

Migrenli Hastalarda Homosistein Düzeyleri

Homocystein Levels in Migraine Patients

Suna Özlem Mutlu Sarı¹, Fazilet Hız², Semra Bilge², Arif Çelebi³

¹Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Rize, Türkiye

²Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Migren, disabilite oluşturan tekrarlayıcı baş ağrısı atakları ve otonom sinir sistemi bozukluğu ile karakterize yaygın, kronik bir bozukluktur. Migren semptomlarının oluşumundan vasküler değişiklikler sorumludur. Genç serebral iskemi olgularında migren birlikteliği dikkat çekmektedir. Hipertansiyon, tromboz, ateroskleroz, miyokard infarktüsü ve iskemik inme gibi iskemik vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu patolojiye sahip hastaların bazılarında yüksek plazma homosistein düzeyleri saptanmaktadır. Bu nedenle, auralı ve aurasız migrenli olgularda migren-iskemik inme ilişkisinde olası bir nedensel faktör olan hiperhomosisteineminin varlığını araştırdık.

Yöntemler: Çalışmaya International Headache Classification-II kriterlerine göre ilk kez auralı ve aurasız migren tanı kriterlerini dolduran toplam 66 migren hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşdeğer 66 kontrol grubu kişiler alındı. Her iki grupta plazma homosistein değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu olguların yaş ortalaması 35 idi. 21 erkek, 45 kadın olgudan oluşan iki grup arasında homosistein ortalamalarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.227$). Migrenli hastaların 29'u auralı, 37'si aurasız idi. Auralı migren hastalarında homosistein ortalaması 11.99, aurasız migren hastalarında 10.16 idi ($p=0.223$). Homosistein düzeyi yüksek olan migrenli hasta sayısı auralı grupta 8 (auralıların %27.6'sı) aurasız grupta 6 (aurasızların %16.2'si) idi. Erkek hasta grubunda homosistein ortalaması, kadın hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.02$). Migren tipleri arasında, yaş, atak sayısı ve süresinde istatistiksel farklılık saptanmadı. Aile öyküsü olanlarda auralı hasta sayısı 21, aurasız hasta sayısı 18 ve aile öyküsü olmayanlarda auralı hasta sayısı 8, aurasız sayısı 19 idi. Kadınlarda atak sayısının, erkeklere göre anlamlı derecede fazla olduğu ($p=0.015$) ve atak sürelerinin de, kadınlarda erkeklerden anlamlı oranda uzun sürdüğü görüldü ($p=0.11$). Kontrol grubu, auralı ve aurasız migren hastalarının homosistein değerleri ile karşılaştırıldı. Her iki grupta homosistein ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.664$).

Sonuç: Bu çalışmada, auralı ve aurasız migren hastaları arasında ve kontrol grubu ile total migren hastalarında hiperhomosisteinemi yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuç olgu sayılarımızın az olmasına bağlanabilir ve daha geniş popülasyonlu çalışmaların gerekliliğini desteklemektedir. (JAREM 2011; 1: 4-7)

Anahtar Sözcükler: Migren bozuklukları, homosistein, cinsiyet

ABSTRACT

Objective: Migraine is a common chronic disease, characterised by the recurrence of disabling headache attack, and autonomic nervous system dysfunction. Integrated neurovascular theories have been appropriated in the migraine pathophysiology. Vascular changes are responsible for the formation of migraine symptoms. Migraine association is remarkable in young cerebral ischemia cases. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for vascular diseases such as thrombosis, atherosclerosis, myocardial infarct and ischemic stroke. High homocysteine levels in some patients with this pathology have been determined. Therefore, we investigated hyperhomocysteinemia, which is a probable causal factor of the relationship between migraine and ischemic stroke in patients with migraine with or without aura.

Methods: Sixty-six migraine patients who fulfilled International Headache Classification- II criteria of migraine with or without aura and 66 sex and age matched controls were included this study. Plasma homocysteine levels were compared in both groups.

Results: Mean age for both patient and control groups was 35 and there were 21 men and 45 women cases in each group. As average homocysteine levels compared in both groups there was no significant difference ($p=0.227$). There were 29 migraine with aura and 37 migraine without aura patients in the patient group. Mean homocysteine levels are 11.99 in migraine with aura, and 10.16 in migraine without aura ($p=0.223$). 8 cases of migraine with aura (27.6% of migraine with aura) and 6 cases of migraine without aura (16.2% of migraine without aura) had homocysteine levels above the upper limit. Mean homocysteine levels of male patients were significantly higher than female patients ($p=0.02$). We did not determine any statistically significant differences between migraine types in terms of age, number of attacks and attack duration. Within the group who had a positive family history, the number of patients with aura was 21 and without aura was 18. On the other hand, in the negative family history group, the number of patients with aura was 8 and without aura was 19. In comparison between the number of attacks, we established that the number of attacks were significantly higher in women than men ($p=0.015$) and attack durations were significantly longer in women than men ($p=0.11$). Mean homocysteine levels were compared between the control group, the group of patients with aura and the group without aura. No statistical difference was determined in both groups ($p=0.664$).

Conclusion: In this study we detected no significant difference of hyperhomocysteinemia conditions between either the groups of patients with aura and without aura or the control group and all migraine patients. This conclusion may be due to the small patient population and this indicates the necessity for larger population studies. (JAREM 2011; 1: 4-7)

Key Words: Migraine disorders, homocysteine, sex

Bu çalışma 46. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur. / This study was presented as a poster at the 46th National Neurology Congress.

GİRİŞ

Migren, serebral mikrosirkülatuar vazokonstrüksiyona, intraserebral büyük damarların spazmına ve hiperkoagülabilité sonucu endotelial fonksiyon bozukluğuna bağlı iskemik olaya neden olabilir.

Nörovasküler teoriye göre, migren baş ağrısında, nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişiklikler gösterilmektedir. Nöronal olaylar sonucu ağrıya duyarlı yapılarıdaki kan damarları genişlemekte ve daha fazla trigeminal sinir aktivasyonuna ve ağrıya yol açmaktadır.

Vasküler hastalıklara yatkınlıkta, esas mekanizma hiperhomosisteineminin endotelial disfonksiyon oluşturmasıdır. Homosisteinin endotelial disfonksiyonu, oksidatif stresi artırarak tetiklediği bilinmektedir. Hiperhomosisteinemi, iskemik vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktördür. Etkilerini kollojen metabolizma, matriks metalloproteinazlar, platelet agregasyonu, santral nörotansmitter disfonksiyonu, kortikal yayılan depresyon ve nitrik oksit gibi endotelial kaynaklı vazoaktif maddeler üzerinden yaptığı ileir sürölmektedir (1-4).

YÖNTEMLER

Çalışmaya Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Polikliniği'ne Ocak 2010 - Nisan 2010 tarihleri arasında başvuran International Headache Classification II (ICHD II) kriterlerine göre migren tanı kriterlerini dolduran auralı ve aurasız toplam 66 hasta ve yaş, cinsiyet açısından eşdeğer 66 gönüllü kontrol grubu dahil edildi. Etik kurulu onayı ve çalışmaya katılan olgulardan bilgilendirme formu alındı. Ayrıntılı öyküleri dinlendi. Nörolojik ve fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya daha önce migren tanısı ve tedavisi almayan, polikliniğimizde ilk kez migren tanısı alan kişiler seğıildi. ICHD II kriterlerine göre, her hasta için "Migren Formu" dolduruldu. Auralı ve aurasız migren tanı kriterlerini dolduran hastaların sekonder baş ağrısı nedenlerinin ayrımı için kraniyal Magnetik Rezonans (MR) görüntülemeleri istendi. Kontrol grubu, primer ve sekonder baş ağrısını düşündürecek şikayetleri olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Çalışmaya katılan tüm hastaların hemogram, rutin biyokimya, vitamin B12, folik asit, LDH, tiroid fonksiyon testleri ve serum homosistein seviyeleri ölçöldü.

İlk kez auralı veya aurasız migren tanısını ICHD II kriterlerine göre karşılayan, 18-65 yaş grubu hastalar çalışmamızı oluşturdu.

Hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu ve sigara kullanımı gibi vasküler risk faktörleri olanlar, homosistein değerini yükseltebilecek metotreksat, antikonvülan, izoniyazid, teofilin, nitröz oksit, 6-azouridin levodopa gibi ilaç kullanımı olanlar, alzheimer, parkinson hastalığı, vitamin B12 eksikliği, makrositer anemi bulguları mevcut olanlar, vitamin B12 tedavisi alan, kraniyal MR'da sekonder başağrısı nedenleri saptananlar, hematoloji, onkoloji ve renal hastalık öyküsü bulunanlar ve vejeterian beslenen kişiler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan olgularda, hasta grubunda ataklar arası dönemde, en az 12 saat ağık sonrası antekübital venden serum örnekleri alındı. Homosistein değerlerine bakıldı. Çalışmamızda plazma homosistein konsantrasyon değerleri, normal (5-15 $\mu\text{mol/L}$), hafif yüksek (15-30 $\mu\text{mol/L}$) ve orta yüksek (30-100 $\mu\text{mol/L}$) olarak kabul edildi.

Hasta grubunda migren tipi, atak sıklığı, atak süresi, yaş ve cinsiyet ortalama değerleri birbirleriyle kıyaslanarak, bu parametreler arasında anlamlı ilişkiler olup olmadığına bakıldı. Olguların plaz-

ma homosistein değerleri cinsiyet, yaş, migren tipi ve hasta ile kontrol grupları arasında anlamlı farklılık açısından kıyaslandı.

Verilerinin değerlendirilmesinde "SPSS 17.0 for Windows Version" programı kullanıldı. Biyoistatistiksel çözümlenelerde değerken; ortalama, standart sapma, frekans ve yüzdeler ile tanımlanmış gruplar arası frekans ve yüzdelerin kıyaslanmasında Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılımı uygun ölçümsel değerşken ortalamaların karşılaştırılması için iki grup kıyaslamasında t testi, ikiden fazla grup ortalamasının karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi kullanıldı.

BULGULAR

Altmış altı migren hastası ve 66 kontrol grubunun ortalama yaş ortalaması 35.06 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu, 21 erkek, 45 kadın olgudan oluşuyordu. Hasta grubunda homosistein düzeyi ortalaması 10.97, SD: 5.63 idi. Kontrol grubunda ise homosistein düzeyi ortalaması 10.00, SD: 3.18 bulundu. İki grup arasında homosistein ortalamaları karşılaştırıldığında hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.227$) (Tablo 1, şekil 1).

Migren olgularında auralı hasta sayısı 29, aurasız hasta sayısı 37 idi. Auralı hastaların yaş ortalaması 35.76, aurasız hastaların yaş ortalaması 34.51 idi. Auralı hastalarda homosistein ortalaması 11.99, aurasız hastalarda 10.116 idi. Migren tipleri arasında, yaş, migren süresi, atak sayısı, atak süresi gibi parametrelerin hiçbirinde anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 2, şekil 2).

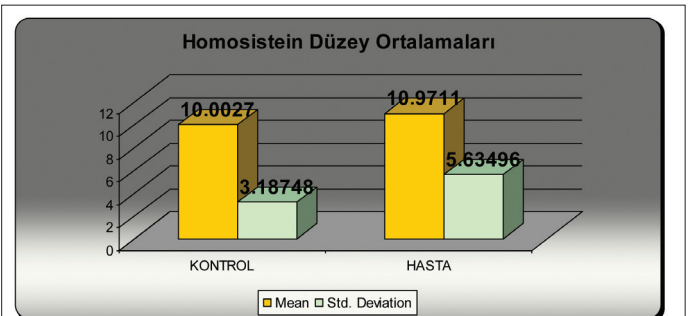
Homosistein düzeyi yüksek hasta sayısı auralı migrenli grupta 8 (auralıların %27.6'sı) aurasız migrenli grupta 6 (aurasızların %16.2'si) idi. Hasta grup içinde erkeklerde homosistein ortalaması (13.78), kadınlara göre (9.65) anlamlı yüksek saptandı ($p=0.02$). Ancak migrenli olma süreleri arasında farklılık yoktu ($p=0.08$).

Yapılan analizlerde auralı migreni olan hastalarda aile öyküsü, aurasız migrenli olgulara oranla yüksek bulundu. Atak sayılarının kadınlarda, erkeklerden istatistiksel olarak fazla olduğu ($p=0.015$) ve atak sürelerinin yine kadınlarda erkeklere göre anlamlı uzun olduğu tespit edildi ($p=0.11$) (Tablo 3).

Tablo 1. Hasta ve Kontrol gruplarının yaş ve Homosistein düzey ortalamaları

	Grup	N	Mean	SD	SE
Yaş	Kontrol	66	35.0606	10.03973	1.23581
	Hasta	66	35.0606	10.03973	1.23581
Hcy	Kontrol	66	10.0027	3.18748	0.39235
	Hasta	66	10.9711	5.63496	0.69362

N: olgu sayısı, Mean: ortalama, SD: standart sapma, SE: standart hata



şekil 1. Homosistein düzey ortalamaları

Kontrol grubu ile migren hastaları karşılaştırıldığında, auralı migrende homosistein ortalaması (11.99) ile aurasız migrendeki homosistein ortalamalarında (10.16) ve kontrol grupta anlamlı fark bulunmadı ($p=0.664$). Homosistein düzey ortalamaları kontrol grubu, auralı ve aurasız migren hastalarında istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Migren ve inme birlikteliği sık olmasada özellikle genç hastalarda, auralı migren ile arka sistem inmelerinin görülme sıklığı daha belirgindir. Migren, maluliyetin en sık yirmi nedeninden biridir (5). Dünya Sağlık Örgütü tarafından yüksek prevalansı, yaygınlığı, yaş ve coğrafya dağılımı, anlamlı işlevsel ve sosyoekonomik etkilerinden dolayı yüksek öncelikli halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmıştır (6). Bu nedenle migreni oluşturabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi, bu derece sık görülen hastalık için önem taşımaktadır. Migren etyopatogenezinde korteksteki anormal nöronal hiperkesitabilite, özellikle auradan sorumlu olduğu düşünülen, kortikal yayılan depresyon, nörojenik inflamasyon, trigeminovasküler sistem aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır (7-10).

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar homosistein yüksekliğinin iskemik vasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Homosistein, migren arasındaki ilişki ise, migrenle inme arasındaki ilişkiden daha az dökümanite edilmiştir. Bu ne-

denle iskemide risk faktörü olan homosistein düzeyinin yüksekliği, nörovasküler teori ile açıklanan migren olgularında kesin risk faktörü olarak bildirilmemiştir. Bizde literatür ışığında olgularımızı tartışmak istedik

Hering ve arkadaşlarının (11), 78 migren hastası ile 126 kontrol grubunda homosistein düzeyleri karşılaştırılarak yaptıkları çalışmada, 22 auralı ve 56 aurasız migren olgusu değerlendirilmiş. Homosistein düzeyi aurasız migrenli 2 erkek olguda yüksek, diğer hasta ve kontrol grubunda normal saptanmış. Bu çalışmada migrenli hastalarda hiperhomosisteineminin ilişkisi bulunamamıştır.

Moschiano ve arkadaşlarının (12), 136 auralı migren hastası ile 117 kontrol grubunda homosistein düzeyleri karşılaştırılarak yapılan çalışmada homosistein düzeyleri karşılaştırılarak yapılan kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada normal homosistein düzeyleri erkek olgularda 4- 15 $\mu\text{mol/L}$, kadın olgularda ise 4-10 $\mu\text{mol/L}$ olarak alınmıştır. Hasta grubunda homosistein düzeyleri, erkek olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanırken, kadın olgularda kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır.

Oterino ve arkadaşları (13), migrenli hastalarda homosistein ve folat ilişkili enzim genleri arasındaki ilişki, 199 aurasız, 228 auralı toplam 427 migren hastası ile 310 kontrol grubu değerlendirilmiştir. Homosistein düzeyleri erkek hastalarda, kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. MTHFR-677T allellerinin sayısı arttıkça, homosistein düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Auralı migren hastalarında, aurasız migren hastalarına göre homosistein düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Kontrol ve hasta grubu (auralı ve aurasız migren) karşılaştırıldığında homosistein düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Evers ve arkadaşlarının (14) çalışmasında migren hastalarında kontrol grubuna göre homosistein düzeyleri yüksek saptanmıştır. Auralı migren hastalarında homosistein düzeylerindeki artış anlamlı bulunmuştur. Çalışmada 5 aurasız migren hastada ve 11 kontrol olguda homosistein seviyesi 15 $\mu\text{mol/L}$ 'den yüksek bulunmuştur.

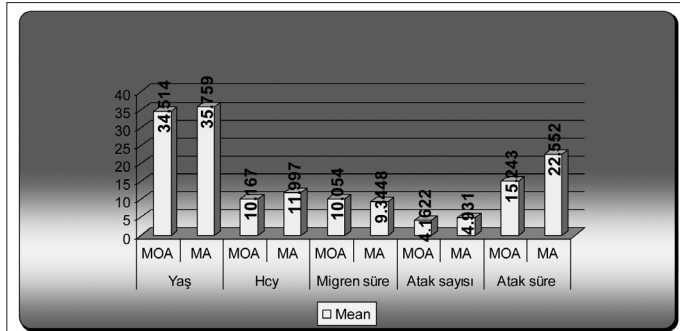
Literatürlerde migren ve homosistein değeri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar farklılık göstermektedir. Bazılarında özellikle auralı migren ve homosistein seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, bazılarında böyle bir ilişki saptanmadığını gördük. Bu farklılık, çalışma modellerinin farklılığına, çalışma gruplarının az sayıda olmasına, homosistein değerleri için verilen normal aralığın farklı olmasına bağlı olabilir.

Bizim çalışmamızda literatürlerin sonuçları ile bire bir benzerlik göstermemektedir. Olgu sayıları arttıkça, migren ve homosistein arasındaki ilişkinin netleşeceği ve bizi sonuçlara götüreceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Kırkbeş yaş altındaki inmelerde migren bir risk faktörü olarak görülmekle birlikte, bu ilişki özellikle auralı migren ve arka sistem inmeleri arasında belirgindir. Hiperhomosisteinemi inme için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmesine rağmen, çalışmamızda migren ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmaya aldığımız migren hasta sayısının yeterli sayıda olmaması, sonuçları kesin yansıtmakta yetersiz kalmaktadır. Özellikle daha büyük olgu popülasyonlu çalışmaların ileride, migren ve homosistein arasındaki ilişkinin netleşmesinde faydalı olacağını ümit ediyoruz.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.



Şekil 2. Migren tipine göre yaş, homosistein, migren süresi, atak sayısı ve sürelerinin ortalamaları
MOA: aurasız migren, MA: auralı migren, Hcy: homosistein

Tablo 2. Migren Tipine göre yaş, homosistein, migren süresi, atak sayısı ve süresi ortalamaları

	MT	N	Mean	SD	SE
Yaş	MOA	37	34.5135	9.95161	1.63603
	MA	29	35.7586	10.28402	1.90969
Hcy	MOA	37	10.167	4.08499	0.67157
	MA	29	11.9969	7.09316	1.31717
Migren süresi	MOA	37	10.0541	7.23781	1.18989
	MA	29	9.3448	6.69902	1.24398
Atak sayısı	MOA	37	4.1622	2.69272	0.44268
	MA	29	4.931	4.2756	0.79396
Atak süresi	MOA	37	15.2432	14.54572	2.3913
	MA	29	22.5517	19.47633	3.61666

MT: Migren tipi, N: olgu sayısı, Mean: ortalama, SD: standart sapma, SE: standart hata, MOA: aurasız migren, MA: auralı migren

Tablo 3. Kontrol ve hasta gruplarının cinsiyet dağılımına göre yaş, homosistein, migren süresi, atak sayısı ve atak süresi bazında karşılaştırılması

Grup		Cins_01	N	Mean	SD	SE	
KONTROL	Yaş	K	45	37.5556	10.05113	1.49833	
		E	21	29.7143	7.83034	1.70872	
	Hcy	K	45	9.5931	2.28535	0.34068	
		E	21	10.8805	4.51037	0.98424	
	MS_yıl	K	0 ^a	.	.	.	
		E	0 ^a	.	.	.	
	A_SA_ayda	K	0 ^a	.	.	.	
		E	0 ^a	.	.	.	
	A_SU_saat	K	0 ^a	.	.	.	
		E	0 ^a	.	.	.	
	HASTA	Yaş	K	45	37.5556	10.05113	1.49833
			E	21	29.7143	7.83034	1.70872
Hcy		K	45	9.6564	4.31901	0.64384	
		E	21	13.7881	7.06663	1.54207	
MS_yıl		K	45	10.6444	7.55331	1.12598	
		E	21	7.8095	5.12464	1.11829	
A_SA_ayda		K	45	5.0889	3.81875	0.56927	
		E	21	3.2381	2.14254	0.46754	
A_SU_saat		K	45	21.4667	18.83493	2.80775	
		E	21	12	10.52141	2.29596	

N: olgu sayısı, Mean: ortalama SD: standart sapma SE: standart hata

Tablo 4. Homosistein düzey ortalamalarının kontrol grubu, auralı ve aurasız migrenli olgular arası karşılaştırılması

	N	Mean	Standart Sapma	Standart Hata	%95 Güven Aralığı		Minimum	Maximum
					Alt Sınır	Üst Sınır		
Kontrol	66	10.0027	3.18748	0.39235	9.2191	10.7863	4.79	27.8
MOA	37	10.167	4.08499	0.67157	8.805	11.529	5.92	23.26
MA	29	11.9969	7.09316	1.31717	9.2988	14.695	5.63	37.2
Toplam	132	10.4869	4.58614	0.39917	9.6972	11.2766	4.79	37.2

N: olgu sayısı, Mean: ortalama, MOA: aurasız migren, MA: auralı migren

KAYNAKLAR

- Ke XD, Foucault-Bertaud A, Genovesio C, Dignat-George F, Lamy E, Charriot P. Homocysteine modulates the proteolytic potential of human arterial smooth muscle cells through a reactive oxygen species dependant mechanism. Mol Cell Biochem 2010; 335: 203-10. [CrossRef]
- Signorello MG, Segantin A, Passalacqua M, Leoncini G. Homocysteine decreases platelet NO level via protein kinase C activation. Nitric Oxide 2009; 20: 104-13. [CrossRef]
- Mandal M, Mandal A, Das D, Chakraborti T, Sajal C. Clinical implications of matrix metalloproteinases. Mol Cell Biochem 2003; 252: 305-29. [CrossRef]
- Gursoy-Ozdemir Y, Qui J, Matsuoka N, Bolay H, Bermanpohl D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. J Clin Invest 2004; 113: 1447-55. [CrossRef]
- Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipron RB. The global burden of migraine: Measuring disability in headache disorders with WHO's classification of functioning, disability and health (ICF). J Headache Pain 2005; 6: 429-40. [CrossRef]
- Leonardi M, Musicco M, Nappi G. Headache as a major public health problem: current status. Cephalalgia 1998; 18: 66-9.
- Van den Maagdenberg AM, Pizzorusso T, Kaja S, Terpolilli N. High Cortical Spreading Depression susceptibility and migraine-associated symptoms in Cav2.1 S218L mice. Ann Neurol 2010; 67: 85-98. [CrossRef]
- Geppetti P, Capone JG, Trevisani M, Nicoletti P, Zagli G, Tola MR. CGRP and migraine: neurogenic inflammation revisited. J Headache Pain 2005; 6: 61-70. [CrossRef]
- Pietrobon D. Migraine: new molecular mechanisms. Neuroscientist 2005; 11: 373-86. [CrossRef]
- Ertaş M. Migren. Türkiye Klinikleri J Neurology 2003; 1: 116-23.
- Hering-Hanit R, Gadoth N, Yavetz A, Gavendo S, Sela B. Is blood homocysteine elevated in migraine? Headache 2001; 41: 779-81. [CrossRef]
- Moschiano F, D'Amico D, Usai S, Grazi L, Di Stefano M, Ciusani E, Erba N, Bussone G. Homocysteine plasma levels in patients with migraine with aura. Neurol Sci 2008; 29: 173-5. [CrossRef]
- Oterino A, Toriello M, Valle N, Castillo J, Alonso-Arranz A, Bravo Y, et al. The relationship between homocystein and genes of folate related enzymes in migraine patients. Headache 2010; 50: 99-168. [CrossRef]
- Evers S, Koch HG, Suhr B, Husstedt IW. Increased homocystein level in migraine with aura. Eur J Neurol 1998; 5: 51-2.