

Migren Hastalarında Serum Vitamin B12, Folik Asit ve Ferritin Düzeyleri

Serum Vitamin B12, Folic Acid and Ferritin Levels in Patients with Migraine

Abdullah Acar¹, Osman Evliyaoğlu², Ertuğrul Uzar¹, Yavuz Yücel¹, Mehmet Uğur Çevik¹,
Işıl Güzel¹, Leyla Çolpan², Nebahat Taşdemir¹

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,

¹Nöroloji Anabilim Dalı,

²Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Turk Norol Derg 2011;17:90-95

ÖZET

Amaç: Homosistein düzeyini düşüren folik asit ve vitamin B12'yi içeren tedaviler ile migren rahatsızlığında azalma olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, son zamanlarda migrenli hastaların periakvaduktal gri cevherinde demir birikimlerinin arttığı gösterilmiştir. Migrenlilerde folik asit, vitamin B12, ferritin ve transferrin düzeyini araştıran az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmanın amacı migren hastalarında serum vitamin B12, folik asit, ferritin ve transferrin düzeylerinin ölçülerek kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Migren grubu, arka arkaya gelen yeni tanı almış ve önceden herhangi bir vitamin tedavisi almamış, 23'ü auralı ve 28'i aurasız migrenli toplam 51 hastadan oluşturuldu. Yaş ve cinsiyet yönünden migren grubuna benzer özellikleri olan, baş ağrısı öyküsü ve anemisi olmayan, vitamin desteği almayan 28 sağlıklı birey kontrol grubuna alındı. Migren grubundaki hastalar atak dönemi olup olmamasına, auralı veya aurasız migren oluşuna göre alt gruplara ayrıldı. Serum vitamin B12, folik asit, ferritin ve transferrin düzeyi kemilüminesans yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Migren grubunda serum vitamin B12 düzeyi (215.6 ± 133.7 pg/mL) kontrol grubu (289.9 ± 12 pg/mL) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p= 0.005$). Migren grubu folik asit düzeyi (6.74 ± 4.31 pg/mL) kontrol grubu (8.47 ± 1.85 pg/mL) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p= 0.048$). Atak döneminde olan migrenlilerde vitamin B12 düzeyi (177.3 ± 139.2 pg/mL) ataksız dönemde olan migrenlilere göre (252.5 ± 119.5 pg/mL, $p= 0.043$) daha düşüktü ($p= 0.043$). Ancak atak döneminde olan migrenlilerin folik asit ve transferrin düzeyleri ataksız dönemde olan migrenlilerle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p> 0.05$). Atak döneminde olan migrenlilerde ferritin düzeyi (43.4 ± 41.1 mg/mL) ataksız dönem migrenlilere göre (75.4 ± 51.7 mg/mL) anlamlı olarak düşük bulundu ($p= 0.018$).

Yorum: Çalışmamızda migren hastalarında vitamin B12 ve folik asit düzeyleri kontrollere göre daha düşük bulundu. Bu bulgular vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin migren patogenezinde rolü olabileceğini ve vitamin B12 ve folik asitin migrenin profilaktik tedavisinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, çalışma sonuçları migren ataklarında demir dengesinde bozulma olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Migren, vitamin B12, folik asit, ferritin.

ABSTRACT

Serum Vitamin B12, Folic Acid and Ferritin Levels in Patients with Migraine

Abdullah Acar¹, Osman Evliyaoğlu², Ertuğrul Uzar¹, Yavuz Yücel¹, Mehmet Uğur Çevik¹,
İşıl Güzel¹, Leyla Çolpan², Nebahat Taşdemir¹

Faculty of Medicine, University of Dicle,

¹Department of Neurology,

²Department of Biochemistry, Diyarbakir, Turkey

Objective: It has been reported that disability due to migraine may be reduced with homocysteine-lowering treatment including folic acid and vitamin B12. In addition, periaqueductal gray matter iron deposits have been found recently to be increased in migraine patients. There are few studies regarding vitamin B12, folic acid, ferritin, and transferrin levels in patients with migraine. The aim of this study was to measure vitamin B12, folic acid, ferritin, and transferrin levels in patients with migraine and to compare them with the control group.

Patients and Methods: Fifty-one consecutive newly diagnosed migraine patients who did not receive any vitamin supplement medication were enrolled. The study group consisted of 51 patients suffering from migraine with aura (n= 23) and migraine without aura (n= 28). The control group consisted of 28 healthy participants without history of headache, anemia or vitamin supplement. Serum vitamin B12, folic acid, ferritin, and transferrin levels were measured using a chemiluminescence method.

Results: Migraine patients had significantly lower concentrations of vitamin B12 and folic acid compared with the healthy controls (for vitamin B12: 215.6 ± 133.7 pg/mL vs. 289.9 ± 12 pg/mL, respectively, p= 0.005; for folic acid: 6.74 ± 4.31 pg/mL vs. 8.47 ± 1.85 pg/mL, respectively, p= 0.048). The vitamin B12 levels were found to be significantly lower during attacks in migraine patients than in interictal periods (177.3 ± 139.2 pg/mL vs. 252.5 ± 119.5 pg/mL, p= 0.043). There were no differences in folic acid, and transferrin levels during attacks versus in the interictal period in patients with migraine (p> 0.05). The ferritin levels were found to be significantly lower during attacks in migraine patients than in interictal periods (43.4 ± 41.1 mg/mL vs. 75.4 ± 51.7 mg/mL, respectively, p= 0.018).

Conclusion: Migraine patients had lower serum vitamin B12 and folic acid levels than healthy subjects. These findings support that vitamin B12 and folic acid may have a role in migraine pathogenesis and may be included in migraine prophylaxis. Further, this study indicated that iron homeostasis is disturbed in migraine attacks.

Key Words: Migraine disorders, vitamin B12, folic acid, ferritins.

GİRİŞ

Migren, genel popülasyonun yaklaşık %12'sini etkileyen nörovasküler bir hastalıktır. Bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve şiddetli zonklayıcı baş ağrısı atakları ile karakterizedir. Migren patogenezinde anormal nöronal uyarılabilirlik ve damarsal olayları içeren birçok hücre ve moleküler mekanizmalar yer almaktadır. Migren profilaksisinde antidepresanlar, kalsiyum kanal blokerleri, antiepileptik ilaçlar ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanılmaktadır (1,2). Bu ilaçlar farklı iyon kanalları ve nörotansmitter sistemi düzenleyerek nöronal eksitabilitiyi, merkezi veya periferik ağrı duyarlaşmasını azaltabilmektedir. Migren profilaksisinde homosistein seviyesini düşüren B12, riboflavin ve folik asit gibi bazı vitaminler de önerilmiştir (3).

Migrenlilerde nörovasküler endotel fonksiyon bozukluğuna neden olan homosistein düzeyinde artış görülebilmektedir. Folat metabolizmasında rol oynayan MTHFR gen polimorfizmi ile de ilişki gösterilmiştir (4). Ayrıca, MTHFR C677T gen mutasyonu ve hiperhomosisteinemi olan migrenli çocuklarda profilaktik tedavide folik asit ve

rilmesiyle baş ağrısı ataklarının belirgin azaldığı bildirilmiştir (5). Folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12'yi içeren vitaminlerin verilmesiyle plazma homosistein seviyeleri düşmektedir (3). Kobalaminler ise farklı kobalt bağlı vitamin B12 bileşenleridir. İntranasal hidroksikobalaminin migrenli hastalara profilaktik olarak verilmesiyle migrenlilerin %53'ünde atak sıklığını azalttığı bildirilmiştir (6).

Migrenlilerde periaqueductal gri cevherde demir birikimi bildirilmiş ve migren patogenezinde rolü olan bu bölgelerde demir birikiminin artışı tekrarlayan migren atakları ile ilişkilendirilmiştir (7). Başka bir çalışmada tekrarlayıcı migren ve süregelen günlük baş ağrısında periaqueductal gri cevherde demir homeostazında ilerleyici bozulma olduğu gösterilmiştir (8). Serum ferritini vücutta bulunan depo demirini gösterir. Migrenlilerde serum ferritin ve transferrin düzeyini araştıran az sayıda çalışma vardır (9).

Daha önceki çalışmalarda, migren profilaksisinde vitamin B12 ve folik asit önerilmesine karşın, migrenli hastalarda vitamin B12 ve folik asit eksikliğini araştıran az sayıda çalışma yayınlanmıştır (10-12).

Bu çalışmada migrende atak ve atak dışı dönemlerde vitamin B12 ve folik asit düzeylerini ve migren patogenezinde ferritinin rolünü araştırmak amacıyla, bu hastalarda vitamin B12, folik asit ve ferritin düzeyleri ölçülerek sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

HASTALAR ve YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinde Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflaması II'ye göre epizodik migren tanısı konulan 51 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı (13). Migren grubuna 23 aural migrenli, 28 aurasız migrenli hasta dahil edildi. Migrenli hastalar ayrıca baş ağrısı atak döneminde (n= 25) veya atak dışı dönemde (n= 26) oluşlarına göre iki ayrı alt gruba ayrıldı. Epizodik migren dışında başka bir hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu (n= 28), yaş ve cinsiyet yönünden migren grubuna benzeyen ve baş ağrısı öyküsü yahut anemisi olmayan ve vitamin desteği almayan, sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Çalışma için üniversitemiz lokal etik kurulundan onay alındı. Kan örnekleri, migrenli hastalarda baş ağrılı dönemde veya baş ağrısız ara dönemde alındı. Kontrol grubu bireylerinden de benzer olarak bir kez kan örneği alındı.

Kan örneği hemen +4°C 4000 rpm'de 10 dakikada santifüj edildi. Elde edilen serumlar ependorf tüplerde -80°C'de saklandı. Serum vitamin B12, folik asit, ferritin ve transferrin düzeyleri kemilüminesans yöntemiyle ölçüldü (IMMULITE Automated immunoassay system; Immulite DPC, Los Angeles, CA, USA).

İstatistiksel Analiz

Değişkenler SPSS 11.5 programı ile analiz edildi. Sayımla elde edilen değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Ölçümle elde edilen değerler için normal dağılıma uyan veriler için student's t testi, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Değişkenler arasında ilişki Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile araştırıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında ve p< 0.05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Migren grubunun yaş ortalaması 35.6 ± 12.6 (17-56) yıl kontrol grubunun yaş ortalaması ise 35.7 ± 12.5 (17-55) yıl idi (p> 0.05). Migren grubunu 36 kadın ve 15 erkek; kontrol grubunu ise 18 kadın ve 10 erkek oluşturmaktaydı. Migren grubu ile kontrol grubunun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark yoktu (p> 0.05). Vitamin B12 için laboratuvarımızın kabul ettiği normalin alt sınır değeri olan 191 pg/mL'nin altı vitamin B12 eksikliği, folik asit için alt sınır değeri olan 4.6 pg/mL'nin altı folik asit eksikliği olarak kabul edildi. Migrenli 18 (%35.3) hastada vitamin B12 eksikliği saptanırken, kontrol grubunda hiçbir bireyde vitamin B12 eksikliği saptanmadı (p< 0.001). Migrenli gruptan 14 (%27.5) hastada folik asit eksikliği saptanırken, kontrol grubunda folik asit eksikliği olan birey yoktu (p= 0.001).

Migren grubu ile kontrol grubunun vitamin B12, folik asit, hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi (MCV), ferritin ve transferrin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterildi. Migren grubunda vitamin B12 düzeyi (215.6 ± 133.7 pg/mL) kontrol grubu (289.9 ± 12 pg/mL) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p= 0.005, Tablo 1). Migren grubu folik asit düzeyi (6.74 ± 4.31 pg/mL) kontrol grubu (8.47 ± 1.85 pg/mL) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p= 0.048, Tablo 1). Aurali-Aurasız migrenli hastaların atak dönemi ve atak dışı dönemde vitamin B12, folik asit ve ferritin düzeyleri Tablo 2'de gösterildi. Atak döneminde olan migrenlilerde vitamin B12 düzeyi ataksız dönemde olan migrenlilere göre daha düşüktü (p= 0.043, Tablo 2). Ancak atak döneminde olan migrenlilerin folik asit düzeyi ataksız dönemde olan migrenlilerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p> 0.05, Tablo 2). Aurali migren ile aurasız migrenlilerin vitamin B12 ve folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p> 0.05, Tablo 2).

Migren grubunda ferritin (59.7 ± 49.1 mg/mL) düzeyi kontrol grubu (72.9 ± 39.2 mg/mL) ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p> 0.05, Tablo 1).

Tablo 1. Migren ve kontrol grubunun serum vitamin B12, folik asit, ferritin, transferrin ve hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması

	Migren grubu (n= 51)	Kontrol grubu (n= 28)	p
Vitamin B12 (pg/mL)	215.6 ± 133.7	289.9 ± 12.1	0.005
Folik asit (pg/mL)	6.74 ± 4.31	8.47 ± 1.85	0.048
Ferritin (mg/mL)	59.7 ± 49.1	72.9 ± 39.2	AD
Transferrin (mg/dL)	179.3 ± 104	205.1 ± 13.2	AD
Hemoglobin (mg/mL)	13.4 ± 1.8	14.8 ± 2.0	0.003
MCV (fl)	89.5 ± 4.2	86.8 ± 3.6	0.004

AD: Anlamlı değil (p> 0.05), MCV: Ortalama eritrosit hacmi.

Tablo 2. Migrenlilerin atak sırasında ve atak dışı dönemde ve auralı-aurasız oluşlarına göre serum vitamin B12, folik asit ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması

	Atak döneminde migren (n= 25)	Atak dışı dönemde migren (n= 26)	p
Vitamin B12 (pg/mL)	177.3 ± 139.2	252.5 ± 119.5	0.043
Folik asit (pg/mL)	6.1 ± 4.9	7.3 ± 3.6	AD
Ferritin (mg/mL)	43.4 ± 41.1	75.4 ± 51.7	0.018
	Auralı migren (n= 23)	Aurasız migren (n= 28)	
Vitamin B12 (pg/mL)	210.4 ± 140.5	219.8 ± 130.2	AD
Folik asit (pg/mL)	6.7 ± 4.5	6.8 ± 4.2	AD
Ferritin (mg/mL)	51.4 ± 42.4	66.5 ± 53.7	AD

AD: Anlamli değil (p> 0.05).

Benzer şekilde migren grubunda transferrin düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p> 0.05, Tablo 1). Auralı migrenli ile aurasız migrenlilerin ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p> 0.05, Tablo 2). Serum ferritin düzeyi atak döneminde olan migrenlilerde (43.4 ± 41.1 mg/mL) ataksız dönemde olan migrenlilere (75.4 ± 51.7 mg/mL) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p= 0.018, Tablo 2). Serum ferritin, vitamin B12, folik asit düzeyleri ile baş ağrısı sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p> 0.05).

TARTIŞMA

Çalışmamızın ana sonucu migren hastalarında serum vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmasıdır. Ayrıca, atak döneminde migrenlilerde ataksız dönem migrenlilere göre serum vitamin B12 ve ferritin düzeyi daha düşük saptandı. Benzer olarak Nelson ve arkadaşları ulusal sağlık araştırmasında tekrarlayan baş ağrılı çocuklarda vitamin B12 ve folat düzeylerinde düşüklüğünü bildirmişlerdi (14). Pernisöz anemi ve migrenli hastaların migren ataklarının vitamin B12 tedavisi ile azaldığı gösterilmişti (15). Bu gözlem migren profilaksisinde siyanokobalaminin haftalık kas içi kullanımına yol açtı. İpçioğlu ve arkadaşları migrenlilerde fonksiyonel vitamin B12 eksikliği olduğunu öne sürdüler (12). Bottini ve arkadaşları migrenli çocuklarda sağlıklı kontrollere göre serum folik asit düzeyini düşük ve homosistein düzeylerini artmış olarak bulmalarına rağmen serum vitamin B12 düzeylerinde fark bulmamışlardı (11). Başka bir çalışmada ise serum folik asit düzeyleri migrenli kadınlarda kontrole göre daha düşük bulundu (16). Bizim çalışmamızda ise hem serum vitamin B12 hem de folik asit düzeyi kontrol grubuna göre belirgin olarak düşüktü. Ayrıca, migrenli hastaların %35.3'ünde vitamin B12 eksikliği ve %27.5'inde folik asit eksikliği saptadık. Başka bir olgu kontrol çalışmasında ise folat metabolizması ile ilişkili

MTHFR ve timidilat sentaz geninde fonksiyonel polimorfizmin migren riskini artırdığı ve migren patogenezinde folat metabolizmasının rolü olabileceği belirtilmişti (4). Migren, hiperhomosisteinemi ve MTHFR gen mutasyonlu 16 çocuğa verilen folik asit tedavisi ile üç aylık takipte migren baş ağrısı sıklığında azalma ve hiperhomosisteinemide düzelmeye bildirilerek, hiperhomosisteinemili çocukların migren profilaksisinde folik asit verilmesi önerilmişti (5). Diğer bir çalışmada ise, homosistein düşürücü vitamin tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığında, MTHFR gen mutasyonlu migrenlilerde migren hastalık skorunda anlamlı azalma ve hiperhomosisteinemide düzelmeye yol açtığı bildirildi (3). Önceki veriler eşliğinde çalışmamızın sonuçları, migrenli hastalarda vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin ölçülerek takip edilmesinin gerekliliğini desteklemektedir. Migrenli hastalarda vitamin B12 ve folik asit eksikliği saptanacak olursa migren profilaksisi için vitamin B12 ve folik asit verilebilir.

Çalışmamızda migren hastaları alt gruplara ayrıldığında auralı migrenli ve aurasız migrenlilerin serum B12 ve folik asit düzeyi arasında fark bulunmadı. Atak sırasında migrenliler ataksız dönemdeki migrenlilerle karşılaştırıldığında ise vitamin B12 düzeyinin atak sırasında daha düşük olduğu bulundu. Ancak folik asit düzeyleri atak-atak dışı dönemlerde farklı bulunmadı. Yaptığımız literatür taramasında, migrenlilerde atak sırasında düşük vitamin B12 düzeylerini bildiren bir çalışmaya rastlayamadık (2,5,6,11,12). Ancak vitamin B12'nin inflamasyon üzerinde düzenleyici etkisi olduğu ve vitamin B12 eksikliğinde proinflamatuvar sitokinlerin arttığı öne sürülmüştür (17,18). İlaveten vitamin B12'nin antioksidan olduğu yakın zamanda bulunmuştur (19). Migren patogenezinde oksidatif stres ve nörojenik inflamasyonun rolü bilinmektedir (20). Fakat, migren atağı sırasında başvuran migrenlilerde serumda B12 düzey düşüklüğünün nörojenik inflamasyonla ilişkili olup olmadığı veya migren baş ağrısını tetikleyip tetiklemediği bilinmemektedir. Bu

Tablo 3. Migrenli hastalarda vitamin B12, folik asit ve ilişkili biyokimyasal parametreleri araştıran bazı çalışmaların sonuçları

Yazarlar ve yıl	Dergi ismi	Hasta grubu	Biyokimyasal belirteç	Sonuç
Nelson ve ark. ¹⁴ 2010	Arch Pediatr Adolesc Med	Baş ağrılı çocuklarda	Vitamin B12 ve folik asit	Düşük
İpçioğlu ve ark. ¹² 2008	Turk J Med Sci	Aurasız migrenlilerde	Homosistein İdrar metilmalonik asit Vitamin B12 ve folik asit	Artmış Normal
Bottini ve ark. ¹¹ 2006	Cephalalgia	Migrenlilerde	Folik asit Homosistein Vitamin B12	Düşük Artmış Normal
Gruber ve ark. ¹⁶ 2010	Headache	Migrenli kadınlarda	Folik asit	Düşük
Demirel ve ark. ⁹ 2008	Turk Norol Derg	Migrenlilerde	Ferritin	Normal
Çalışmamız 2011	Turk Norol Derg	Migrenli hastalarda	Vitamin B12 ve folik asit Ferritin ve transferrin	Düşük Normal

nun için ileri deneysel ve klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Migrenli hastalarda vitamin B12, folik asit ve ilişkili biyokimyasal parametreleri araştıran bazı çalışmaların sonuçları Tablo 3'te özetlenerek verilmiştir.

Migren patogenezinde birçok faktör suçlanmaktadır. Son bir çalışmada tekrarlayan migren baş ağrısı patogenezinde bazı beyin bölgelerinde demir birikiminin olduğu bulunmuştur (7). Demirel ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da serum ferritin düzeyi kontrol grubu ile benzer bulunmakla birlikte, çalışmamızda serum ferritin düzeyi atak sırasında başvuran migrenli hastalarda ataksız dönemde başvuran migrenlilere göre anlamlı düşük bulundu (9). Aamodt ve arkadaşlarının çalışmasında migren baş ağrısı sıklığı ve serum ferritin düzeyi arasında ilişki bulunamamıştı (21). Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da serum ferritin düzeyi ile baş ağrısı sıklığı arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamızda da migrenli hastaların serum transferrin seviyesi sağlıklı kontrollerle benzer bulundu. Rocca ve arkadaşları migrenlilerde volümetrik MRG analizinde periakuaduktal gri cevherde yoğunluk artışı olduğunu gösterdiler (22). Kronik baş ağrılı hastaların beyin MRG'lerinde periakuaduktal gri cevherde artmış demir birikimi, ağrı modülasyonu ile ilişkili olan bu bölgede fonksiyon bozukluğuna yol açıyor olabilir (8). Başka bir MRG görüntüleme çalışmasında ise, migren ataklarının tekrarının, sadece periakuaduktal gri cevherde değil, aynı zamanda multipl derin beyin çekirdeklerinde artmış demir birikimi ile birlikte olduğu bildirildi (7). Bu nedenle migrenli hastalarda atak sırasında demir dengesinde bozulma olduğu öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da serum ferritininin atak sırasında ataksız döneme göre daha düşük bulunması, migren atağı sırasında demir depolarının azaldığının veya demir kullanımının artığının işareti olabilir.

Sonuç olarak, migren hastalarında vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin belirgin olması migren profilaksisinde homosistein düşürücü vitaminlerin verilebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, migrenlilerde atak sırasında vitamin B12'nin düşük saptanması, bu vitaminin eksikliğinin migren baş ağrısı patogenezinde rolü olabileceğini telkin etmektedir. Ayrıca, migrenlilerin atak döneminde ataksız döneme göre düşük serum ferritin düzeyi göstermesi, migrende demir dengesinde bozulmaya işaret edebilir. Migren patogenezinde vitamin B12, folik asit ve ferritin rolünü daha ayrıntılı araştırarak ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Galletti F, Cupini LM, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Prog Neurobiol* 2009;89:176-92.
2. Schiapparelli P, Allais G, Castagnoli Gabellari I, Rolando S, Terzi MG, Benedetto C. Non-pharmacological approach to migraine prophylaxis: part II. *Neurol Sci* 2010;31(Suppl 1):S137-9.
3. Lea R, Colson N, Quinlan S, Macmillan J, Griffiths L. The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine-lowering and migraine disability. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:422-8.
4. Oterino A, Valle N, Pascual J, Bravo Y, Muñoz P, Castillo J, et al. Thymidylate synthase promoter tandem repeat and MTHFD1 R653Q polymorphisms modulate the risk for migraine conferred by the MTHFR T677 allele. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;139:163-8.
5. Di Rosa G, Attinà S, Spanò M, Ingegneri G, Sgrò DL, Pustorino G, et al. Efficacy of folic acid in children with migraine, hyperhomocysteinemia and MTHFR polymorphisms. *Headache* 2007;47:1342-4.
6. Van der Kuy PH, Merkus FW, Lohman JJ, ter Berg JW, Hooymans PM. Hydroxocobalamin, a nitric oxide scavenger, in the

- prophylaxis of migraine: an open, pilot study. *Cephalalgia* 2002;22:513-9.
7. Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, van Buchem MA, Ferrari MD. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. *Cephalalgia* 2009;29:351-9.
 8. Welch KMA, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine. Cause or the burden of illness? *Headache* 2001;41:629-37.
 9. Demirel H, Emre U, Atasoy T, Ünal A, Ankaralı H. Migren ve epizodik gerilim tipi baş ağrıları ile hematolojik parametrelerin ilişkisi. *Turk Norol Derg* 2008;14:394-8.
 10. Bianchi A, Salomone S, Caraci F, Pizza V, Bernardini R, D'Amato CC. Role of magnesium, coenzyme Q10, riboflavin, and vitamin B12 in migraine prophylaxis. *Vitam Horm* 2004;69:297-312.
 11. Bottini F, Celle ME, Calevo MG, Amato S, Minniti G, Montaldi L, et al. Metabolic and genetic risk factors for migraine in children. *Cephalalgia* 2006;26:731-7.
 12. İpçioğlu OM, Özcan Ö, Gültepe M, Tekeli H, Şenol MG. Functional vitamin B12 deficiency represented by elevated urine methylmalonic acid levels in patients with migraine. *Turk J Med Sci* 2008;38:409-14.
 13. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *The international classification of headache disorders. 2nd ed.* *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):S32-3.
 14. Nelson KB, Richardson AK, He J, Lateef TM, Khoromi S, Merikangas KR. Headache and biomarkers predictive of vascular disease in a representative sample of US children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:358-62.
 15. Urdahl-Aasen H. Vitamin B12 therapy of migraine. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1951;71:390-1.
 16. Gruber HJ, Bernecker C, Pailer S, Lechner A, Horejsi R, Möller R, et al. Increased dopamine is associated with the cGMP and homocysteine pathway in female migraineurs. *Headache* 2010;50:109-16.
 17. Scalabrino G, Carpo M, Bamonti F, Pizzinelli S, D'Avino C, Bresolin N, et al. High tumor necrosis factor alpha levels in cerebrospinal fluid of cobalamin-deficient patients. *Ann Neurol* 2004;56:886-90.
 18. Scalabrino G, Veber D, Mutti E. Experimental and clinical evidence of the role of cytokines and growth factors in the pathogenesis of acquired cobalamin-deficient leukoneuropathy. *Brain Res Rev* 2008;59:42-54.
 19. Birch CS, Brasch NE, McCaddon A, Williams JH. A novel role for vitamin B(12): cobalamins are intracellular antioxidants in vitro. *Free Radic Biol Med* 2009;47:184-8.
 20. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: relation to migraine susceptibility and progression. *Atherosclerosis* 2009;205:15-22.
 21. Aamodt AH, Borch-Johnsen B, Hagen K, Stovner LJ, Asberg A, Zwart JA. Headache prevalence related to haemoglobin and ferritin. *The HUNT Study. Cephalalgia* 2004;24:758-62.
 22. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke* 2006;37:1765-70.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Abdullah Acar

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

Diyarbakır/Türkiye

E-posta: drabdullahacar@hotmail.com

geliş tarihi/received 11/12/2010

kabul edilmiş tarihi/accepted for publication 06/04/2011