

## **Primer Baş Ağrısı Olan Hastalarda Homosistein Folik Asit, B12 Vitamini ve Eser Element Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

**Evaluation of Homocysteine, Folic Acid, Vitamin B12 and Trace Element Levels in Patients with Primary Headache**

**Gürkan Çıkım** 

Doç. Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD,  
Kahramanmaraş, Türkiye

**Deniz Tuncel** 

Prof. Dr., Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, Kahramanmaraş, Türkiye

**Solmaz Susam** 

Dr. Öğr. Üyesi, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD, Adıyaman, Türkiye

**Nihan Çıkım** 

Uzman. Dr., Tavşanlı Devlet Hastanesi Radyoloji Kütahya, Türkiye

\* Corresponding author: drgurkanc@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 30.08.2024  
Kabul Tarihi / Accepted: 14.09.2024

Araştırma Makalesi/Research Article  
DOI: 10.5281/zenodo.13884512

### **ÖZET**

Primer baş ağrısının birçok tipi vardır. Homosistein oksidatif strese neden olmaktadır. B12 vitamini ve folik asit azalması hiperhomosisteinemiye yol açmaktadır. Çinkonun oksidatif strese karşı koruyucu, bakırın ise oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma primer baş ağrısı olan hastalarda oksidatif hasara neden olan homosistein ve B12 vitamini, folik asit, çinko, bakır düzeylerindeki değişiklikleri belirlemeyi ve bu parametrelerin hastalığın etiyojisine katkısını saptamayı amaçlamıştır. Çalışmaya 30 primer baş ağrısı tanısı almış hasta (Grup I) ve 30 tamamen sağlıklı birey (Grup II) olmak üzere toplam 60 kişi dahil edildi. Çalışmadaki gruplar arasında serum homosistein, folik asit, B12 vitamini, çinko ve bakır düzeyleri karşılaştırıldı. Grup I'de homosistein düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0,05$ ), folik asit düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı azalma ( $p<0,05$ ) gözlemlendi. B12 vitamini, çinko ve bakır düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Primer baş ağrısı olan hastalarda, homosistein ve folik asit düzeylerinin etiolojide rol oynayabileceğini ve folik asitin tedavide kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Primer baş ağrısı, Homosistein, Folik asit, Vitaminler, Eser elementler

### **ABSTRACT**

There are many types of primary headache. Homocysteine causes oxidative stress. Vitamin B12 and folic acid depletion leads to hyperhomocysteinemia. Zinc has been shown to protect against oxidative stress, while copper causes oxidative stress. This study aimed to determine the changes in homocysteine and vitamin B12, folic acid, zinc, and copper levels that cause oxidative damage in patients with primary headache and to determine the contribution of these parameters to the etiology of the disease. A total of 60 individuals were included in the study, including 30 patients diagnosed with primary headache (Group I) and 30 completely healthy individuals (Group II). Serum

homocysteine , folic acid, vitamin B12, zinc and copper levels were compared between the groups in the study. A statistically significant increase ( $p<0.05$ ) in homocysteine levels and a statistically significant decrease ( $p<0.05$ ) in folic acid levels were observed in Group I. No statistically significant difference was found between the groups in vitamin B12, zinc and copper levels ( $p>0.05$ ). In patients with primary headache, homocysteine and folic acid levels may play a role in the etiology and we think that folic acid can be used in treatment.

**Keywords:** Primary headache, Homocysteine, Folic Acid, Vitamins, Trace elements

## 1. GİRİŞ

Baş ağrısı, küresel yaygınlığı %52 civarında olan yaşam kalitesini azaltan çok önemli bir hastalıktır. Baş Ağrısı, primer ve sekonder baş ağrısı bozuklukları olarak sınıflandırılmaktadır [1]. Primer baş ağrıları, altta yatan herhangi bir hastalık ya da yapısal sorundan kaynaklanmayan, tekrarlayan baş ağrılarıdır. Primer baş ağrısı bozukluklarının çok fazla tipi olmasına rağmen, migren, gerilim tipi, küme baş ağrısı ve diğerleri olarak sınıflanmaktadır [2]. Sekonder baş ağrısı, tüm baş ağrıları içerisinde %18 prevalansa sahiptir, altta yatan ciddi patolojiden kaynaklanır, subdural hematoma, subaraknoid kanama, akut bakteriyel menenjit gibi yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir [3]. Homosistein, metiyoninden oluşan esansiyel bir aminoasit olup, B6 vitamini varlığında transsülfürasyonla sistationa ya da B12 vitamini ve folat varlığında remetilesyonla metiyonine dönüşerek metabolize olmaktadır [4]. Yapılan çalışmalarda, hiperhomosisteinemi'nin kardiyovasküler, serebral, vasküler, renal bozukluklar gibi pek çok hastalıkta rol oynadığı gösterilmiştir [5,6]. Eser elementler organizmada birçok reaksiyonda kofaktör olarak bulunmaktadır. Çinko ve bakır önemli reaksiyonlarda rol alan eser elementlerdir. Çinko, DNA polimeraz, RNA polimeraz, süperoksit dismutaz, karbonik anhidraz, alkalin fosfataz, karboksipeptidaz, ve alkol dehidrogenaz gibi metaloenzimlerin yapısında bulunan element olup, oksidatif strese koruyucu rolü gösterilmiştir [7]. Bakır, SOD, sitokrom oksidaz, lizil oksidaz, tirozinaz gibi enzimlerin yapısında bulunmakta olup, metabolik reaksiyonları düzenlemekte ve oksidan sistemin baskın olduğu durumlarda artmaktadır [8]. Baş ağrısı, iş ekonomik, eğitim gibi kayıplara neden olduğundan, ayrıca yaşam kalitesini düşürdüğünden etiyojisinin bilinmesi ve önlenmesi çok önemlidir.

Bu çalışmada, baş ağrısının oluşumuna, oksidan bir molekül olan homosistein, ve homosistein katabolizmasında yer alan B12 vitamini, folik asit ayrıca metabolizmada bir çok yolakta rol oynayan, çinko, bakır düzeylerinin katkısının olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. MATERYAL VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 209 sayılı etik kurul kararı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma baş ağrısı nedeniyle Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran, herhangi bir tedavi almayan, sigara kullanmayan, kronik hastalığı olmayan, 21-45 yaş aralığında olan, radyolojik görüntüleme ve tetkiklerle primer baş ağrısı tanısı alan 30 adet hasta (Grup I) ve herhangi bir hastalığı olmayan, tamamen sağlıklı benzer yaş grubunda bulunan 30 birey (Grup II) olmak üzere toplam 60 kişide yapılmıştır. Çalışmada serum homosistein, folik asit, B12 vitamini, çinko ve bakır düzeyleri değerlendirilmiştir. Homosistein, B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin analizinde, Cobas e 602 otoanalizör cihazı (Roche Diagnostics, F.Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Switzerland) ve elektrokemiluminesan immunoassay yöntemi kullanılmıştır. Çinko ve bakır düzey tayini için Perkin Elmer Analyst 800 model atomik absorpsiyon spektrometre cihazı kullanılmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Veriler, Windows için SPSS 20.0 programı (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edildi. Sürekli ve süreksiz verilerin normal dağılımı Kolmogorov ve Smirnov, varyansların homojenliği ise Levene testi ile analiz edildi. Tanımlayıcı değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Gruplar arası parametrelerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenlerde Student-t test, göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Power analizi yapılarak her iki gruba 30 hasta kabulü yapılmıştır. Yaptığımız çalışmada bakır düzeyleri normal dağılıma uyduğundan Student-t test, diğer parametreler normal dağılıma uymadığından Mann-Whitney U test kullanılmıştır.

## 3. BULGULAR

Homosistein düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ ), Grup I: 12,5 (6,80-26,60), Grup II: 8,40 (3,30-14,30), B12 Vitamini düzeyleri ( $\text{ng/L}$ ): Grup I: 281 (157-398), Grup II: 324,50 (146-350), folik asit düzeyleri ( $\mu\text{g/L}$ ): Grup I: 6 (2-11), Grup II: 10 (5-25), Çinko (Zn) düzeyleri ( $\mu\text{g/dl}$ ), Grup I: 65,25 (35,30-120,20), Grup II: 77,05 (35,30-254,60), Cu (bakır) düzeyleri ( $\mu\text{g/dl}$ ), Grup I:  $90,09 \pm 23,80$  Grup II:  $91,48 \pm 32,43$ , Yaş, Grup I: 29,5 (17-59), Grup II: 32,5 (20-56) olarak saptanmıştır. Homosistein düzeylerinde; primer baş ağrısı tanısı alan grupta (Grup I) istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ( $p < 0.05$ ). Folik asit düzeylerinde; primer baş ağrısı tanısı alan grupta (Grup I) istatistiksel olarak anlamlı düşüklük bulundu ( $p < 0.05$ ). B12 Vitamini, çinko, bakır düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p > 0.05$ ). Yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Parametrelere ait veriler Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

**Tablo.1:** Parametrelere ait veriler.

Grup	Yaş	Çinko	Bakır	Homosistein	B12 vitamini	Folik asit
Baş ağrısı	29,5 (17-59)	65,25 (35,30-120,20)	90,09 $\pm 23,80$	12,5 (6,80-26,60)	281 (157,398)	6 (2-11)
Kontrol	32,5 (20-56)	77,05 (35,30-254,60)	$91,48 \pm 32,4$ 3	8,40 (3,30-14,30)**	324,50 (146-3500)	10 (5-25,60)**

\*\* $p < 0,001$

## 4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Baş ağrısı, tüm ağrılar içerisinde çok önemli bir yere sahip olan, iş-güç kaybı yapan, yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan depresyon gibi çeşitli psikiyatrik sorunlara yol açabilen önemli bir hastalıktır. Primer baş ağrısı altta yatan herhangi bir patolojiden kaynaklanmayan, sekonder baş ağrılarında oranla daha sık görülen, migren, gerilim, küme baş ağrısı gibi birçok türü olan hastalıktır [2]. Sekonder baş ağrıları, subdural hematoma, subaraknoid kanama, akut bakteriyel menenjit gibi altta yatan ciddi patolojilerden kaynaklan, daha az sıklıkla görülen ölümcül de olabilen hastalıktır [3]. Gerilim tipi baş ağrısı, genel nüfusun %40'ını etkileyen, 30-39 yaş kadınlarda daha sık görülen, primer baş ağrılarında içerisinde, arasında en yaygın olan baş ağrısı tipidir [9]. Ayrıca, dünyadaki en sık görülen nörolojik bozukluktur [10]. Migren %10 luk bir yaygınlığa sahip olup, özellikle 25-55 yaş kadınlar arasında sık görülür [11]. Küme baş ağrısı ise genel nüfusun yalnızca %0,12'sinde ve 20-30 yaşlarındaki erkeklerde sık görülür [12]. Primer baş ağrılarının etiyolojisi arasında oksidatif stres sonucu oluşan nörojenik, vasküler endotel inflamasyonları ve disfonksiyonları sayılmaktadır [13]. Diğer nedenler arasında mitokondriyal disfonksiyon, kalsiyum ekzitoksisitesi, mikroglia aktivasyonu, NADPH oksidaz aktivasyonu gibi süreçler kabul edilmektedir [14,15]. Homosistein sülfür içeren, B12, folik asit varlığında katabolize olabilen, oksidatif sistem içerisinde yer alan bir aminoasit olarak

bilinmektedir [16]. Çok sayıda çalışma hiperhomosisteinemi'nin, reaktif oksijen türleri (ROS) aracılığıyla hücrel ve moleküler oksidatif hasara neden olarak, nörodejeneratif, kardiovasküler, genetik, bağ dokusu hastalıkları gibi birçok hastalığın etiolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir [17,18]. Yapılan bazı çalışmalarda primer baş ağrılarında homosistein düzeylerinin arttığı gösterilmiştir [19,20]. Çalışmamızda da homosistein düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi'nin oksidan molekül olarak kranial dokuların yapısını bozduğunu, ayrıca kranial damarlarda endotel disfonksiyonu yaptığını, ayrıca bu durumun endotelden salınan nitrik oksit salınım ritmini bozduğunu ve vazodilatasyona neden olduğunu böylece baş ağrılarının meydana geldiğini düşünmekteyiz. Baş ağrılarının oluşmasında homosisteinin diğer bir etkisinde, kranial vasküler dokularda, proinflamatuvar etkisi ile inflamasyona neden olması olarak düşünmekteyiz. B12 vitamini ve folik asit düzeylerindeki azalmanın hiperhomosisteinemiye yol açtığı gösterilmiştir [21]. B12 vitamini, beyin, bilişsel ve nöronal, gelişim için ayrıca nükleik asit, nörotransmitter sentezi gibi metabolik olaylarda görev alan çok önemli bir vitamindir [22]. Folik asit, DNA, timidilat sentezinde, tek karbon transferinde, metilasyonda görev alan bir vitamin olup, eksikliğinde, nöral tüp defekti, büyüme-gelişme geriliği gibi hastalıklar oluşmaktadır [23]. Yapılan bazı çalışmalarda B12 vitamini ve folik asit takviyelerinin primer baş ağrılarını azalttığı gösterilmiştir [24,25]. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında B12 vitamini düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamış, folik asit düzeylerinde ise hasta grubunda anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır. Biz özellikle folik asit eksikliğinin homosistein artışına neden olduğunu, bu durumda baş ağrılarını artırdığını düşünmekteyiz. Çinko, DNA sentezi, antioksidan sistem gibi birçok metabolik yolda görevli olan, antiinflamatuvar etkileri olan eser elementtir [26]. Çinko eksikliğinde, primer baş ağrılarının arttığını gösteren çalışmalar vardır [27]. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu çinko düzeyleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark bulunamamıştır. Bakır, vücutta çok önemli görevlere sahip bir eser elementtir. Yapısında bulunduğu bazı enzimler, sitokrom oksidaz, lizil oksidaz, süperoksit dismutaz, tirozinaz olup serbest radikallerden hidroksil radikali oluşumunu arttırmaktadır [28]. Bakırın ayrıca vasküler yaşlanmayı artırdığı saptanmıştır [29]. Bakırın baş ağrılarında arttığını ya da değişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur [25]. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu bakır düzeyleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada, altta yatan herhangi bir patolojisi olmayan primer baş ağrısı olan hastalarda, homosistein düzeylerinin arttığı, folik asit düzeylerinin ise azaldığı tespit edildi. Primer baş ağrısı olduğu saptanan hastalarda, homosistein ve folik asit düzeylerinin belirlenerek folik asit takviyesi yapılmasının, hastalığın önlenmesi ve tedavisi açısından yararlı olacağını düşünmekteyiz.

#### **KAYNAKLAR:**

1. Bartłomiej Błaszczyk, Marcin Straburzyński, Mieszko Więckiewicz, Sławomir Budrewicz, Piotr Niemiec, Martyna Staszkiwicz and Marta Waliszewska-Prosół. Relationship between alcohol and primary headaches: a systematic review and meta-analysis
2. Messoud Ashina and Cenk Ayata. Neurovascular origin of primary headaches. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2019, Vol. 39(4) 571–572.
3. Jairo Hernandez, Eduardo Molina, Ashley Rodriguez, Samuel Woodford, Andrew Nguyen, Grace Parker Brandon Lucke-Wold. Headache Disorders: Differentiating Primary and Secondary Etiologies. *J. Integr. Neurosci.* 2024; 23(2):43.
4. Majumder A, Singh M, George AK, Tyagi SC. Restoration of skeletal muscle homeostasis by hydrogen sulfide during hyperhomocysteinemia-mediated oxidative/ER stress condition 1. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019 Jun;97(6):441-456.

5. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease Nutr J. 2015;14:6.
6. Perna AF, Ingrosso D. Homocysteine and chronic kidney disease: an ongoing narrative. J Nephrol. 2019;32(5):673-675.
7. Rebecca L. Wilson, Jessica A. Grieger, Tina Bianco-Miotto and Claire T. Roberts. Association between Maternal Zinc Status, Dietary Zinc Intake and Pregnancy Complications:A Systematic Review. Nutrients 2016, 8, 641.
8. Yueqin Li. Copper homeostasis: Emerging target for cancer treatment. IUBMB Life. 2020;72:1900–1908.
9. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ (2022) The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. J Headache Pain 23:34
10. Burch R (2019) Migraine and Tension-Type Headache: Diagnosis and Treatment. Med Clin North Am 103:215–233.
11. GBD 2017 US Neurological Disorders Collaborators, Feigin VL, Vos T, Alahdab F, Amit AML, Bärnighausen TW, et al. Burden of Neurological Disorders Across the US From 1990–2017: A Global Burden of Disease Study. JAMA Neurol 2021;78:165–76.
12. Al-Karagholi MA, Peng K-P, Petersen AS, De Boer I, Terwindt GM, Ashina M (2022) Debate: Are cluster headache and migraine distinct headache disorders? J Headache Pain 23:151.
13. Borkum JM. Migraine triggers and oxidative stress: a narrative review and synthesis. Headache (2016) 56(1):12–35.
14. Dong X, Guan X, Chen K, Jin S, Wang C, Yan L, et al. Abnormal mitochondrial dynamics and impaired mitochondrial biogenesis in trigeminal ganglion neurons in a rat model of migraine. Neurosci Lett (2017) 636:127–33.
15. Malhotra R. Understanding migraine: potential role of neurogenic inflammation. Ann Indian Acad Neurol (2016) 19(2):175–82.
16. Škovierová, H.; Vidomanová, E.; Mahmood, S.; Sopková, J.; Drgová, A.; Cerveňová, T.; Halasova, E.;Lehotský, J. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. Int. J.Mol. Sci. 2016, 17, 1733.
17. Strauss, E.; Supinski, W.; Radziemski, A.; Oszkinis, G.; Pawlak, A.L.; Gluszek, J. Is hyperhomocysteinemia a causal factor for heart failure? The impact of the functional variants of MTHFR and PON1 on ischemic and non-ischemic etiology. Int. J. Cardiol. 2017, 228, 37–44.
18. Esse, R.; Barroso, M.; De Almeida, I.T.; Castro, R. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 867.
19. Sadeghvand SH, Barzegar M, Shiva S, Tarmahi V, Khodaie H, Rahimi Khamaneh E, Golchinfarz, Raeisi S . The Effects of Vitamin B-Complex Supplementation on Serum Homocysteine Levels and Migraine Severity in Children: A Randomized Controlled Trial. Iran J Child Neurol. Summer 2023; 17 (3): 143-155.
20. Liampas, I.; Siokas, V.; Mentis, A.A.; Aloizou, A.M.; Dastamani, M.; Tsouris, Z.; Aslanidou, P.; Brotis, A.; Dardiotis, E. Serum homocysteine, pyridoxine, folate, and vitamin B12 levels in migraine: Systematic review and meta-analysis. Headache 2020, 620, 1508–1534.
21. 13. Esse, R.; Barroso, M.; De Almeida, I.T.; Castro, R. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 867.

22. Mehmet Semih Demirtas, and Huseyin Erdal. Evaluation of thiol disulfide balance in adolescents with vitamin B12 deficiency Italian Journal of Pediatrics (2023) 49:3.
23. 16. Yulia Shulpekova, Vladimir Nechaev, Svetlana Kardasheva, Alla Sedova, Anastasia Kurbatova, Elena Bueverova, Arthur Kopylov, Kristina Malsagova, Jabulani Clement Dlamini, Vladimir Ivashkin. The Concept of Folic Acid in Health and Disease.
24. Saras Menon, Bushra Nasir, Nesli Avgan, Sussan Ghassabian, Christopher Oliver, Rodney Lea, Maree Smith and Lyn Griffith. The effect of 1 mg folic acid supplementation on clinical outcomes in female migraine with aura patients The Journal of Headache and Pain (2016) 17:60.
25. Sibel Üstün Özek. A study on the correlation between pain frequency and severity and vitamin B12 levels in episodic and chronic migraine. Arq Neuropsiquiatr 2022;80(6):586-592.
- 26 S. Choi, X. Liu, Z. Pan, Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases, Acta Pharmacol. Sin. 39 (7) (2018) 1120–1132.
27. Nattagh-Eshtivani E, Sani MA, Dahri M, Ghalichi F, Ghavami A, Arjang P, Tarighat-Esfanjani A. The role of nutrients in the pathogenesis and treatment of migraine headaches: review. Biomed Pharmacother 2018;102:317-25.
28. Cikim G, İzgi K, Kilinc M, Çelik A, Karaveli Ç, Karaveli A, et al. Trace elements and oxidant-antioksidant levels in the etiology of indirect inguinal hernia. Trace elements and Electrolytes. 2016;33(1):8-12.
29. Zhuoying Chen , Yuan-yuan Li , Xiangjie Liu Copper homeostasis and copper-induced cell death : Novel targeting for intervention in the pathogenesis of vascular aging. Biomedicine & Pharmacotherapy 169 (2023) 115839