serum Cu (µg/dl)	r = -0.004 ^a	r = 1.000 ^a	r = 0.520^{a*}	r = 0.119 ^a
Serum Zn (µg/dl)	r = 0.220 ^a	r = 0.520^{a*}	r = 1.000 ^a	r = -0.755^{a**}
Serum Cu / Zn oranı	r = -0.304 ^a	r = 0.119 ^a	r = -0.755^{a**}	r = 1.000 ^a

Na değeri ile CRP değeri (r = -0.019; p = 0.934), Fe bağlama kapasitesi değeri (r = -0.298; p = 0.189) arasında negatif yönlü zayıf düzeyde ilişki, ancak K değeri (r = 0.033; p = 0.886), hemoglobin değeri (r = 0.034; p = 0.882), hematokrit değeri (r = 0.019; p = 0.936), Fe değeri (r = 0.007; p = 0.977) arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde ilişki, total Fe bağlama kapasitesi değeri (r = -0.313; p = 0.167) arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki, ancak Cl değeri (r = 0.571; p = 0.007) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki belirlenmiştir. K değeri ile hemoglobin değeri (r = -0.202; p = 0.381), hematokrit değeri (r = -0.176; p = 0.447), CRP değeri (r = -0.029; p = 0.901) arasında negatif yönlü zayıf düzeyde ilişki, ancak Fe değeri (r = 0.025; p = 0.913), total Fe bağlama kapasitesi değeri (r = 0.006; p = 0.979), Fe bağlama kapasitesi değeri (r = 0.001; p = 0.995) arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde ilişki ve Cl değeri (r = -0.304) arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki belirlenmiştir. Cl değeri ile hemoglobin değeri (r = -0.294; p = 0.195), hematokrit değeri (r = -0.274; p = 0.230), Fe değeri (r = -0.285; p = 0.210), total Fe bağlama kapasitesi değeri (r = -0.093; p = 0.690) arasında negatif yönlü zayıf düzeyde ilişki, ancak CRP değeri (r = 0.096; p = 0.680), Fe bağlama kapasitesi değeri (r = 0.015; p = 0.948) arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde ilişki belirlenmiştir. Hemoglobin değeri ile Fe bağlama kapasitesi değeri (r = -0.011; p = 0.962) arasında negatif yönlü zayıf düzeyde ilişki, ancak total Fe bağlama kapasitesi değeri (r = 0.268; p = 0.239) arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde ilişki, CRP değeri (r = -0.429; p = 0.052) arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki, ancak Fe değeri (r = 0.579; p = 0.006) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki ve hematokrit değeri (r = 0.848; p < 0.001) arasında pozitif yönlü çok güçlü düzeyde ilişki belirlenmiştir. Hematokrit değeri ile CRP değeri (r = -0.051; p = 0.826) arasında negatif yönlü zayıf düzeyde ilişki, ancak total Fe bağlama kapasitesi değeri (r = 0.272; p = 0.233), Fe bağlama kapasitesi değeri (r = 0.050; p = 0.831) arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde ilişki ve Fe değeri (r = 0.428; p = 0.053) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki belirlenmiştir. CRP değeri ile total Fe bağlama kapasitesi değeri (r = -0.034; p = 0.885) arasında negatif yönlü zayıf düzeyde ilişki, ancak Fe bağlama kapasitesi değeri (r = 0.164; p = 0.479) arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde ilişki ve Fe değeri (r = -0.464; p = 0.034) arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki belirlenmiştir. Fe değeri ile total Fe bağlama kapasitesi değeri (r = -0.135; p = 0.560) arasında negatif yönlü zayıf düzeyde ilişki ve Fe bağlama kapasitesi değeri (r = -0.528; p = 0.014) arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki belirlenmiştir. Total Fe bağlama kapasitesi değeri ile Fe bağlama kapasitesi değeri (r = -0.911; p < 0.001) arasında pozitif yönlü çok güçlü düzeyde ilişki belirlenmiştir.

Tablo 4. Migren tanısı almış hasta grubunda migren patogenezi ile ilgili parametrelerin korelasyonu

Hasta Grubu (n=21)								
HP	Na	K	Cl	Hb	Ht	CRP	DBK	TDBK
Na (mEq/L)	r = 1.000	r = 0.033	r = 0.571**	r = 0.034	r = 0.019	r = -0.019	r = -0.298	r = -0.313
K (mEq/L)	r = 0.033	r = 1.000	r = -0.304	r = -0.202	r = -0.176	r = -0.029	r = 0.001	r = 0.001
Cl (mmol/L)	r = 0.571**	r = -0.304	r = 1.000	r = -0.294	r = -0.274	r = 0.096	r = 0.015	r = -0.093
Hb (g/dL)	r = 0.034	r = -0.202	r = -0.294	r = 1.000	r = 0.848**	r = -0.429	r = -0.011	r = 0.268
Ht (%)	r = 0.019	r = -0.176	r = -0.274	r = 0.848**	r = 1.000	r = -0.051	r = 0.050	r = 0.272
CRP (mg/L)	r = -0.019	r = -0.029	r = 0.096	r = -0.429	r = -0.051	r = 1.000	r = 0.164	r = -0.034
DBK	r = -0.298	r = 0.001	r = 0.015	r = -0.011	r = 0.050	r = 0.164	r = 1.000	r = 0.911**
TDBK	r = -0.310	r = 0.006	r = -0.093	r = 0.268	r = 0.272	r = -0.034	r = 0.911**	r = 1.000

*Korelasyon, **HP**: Hematolojik parametreler; **DM**: Diyabetes mellitus; **Fe**: Demir; **Cu**: Bakır; **Zn**: Çinko; **Na**: Sodyum; **K**: Potasyum; **Cl**: Klor; **CRP**: C-Reaktif Protein; **DBK**: Demir bağlama kapasitesi; **TDBK**: Total demir bağlama kapasitesi; **Hb**: Hemoglobin; **Ht**: Hematokrit, (+/-): Var/Yok; *: İstatistiksel anlamlılık (p<0,05); *: Orta düzeyde ilişki; **: Güçlü düzeyde ilişki

TARTIŞMA

Migren etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak migren patofizyolojisini açıklamayı amaçlayan çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Migren nörovasküler bir yanıt olarak kabul edilmektedir. Migren genetik faktörler ve çevresel faktörlerin etkileşimine dayanan nörolojik bir bozukluktur. Çeşitli minerallerin ve Fe, Cu, Zn gibi eser elementlerin migren patogeneziinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Gonullu ve ark., 2015).

Dopamin düzenlenmesinde etkili olan Fe'nin, migren gelişiminde de önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bir çalışmada kronik migrenli hastalarda beyin bazı bölgelerinde demir birikimi tespit edilmiştir (Meng ve ark., 2021). Başka bir çalışmada da migren hastalarında serum Fe düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir (Gonullu ve ark., 2015). Kronik baş ağrılı hastalarda gerçekleştirilmiş beyin görüntülemelerinde ağrı modülasyonu ile ilişkili olan periakvaduktal gri cevherde fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilebilen artmış Fe birikimi tespit edilmiştir. Ayrıca tekrarlayan migren atakları derin beyin çekirdeklerinde artmış Fe birikimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu yüzden tekrarlayan migren ataklarının Fe homeostazındaki bozulma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Acar ve ark., 2011).

Bizim çalışmamızda, migrenli hasta grubunda serum Fe düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek belirlenmesine rağmen, hasta ve kontrol grupları arasında serum Fe düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.059). İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamış olsa da, migrenli hastalarda Fe homeostazındaki bozulmadan kaynaklanan serum Fe artışı belirlenmiştir.

Cu antioksidan ve prooksidan işlev göstermektedir. Bir antioksidan olarak etki gösteren Cu, serbest radikallerin temizlenmesinde ve nötralize edilmesinde rol oynayarak ortaya çıkacak hasarın önlenmesinde etkili olabilmektedir. Bir prooksidan olarak Cu ise serbest radikal hasarını tetikleyerek çeşitli hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Bir çalışmada migren hastalarında serum Cu düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olarak belirlenmiştir ancak migren gelişiminde serum Cu düzeylerinin etkisini belirlemeye yönelik çok fazla çalışma bulunmamaktadır (Gonullu ve ark., 2015).

Bizim çalışmamızda, migrenli hasta grubunda serum Cu düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında serum Cu düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0.001). Bu durumun Cu'nun ikili rolüne bağlı olarak homeostazındaki bozulmadan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Zn glutamaterjik sinir iletimini modüle ederek damar tonusunu etkileyebilmekte ve migren ataklarına neden olabilmektedir (Gonullu ve ark., 2015). Zn beyinde glutamaterjik nöronlar tarafından sinaptik veziküllerde toplanmaktadır ve beyin eksitabilitesini modüle etmede rol oynayabilen bir eser elementtir (Osredkar ve Sustar, 2011). Migren hastalarında yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP), total kolesterol, trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein gibi parametrelerin arttığı bildirilmiştir. Zn'nin migren gelişimindeki kesin etkisi tam olarak belirlenememiştir. Zn'nin sinir

sistemi üzerinde etki göstererek migren ataklarının eşliğini yükseltebileceği ve böylece migren ataklarının sıklığını azaltabileceği bildirilmiştir (Mazaheri ve ark., 2021). İran popülasyonu ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada, çinko takviyesi ve migren atak süresi arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir. Başka bir çalışmada da, üç ay boyunca Zn açısından zengin bir beslenme azalmış migren atakları şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (Ahmadi ve ark., 2020).

Bizim çalışmamızda, migrenli hasta grubunda serum Zn düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında serum Zn düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.019$). Ayrıca migrenli hasta grubunda Cu / Zn oranı kontrol grubuna göre daha yüksek belirlenmesine rağmen, hasta ve kontrol grupları arasında Cu / Zn oranı bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.402$). Bu durumun farklı baş ağrısı türlerinden, hasta grubu için seçim kriterlerinden, hastalığın şiddetinden ve farklı müdahale süreçlerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda ayrıca serum Cu, Zn, Fe düzeylerinin, Cu / Zn oranının ve Na, K, Cl, hemoglobin, hematokrit, CRP, total Fe bağlama kapasitesi, Fe bağlama kapasitesi parametreleri arasındaki ilişkilerin migren gelişimindeki etkilerinin belirlenmesi bakımından yapılan karşılaştırmalarda, serum Cu değeri ile serum Zn değeri ($r = 0.520$; $p = 0.016$) arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Serum Zn değeri ile Cu / Zn değeri ($r = -0.755$; $p < 0.001$) arasında negatif yönlü güçlü düzeyde ilişki olduğu belirlenmiştir. Cu / Zn değeri ile CRP değeri ($r = 0.437$; $p = 0.048$) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki olduğu belirlenmiştir. Na değeri ile Cl değeri ($r = 0.571$; $p = 0.007$) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki olduğu belirlenmiştir. Hemoglobin değeri ile Fe değeri ($r = 0.579$; $p = 0.006$) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki olduğu ve hematokrit değeri ($r = 0.848$; $p < 0.001$) arasında pozitif yönlü çok güçlü düzeyde ilişki olduğu belirlenmiştir. CRP değeri ile Fe değeri ($r = -0.464$; $p = 0.034$) arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki olduğu belirlenmiştir. Fe değeri ile Fe bağlama kapasitesi değeri ($r = -0.528$; $p = 0.014$) arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki olduğu belirlenmiştir. Total Fe bağlama kapasitesi değeri ile Fe bağlama kapasitesi değeri ($r = 0.911$; $p < 0.001$) arasında pozitif yönlü çok güçlü düzeyde ilişki olduğu belirlenmiştir.

SONUÇ

Trakya popülasyonu ile gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda migren gelişiminde serum Fe, Cu ve Zn homeostazındaki bozuklukların etkili olabileceği belirlenmiştir. Ayrıca migren hastalarında migren patogenezinde etkili olabilecek mekanizmalara ilişkin çeşitli parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ve negatif yönlü güçlü ya da orta korelasyonlar saptanmıştır. Bu bulgulara dayanarak migren patogenezinde serum Fe, Cu, Zn düzeyleri ile migren gelişimine katkı sağlayabilecek mekanizmalar ile ilişkili parametrelerin birlikte değerlendirilmesi, migren tanısı ve tedavisi için önemli biyobelirteçlerin elde edilebilmesi açısından oldukça önemlidir. Serum eser element düzeylerinin migren patogenezindeki rollerini daha iyi anlamaya yönelik daha geniş popülasyonlar ile gerçekleştirilebilecek kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Teşekkür

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda ve Nöroloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda istatistiksel analizler için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Necdet Süt'e teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyaz ederiz.

Finansal Destek

Bu çalışma finansal olarak desteklenmemiştir.

Araştırmacı Katkı Beyanı

Fikir ve tasarım: A.A, N.A; Veri toplama ve işleme: A.A, S.G, N.A; Analiz ve verilerin yorumlanması: A.A, N.A; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: N.A, A.A.

KAYNAKLAR

- Acar, A., Evliyaoglu, O., Uzar, E., Yücel, Y., Çevik, M.U., Güzel, I.,..., Taşdemir, N. (2011). Serum vitamin B12, folic acid and ferritin levels in patients with migraine. *Turk J Neurol*, 17(2), 90-95
- Ahmadi, H., Mazloumi-Kiapey, S.S., Sadeghi, O., Nasiri, M., Khorvash, F., Mottaghi, T., Askari, G. (2020). Zinc supplementation affects favorably the frequency of migraine attacks: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Nutr J*, 19(101).
- Beard, J.L., Felt, B., Schallert, T., Burhans, M., Connor, J.R., Georgieff, M.K. (2016). Moderate iron deficiency in infancy: biology and behavior in young rats. *Behav Brain Res*, 170(2), 224-32.
- Blumenfeld, A.M., Varon, S.F., Wilcox, T.K., Buse, D.C., Kawata, A.K., Manack, A.,..., Lipton, R.B. (2011). Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*, 31(3), 301-15.
- Charles, A. (2018). The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*, 17(2), 174-82
- Gonullu, H., Gonullu, E., Karadas, S., Arslan, M., Kalemci, O., Aycan, A.,...,Demir, H. (2015). The levels of trace elements and heavy metals in patients with acute migraine headache. *J Pak Med Assoc*, 65(7), 694-7.
- Lozoff, B. (2011). Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. *J Nutr*, 141(4), 740-6.
- Matak, P., Matak, A., Moustafa, S., Aryal, D.K., Benner, E.J., Wetsel, W., Andrews, N.C. (2016). Disrupted iron homeostasis causes dopaminergic neurodegeneration in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(13), 3428-35.
- Mazaheri, M., Aghdam, A.M., Heidari, M., Zarrin, R. (2021). 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*, 10(2), 127-139.
- Meng, S.H., Zhou, H.B., Li, X., Wang, M.X., Kang, L.X., Fu, J.M.,...,Zhao YS. (2021). Association Between Dietary Iron Intake and Serum Ferritin and Severe Headache or Migraine. *Front Nutr*, 8, 685564.
- Osredkar, J., Sustar, N. (2011). Copper and Zinc, Biological Role and Significance of Copper/Zinc Imbalance. *J Clinic Toxicol*, S3, 001.
- Styczeń, K., Sowa-Kućma, M., Siwek, M., Dudek, D., Reczyński, W., Misztak, P.,...,Nowak, G. (2016). Study of the Serum Copper Levels in Patients with Major Depressive Disorder. *Biol Trace Elem Res*, 174(2), 287-293.