

T.C.  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA  
BAŞAĞRISI ŞİKAYETİ VE HOMOSİSTEİN  
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TUBA ANIK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Lütfi ÖZEL

ERZURUM-2015

# İçindekiler

<b>Onay</b>	<b>iii</b>
<b>Tablo Listesi</b>	<b>iv</b>
<b>Şekil Listesi</b>	<b>v</b>
<b>Kısaltmalar</b>	<b>vi</b>
<b>Teşekkür</b>	<b>viii</b>
<b>Özet</b>	<b>ix</b>
<b>Abstract</b>	<b>x</b>
<b>1 GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1 Multipl Skleroz . . . . .	3
2.2 Multipl Skleroz ve Başağrısı İlişkisi . . . . .	4
2.2.1 Multipl Skleroz ve Migren . . . . .	6
2.2.1.1 Multipl Skleroz ve Migren İlişkisi ile İlgili Hipotezler	6
2.3 Homosistein Yüksekliği ve Klinik Etkileri . . . . .	7
2.3.1 Homosistein . . . . .	7
2.3.1.1 Homosistein Metabolizması . . . . .	7
2.3.1.2 Metilasyon Reaksiyonlarının Önemi . . . . .	9
2.3.1.3 Homosistein Toksisitesi ile İlgili Patogenetik Mekanizmalar . . . . .	9
2.3.2 Artmış Homosistein Düzeyleri . . . . .	11
2.3.3 Homosistein Yüksekliği ile İlişkili Nörolojik Hastalıklar . . .	12
2.3.3.1 İnme . . . . .	13
2.3.3.2 Bilişsel Bozukluk . . . . .	13
2.3.3.3 Parkinson Hastalığı . . . . .	13
2.3.3.4 Epilepsi . . . . .	14
2.3.3.5 Nöral Tüp Defektleri . . . . .	14
2.3.3.6 Periferik Nöropati . . . . .	14
2.3.3.7 Multipl Skleroz . . . . .	14
2.3.3.8 Migren . . . . .	15

2.3.4	Multipl Skleroz, Başağrısı ve Artmış Homosistein Düzeyleri .	16
<b>3</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>17</b>
3.1	Etik Kurul Onayı . . . . .	17
3.2	Hasta Seçimi . . . . .	17
3.3	Klinik Değerlendirme Yöntemleri . . . . .	18
3.3.1	EDSS(Expanded Disability Status Scale) . . . . .	18
3.3.2	Beck Depresyon Ölçeği . . . . .	18
3.4	Laboratuar İncelemeleri . . . . .	18
3.5	İstatistiksel Yöntem . . . . .	19
<b>4</b>	<b>BULGULAR</b>	<b>20</b>
4.1	Hasta Özellikleri . . . . .	20
4.2	Emosyonel Durum . . . . .	21
4.3	Homosistein Düzeyleri . . . . .	22
4.4	Vitamin B12 ve Folik Asit Düzeyleri . . . . .	22
4.5	Başağrısı Özellikleri . . . . .	24
<b>5</b>	<b>TARTIşMA</b>	<b>26</b>
<b>6</b>	<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>29</b>
	<b>KAYNAKLAR</b>	<b>29</b>

# Onay

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 15.04.2015 tarih ve 104 sayılı yazısı ile "Multipl Skleroz Hastalarında Başağrısı Şikayeti ve Homosistein Düzeyleri Arasındaki İlişki" konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Tuba ANIK tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 02.06.2015 tarih ve 4 sayılı toplantının 15 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 05.05.2015 tarih ve 2 sayılı oturumunun 15 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

# Tablo Listesi

1	Homosistein yüksekliğinin nedenleri . . . . .	12
2	Genetik varyantları homosistein yüksekliği ile ilişki enzimler . . . . .	12
3	Baş ağrısı olan ve olmayan MS hastalarının sosyodemografik, klinik ve laboratuvar parametrelere göre karşılaştırılması . . . . .	23
4	Çalışma grubundaki hastaların baş ağrısı özellikleri . . . . .	24
5	Baş ağrısı olma durumuna etki eden faktörlerin analizi . . . . .	24
6	Migren ve diğer türde baş ağrısı olan MS hastalarının karşılaştırılması	25

# Şekil Listesi

1	Homosistein Metabolizması . . . . .	8
2	Hastaların MS klinik formu ve atak sıklığına göre dağılım grafikleri .	20
3	Hastaların kullanmakta oldukları MS tedavisine göre dağılım grafiği .	21
4	Baş ağrısı olan ve olmayan MS hastalarının depresyon düzeyine göre dağılım grafiği . . . . .	21
5	Baş ağrısı olan ve olmayan MS hastalarında depresif belirtilerin varlığı, homosistein yüksekliği ve vitamin eksikliği için sıklık grafiği . . . . .	22
6	Migren ve migren dışı baş ağrısı olan MS hastalarının MS atak/ilaç tedavisi ile baş ağrısında kötüleşme durumu ve MS öncesi baş ağrısı varlığına göre dağılım grafiği . . . . .	25

# Kısaltmalar

<b>AH</b>	: Alzheimer Hastalığı
<b>AHCY</b>	: Adenozil Homosisteinaz
<b>AdoHsis</b>	: S-Adenozil Homosistein
<b>AdoMet</b>	: S-Adenozil Metionin
<b>aHsis</b>	: Artmış Homosistein Düzeyleri
<b>CBS</b>	: Sistasyonin Beta Sentaz
<b>DC</b>	: Direct potential
<b>eHcy</b>	: Elevated Homocysteine Levels
<b>COMT</b>	: Katekolamin-O Metil Transferaz
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>CSD</b>	: Yayılan Kortikal Depresyon
<b>ERK</b>	: Ekstraselüler Sinyalle Düzenlenen Kinaz
<b>GİA</b>	: Geçici İskemik Atak
<b>Hcy</b>	: Homocysteine
<b>HERV-K</b>	: İnsan Endojen Retrovirus-K
<b>HKB</b>	: Hafif Kognitif Bozukluk
<b>Hsis</b>	: Homosistein
<b>ICHD</b>	: Başağrısı Hastalıklarının Uluslararası Sınıflaması
<b>IFN<math>\beta</math></b>	: İnterferon beta
<b>IHS</b>	: Uluslararası Başağrısı Topluluğu
<b>KİS</b>	: Klinik İzole Sendrom
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LFA</b>	: Lenfosit İşlevi İle İlişkili Antijen
<b>LINE</b>	: Long Interspersed Nucleotide Elements
<b>M</b>	: Molar
<b>MS</b>	: Multipl Skleroz
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>MTHFR</b>	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
<b>MTR</b>	: Metionin Sentaz
<b>MTRR</b>	: Metionin Sentaz Redüktaz
<b>OR</b>	: Odds Ratio
<b>PEMT</b>	: Fosfatidiletanolamin N-Metiltransferaz
<b>PH</b>	: Parkinson Hastalığı
<b>PPMS</b>	: Primer Progresif Multipl Skleroz
<b>PRMS</b>	: Progresif Relapsing Multipl Skleroz
<b>RİS</b>	: Radyolojik İzole Sendrom
<b>RRMS</b>	: Relapsing Remitting Multipl Skleroz

**SAPMS** : Tek Atak Progresif Multipl Skleoz  
**SNP** : Tek Nükleotid Polimorfizmi  
**SPMS** : Sekonder Progresif Multipl Skleroz  
**TTH** : Tension Type Headache  
**VAS** : Vizüel Ağrı Skalası



# Teşekkür

Bilgi ve tecrübelerini cömertlikle bize aktaran, tevazularını her zaman kendime örnek aldığım değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hızır ULVİ, Prof. Dr. İbrahim İYİĞÜN, Doç. Dr. Recep DEMİR, Yard. Doç. Dr. Gökhan ÖZDEMİR ve bir süre önce bölümümüzden ayrılmış olan Prof. Dr. Yalçın YILIKOĞLU'na, bu tez çalışması hazırlanırken ne zaman ihtiyaç duysam yardımını esirgemeyen ve bana yol gösteren tez danışmanım Yard.Doç. Lütfi ÖZEL'e,

Uzmanlık eğitimimin ilk yıllarında, hekimlik tecrübesi kazanmaya başladığım ilk günden itibaren karşılaştığım zorlukları aşmamda desteklerini asla unutmayacağım kıdemlilerime, birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, işlerini özveri ile yapan bölümümüz hemşire ve sağlık personellerine,

Hayatımın her yokuşunda bana cesaret ve umut veren aileme, hem kız kardeşim hem en yakın arkadaşım sevgili Kübra'ya

Sonsuz teşekkürler...

# Multipl Skleroz Hastalarında Baş ağrısı Şikayeti ve Homosistein Düzeyleri Arasındaki İlişki

Multipl Skleroz(MS) hastalarında baş ağrısı varlığı 1950’li yıllardan beri bilinen ve araştırılan bir konudur. MS için spesifik bir baş ağrısı özelliği olmamakla birlikte, sıklığı MS hastalarında normal popülasyona göre artan migren baş ağrısı MS’le en fazla ilişkili olan primer baş ağrısı gibi görünmektedir. Günümüzde MS hastalarında baş ağrısı şikayetinin, rastlantısal olarak mı yoksa nedensel bir ilişki sonucu mu görüldüğü halen açıklık kazanmamıştır. Bu çalışmada; MS’te sıklığı artan ve klinik progresyon, kognitif bozulma ve depresyon ile korelasyon gösteren başka bir durum, artmış homosistein düzeyleri(aHsis)’nin MS hastalarında baş ağrısı varlığı ile ilişkili olup olmadığı araştırılmak istenmiştir.

Çalışmada Atatürk Üniversitesi Hastanesi Nöroloji bölümüne başvuran 83 MS hastası incelenmiştir. Çalışma grubu son 1 ayda baş ağrısı tarifleyen 52 MS hastası, kontrol grubu baş ağrısı tariflemeyen 31 MS hastasından oluşturulmuştur. Tüm MS hastaları emosyonel durum(Beck Depresyon Ölçeği-BDÖ) ve MS hastalık şiddeti (Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası-EDSS) belirlenmek üzere muayene edilmiştir. Hastaların tıbbi öyküsü alınarak MS klinik özellikleri(hastalık süresi, klinik form, ilaç tedavisi) ve baş ağrısı özellikleri(baş ağrısı türü, şiddeti, MS atak/tedavi ile kötüleşme, MS başlangıcından önce baş ağrısı) ile ilgili bilgi toplanmıştır. Plazma homosistein(Hsis) ve vitamin düzeyleri(vitamin B12, folik asit) sırası ile *high performance liquid chromatography* ve kemiliminesans yöntemi kullanılarak ölçülmüştür.

Elde edilen verilere göre en sık gözlenen baş ağrısı türleri gerilim baş ağrısı (33 hasta, %63) ve migrendir(18 hasta, %35). Yüksek BDÖ(Odds ratio:1  $p=0,009$ ) ve düşük EDSS (Odds ratio:1,7  $p=0,004$ ) skorları baş ağrısı varlığına etki eden faktörlerdir. MS klinik formu, hastalık süresi ya da homosistein düzeyleri ise baş ağrısı varlığı ile ilişkili bulunmamıştır. MS başlangıcından önce baş ağrısı ve MS atakla baş ağrısında kötüleşme migrenöz hastalarda daha sıktır(sırasıyla  $p=0,02$   $p=0,00$ ). Çalışma ve kontrol grubu arasında Hsis düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır( $p=0,96$ ).

Sonuç olarak, aHsis MS’te baş ağrısı ile ilişkili değildir. En sık gözlenen baş ağrısı türü gerilim baş ağrısı olsa da, migren daha sık olarak MS atağına eşlik eden baş ağrısı öyküsü ile birlikte ve çoğunlukla MS başlangıcından önce de vardır. MS’te baş ağrısı ve homosistein yüksekliği gibi olası ilişkili faktörlerin daha iyi anlaşılabilmesi için migrenöz MS vakaları uygun bir araştırma grubu gibi görünmektedir ve örneklem büyüklüğü daha büyük olan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl Skleroz, Sefalji, Migren, Hiperhomosisteinemi

# Relationship Between Headache Occurrence and Homocysteine Levels in Multiple Sclerosis

Headache occurrence in Multiple Sclerosis (MS) is a condition that has been realized and investigated since 1950's. Besides the fact that there is not any MS specific headache feature, migraine is more commonly seen in MS patients compared to normal population and seems the most associated primary headache type. Currently, it is unclear whether headache is a coincidental condition or causally linked with MS. The aim of this study is to compare the MS patients with and without headache according to elevated serum homocysteine levels (eHcy), which is another relevant condition correlated with clinical progression, worsening cognitive function and depression in MS.

We examined 83 MS patients applied to the neurology department of Atatürk University Hospital. The study group was composed of 52 MS patients reported headache within 1 month. 31 MS patients without headache were included to constitute the control group. All MS patients were examined for emotional status (Beck Depression Inventory-BDI) and MS severity (Expanded Disability Status Scale-EDSS). We took the medical history to gather data for Multiple Sclerosis (disease duration, MS form, medication) and headache (type, severity, worsening with MS attacks/medicine, and presence before MS symptoms). Plasma Homocysteine (Hcy) levels and vitamin levels were determined by using high performance liquid chromatography and chemiluminescence method, respectively.

Among the MS patients with headache; most prevalent headache types were tension type headache (TTH) (33 patients, %63) and migraine (18 patients, %35). High BDI (Odds ratio: 1  $p=0,009$ ) and low EDSS (Odds ratio: 1,7  $p=0,004$ ) scores were related with the risk of occurrence of headache in MS. Disease duration, clinical form or homocysteine levels were not related. Headache before MS onset and worsening of headache symptoms with MS attacks is statistically more prevalent in migrainous MS patients ( $p=0,02$   $p=0,00$ ; respectively). Study and control group were not significantly different from each other according to plasma Hcy levels ( $p=0,96$ ).

In conclusion; eHcy are not related with occurrence of headache in MS patients. The most common primary headache type is TTH, but migraine type headache commonly exists before MS onset and more related with MS attacks. To understand the relation between headache occurrence in MS and other possible related factors (like eHcy), migrainous MS cases seem to be a good candidate subgroup to investigate. We need further studies with larger sample size.

**Key Words:** Multiple Sclerosis, Cephalgia, Migraine, Hyperhomocysteinemia

# Bölüm 1

## GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz(MS), merkezi sinir sistemi(MSS)'nin demiyelinizan ve nörodegeneratif bir hastalığı olup ataklarla seyreden kronik bir hastalıktır. Yorgunluk, depresyon, ağrı, baş ağrısı gibi MS hastalarında normal popülasyona göre daha sık gördüğümüz bazı durumlar nedeni ile atak dönemleri haricinde de hastaların günlük yaşamını etkilemektedir. Bu yazıda MS hastalarında baş ağrısı yakınması üzerinde odaklanılmış, MS'te sıklığı artan başka bir durum olan homosistein(Hsis) yüksekliği ile bağlantılı olup olmadığı araştırılmak istenmiştir. Benzer bir çalışma MS, homosistein yüksekliği ve depresyon üzerine yapılmış ve homosistein yüksek MS hastalarının depresyona daha yatkın oldukları sonucuna varılmıştır [1].

Baş ağrısı MS hastalarında MS hastası olmayanlara göre yaklaşık 2 kat daha sık gözlenir. 2004-2005 yılında yapılan bir çalışmada; 238 MS hastası ve 238 kişilik kontrol grubunda baş ağrısı sıklığı sırasıyla %51 ve %23 olarak bulunmuştur [2]. MS'e özgü bir baş ağrısı karakteri olmamakla birlikte en sık görülen primer baş ağrısı migren ve gerilim tipi baş ağrısıdır(GBA). Normal popülasyona göre sıklığı en çok artan ise migren baş ağrısıdır. MS ve migren, basitçe ko-morbid iki hastalıktan fazlası olabilir. Biri diğeri için risk faktörü ya da aynı patogenetik sürecin iki ayrı sonucu olabilirler. Şimdiye dek yapılan çalışmalarda migren ve MS arasındaki ilişki üzerine bazı hipotezler öne sürülmüştür [3-5].

İlginçtir ki, başlangıç semptomu olarak baş ağrısı, MS için atipik kabul edilse de, diğ er nörolojik semptomların yanında baş ağrısında artış ile kendini gösteren ataklar olabilmektedir [6]. Ayrıca hastaların %2'sinde MS başlangıcından sonraki 3 ay içinde migrenöz baş ağrısı gelişmektedir [7]. Bu durum, bazı hastalar için migren baş ağrısının MS'e ikincil olarak da gelişebileceğinin göstergesidir.

MS'te gözlenme sıklığı artan başka biri durum Hsis yüksekliğidir. Metionin metabolizmasının biri ürünü olarak Hsis vasküler ve nöronal sistem üzerine toksik etkilere sahiptir. Normal popülasyonun aksine MS hastalarında, Hsis düzeyleri genetik yatkınlık ve nutrisyonel faktörlerden bağımsız olarak yükselmektedir. Bu durum ayrıca oksidatif stres ya da immün aktivasyon ile de ilgisiz gibi görünmektedir [8]. MS için homosisteinin azalmış eliminasyonundan ziyade artmış üretimi daha olası görünmektedir. Bu nedenle de homosisteinin yeniden metionine dönüşümü ya da detoksifikasyonu ile ilişkili enzim kofaktörleri yeterli olsa da, başka bir deyişle vitamin(vitamin B12, vitamin B6 ve folik asit) düzeylerinden bağımsız olarak, Hsis düzeyleri yükselbilmektedir.

Bu alışmada MS hastaları; baş ağrısı yakınmasının varlığı, başağrısı tipi, başağrısının MS atak ve proflaktik tedavi ile ilişkisi ve depresif semptomlar yönü ile sorgulanmış, elde edilen klinik parametrelerin artmış homositein düzeyleri(aHsis) ile olası ilişkisi araştırılmıştır. MS hastalarında daha sık olarak gözlenen başağrısı ve aHsis birbiri ile ilişkili olabilir mi? Bu sorunun cevabı MS semptomatolojisi ve semptom oluşumuna neden olan patofizyolojik mekanizmalar ile ilgili ufukumuzu genişletebilir. Eğer gerçekten bir ilişki varsa, MS hastaları içerisinde bir alt grup olarak artmış homositein düzeyine sahip başağrısı olan hastalara yaklaşımımız için bilgi sağlayacak daha ileri çalışmalar için başlangıç olabilir.



## Bölüm 2

# GENEL BİLGİLER

### 2.1 Multipl Skleroz

İlk olarak 1860'lı yıllarda Fransız nörolog Jean Martin Charcot tarafından tanımlanan bu hastalık merkezi sinir sisteminde farklı yerleşimlerde gözlenen, multipl, sklerotik değişiklikler ile dikkati çekmiş ve “Multipl Skleroz” adını almıştır. Multipl skleroz, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonla giden ve otoimmün kökenli olduğu kabul edilen, ak maddede daha yoğun olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de tutan multifokal inflamatuvar demiyelinizan yapıda lezyonlarla giden kronik bir hastalıktır [9]. Hastalık sıklıkla genç erişkinlerde ortaya çıkar. Prevalansı coğrafi özelliklere bağlı olarak 100.000’de 2 ile 200 arasında değişmektedir [10].

Multipl Skleroz tanısı için hiçbir yardımcı inceleme yöntemi tek başına yeterli değildir. Olguların klinik özellikleri, hastalığın gidişatı ve yardımcı laboratuvar yöntemleri birlikte değerlendirilmelidir. Kesin MS tanısı koyabilmek için birden çok MSS alanında ve farklı zamanlarda gelişen patolojiyi ispat etmek ve bu durumu daha iyi açıklayan başka bir tanının olmaması gerekir. Günümüzde Mc Donalds 2010 revizyon kriterleri ile tanı konmakta, bu kriterler sayesinde, yardımcı bir inceleme yöntemi olan Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG), ilk atakla gelen “klinik izole sendrom(KİS)” olgularında dahi, etkili ve kolayca kullanılabilir [11]. Bu durum, erken tanı, tanı sonrası profilaktik tedavinin erken başlanması ve sonraki yıllarda gelişecek özür lülüğün azaltılabilmesi açısından fırsat sağlamaktadır.

Multipl Skleroz hastaları merkezi sinir sisteminin bir veya birden çok fonksiyonel bölgesinde gelişen lezyonlara bağlı olarak serebellar, piramidal, beyin sapı ya da spinal kord bulguları ile sağlık kuruluşlarına başvurumaktadırlar. Ayrıca optik nevritte olduğu gibi kranyal sinir tutulumu da olabilir. En sık başlangıç bulguları sıklık sırasında göre; bir ya da daha fazla ekstremitede güçsüzlük(%35), optik nevrit(%20), parestezi(%20) ve diplopidir(%10) [10]. Relaps dönemlerinde tekrar ortaya çıkabilen bu semptomlar 4-8 hafta içinde kısmen ya da tamamen düzelir.

Multipl Skleroz hastaları atak dönemlerinde gelişen ve tamamen ya da kısmen düzelen nörodefisitlerin yanında yorgunluk, emosyonel değişiklikler, depresyon, kognitif değişiklikler, mesane ve barsak problemleri, spastisite gibi sıklıkla görülen ya da başağrısı, konuşma bozukluğu, tremor, yutma güçlüğü, nöbet gibi daha az sık görülen semptomlar nedeni ile güçlük yaşamaktadırlar [12]. Ataklar arası dönemde de gözlenebilen bu semptomlardan bazıları(spinal kordda demiyelinizan odak nedeni ile gelişen

mesane barsak problemleri ve spastisite gibi) MS plaklarının doğal sonucu olarak gelişse de her bir MS semptomunun hangi mekanizmalarla ortaya çıktığı, ya da neden daha sık olarak gözlemlendiği henüz açık değildir.

Multipl Skleroz gerek histopatolojisi gerek klinik seyri bakımından heterojen bir hastalıktır. Ciddi sekel bırakmadan seyrek ataklarla seyredebileceği gibi başlangıcından itibaren ya da ilerleyen yıllarda progresif forma geçebilir. 1996 yılında *National Multiple Sclerosis Society* tarafından yapılan çalışmalar sonucunda MS hastalığı ataklı ve/veya ilerleyici seyrine göre; Relapsing Remitting MS(RRMS), Sekonder Progresif MS(SPMS), Primer Progresif MS(PPMS), Progresif Relapsing MS(PRMS) olarak dört kategoride toplanmıştır. Ancak son yıllardaki gelişme ve gözlemler bu klinik fenotipik sınıflamanın yeterli olmadığını göstermiştir. Gündemde; Radyolojik İzole Sendrom(RİS), Klinik İzole Sendrom ve Tek Atak Progresif MS(SAPMS) gibi formların dahil edilmesi söz konusudur [9]. Bu tez çalışmasında ise hastalar; RRMS, Progresif MS(SPMS, PPMS, PRMS) ve KİS olarak sınıflanmıştır.

Günümüzde Multipl Sklerozun kesin tedavisi bulunmamaktadır. MS tedavisi; atak tedavisi, koruyucu tedavi ve semptomatik tedavi olarak üçe ayrılabilir. Koruyucu tedavi hastalığın seyrini değiştirebilen tedavileri kapsar ve atak sıklığı, özürlülük ve MRG lezyon yükünü azaltmak gibi etkileri nedeni ile kullanılmaktadırlar. RRMS formunda subkütan(interferon beta-IFN $\beta$ , glatiramer asetat), peroral(teriflunomid, dimetil fumarat, fingolimod) ya da intravenöz(natalizumab) verilebilen birçok tedavi alternatifi olmakla birlikte atakların azaldığı ve giderek kaybolduğu, nörodejenerasyon ve aksonal hasarın ön planda olduğu progresif formda, halen etkin ve kullanışlı bir tedavi bulunmamaktadır.

Bu hali ile MS daha uzun yıllar gündemimizde gibi görünmektedir. Zengin semptomatolojisi, patogenezindeki henüz aydınlatılmamış birçok nokta oluşu giderek daha kolay tanınır hale gelmiş olan bu hastalığı dikkate değer bir konu haline getirmektedir. Bu çalışmada olgular; özellikle bazı tipleri MS'te sıklığı artmış şekilde gözlenen başağrısı şikayeti [13] ve yine MS hastalarında anlamlı olarak yüksek gözlenen plazma Hsis düzeyleri [8] yönü ile ele alınacak ve MS hastalarında başağrısı şikayeti ve Hsis düzeyleri arasındaki ilişki incelenecektir.

## 2.2 Multipl Skleroz ve Başağrısı İlişkisi

Baş ağrısı, MS için tipik bir semptom olarak kabul edilmese de, MS ve baş ağrısı birlikteliği 1950'li yıllardan beri dikkati çekmiştir [7]. O zamandan bu yana yapılan çalışmalara göre MS'te baş ağrısı sıklığı %4-61,8 aralığında değişmektedir [2, 7, 14-26]. Bu farklılık çalışma dizaynları ve hasta seçimindeki farklılıklardan, yapıldığı dönemle ilgili olarak bazı çalışmalarda MS ve baş ağrısı için uygun satandardize tanı kriterlerinin kullanılmayışından kaynaklanmaktadır [27]. Çoğu prospektif ve/veya vaka kontrol çalışması olan baş ağrısı tanı ve sınıflamasında IHS(International Headache Society) kriterlerinin uygulandığı güncel çalışmalara göre ise MS hastalarında yaşam boyu baş ağrısı görülme sıklığı %50'den fazladır ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir [2, 21, 25, 27]. MS'te baş ağrısı prevalansı; MS formu, hastalık süresi ya da disabilitenin derecesi ile ilişkili değildir [2, 19, 21-26, 28]. Ancak belli baş ağrısı tipleri ile MS klinik formları arasında korelasyon gösterilmiştir. Örneğin RRMS'te migren baş ağrısı, progresif MS'te ise gerilim baş ağrısı daha siktir [2, 21-24].

Şimdiye dek MS'e özgü bir başağrısı ya da başağrısı karakteri tespit edilememiştir. Bununla birlikte aurasız migren ve gerilim tipi başağrısı en sık gözlenen başağrılaridir [2,25]. 2004' te 137 MS hastasında yapılan bir çalışmada gerilim tipi başağrısı %31,9; migren başağrısı %25 sıklıkta gözlenmiş, bir hastada ise küme tipi başağrısı saptanmıştır [21]. Çalışmada en sık gerilim tipi başağrısı gözlenmekle birlikte başağrısı tiplerinin dağılımı düşünüldüğünde, migren başağrısı lehine bir değişiklik olduğu farkedilmektedir. Bu fark, migren başağrısı sıklığının kontrol ve MS grubunda araştırıldığı daha eski bir çalışmada açık bir şekilde görünmektedir. Çalışmaya 50 yaşın altında 100 MS ve 100 kontrol hastası alınmış, olası migren ya da migren şüphesi olan vakalar dahil edilmemiştir. Elde edilen verilere göre migren gözlenme sıklığı kontrol grubunda %12, MS hastalarında ise %27'dir [16]. MS'te migren sıklığı ile ilgili sonraki çalışmalarda da gözlenen bu anlamlı fark MS ve migrenin bir şekilde birbiri ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Bu konudan daha sonra bahsedilecektir [19].

Başağrısını minör bir MS başlangıç semptomu olarak kabul eden Kurtzke [15], başağrısı şikayetinin özellikle vizüel ve beyin sapı semptomları olan MS hastalarında daha sık gözlendiğini göstermiştir. Freedman ve Gray ise MS atağı esnasında başağrısı yaşayan hastaların yaklaşık yarısında beyin sapı tutulumuna işaret eder bulguların klinik tabloda yer aldığına dikkat çekmiştir. Başağrısı ve MS arasında organik bir ilişki varlığını telkin eden bu çalışmalar daha sonraki araştırmalara ilham vermiştir. Gee, migren benzeri başağrısının orta beyin/periaqueduktal gri madde lezyonu olan MS hastalarında olmayanlara göre daha sık olduğunu göstermiştir [22]. Yine benzer şekilde migrenöz MS hastalarında, migren başağrısı olmayan MS hastaları ve yalnızca migreni olan hastalardan farklı olarak substansia nigra ve periaqueduktal gri madde tutulumunun anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir [29].

MS'te çok sık olmamakla birlikte organik bir nedene atfedilebilecek özellikle nevralkjik karakterde başağrıları da olabilir. Örneğin beyin sapı ya da üst servikal kord (C1-C2) gibi stratejik yerleşimde gelişen demiyelinizan lezyonlarla ilişkili, steroid tedavisine cevaplı(trigeminal otonomik sefalji, küme tipi baş ağrısı atağına benzer başağrısı, oksipital nevralfiform ağrı) başağrıları rapor edilmiştir [30-36].

Yine MS hastalarında IFN $\beta$  kullanımına bağlı olarak başağrısı sıklığı artabilir. İnterferon alan MS hastalarında plasebo alan hastalara kıyasla daha fazla başağrısı görülmektedir [37]. Yapılan çalışmalarda IFN $\beta$  tedavisi ile yeni başağrısı gelişmesi ya da var olan başağrısının kötüleşmesi sırasıyla %8-48 ve %2-41 sıklıkta gösterilmiştir [2, 23, 25, 26, 38]. Bir diğer immunmodulator tedavi olan glatiramer asetat ise interferonlara kıyasla başağrısına daha az sıklıkla neden olmaktadır [39].

Başağrısı ve MS heterojen iki hastalık olarak değerlendirildiğinde, bu iki klinik durum arasındaki olası ilişkiyi araştırmanın güçlüğü ortaya çıkmaktadır. MS'te başağrısı ilaç yan etkisi olarak ya da demiyelinizan bir lezyon sonucu gelişebilir. Bu iki örnekte sebep sonuç ilişkisi kısmen açık olarak görünmektedir. Ancak bazı primer başağrısı türleri ve MS'in sıklıkla birlikte görülmesi ve bu durumun MS klinik formları arasında değişkenlik göstermesi MS ve başağrısının belki de bazı ortak tetkikleyiciler ya da patogenetik mekanizmalar nedeni ile geliştiğini akla getirmektedir. Özellikle migren başağrısı, literatürde MS'le ilişkili olarak görece üzerinde daha çok durulan ve çalışma yapılan primer baş ağrısı türü olması nedeni ile dikkati çekmektedir.

## 2.2.1 Multipl Skleroz ve Migren

Migren genetik olarak yatkın kişilerde, değişik tetikleyici faktörlerin araya girmesiyle ortaya çıkan, baş ağrısının ön planda olduğu ve değişik semptomların eşlik ettiği multifaktöryel nörovasküler bir sendrom olarak tanımlanabilir [40]. Prevalansı; ülkemizde 1997 ve 2007’de yapılan iki epidemiyolojik çalışmaya göre batı toplumlarındakine benzer olarak %16,4(kadınlarda % 21,8-24,6; erkeklerde %8,5-10,9) olarak bulunmuştur [40]. Migren baş ağrısı, en basit şekli ile auralı migren, aurasız migren ve kronik migren olarak sınıflanabilir [41].

MS hastalarının üçte ikiye yakınında baş ağrısı şikayeti olduğunu ve bu baş ağrıların önemli bir kısmının migrenöz karakterde olduğunu biliyoruz [42]. MS ve Migren birçok ortak özelliğe sahiptir. Örneğin; her iki durum da kadınlarda erkeklere oranla [26, 43–45], beyazlarda Asya kökenliler ve Afro-Amerikalılara oranla [46, 47] daha sık görülür ve hastalar gebelik döneminde daha az semptomatiktirler [48, 49].

2012’de 8 çalışma ve toplamda 1864 MS, 261563 kontrolden elde edilen sonuçların incelendiği bir metaanaliz çalışmasında migren baş ağrısı, MS popülasyonunda kontrol grubuna göre 2 kat daha sık bulunmuştur. Migrenöz MS hastalarında tipik olarak migren başlangıcı MS başlangıcından öncedir [19]. Nicoletti ve ark. elde ettiği verilere göre MS ve migren başlangıç yaşı sırasıyla 33,6 ve 19,5’dir [25]. *Nurses Health Study II* içerisindeki bir kohort çalışmasından gelen 1985 ve 2005 yılları arasındaki takip verilerine göre başlangıçta MS olmak migren baş ağrısı geliştirmek için risk faktörü değildir. Ancak migren baş ağrısına sahip olmak MS için görece orta düzeyde bir göstergesi olabilir [3]. Bu çalışma, MS-Migren ilişkisi yönü ile yararlı bilgiler sağlamakla birlikte benzer sosyoekonomik düzeye sahip, çoğu beyaz, tamamı kadın vakalarla kısıtlı oluşu nedeni ile elde edilen sonuçların genel popülasyona genelleştirilmesi doğru olmayacaktır.

MS ve baş ağrısı şikayeti arasındaki olası ilişki düşünüldüğünde migren baş ağrısı, MS ile bazı ortak epidemiyolojik özelliklere sahip olması açısından diğer primer baş ağrıları arasında öne çıkmaktadır. Migren baş ağrısı ve MS arasındaki ilişki ilgi çekici bir konu olmakla birlikte, mevcut verilerin ışığında aradaki ilişkinin patofizyolojik yönü ile ilgili kesin yorumlardan çok hipotezlerden bahsedilebilir.

### 2.2.1.1 Multipl Skleroz ve Migren İlişkisi ile İlgili Hipotezler

Daha önce de bahsedildiği gibi, migren baş ağrısı en basit şekli ile auralı migren, aurasız migren ve kronik migren olarak sınıflanabilir. Hem aura hem ağrı döneminde gelişen olaylar MS patogenezine katkı sağlıyor gibi görünmektedir. Migrenöz aura esnasında gelişen kortikal yayılan depresyonun kan-beyin bariyerini bozduğu ve bu sayede kanda dolaşan T hücrelerinin merkezi sinir sistemi miyelinine karşı sensitize olduğu iddia edilmiştir [3]. Bu test edilebilir bir hipotezdir ancak şimdiye dek destekleyici veri elde edilmemiştir [13]. Kortikal yayılan depresyona ek olarak migren atağı esnasında salınan sitokinlerin MS oluşumu ile sonuçlanan otoimmün sürece öncülük ettiği yolunda görüşler de vardır [3]. Kesin olmamakla birlikte sık auralı/aurasız migren atağı yaşamak otoimmün aktivasyona yol açarak migren hastalarında MS için hazırlayıcı bir zemin oluşturuyor olabilir.

Bu görüş, migrenöz MS hastalarında migren başlangıcının MS başlangıcından erken oluşu düşünülünce akla yatkın görünmektedir. Alternatif görüş ise, daha erken

dönemde gelişen başka bir patogenetik mekanizmanın her iki duruma birden yol açmış olabileceğidir. MS ve migren baş ağrısı MSS'deki inflamatuvar sürecin sonucu olabilir. Maglizozi ve ark.tarafından post-mortem incelemelerde varlığı gösterilen meningeal tersiyer B hücre folikülleri, MS'te meningeal inflamasyon varlığına dikkati çekmiştir [50, 51]. 29'u SPMS, 7'si PPMS olgularına ait olmak üzere 36 post mortem beyin dokusu incelenmiş, SPMS olgularına ait beyin dokularının %41'inde tersiyer B hücre folikülleri tespit edilmiş, ancak PPMS olgularının hiçbirinde gözlenmemiştir. Bu bulgu klinik verilerle de uyumludur. Çünkü baş ağrısı MS'in inflamatuvar fazının daha belirgin olduğu ilk evrelerinde özellikle relapsing formunda ve SPMS'te PPMS'ten daha sık olarak görülmektedir [52].

Sonuç olarak şimdiye dek yapılan çalışmalarda MS ve baş ağrısı, özellikle migrenöz baş ağrısı arasında bir birliktelik gösterilmiş, otoimmün ve inflamatuvar süreçlerin bu iki duruma yol açmış olabileceği ya da bir durumun diğerine zemin hazırlamış olabileceği ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Yine de MS ve baş ağrısı arasındaki sebep sonuç ilişkisi ya da bu iki duruma birden yol açacak başka bir patolojik süreç ile ilgili henüz kesin deliller elde edilememiştir.

## **2.3 Homosistein Yüksekliği ve Klinik Etkileri**

### **2.3.1 Homosistein**

Homosistein protein yapısına katılmayan sülfür içeren bir aminoasittir. Metionin metabolizması sonucu açığa çıkar. Kimyasal yapısı, ek olarak taşıdığı metilen köprüsü haricinde, sisteine benzer. Kan düzeyleri diyetle alınan metionin miktarı yanında, vitamin B6, vitamin B12, folik asit düzeyleri ile yakından ilişkilidir. Bahsi geçen vitaminler Hsis metabolizmasının düzgün işlemesi için gereklidir. Homosistein metabolizması ve enzimatik kontrolünden daha sonra bahsedilecektir.

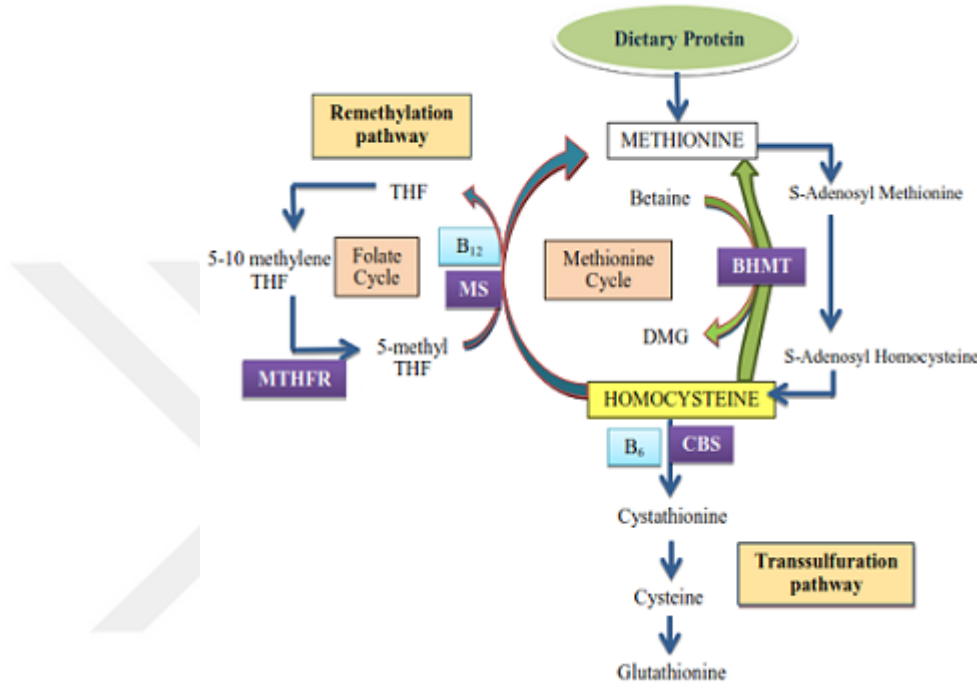
Homosistein, metionin metabolizmasının doğal bir sonucu olarak açığa çıkmasına rağmen bu madde, ancak belli düzeylerde(4-8 mikromolar- $\mu$ M) ise optimum metilasyonun göstergesidir ve sağlıklıdır. Çok düşük düzeyleri malnutrisyon ve yetersiz metionin alımına işaret eder. Artmış düzeyleri ise özellikle vasküler ve nörolojik sistemler üzerine toksiktir.

Artmış homosistein düzeyleri ve klinik etkileri halen araştırılmaktadır. Şimdiye dek yapılan birçok klinik ve laboratuvar çalışmaya göre artmış homosistein düzeyleri koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, stroke, eklampsi, epilepsi, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı(AH), Parkinson hastalığı(PH) gibi birçok vasküler ve nörolojik hastalık ile ilişkili bulunmuştur.

#### **2.3.1.1 Homosistein Metabolizması**

Metionin, metilasyon reaksiyonları için gerekli olan metili sağlamak üzere metabolize olur ve yapısına adenzini katarak S-Adenzil metionin(AdoMet)'e dönüşür. S-Adenzil metionin en önemli biyolojik metil donörüdür. Yapısındaki metil grubunu verdikten sonra S-Adenzil homosistein(AdoHsis) halini alır ve daha sonra hidrolize olarak homosisteine dönüşür.

Bir başka deyişle, metionin fizyolojik metil ihtiyacının karşılanabilmesi için reaksiyona girmekte, elde edilen metil donörü işini bitirdikten sonra ise açığa atık molekül olarak homosistein çıkmaktadır. Homosistein toksik bir maddedir ve zararlı etkilerini göstermeden metabolize olması için iki yol vardır: Remetilasyon ile yeniden metionine dönüşüm, transsulfurasyon ile sisteine dönüşüm(Şekil 1). Remetilasyon bir geridönüşüm yolağı, transsulfurasyon ise detoksifikasyondur. Görevli enzim ve kofaktörleri ise şu şekildedir:



Şekil 1: Homosistein Metabolizması

BHMT: betain-homosistein metiltransferaz, DMG: dimetilglisin, vitamin B6: piridoksil fosfat, CBS: sistatyonin beta sentaz, vitamin B12: kobalamin, MS: metionin sentaz, THF: tetrahidrofolat, MTHFR: 5,10-metilentetrahidrofolat-redüktaz  
NOT: [53]. kaynaktan alınmıştır.

**Remetilasyon** Homosistein remetilasyonu 2 şekilde olabilir. İlkinde gereken metil grubu folat siklusundan 5-metil tetrahidrofolat ile gelir. Enzimi 5-metil tetrahidrofolat homosistein metiltransferaz, kofaktörü vitamin B12'dir. Tetrahidrofolatın kaynağı diyetle alınan folik asit, döngüyü devam ettiren enzim ise metilen tetrahidrofolat redüktaz(MTHFR)'dır. MTHFR enziminin kofaktörü yine vitamin B12'dir.

Alternatif remetilasyon yolağı için metil kaynağı betaindir. Homosistein, betain-homosistein S-transmetilaz enzimi ile yeniden metionine dönüştürülür. Bu reaksiyon için ortamda betain bulunmalıdır. Betain diyetle alınabilir ya da kolinden oluşturulur. Bu yolak özellikle folik asit düzeylerinin yetersiz olduğu durumlarda kullanışlıdır ve yalnızca karaciğer, böbrek ve lenste gerçekleşir.

**Transsulfurasyon** Transsulfurasyon 2 basamaklı bir yoldur. Homosistein önce sistatyonin  $\beta$  sentaz(CBS) enzimi ile sistatitonine dönüştürülür. Ardından sistein

oluşur. İki reaksiyonun da kofaktörü vitamin B6'dır. Sistein daha sonra taurin ya da glutationa çevrilebilir.

Homosistein tüm dokularda oluşmakla birlikte yalnızca karaciğer ve böbrekte detoksifiye olabilir. Kan damarları ve beyin gibi diğer dokularda ise bu toksik madde- nin birikimini önlenmenin tek yolu geridönüşüm yani remetilasyondur. Beyinde betain olmadığından bu reaksiyon folat siklusundan gelen metil ile sağlanır. Kısaca bu do- kularda artmış homosistein düzeylerinin önlenmesi düzgün işleyen MTHFR enzimi, yeterli düzeyde folik asit ve vitamin B12 ile sağlanabilir.

Geri dönüştürülemeyen ya da detoksifiye edilemeyen homosistein, metabolit- lerine(AdoHsis, Hsis içeren disülfid bileşikler, homosisteik asit ve S-nitro homosistein gibi) ya da metionil tRNA-sentetaz enziminin metionin sanılarak Hsis-tiolaktona dö- nüştür. Oluşan bu bileşiğin Hsis patobiyolojisine katkısı insan, hayvan ve doku kültürü ile yapılan birçok çalışmada açıkça gösterilmiştir [54–57].

### 2.3.1.2 Metilasyon Reaksiyonlarının Önemi

Metilasyon reaksiyonları vücudumuzda son derece önemli ve yaygın olarak gerçekleşen bir reaksiyondur. Hatta hayatidir denebilir. Öyle ki DNA metilasyonundan sorumlu DNA metil transferaz geni çıkarılmış mutant embriyo hücreleri, daha morula safhasındayken ölmektedir [58].

DNA metilasyonu genetik koddan kapatılan, sessiz bölgeler oluşturarak herşey olabilecek potansiyele sahip hücrelere farklılaşma imkanı tanımaktadır. Embriyonik gelişim ya da kök hücrelerden spesifik bir dokuya farklılaşma buna bağlıdır. Ayrıca DNA yapısında bulunan ancak okunmaması gereken nükleotid dizileri(kadınlardaki ikinci X kromozomu, yer değiştirebilen gen elemanları, tekrar sekanslar gibi) metille- nerek kapatılır.

Aslında ne olduğumuz taşıdığımız toplam genetik koddan daha fazlasıdır ve kodlanan bilgilerin hangilerinin okunup, hangilerinin okunmadığı ile ilişkilidir. Bu noktada DNA metilasyonu anahtar rol oynuyor gibi görünmektedir. Bahsedilen epi- genetik mekanizmalar yalnızca prenatal dönemde değil, post-natal dönemde de işle- meye devam etmektedir. Böylece ömrümüz boyunca geçirdiğimiz kronik hastalıklar, beslenme alışkanlıkları, kullandığımız ilaçlar, toksinler gibi çevresel maruziyetlerin etkileri sonraki kuşaklara da aktarılır.

Metilasyon reaksiyonları ile DNA yanı sıra, ağır metaller ve proteinler de me- tillenir. Bu yolla detoksifikasyon, nörotransmitter sentezi, hormon regülasyonu, inf- lamasyonun azaltılması, mitokondriyal fonksiyonların korunması gibi birçok başka önemli fizyolojik olay gerçekleşir.

### 2.3.1.3 Homosistein Toksikitesi ile İlgili Patogenetik Mekanizmalar

Homosistein, biyolojik sistemler içerisindeki en reaktif aminoasittir. Toksik etki gösterdiği net olarak bilinmekle birlikte bunu hangi yolla yaptığına dair birçok hipotez öne sürülmüştür [59]. Olası patogenetik mekanizmalar ve sonuçları aşağıda sı- rasıyla açıklanmıştır:

**Oksidatif stres** Oksidatif stres, reaktif oksijen türevlerinin üretimi ve antioksidan sa- vunma mekanizmaları arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar. Homosistein,

yapısındaki serbest tiol grubu diğer bir Hsis molekülü veya plazma proteinleri(özellikle albümin) ile disülfid köprüsü kurarken okside olur ve oksidatif strese yol açar. Oluşan reaktif oksijen türevleri sonuçta çeşitli protein, lipid ve nükleik asitleri okside eder ve yapılarını bozar. Artmış homosistein düzeyleri bu yolla endotelial disfonksiyon, damar duvar hasarı ve takip edecek şekilde platelet aktivasyonu ve trombüs oluşumuna yol açar, ayrıca çoğu hücre içi yolağı bozar. [60].

**Homosisteinilasyon** Homosisteinin protein yapısına dahil olması demektir ve post-tranlasyonel protein modifikasyonuna örnektir. İki yolla olur: S-Homosisteinilasyon ve N-Homosisteinilasyon. S-Homosisteinilasyon ile protein yapısındaki sistein rezidüsü ve homosisteinin serbest tiol grubu reaksiyona girer. Böylece daha önce fonksiyonel olan proteinin indirgenme durumu değişir. N-Homosisteinilasyon, Hsis-tiolakton aracılı bir lizin açılma reaksiyonudur. Protein yapısındaki serbest epsilon grubu reaksiyona girer. Özellikle N-Homosisteinilasyon, homosistein biyotoksitesinde önemli role sahiptir. Proteinlerin homosisteinilasyonu immün aktivasyon, otoimmün inflamatuvar yanıt, hücre toksisite, hücre ölümü ve hızlanmış protein yıkımı ile sonuçlanır [61]. Ayrıca antioksidan enzimlerin homosisteinilasyonu, enzim aktivitesini azaltarak reaktif oksijen türevlerinin eliminasyonunu azaltır ve böylece oksidatif stresi artırır [62].

**Glutamat eksitotoksitesi** Homosistein nöronlar üzerine toksiktir. NMDA ve grup 1 metabotropik glutamat reseptörünü indükleyerek glutamat eksitotoksitesine yol açar. İnsan dopaminerjik hücreleri ve hayvan hippocampal nöronlar, kortikal nöronlar ve serebellar granüler hücrelerde yapılan çalışmalar homosisteinin, kaspaz bağımlı apoptozu uyardığını da göstermiştir [63, 64]. Ek olarak, hippocampal plastisite ve sinaptik iletimin homosistein düzeyleri ile değiştiği rapor edilmiştir [65].

Homosisteinin toksik etkilerinden yalnızca nöronlar değil, astrositler de etkilenmektedir. Bunun olası klinik sonuçları astrosit fonksiyonları göz önüne alındığında daha iyi anlaşılabilir [66]. Astrositler kan-beyin bariyerinde gliyal vasküler arayüzün bir parçasıdır ve beyin metabolizmasının düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Ayrıca NMDA reseptör alt tiplerinin ekspresyonun düzenlenmesi, dolayısı ile glutamat toksitesine hassasiyet ve plastisite (NMDA 2B alt ünitesinin yoğunluğunu düzenleyerek) astrosit fonksiyonları ile yakından ilişkilidir. Maler ve ark. homosisteinin 2 mM üzerindeki düzeylerinin astrositler üzerine sitotoksik etkiye sahip olduğunu rapor etmiştir [67].

**Hipometilasyon** Daha önce de bahsedildiği gibi metilasyon epigenetik mekanizmalarla yakından ilişkilidir. Bu açıdan hücre içi metilasyon potansiyeli yani AdoMet/AdoHsis oranı oldukça önemlidir. Artmış homosistein düzeyleri, Hsis'den AdoHsis'e dönüşüm yolu ile AdoMet/AdoHsis oranını düşürerek hipometilasyona yol açar. DNA metilasyon paternindeki değişiklikler kanser gelişim ve progresyonundan, multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklara kadar geniş yelpazede birçok hastalık ile sonuçlanabilir.

DNA'mız protein kodlayan bölgeler haricinde tekrar sekansları ve yer değiştirebilen elemanlar(basit rastgele tekrarlar, endojen retrovirüsler, otonom ve otonom

olmayan transpozonlar) içerir. Genomun hipometilasyonu, doğal olarak susturulması gereken bu bölgelerin eksprese olması ve sonuç olarak kromozomal instabilite ve mutasyonların artması demektir. Global DNA hipometilasyonunun çoğu olumsuz etkisinin bu nedenle geliştiği düşünülmektedir [68]. Somut bir örnek olarak, endojen retroviral sekansların, özellikle de HERV-K(human endogeneous retrovirus-K)'nın, artmış ekspresyonu birçok kanser türü yanı sıra şizofeni, lupus, multipl skleroz gibi başka hastalık durumları ile de ilişkili olarak rapor edilmiştir [69].

Hipometilasyon yapıcı ajanlar ile muamele edilmiş farelerde yapılan in vivo çalışmalar, azalmış metilasyonun otoimmün patansiyelde artış ile sonuçlandığını göstermiştir [70]. Bunun uygunsuz gen ekspresyonunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Aktif lupusu olan hastalardan elde edilen T hücrelerinde DNA metil transferaz 1 ve DNA metil transferaz 3A ekspresyonunda azalma gözlenmektedir. Olasılıkla demetilasyon ve ERK(Ekstraselüler Sinyalle Düzenlenen Kinaz) sinyal yolağının inhibisyonu nedeni ile gelişen bu durum, LFA-1'in aşırı ekspresyonu ve dolayısı ile ooreaktivite ve otoimmünite ile sonuçlanır [71]. T hücrelerindeki DNA hipometilasyonu romatoid artrit hastalarında da rapor edilmiştir. Benzer şekilde hipometilasyonun, HERV ve LINE(sırası ile endojen retrovirüs ve transpozon) ekspresyonu ile ilişkili olarak multiple skleroz ve şizofrenide otoimmün yanıtın artmasına neden olması olasıdır.

### 2.3.2 Artmış Homosistein Düzeyleri

Daha önce de bahsedildiği gibi, homosistein ancak belirli düzeylerde sağlıklıdır. Sağlıklı bireylerde homosisteinin fizyolojik düzeyleri primer olarak metionin, folik asit ve vitamin B12'nin diyetle alımı ile belirlenir [72–75]. Kesin deliller olmamakla birlikte; alkol tüketimi, kahve içme alışkanlığı, sigara, fiziksel inaktivite gibi yaşam alışkanlıkları Hsis düzeylerinin modülasyonunda rol oynuyor gibi görünmektedir [74]. Homosistein düzeyini sebze, meyve ve ekmekten zengin diyet düşürürken; azalmış renal fonksiyon ve yaşlılık artırmaktadır [76–79].

Homosisteinin optimum konsantrasyonu 4-8  $\mu\text{M}$ 'dır ve normal koşullarda 15  $\mu\text{M}$ 'ı aşmaz [80]. Ancak bazı anormal durumlar; hafif(16-30  $\mu\text{M}$ ), orta(30-100  $\mu\text{M}$ ) ve ciddi (>100  $\mu\text{M}$ ) homosistein yüksekliği ile sonuçlanır [81](Bkz. Tablo 1). Örneğin yetersiz folik asit ve vitamin B12 alımı ya da genetik bazı faktörler Hsis detoksifikasyonu ve geri dönüştürülmesinde görevli enzimlerin uygun çalışmasını bozabilir. Ya da renal disfonksiyon nedeni ile Hsis böbreklerden atılamaz ve kan düzeyleri yükselir.

Bazı genetik değişiklikler homosistein yüksekliği üzerine minör etkiye sahipken, bazıları (CBS geninde eksiklik gibi) aşırı aHsis ile sonuçlanır. Şimdiye dek Hsis yüksekliği ile ilişkili birçok tek nükleotid polimorfizmi(SNP-Single Nucleotide Polymorphism) tanımlanmıştır(Bkz. Tablo 2). Örneğin bir metaanaliz çalışması MTHFR kodlayan genin C677T genotipinin koroner arter hastalığı riskini artırmadan hafifçe aHsis ile sonuçlandığını göstermiştir [82, 83].

Homosisteinin neden olduğu toksisitenin akut bir süreç olmaktan ziyade kronik maruziyetin sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Kronik olarak aHsis metilasyon potansiyelini düşürüp DNA metilasyonunu azaltırken yüksek Hsis düzeylerine kısa süreli maruziyet( plazma Hsis düzeylerinde 8 saat süre ile en az 20  $\mu\text{M}$ 'ı aşan yükseklik)

Tablo 1: Homosistein yüksekliğinin nedenleri

---

**Hafif Yükseklik(16-30  $\mu$ M)**

---

Hafif orta böbrek hastalığı  
Hipotiroidizm  
MTHFR C677T varyantı  
Hafif-orta düzeyde folat ve vitamin B12 eksikliği  
Fazla protein alımı  
Yetersiz sebze meyve tüketimi

---

**Orta Yükseklik (31-100  $\mu$ M)**

---

Son dönem böbrek hastalığı  
Orta düzeyde vitamin B12 eksikliği  
Ciddi folat eksikliği  
MTHFR C677T varyantı ve eşlik eden düşük folat düzeyleri

---

**Ciddi Yükseklik(>100  $\mu$ M)**

---

Ciddi vitamin B12 eksikliği  
CBS enzim eksikliği

Bu tablo [81]. kaynaktan türkçeleştirilmiştir.

metilasyon potansiyelinde herhangi bir değişikliğe yol açmamaktadır [84]. Öte yandan hızlı yükselen Hsis düzeylerinin akut toksik etkileri de vardır. Lominadze ve ark. 30  $\mu$ M Hsis enjekte ettiği farelerde gelişen vasküler sızıntıyı in vitro olarak gözlemlemiş ve bu permeabilite artışını matriks metalloproteinaz-9 aktivasyonu ile ilişkilendirmiştir [85].

Tablo 2: Genetik varyantları homosistein yüksekliği ile ilişki enzimler

MTHFR	Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
MTRR	Metionin Sentaz Redüktaz
PEMT	Fosfatidiletanolamin N-Metiltransferaz
BHMT	Betain-Homosistein Metiltransferaz
MTHFD	Metilen Tetrahidrofolat Dehidrogenaz
MTHFS	Metilen Tetrahidrofolat Sentaz
AHCY	Adenozil Homosisteinaz

### 2.3.3 Homosistein Yüksekliği ile İlişkili Nörolojik Hastalıklar

Homosisteinin artmış düzeyleri birçok patofizyolojik durumda gözlenmiş olmakla beraber nörolojik hastalıklar üzerine Hsis düzeylerinin rolü ile ilgili bilgimiz oldukça sınırlıdır. 2014 yılında Ansari ve ark. homosistein yüksekliğinin nörolojik hastalıklar ile ilişkisine dair mevcut literatür bilgisini derlemiştir. Şimdiye dek inme, hafif

kognitif bozukluk(HKB), Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Multipl Skleroz, epilepsi, nöral tüp defektleri gibi birçok nörolojik durumun aHsis ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Bu bölümde homosistein ve nörolojik hastalıklar arasındaki ilişki, şimdiye dek yapılan araştırmalar ve sonuçları her bir hastalık için ayrı ayrı ele alınacak, en son ise çalışmanın esas konusu ile bağlantılı olarak MS ve başağrısı ile artmış homosistein düzeyleri hakkındaki bilgilerden bahsedilecektir.

### **2.3.3.1 İnme**

İnme ani gelişen nörodefisit ile karakterize klinik bir tablodur. Ölümün en sık ikinci nedenidir. Artmış Homosistein düzeyleri inme için prelinik bir markerdir denebilir [86]. Homosistein yüksekliği ve tromboz, Selhub ve ark.'nın yaptığı derleme çalışmaya göre, incelenen klinik datanın 10 tanesinden 8'inde OR(odds ratio) 2-13 arasında değişecek şekilde pozitif yönde ilişkilidir [87]. Tromboza yatkınlık, artmış homosistein düzeylerinin inme riskini artırmasında önemlidir ancak tek neden değildir.

İnme profilaksisi üzerine etkinliği belirsiz olmakla birlikte vitamin desteği ile Hsis düzeyleri düşürülebilir [88]. Folik asit hafif-orta Hsis yüksekliği için en etkin tedavidir. Vitamin B12 minör etkiye sahipken, vitamin B6 takviyesinin ek yararı yok gibi görünmektedir. İnme riskini azaltacak vitamin destek tedavisine ilişkin bilgimiz hala eksik ve belirsizdir.

### **2.3.3.2 Bilişsel Bozukluk**

Normal yaşlı bireylerde ve Alzheimer hastalığında homosistein yüksekliği kognitif fonksiyonlarda azalma için risk faktörüdür. Ayrıca normal yaşlanma ve erken demans arası bir kognitif durum olan hafif kognitif bozukluk durumunda Hsis yüksek bireyler, normal olan bireylerden kognitif performans yönü ile daha kötüdür [89]. Hafif kognitif bozukluk ve Hsis yüksekliği arasındaki ilişki üzerine ikna edici veriler elde etmek için daha çok araştırma yapılmasına ihtiyaç olsa da, aHsis demansın ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörüdür denebilir [90,91]. Ayrıca medyal temporal lob atrofi ve HKB'dan AH'a geçişi hızlandırmaktadır [92].

Homosistein yüksekliği çoğunlukla vitamin yetersizliği ile ilişkili olduğundan neden olduğu kognitif etkilenmenin tek başına homosisteinden mi, yoksa vitamin eksikliğine eşlik ettiği için mi olduğu net değildir. Düşük folik asit düzeyleri ve eşlik eden Hsis yüksekliği yaşlı bireylerde kognitif yıkım için iyi bilinen bir risk faktörüdür [91]. Hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda folik asit ve vitamin B12 takviyesi beyin atrofi üzerine koruyucu etkiye sahiptir ve kognitif yıkımı geciktirir [93–95]. Ancak yüksek dozlarda folik asit takviyesinin uzun süreli epizodik bellek, total epizodik bellek ve genel olarak kognisyon üzerine olumsuz etkileri vardır [96].

### **2.3.3.3 Parkinson Hastalığı**

Şimdiye dek Hsis yüksekliğinin Parkinson hastalığı için risk faktörü olduğunu gösteren bir kanıt yoktur ancak bu iki klinik durum karşılıklı olarak birbirini etkiler. Öncelikle homosistein yüksekliği dopaminerjik nöronları, toksin ve oksidatif stres gibi

hasarlayıcı durumlara karşı hassas hale getirmektedir. Homosistein yüksekliğinin PH patogenezinin katkısı kesin olarak doğrulanmamakla birlikte [97,98] bu şekilde hastalık gelişimini ve seyirini hızlandırıcı bir etkisi olabilir [99].

Diğer taraftan Parkinson tedavisi olarak kullanılan L-DOPA, katekolamin-o metil transferaz(COMT) enzimi ile metillenirken Hsis düzeylerini yükseltmektedir. Bu durum tedaviye tolkapon, entokapon gibi bir COMT inhibitörü eklenerek önlenabilir [100–102]. L-DOPA kullanımı ve aHsis Parkinson hastalarında polinöropati sıklığını da belirgin olarak artırmaktadır. Homosistein yüksekliğinin periferik nöropati üzerine etkisi daha sonra tartışılacaktır.

#### **2.3.3.4 Epilepsi**

Epilepsi hastalarında homosistein düzeyi yükselir. Bu, özellikle yatkın bireylerde(MTHFR C677T, MTHFR A1298C polimorfizmi taşıyanlar) okskarbazepin, topiramid ve valproik asit gibi anti-epileptik ilaçların kronik kullanımının bir sonucu olabilir [103, 104]. Gorgone ve ark. epilepsi hastalarında, artmış homosistein düzeyleri ve polifarmasinin birlikte beyin atrofisine katkıda bulunduğunu göstermiştir [105].

#### **2.3.3.5 Nöral Tüp Defektleri**

Homosistein düzeyleri gebelik döneminde doğal olarak düşmekle birlikte bu dönemde homosisteinin artmış düzeyleri preeklampsi ve nöral tüp defektleri gibi yaygın gebelik komplikasyonları ile sonuçlanır [106, 107]. MTHFR C677T polimorfizmi homosistein düzeylerini artırarak bebekte spina bifida gelişme olasılığını artırmaktadır [108]. Pre-gestasyonel folik asit takviyesi ise nöral tüp defekti gelişim riskini azaltmaktadır [107].

#### **2.3.3.6 Periferik Nöropati**

Güncel klinik çalışmalar diyabetik hastalarda periferik nöropati prevalansının aHsis ile arttığını, alta yatan periferik nöropatinin ise kötüleştiğini göstermektedir [109, 110]. Ayrıca Hsis yüksekliği diyabetik otonomik nöropati için de risk faktörüdür [111].

Homosistein yüksekliği diyabet olmaksızın da periferik nöropati ile sonuçlanabilir. Diyabet tanısı olmayan 483 erişkinde yapılan toplum tabanlı bir çalışmada, artmış homosistein düzeylerinin periferik nöropati için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur [109]. Periferik sinir sistemi aHsis'e hassas gibi görünmektedir. Metilasyon eksikliği oluşturulan hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda nöral dokuda belirgin AdoHsis artışı gözlenmiştir. Bu bilgi Hsis yüksekliğinin neden periferik nöropati ile sonuçlandığı konusunda fikir vermektedir [112].

#### **2.3.3.7 Multipl Skleroz**

MS hastalarında Hsis düzeyleri normal popülasyondan yüksektir [75]. Literatürde anlamlı farklılık olmadığını raporlayan birkaç çalışma [113] olmakla birlikte genel kanı MS'te Hsis düzeylerinin yüksek olduğu yönündedir. İmmün aktivasyon,

oksidatif stres ya da vitamin eksikliği ile ilgili olmayan bu durum, akla homosistein yüksekliğinin MS patogenezinde etkili olma olasılığını getirmektedir [8, 114–116].

Ramsaransing ve ark.'nın 88 MS ve 57 kontrol ile yaptığı çalışmada; plazma Hsis düzeyleri MS ve kontrol grubunda sırayla 13,8 ve 10,5  $\mu$ M olarak ölçülmüş; vitamin B6, vitamin B12, folik asit ve kreatin için düzeltme yapıldıktan sonra bile bu anlamlı farklılığın devam ettiği saptanmıştır [8]. Buna karşın kontrol ve MS grubunda vitamin B12, vitamin B6 ve folik asit düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, MS hastalarında gözlenen aHsis vitamin eksikliği ile açıklanamamaktadır. Bu durum, MS hastalarında gözlenen Hsis yüksekliğinin, homosisteinin metabolize edilmesindeki yetmezlikten ziyade fazla üretilmesinden kaynaklandığına işaret etmektedir. Homosistein MSS'de astrositlerce sentez edilip toksik etkilerini gösteriyor olabilir [8, 117]. Beyin dokusu aHsis'in olumsuz etkilerine daha hassastır [63, 118] ve beyinde vitamin B12 kolayca deplase olduğundan Hsis düzeyleri kolayca yükselir.

Homosistein NMDA aracılı eksitotoksiteyi artırıp sonuç olarak DNA hasarlarına ve apoptoza yol açabilir. Ayrıca Hsis yüksekliği metilasyon reaksiyonlarına engel olmaktadır (Bkz. Homosistein toksisitesi ile ilgili patogenetik mekanizmalar). Metilasyon reaksiyonlarında azalmanın MSS'deki etkisi; miyelin-arjinin yapısının hipometilasyonu nedeni ile miyelinin hidrofobik özelliğinin azalması ve sonuçta kırılğan miyelin yapısının oluşmasıdır. Bunun dışında aHsis bağışıklık sisteminin otoreaktif hale gelmesinde de rol oynuyor gibi görünmektedir [71]. Özetle aHsis; yol açtığı nörodejenerasyon, oluşan kırılğan miyelin yapısı ve otoimmün yanıtın uyarılması gibi birbirinden farklı birçok mekanizma ile MS patogenezi ile ilişkili olabilir.

Multiple Sklerozda Hsis yüksekliği klinik kötüleşme ve sözel olmayan akıl yürütme, görsel dikkat, görsel-uzamsal hafıza gibi bilişsel alanlarda bozulma ile koreledir [119, 120]. Folik asit takviyesi, serum Hsis düzeylerini düşürmede etkin görünmekle birlikte hücre içi Hsis düzeylerini düşüremediği gibi tek karbon metabolizması üzerine olumsuz etkileri nedeni ile zararlı da olabilir [121].

### 2.3.3.8 Migren

Baş ağrısı ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişki net değildir ve halen randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Şimdiye dek yapılan çalışmalarda, migrene yatkınlığa yol açan Hsis metabolizması ile ilişkili tek gen polimorfizmleri ve migrenin vitamin B6, vitamin B12 ve folik asit takviyesi ile profilaktik tedavisi üzerinde durulmuştur.

MTHFR enziminin C677T varyantı auralı migren ile ilişkili bulunmuştur [122–124]. MTR(metionin sentaz) ve MTRR(metionin sentaz redüktaz) gibi diğer sorumlu enzim genlerini de kapsayan ancak daha yaşlı bir popülasyonu(ortalama 76 yaş) içeren bir haplotip analizinde ise, MTHFR gen mutasyonu(C677T) kadınlar için, MTRR gen mutasyonu ise erkekler için auralı migren açısından koruyucu faktör olarak gösterilmiştir [125]. Ancak bu çalışmada auralı migren için mortalite hızı daha yüksek bulunmuştur. Yani, mutasyon taşıyan ve auralı migreni olan orta yaş grubundaki hastalar yetmişli yaşlara ulaşamayacağından(selektif mortalite) söz konusu gen mutasyonunun koruyucu olmaktansa selektif mortalite sonucu ileri yaş migren hastalarında daha az sıklıkla gözleendiği sonucuna da ulaşılabilir.

1999'dan 2004'e NHANES( National Health Examination and Nutrition Survey) çalışmasına dahil edilen 4-9 yaş arası 11770 çocukla ilgili elde edilen verilere göre ortalama Hsis düzeyleri başağrısı olanlarda olmayanlardan daha yüksektir [126]. Homosistein düzeyleri ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır ve erkeklerde kızlara göre yüksektir. Başağrısı olan 4-11 yaş çocuklar en yüksek risk quintilinde yer alır. 12 yaş sonrasında ise baş ağrısı olan ve olmayanlar arasındaki fark azalmaktadır. Ayrıca folik asit ve vitamin B12 düzeyleri başağrısı olan çocuklarda daha düşüktür. 2010 yılında yayınlanan bu çalışmada elde edilen sonuçlar başağrısı olan çocuklarda; ilki homosistein yüksek-folik asit düşük diğeri CRP görece yüksek-astımlı çocuklar olarak iki alt tip olabileğİ şeklinde yorumlanmıştır.

Vitamin desteğinin migren proflaksisinde kullanımı üzerine bir çok çalışma yapılmıştır. Lea ve ark. auralı migren vakalarında; günlük 2 mg folik asit, 25 mg vitamin B6 ve 400 mikrogram vitamin B12 takviyesi ile kan Hsis düzeyini %39 oranında düşürmüş, migrenin yol açtığı özürülülüğü ise 6 ay sonunda %60'tan %30'a düşürmüştür [127]. Ayrıca migren ağrı sıklığı ve şiddeti de azalmıştır. Araştırılan hasta grubunda tedavinin özellikle MTHFR C677T genotipinde daha etkin olduğu gözlenmiştir. Avustralya kaynaklı başka bir çalışma auralı migren vakalarında benzer sonuçların yanında MTRR A66G varyantının, MTHFR gen mutasyonundan bağımsız olarak, tedaviye iyi yanıt verdiğini göstermiştir [128]. Auralı migrende vitamin desteğİ ile proflaksi ve genetik varyasyonlar arasındaki etkileşimin aydınlatılması için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak uygun hasta grubunda vitamin takviyesi migren proflaksisi için akla yatkın görünmektedir. Migren gibi yol açtığı disabilite nedeni yaşam kalitesini düşürür bir hastalıkta ağrı sıklığı, şiddeti ve dolayısı ile hastalık yükünün vitamin desteğİ gibi ucuz bir tedavi ile azaltılabilmesi iyi bir fikirdir. Öte yandan daha çok araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

### **2.3.4 Multipl Skleroz, Başağrısı ve Artmış Homosistein Düzeyleri**

Artmış homosistein düzeyleri, multipl skleroz ve başağrısının, klinik ve patofizyolojik açıdan kesişen yönleri olan klinik antiteler olduğu görünmektedir. Bu çalışma hazırlanırken taranan literatürde bu üç durumu birlikte inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak farklı kombinasyonlarda MS, başağrısı ve aHsis birçok klinik ve laboratuvar çalışmasında incelenmiş ve aradaki olası ilişkiye dair veriler yorumlanmaya çalışılmıştır.

Özetle; homosistein düzeyleri MS hastalarında, vitamin düzeyleri ve genetik durumdan bağımsız olarak yüksektir ve özellikle kognitif bozulma ve hastalık progresyonu ile ilişkili gibi görünmektedir. Başağrısı, MS'in sık gözlenen semptomları arasında yer almasa da özellikle migren başağrısı MS hastalarında iki kat daha sık gözlenir. Bu iki durum basitçe ko-morbid iki hastalık mı ya da aynı patogenetik durumun sonuçları mı ya da birbirleri için risk faktörü mü halen bilinmemektedir. Homosistein ve başağrısı arasında ise henüz gösterilebilmiş net bir ilişki yoktur ancak Hsis metabolizması ile ilişkili vitaminlerin auralı migrende başağrısı proflaksisinde kullanılabilmesi yönü ile dikkat çeken bir konudur.

Bu çalışmada MS hastalarında normal popülasyona kıyasla daha sık gözlendiğİ bilinen baş ağrısı ve homosistein yüksekliğı ve aralarındaki olası ilişki incelenecektir.

## Bölüm 3

# GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1 Etik Kurul Onayı

Çalışmanın yapılabilmesi için, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.06.2015 tarih ve 4 sayılı toplantısının 15 numaralı kararı ile etik kurul onayı alındı.

### 3.2 Hasta Seçimi

Çalışma, Erzurum ili ve çevresinden 2015 yılı Haziran-Eylül ayları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü'nde Multipl Skleroz tanısı ile takip edilen 18 yaş üstü son bir ayda baş ağrısı şikayeti olan 52, başağrısı şikayeti olmayan 31 Multipl Skleroz hastasında yapıldı. Çalışmaya gönüllü olanlar dahil edildi. Tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya alınan MS olgularının tanısında Mc Donald 2010 Revizyon Kriterleri kullanıldı. Olgular; Klinik izole sendrom, Relapsing Remitting MS, Progresif MS(Sekonder Progresif MS, Primer Progresif MS ve Progresif Relapsing MS) olarak sınıflandırıldı ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Son bir ay içerisinde yeni atak öyküsü olan ve nörolojik muayenede atak bulguları tespit edilenler, sekonder başağrısı nedeni olabilecek intrakranyal kitle, hidrosefali, geçirilmiş serebrovasküler olay ya da baş-boyun travma sonrası başlayan başağrısı öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Olguların nörolojik muayeneleri yapıldı ve Multipl Skleroz yönü ile hastalık şiddeti ve özürülük durumunu değerlendirmek üzere EDSS skorları hesaplandı. Depresyon yönü ile Beck Depresyon Ölçeği(BDÖ) uygulandı. Yüzyüze görüşmede başağrısı varlığı, sıklığı ve karakterine yönelik bilgi alındı, başağrısı tipi ICHD-3  $\beta$  başağrısı sınıflama sistemine [129] uygun olarak tanımlandı.

Hastanemizde Multipl Skleroz yönü ile tetkik edilirken vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri çalışılmamış olgulardan laboratuvar inceleme için periferik venöz kan alındı.

### 3.3 Klinik Değerlendirme Yöntemleri

#### 3.3.1 EDSS(Expanded Disability Status Scale)

EDSS, MS hastalarının değerlendirilmesinde en yaygın biçimde kullanılan ve iyi tanımlanmış bir ölçektir. EDSS puanı, klinisyenin görüşmesi ve nörolojik muayene temel alınarak elde edilir. 0.5 aralıklı 20 basamaktan oluşan bu ölçekte, basamaklardan 0, normal nörolojik muayeneyi; 10, MS'e bağlı ölümlü ifade eder. EDSS'de puanlar, MS'te kötüleşmeye karşılık gelecek biçimde artar.

EDSS puanı, 1.0-4.0 arasında işlevsel sistemlere dayanır: Piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, görsel, barsak-mesane, mental ve diğer işlevsel sistemler olmak üzere 7 işlevsel sistem vardır. EDSS, 4.0-8.0 puanları arasında ambulasyon durumunu gösterir. Değerlendirme hastanın aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğu en iyi performansına dayanır. 6.0 puandan itibaren hastanın destek gereksinimi kaydedilmektedir. 6.0, tek taraflı desteğe; 6.5 ise iki taraflı desteğe gereksinim duyulduğunu ifade etmektedir. 7.0'den itibaren tekerlekli sandalye ve giderek yatağa bağımlılık söz konusudur.

EDSS yaygın kullanımının yanı sıra bazı kısıtlılıklara sahiptir. Düşük skorlarda işlevsel sistemlerin değerlendirilmesi öznelidir. Orta skorlarda daha çok bir ambulasyon indeksi gibidir. Yüksek skorlarda ise, EDSS basamakları farklılıkları belirlemede duyarsız olacak biçimde çok geniştir. MS için çok önemli bir özürüllük nedeni olan kognitif işlevlerin değerlendirilmesinde ise herhangi bir puan düzeyinde yetersiz bir ölçektir [130].

#### 3.3.2 Beck Depresyon Ölçeği

Beck depresyon ölçeği, Beck ve ark. tarafından adolesan ve erişkinlerde depresyonun davranışsal bulgularını ölçmek amacıyla 1961 yılında geliştirilmiştir. Depresyona özgü davranışlar ve semptomlar bir dizi cümle ile tanımlanmıştır ve her bir cümleye sayı olarak 0-3 arasında numara verilmiştir. Ölçek yirmi bir maddeden oluşmaktadır ve maddeler hafif formdan şiddetli forma göre sıralanmıştır. Hastalardan şimdiki durumlarını en iyi tanımlayan ifadeyi işaretlemeleri istenmekte ve sonuç maddelerin toplamı ile elde edilmektedir. 1978 yılında ölçeğin tümü revize edilerek hastaların bugünü de kapsayacak biçimde son bir haftalık durumlarını işaretlemeleri istenmiştir.

Şiddet olarak; minimal(0-9), hafif(10-16), orta(17-29) ve şiddetli(30-63) depresif semptomlar şeklinde yorumlanmaktadır. Ölçeğin orijinali klinisyenin yüksek sesle hastaya okuması şeklinde tasarlanmış iken, ölçek daha sonra kendini değerlendirme ölçeği olarak uygulanmaya başlanmıştır; ölçeği doldurmak yaklaşık 15 dakika sürmektedir [131](Ek: Beck Depresyon Ölçeği).

### 3.4 Laboratuvar İncelemeleri

Çalışmada alınan periferik venöz kan örneklerinden vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri çalışıldı. Serum vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin ölçümü Beckman Coulter UniCel DXI-800 cihazında, kemiliminesans yöntemi kullanılarak yapıldı. Plazma total homosistein düzeylerinin ölçümünde ise HPLC(high performance liquid chromatography) yöntemi ve Agilent 1100 cihazı kullanıldı.

### 3.5 İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortanca, ortalama ve standart sapma olarak sunulmuştur. Baş ağrısı durumuna ve baş ağrısı tipine göre kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi ve *Fisher's exact test*, nicel değişkenlerin analizinde *Student t* testi ve *Mann Whitney U* testi kullanılmıştır. Baş ağrısı varlığına etki eden faktörleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  alınmıştır.

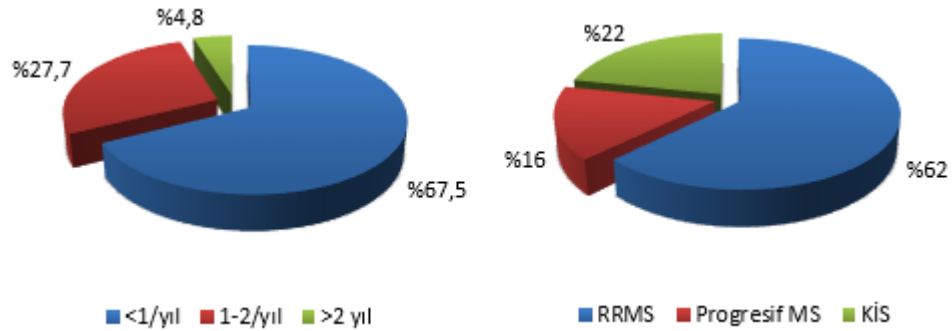


## Bölüm 4

# BULGULAR

### 4.1 Hasta Özellikleri

Çalışmaya 59'u kadın(%71), 24'ü erkek(%29) toplam 83 MS hastası alındı. Yaş ortalaması 35,4 yıl  $\pm$ 8,8 idi. En sık gözlenen MS klinik formu %62 sıklıkla RRMS'ti (52 hasta). 13 kişi Progresif MS(%16; SPMS:12 PRMS:1), 18 kişi KİS idi(%22)(Şekil 2). Olguların EDSS puanı 0 ile 8,5 arasında değişirken ortanca değer 1,5 olarak saptandı. MS hastalık süresi için ortanca değer ise 4 yıl idi(Tablo 3).



Şekil 2: Hastaların MS klinik formu ve atak sıklığına göre dağılım grafikleri

MS atak sıklığı olguların %67,5'inde(56 hasta) yılda 1'den az, %4,8'inde(4 hasta) yılda 2'den fazla idi (Şekil 2).14 hasta(%16) MS için profilaktik tedavi almazken; olguların yarısından fazlası interferon tedavisi(48 hasta, %57,8) almakta idi(Şekil 3).

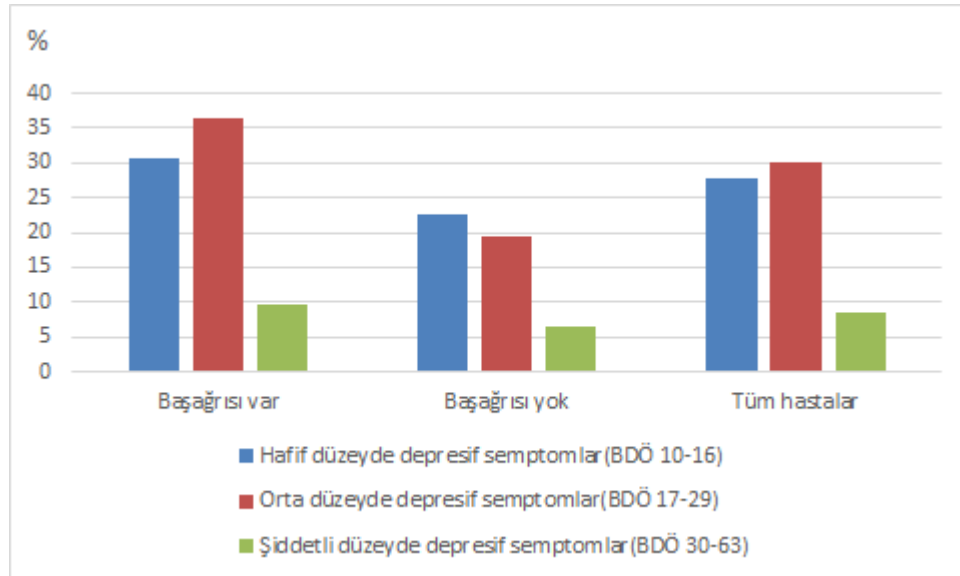
Çalışmaya başağrısı olan 52 MS hastası alındı. Kontrol grubu başağrısı olmayan 31 MS hastasından oluşturuldu. Başağrısı olan MS hastaları ve başağrısı olmayan MS hastaları yaş, cinsiyet dağılımı, MS klinik formu ve MS hastalık süresi bakımından benzerdi(Bkz. Tablo 3).



Şekil 3: Hastaların kullanmakta oldukları MS tedavisine göre dağılım grafiği

## 4.2 Emosyonel Durum

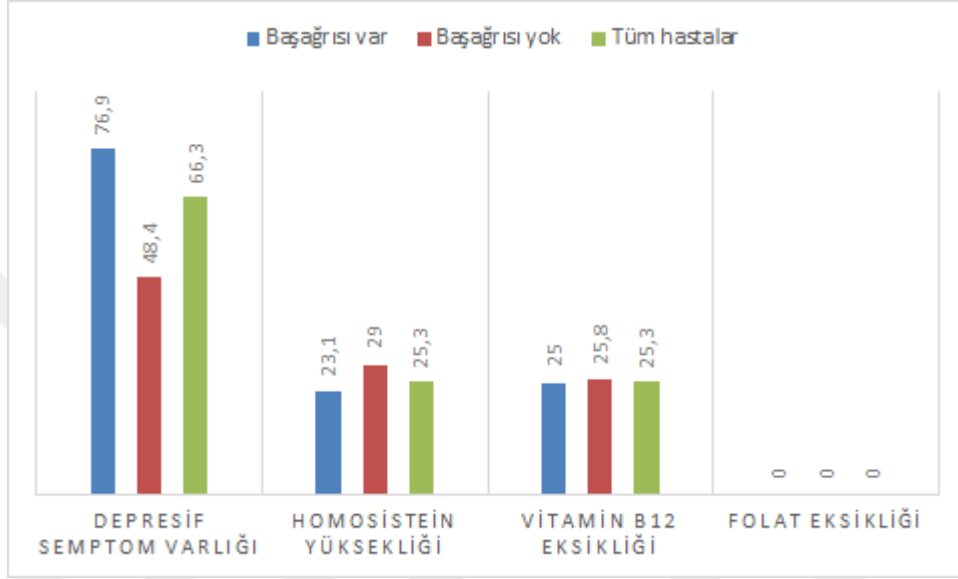
Depresif duygu durumu değerlendirmek üzere uygulanan BDÖ'ye göre vakaların % 66,3'ü depresif semptomlar(BDÖ skoru  $\geq 10$ ) taşımakta idi(Hastaların depresyon düzeylerine göre dağılımı için bkz. Şekil 4). Çalışma ve kontrol grubunda ortalama BDÖ skorları sırası ile  $16,6 \pm 10,8$  ve  $11,3 \pm 9,6$  idi( $p=0,03$ ). Başağrısı olan hastaların %76,9'u, olmayanların %48,4'ü depresif semptomlar taşımakta idi(Şekil 5). Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi( $p= 0,008$ )(Tablo 3).



Şekil 4: Başağrısı olan ve olmayan MS hastalarının depresyon düzeyine göre dağılım grafiği

### 4.3 Homosistein Düzeyleri

Çalışmaya alınan hastaların Hsis düzeyleri 4,4 ve 56  $\mu\text{M}$  arasında değişirken ortalama değer 11,8 idi. Tüm olguların % 25,3'ünde homosistein düzeyleri 15  $\mu\text{M}$  ve üzerinde ölçüldü. Homosistein yüksekliği ( $\geq 15 \mu\text{M}$ ) başağrısı olan grupta %23,1; başağrısı olmayan grupta %29,0 sıklıkta gözlemlendi (Şekil 5). Homosistein düzeylerinin ortalama değerleri ise sırası ile 11,8 ve 11,75 idi. Gruplar arasında, Hsis düzeyleri ve Hsis yüksekliğinin varlığı ( $\geq 15 \mu\text{M}$ ) açısından anlamlı fark gözlemlenmedi (Tablo 3).



Şekil 5: Başağrısı olan ve olmayan MS hastalarında depresif belirtilerin varlığı, homosistein yüksekliği ve vitamin eksikliği için sıklık grafiği

### 4.4 Vitamin B12 ve Folik Asit Düzeyleri

Çalışmaya alınan olguların %25,3'ünde vitamin B12 eksikliği (vitamin B12  $< 191 \text{ pg/ml}$ ) varken hiçbirinde folik asit eksikliği ( $< 3,1 \text{ ng/ml}$ ) gözlemlenmedi. Başağrısı olan ve başağrısı olmayan grupta vitamin B12 düzeyleri için ortalama değerler sırasıyla 244,5 ve 280; folik asit düzeyleri için ortalama değerler 8,2 ve 9,7 idi. Gruplar arasında vitamin B12 ve folik asit düzeyleri yönü ile anlamlı fark yoktu (sırası ile  $p=0,24$ ,  $p=0,14$ ).

Tablo 3: Başağrısı olan ve olmayan MS hastalarının sosyodemografik, klinik ve laboratuvar parametrelere göre karşılaştırılması

		Başağrısı Var	Başağrısı Yok	Tüm Hastalar	t	M-W U	$\chi^2$	p
<b>Hasta Sayısı</b>	frekans (%)	52 (100)	31 (100)	83 (100)				
<b>Yaş</b>	ortalama (SD)	34,2 (8,8)	37,4 (8,7)	35,4 (8,8)	-1,63			0,11
<b>Cinsiyet(K/E)</b>	frekans (%)	40/12 (77/23)	19/12 (61/39)	59/24 (71/29)			2,30	0,12
<b>MS Hastalık Süresi(yıl)</b>	ortanca (aralık)	3,5 (0,1-18)	4 (0,1-19)	4 (0,1-19)		690		0,27
<b>MS Klinik Form</b>	frekans (%)						1,80	0,41
<b>RRMS</b>		34 (65)	18 (58)	52 (62)				
<b>Progresif MS</b>		6 (12)	7 (23)	13 (16)				
<b>KIS</b>		12 (23)	6 (19)	18 (22)				
<b>Depresif semptomlar</b>	frekans (%)	40 (77)	15 (48)	55 (66)			7,07	<b>0,008</b>
<b>BDÖ</b>	ortalama (SD)	16,6 (10,8)	11,3 (9,6)	14,7 (10,6)	2,23			<b>0,03</b>
<b>EDSS</b>	ortanca (aralık)	1 (0-8,5)	2 (0-6,5)	1,5 (0-8,5)		612		0,06
<b>Laboratuvar</b>	ortanca (aralık)							
<b>Homosistein(<math>\mu</math>M)</b>		11,7 (4,7-40,9)	11,8 (4,4-56)	11,8 (4,4-56)		801		0,96
<b>Vitamin B12(pg/ml)</b>		244,5 (75-1842)	280 (72-1059)	252 (72-1842)		680		0,24
<b>Folik asit(ng/ml)</b>		8,2 (4,2-26)	9,7 (4,5-20)	8,5 (4,2-26)		650		0,14

M-W U: Mann-Whitney U,  $\chi^2$ : Pearson ki-kare değeri

NOT: p değeri <0,05 ise koyu olarak yazılmıştır.

## 4.5 Başağrısı Özellikleri

Çalışmaya başağrısı çeken 52 MS hastası alındı. 33 hastada(%63) GBA(kronik GBA: 1, epizodik GBA: 32), 18 hastada (%35) migrenöz başağrısı (kronik migren:3, aurasız migren:12, auralı migren:3) mevcuttu(Tablo 4). En sık gözlenen migren türü aurasız migrendi(12 hasta, %66,6). 1 hasta okisipital nevralfiform ağrı tarifledi. Küme başağrısı veya diğer trigeminal otonomik sefaljiler gözlenmedi.

Tablo 4: Çalışma grubundaki hastaların başağrısı özellikleri

Başağrısı Şiddeti	ortanca	(aralık)	5,5	3-9
Başağrısı Tipi	frekans	(%)		
Migren			18	(35)
GBA			33	(63)
MS'ten Önce Başağrısı	frekans	(%)	36	(69)
MS Atakla Kötüleşen Başağrısı	frekans	(%)	12	(23)
MS Tedavisi ile Kötüleşen Başağrısı	frekans	(%)	14	(27)
Başağrısı Olan Hastalar	frekans	(%)	52	(100)

Başağrısı olan hastaların %69'u(36 hasta) MS başlangıcından önce de baş ağrısı şikayeti tarifliyordu. % 23'ünde MS atağı ile, %27'sinde profilaktik tedavi ile başağrısında kötüleşme(ağrı şiddetinde 2 katından fazla artış ya da başağrısının kronikleşmesi) öyküsü mevcuttu. VAS(Vizüel Ağrı Skalası)'a göre belirlenen başağrısı şiddeti için ortanca değer 10 üzerinden 5,5'du ve 3 ile 9 arasında değişmekteydi. Migren başağrısı için ağrı şiddeti daha yüksek olup ortanca değer 7 idi.

Tablo 5: Başağrısı olma durumuna etki eden faktörlerin analizi

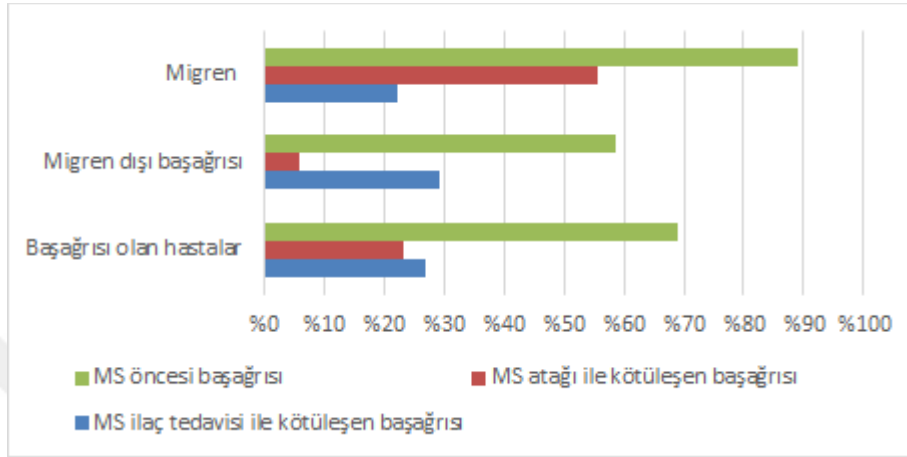
	Odds Ratio	(%95 GA)	p
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Kadın (ref)</b>			
<b>Erkek</b>	1,7	(0,53-5,5)	0,36
<b>MS Formu</b>			
<b>RRMS(ref)</b>			
<b>Progresif MS</b>	1,8	(0,26-13,6)	0,53
<b>KIS</b>	1,5	(0,41-5,81)	0,51
<b>BDÖ skoru</b>	1,1	(1,02-1,15)	<b>0,009</b>
<b>EDSS</b>	0,7	(0,47-0,99)	<b>0,04</b>
<b>Homosistein düzeyi</b>	0,99	(0,9-1)	0,47

-2 Log likelihood: 95,196; Nagelkerke R Square: 0,219

GA: güven aralığı, ref: referans

NOT: p değeri <0,05 ise koyu olarak yazılmıştır.

Baş ağrısı olup olmama durumuna etki eden faktörlerin belirlenmesi için yapılan lojistik regresyon analizinde; cinsiyet, MS klinik formu, hastalık süresi, EDSS, BDÖ skoru ve Hsis düzeyi değişkenleri kullanıldı. Analiz edilen bu değişkenlerden düşük EDSS ve yüksek BDÖ skoru baş ağrısı varlığına anlamlı olarak etki eden faktörlerdi(Tablo 5)(Modelin baş ağrısı varlığını tahmin gücü %66,3; baş ağrısı varlığını tahmin etme oranı(duyarlılık) %81, baş ağrısı yokluğunu tahmin etme oranı(özgüllük) %42'dir).



Şekil 6: Migren ve migren dışı baş ağrısı olan MS hastalarının MS atak/ilaç tedavisi ile baş ağrısında kötüleşme durumu ve MS öncesi baş ağrısı varlığına göre dağılım grafiği

Migren ve migren dışı baş ağrısı olan hastalar karşılaştırıldığında MS'ten önce baş ağrısı varlığı migren baş ağrısı olan hastalarda anlamlı olarak daha sık gözlenmekte idi(migren: %89, migren dışı: %59,  $p=0,02$ )(Şekil 6). Yine MS atak/ilaç tedavisi ile baş ağrısında kötüleşme öyküsü migrenöz hastalarda belirgin olarak daha sık saptandı(migren: %55, migren dışı baş ağrısı: %5,  $p=0,000$ )(Tablo 6). MS profilaktik tedavisi ile baş ağrısında kötüleşme, BDÖ skoru ve Hsis düzeyleri açısından migren ve migren dışı baş ağrısı olan hastalarda anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tablo 6: Migren ve diğer türde baş ağrısı olan MS hastalarının karşılaştırılması

	Migren BA frekans(%)	Diğer BA frekans(%)	BA frekans(%)	$\chi^2$	$p$
Hasta Sayısı	18 (100)	34 (100)	52 (100)		
MS'ten Önce Baş ağrısı	16 (89)	20 (59)	36 (69)	4,99	<b>0,02</b>
MS Atakla Kötüleşme	10 (55)	2 (5)	12 (23)	16,35	<b>0,00*</b>
MS Tedavisi ile Kötüleşme	4 (22)	10 (29)	14 (27)	0,31	0,74*
Depresif semptomlar	15 (83)	25 (73)	40 (77)	0,64	0,51*
Homosistein Yüksekliği	5 (28)	7 (21)	12 (23)	0,34	0,73*
Vitamin B12 Eksikliği	6 (33)	7 (21)	13 (25)	1,02	0,33*

BA: Baş ağrısı olan hastalar,  $\chi^2$ : Pearson ki-kare değeri, \*: Fisher's exact test  
NOT:  $p$  değeri <0,05 ise koyu olarak yazılmıştır.

## Bölüm 5

# TARTIŞMA

Multiple Skleroz günümüzde daha sık tanı alan ancak kesin tedavisi halen mümkün olmayan kronik, ataklı otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışmada MS hastalarında başağrısı şikayeti ve bu durumun serum homosistein düzeyleri ile olası ilişkisi araştırılmıştır. Sekonder başağrısı olan hastaların dışlandığı bu çalışmada; çalışma grubu(başağrısı olan) ve kontrol grubundaki(başağrısı olmayan) MS hastaları yaş, cinsiyet, MS klinik formu ve hastalık süresi bakımından benzerdir. En sık gözlenen başağrısı türü GBA'dır. Migren başağrısı, başağrısı olan hastalar içerisinde %35 sıklıkta gözlenmiş olup baskın migren türü aurasız migrendir.

Çalışma ve kontrol grupları arasında ne homosistein seviyeleri, ne de aHsis varlığı( $\geq 15\mu\text{M}$ ) bakımından anlamlı fark gözlenmemiştir. Migren ve diğer başağrısı olan MS hastaları arasında da bu yönden anlamlı fark yoktur. Yapılan lojistik regresyon analizinde, homosistein seviyesi başağrısı varlığına etki eden bir faktör değildir.

Başağrısı olan hastaların % 69'u MS öncesi başağrısı varlığından bahsetmiştir. %27'sinde ise MS tedavisi ile başağrısı kötüleşmektedir. Elde edilen sonuçlar literatür bilgisi ile de uyumludur [132]. MS öncesi başağrısı sıklığı, bir alt grup olarak, migren başağrısı olan hastalarda anlamlı olarak daha fazladır. Yine migren hastalarında, MS atağı ile başağrısında kötüleşme öyküsü de daha sık gözlenmektedir.

Çalışmamızda primer amaç, MS hastalarında başağrısı ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak olup homosistein düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde de erişkinler için başağrısı ve homosistein düzeyleri arasında direkt bir ilişkiden söz edilmemektedir. Öte yandan homosistein metabolizmasında görevli bazı enzim mutasyonlarında, vitamin takviyesinin migren profilaksisinde işe yaradığı üzerine çalışmalar vardır [127,128]. Ayrıca 4-9 yaş arası çocuklarda yapılan büyük ölçekli bir çalışmada ise çocuk yaşta başağrısı için homosistein yüksek ve folik asit düşük bir alt gruptan bahsedilebileceğine dikkat çekilmiştir [126].

Başağrısı varlığı ve homosistein düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamakla beraber çalışmadan elde edilen sonuçlar MS hastalarında migren başağrısının diğer başağrısı türlerinden ayrı olarak ele alınması gerektiğini telkin etmektedir. İlk olarak MS hastalarında migren başağrısı sıklığı artmaktadır. Ayrıca diğer başağrısı türlerinden daha sık olarak başağrısı şikayeti, MS semptomları gelişmeden önce de vardır. Başka bir deyişle migren MS semptomlarına öncülük etmektedir. Ayrıca migrenöz MS hastalarında MS atağı ile başağrısında kötüleşme de(ağrı şiddetinde 2 kattan fazla artma ya da ağrının kronikleşmesi) daha siktir. Bu gözlem, migren hastalarında MS atak ve

başağrısı patogenezinde bazı ortak süreç ya da tetkikleyicilerin olabileceği ihtimalini akla getirmektedir.

Şayet gerçekten migren MS'e öncülük eden bir semptom ise; kranyal MRG incelemede multiple beyaz cevher lezyonları tespit edilen ve başağrısı dışında asemptomatik olan hastaların takibinde migrenöz hastalar ayrı olarak ele alınmalı ve MS gelişme potansiyeli akılda tutulmalıdır. Migren hastalarında MS gelişme riski ve bir alt grup olarak migrenöz MS hastalarında klinik ve prognostik özelliklerin araştırılması ve ayrıntılandırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde MS'te başağrısı sıklığı ile ilişkili şimdiye dek bir çok çalışma yapılmış ve oldukça değişken sonuçlar elde edilmiştir(%4-61,8). Başağrısı olan MS hastalarında migren sıklığı da, aynı şekilde, çalışmalar arasında büyük farklılıklar gösterir (%16,3-83,3) [2, 21-23, 25, 26, 42, 52]. En sık gözlenen migren alt tipi aurasız migren'dir [133].

Bizim çalışmamızda başağrısı sıklığı %62 olarak hesaplanmıştır. Bunun yanında, kontrol grubu tamamlanırken başağrısı olmayan hastaların tercih edilmesi nedeni ile gerçek başağrısı prevalansı hesaplanandan daha yüksektir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda başağrısı olan hastaların %35'inde migren başağrısı vardır ve bas-kın tip aurasız migrendir [21, 26, 133].

Bu tez çalışmasında olduğu gibi; çalışma sırasındaki(son 1 ay) başağrısı varlığı dikkate alınarak dizayn edilmiş kesitsel başka bir çalışmada MS hastalarında primer başağrısı sıklığı % 55,4 olarak saptanmıştır [52]. Ancak dahil edilen hastaların yaş ortalaması daha yüksektir(35 yaşa karşılık 43,9 yaş). Yaş arttıkça başağrısı sıklığının azaldığı göz önüne alındığında bu sonuçlar bizim çalışmamız ile uyumludur.

Yapılan çalışmalarda başağrısı prevalansına MS klinik formu, hastalık süresi ve özürülük derecesinin etki etmediği saptanmıştır [19, 26]. Öte yandan, Möhrke ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise başağrısı olan hastalarda EDSS skoru daha düşüktür [52]. Bu durum başağrısının, MS'in daha aktif olduğu ilk yıllarda yani EDSS henüz artmamışken daha sık gözleniyor olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bizim çalışmamızda da düşük EDSS skorları başağrısı varlığı ile ilişkilidir. Ancak çalışma ve kontrol grubunda hastalık şiddeti açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak, MS formu ve hastalık süresinin başağrısı varlığına etki etmediği, diğer taraftan BDÖ skorundaki artışın başağrısı için risk faktörü olduğu saptanmıştır.

Stres ve anksiyetenin MS hastalarında migren başağrısı sıklığını artırdığı bilinmektedir [134]. Yine MS hastalarında başağrısını en sık tetkikleyen faktör stres-tir(%78) [132]. Depresif semptom oluşu her zaman depresyon anlamına gelmez, ancak majör depresyon sıklığı da MS hastalarında artmıştır(%15,7'ye karşılık, %7,4) [135]. Bizim çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak başağrısı olan grupta BDÖ skorları anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Migren başağrısı çeken MS hastalarımızın büyük çoğunluğunda başağrısı MS semptomlarından önce de vardır. Migren başağrısının MS semptomlarına öncülük etmesi yeni bir bilgi değildir [3, 13, 19]. Multipl Sklerozun asemptomatik fazında kortekte gelişen erken demiyelinizan lezyonlar, kortikal yayılan depresyonu kolaylaştırarak migren patofizyolojisinde rol oynuyor olabilir [133, 136]. Diğer bir hipotez migrenin merkezi sinir sistemini, sitokin profilini değiştirerek otoimmün reaksiyonlara hassas hale getirdiğidir. Migren ayrıca serotonin salınım ve fonksiyonlarını değiştirebilir.

Serotonin kan-beyin bariyerinin korunmasında önemli bir sitokindir. Dolayısı ile migren serotonin aracılı olarak kan-beyin bariyerini bozarak MS gelişimini kolaylaştırıyor olabilir [4].

Çalışmamızda, migren baş ağrısının MS semptomlarına öncülük etmesinin yanında, MS atağı ile kötüleşen baş ağrısı da migren hastalarında anlamlı olarak daha yüksektir. Bu da akla MS atak esnasında görülen akut inflamatuvar sürecin ortak mekanizmalarla hem baş ağrısına hem de nörodefisitlere yol açıyor olabileceğini getirmektedir. Bu ortak mekanizma meningeal tutulum olabilir [52]. MS hastalarının post-mortem incelemelerinde meningeal tersiyer B hücre folikülleri gözlenmiştir [50,51]. Bu MS'te meningeal tutulumu işaret etmektedir. Meningeal inflamasyon, komşu kortekste demiyelinizasyon ile MS lezyonlarına, meningeal irritasyon nedeni ile de baş ağrısına yol açıyor olabilir [52].

Primer baş ağrılarından özellikle migren MS ile ilişkili görünmektedir. 2012 yılında yapılan bir metaanaliz çalışmasında migren sıklığının MS hastalarında 2 kat daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır [133]. Migren baş ağrısının MS'ten önce semptomatik oluşu bazı yazarlar tarafından migrenin MS için potansiyel bir risk faktörü olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Migren hastası bayanların 15,5 yıl boyunca izlemine dayanan bir çalışmada insidental olarak MS tanısı alma riski %39 olarak hesaplanmıştır. Yine aynı çalışmada, migren hastalarında MS tanısı için absolute risk ise %0,47'dir(migren olmayanlarda %0,32) [3]. Kister bunu, "Migren MS için bir öngösterge olabilir, ancak ılımlı bir öngösterge dir." şeklinde yorumlamıştır [3]. Yine de migrenöz bir MS hastasında baş ağrısı oluşu tipik olarak hastalık aktivitesini göstermez ve daha çok baş ağrısı atağı olarak değerlendirilmelidir [13].

Bu tez çalışmamızda; düşük yaş ortalaması, hastaların çoğunun MS profilaksi için interferon tedavisi alıyor oluşu ve daha yüksek BDÖ skorları nedeni ile baş ağrısı daha sık gözlenmiş olabilir. Beck Depresyon Ölçeği, homosistein ve baş ağrısı ilişkisini değerlendirirken karıştırıcı bir faktör olarak hastaların emosyonel durumunu ele alabilmek üzere uygulanmıştır. Hastaların daha yüksek BDÖ skorlarına sahip oluşu yine MS tedavisi ile ilişkili olabilir. Depresyon interferon tedavisinin bilinen yan etkilerindedir [37]. Serum homosistein düzeyleri genetik alt zemin ve vitamin eksikliklerinin yanında günlük yaşam alışkanlıklarından da etkilenmektedir. Çalışmamızda hastaların vitamin B12 ve folik asit düzeyleri tetkik edilmiştir. Bununla birlikte hastaların kahve tüketimi, sigara gibi günlük yaşam alışkanlıkları homosistein sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Bu çalışma ile MS hastalarında baş ağrısı ve homosistein düzeyleri ilk defa araştırılmıştır. Baş ağrısı ele alınırken, hastalar MS öncesi baş ağrısı varlığı ve MS ile ilişkili durumlarda(atak sırasında veya ilaç tedavisi ile) baş ağrısında kötüleşme yönüyle de sorgulanmıştır. Bu sayede baş ağrısı alt tipleri arasındaki bazı farklılıkları ortaya çıkmıştır. Ancak yine de baş ağrısı alt tiplerinde yeterli sayıda hastanın ele alındığı örneklem büyüklüğü daha geniş çalışmalarla bu sonuçlar doğrulanmalıdır.

## Bölüm 6

# SONUÇ VE ÖNERİLER

Özetle bu çalışmamızda; MS hastalarında başağrısı varlığı ve artmış homosistein düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Öte yandan başağrısı çeken MS hastaları içerisinde migrenöz MS hastalarının bazı özellikleri ile başağrısı çeken diğer hastalardan ayrıldığı gözlenmiştir. Migrenöz hastalarda MS atakları ile kötüleşen başağrısı daha sıktır ve çoğunlukla başağrısı varlığı MS semptomları ortaya çıkmadan önce de vardır. Bu sonuçlar migren başağrısı ve MS patogenezinde bazı ortak noktalar olabileceğine işaret etmektedir. Geçmişte yapılan çalışmalarda bazı hipotezler öne sürülse de, migren ve MS'in birbiri için bir risk faktörü mü ya da ortak patolojik süreçlerin birer sonucu mu olduğu netlik kazanmamıştır.

Daha büyük örneklem büyüklüğü olan çalışmalarda başağrısı alt tipleri yalnızca görülme sıklığı yönü ile değil, MS ile olan ilişkileri açısından da ayrı ayrı ele alınıp karşılaştırılabilir. Ayrıca, bu çalışmadaki gibi genel olarak başağrısı olan MS hastaları yerine migrenöz MS hastalarında yapılacak çalışmalarda başağrısı varlığı ve homosistein seviyeleri yönü ile daha farklı sonuçlar elde edilebilir. Başağrısı oldukça geniş bir yelpazedir. Bunun yanında migren başağrısı MS ile daha yakından ilişkili gibi görünmektedir. Özellikle migrenin MS öncülü bir durum olabileceği konusu araştırmaya değer gibi görünmektedir.

## Kaynakça

- [1] Triantafyllou N, Evangelopoulos ME, Kimiskidis VK, Kararizou E, Boufidou F, Fountoulakis KN, et al. Increased plasma homocysteine levels in patients with multiple sclerosis and depression. *Annals of general psychiatry*. 2008 Jan;7:17. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2553073&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [2] Vacca G, Marano E, Brescia Morra V, Lanzillo R, De Vito M, Parente E, et al. Multiple sclerosis and headache co-morbidity. A case-control study. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2007 Jun;28(3):133–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17603764>.
- [3] Kister I, Munger KL, Herbert J, Ascherio A. Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the Nurses' Health Study II. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012 Jan;18(1):90–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3627491&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [4] Sandyk R, Awerbuch GI. The Co-Occurrence of Multiple Sclerosis and Migraine Headache: The Serotoninerpic Link. *The International journal of neuroscience*. 1994 Jul;76(3-4):249–57. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00207459408986007>.
- [5] Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, BERPohl D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *The Journal of clinical investigation*. 2004 May;113(10):1447–55. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=406541&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [6] Lin GY, Wang CW, Chiang TT, Peng GS, Yang FC. Multiple sclerosis presenting initially with a worsening of migraine symptoms. *The journal of headache and pain*. 2013 Jan;14(1):70. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3751257&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [7] McAlpine D, Compston N. Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. *The Quarterly journal of medicine*. 1952 Apr;21(82):135–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14941968>.

- [8] Ramsaransing GSM, Fokkema MR, Teelken a, Arutjunyan aV, Koch M, De Keyser J. Plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2006 Feb;77(2):189–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2077571\&tool=pmcentrez\&rendertype=abstract>.
- [9] Siva A, Uygunoğlu U, Tütüncü M. Kapımda 100 Hasta Beklerken Multipl Skleroz; 2014.
- [10] Ünal A, Mavioğlu H, Emre U. Multipl Skleroz. In: *Multipl Sklerozda Tanı ve Tedavi Klavuzu*. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2013. p. 1.
- [11] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen Ja, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011;69(2):292–302.
- [12] Tuncer A, Karabudak R. Multipl Skleroz Sürecinde İzlenen Semptomların Tedavisi. In: *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Klavuzu*. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2013. p. 62–71.
- [13] Gelfand Aa, Gelfand JM, Goadsby PJ. Migraine and multiple sclerosis: Epidemiology and approach to treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2013;2(2):73–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2012.10.003>.
- [14] Abb L, Schaltenbrand G. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*;
- [15] Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Auth TL, Kurland LT, Nefzger MD. studies on Natural History of Multiple Sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1968 Sep;44(4):467–494. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0404.1968.tb05587.x>.
- [16] Watkins SM, Espir M. Migraine and multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1969;32(1):35–37.
- [17] Clifford DB, Trotter JL. Pain in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 1984 Dec;41(12):1270–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6208884>.
- [18] Freedman MS, Gray TA. Vascular headache: a presenting symptom of multiple sclerosis. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 1989 Feb;16(1):63–6. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/2924210>.
- [19] Rolak LA, Brown S. Headaches and multiple sclerosis: a clinical study and review of the literature. *Journal of neurology*. 1990 Aug;237(5):300–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2230844>.

- [20] Pöllmann W, Feneberg W, Erasmus LP. [Pain in multiple sclerosis—a still underestimated problem. The 1 year prevalence of pain syndromes, significance and quality of care of multiple sclerosis inpatients]. *Der Nervenarzt*. 2004 Feb;75(2):135–40. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/14770283>.
- [21] D’Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, Usai S, Mascoli N, Milanese C, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2004 Nov;24(11):980–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15482362>.
- [22] Gee JR, Chang J, Dublin AB, Vijayan N. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache*. 2005 Jun;45(6):670–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15953299>.
- [23] Villani V, Prosperini L, Ciuffoli A, Pizzolato R, Salvetti M, Pozzilli C, et al. Primary headache and multiple sclerosis: preliminary results of a prospective study. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2008 May;29 Suppl 1:S146–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18545918>.
- [24] Martinelli Boneschi F, Colombo B, Annovazzi P, Martinelli V, Bernasconi L, Solaro C, et al. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008 May;14(4):514–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18562506>.
- [25] Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, Liberto A, Castiglione A, Laisa P, et al. Headache and multiple sclerosis: a population-based case-control study in Catania, Sicily. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2008 Nov;28(11):1163–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18727645>.
- [26] Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, Yaldizli O, Tettenborn B, Diener HC, et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2009 Feb;16(2):262–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138330>.
- [27] Applebee A. The Clinical Overlap of Multiple Sclerosis and Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2012;52:111–116. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02243.x>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23030543>.
- [28] Pöllmann W, Feneberg W, Erasmus LP. [Pain in multiple sclerosis—a still underestimated problem. The 1 year prevalence of pain syndromes, significance

- and quality of care of multiple sclerosis inpatients]. *Der Nervenarzt*. 2004 Mar;75(2):135–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14770283>.
- [29] Tortorella P, Rocca MA, Colombo B, Annovazzi P, Comi G, Filippi M. Assessment of MRI abnormalities of the brainstem from patients with migraine and multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2006 May;244(1-2):137–41. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X06000372>.
- [30] Nager BJ, Lanska DJ, Daroff RB. Acute demyelination mimicking vascular hemiparesis. *Headache*. 1989 Jul;29(7):423–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2759850>.
- [31] Alstadhaug K, Breivik K, Rusic Z. Recurrent headache due to MS plaque. *Headache*. 2008 Mar;48(3):453–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18081822>.
- [32] Haas DC, Kent PF, Friedman DI. Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area. *Headache*. 1993 Sep;33(8):452–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8262789>.
- [33] Liu FC, Fuh JL, Wang SJ. Symptomatic trigeminal autonomic cephalalgia associated with allodynia in a patient with multiple sclerosis. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*. 2008 Nov;71(11):583–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19015058>.
- [34] De Santi L, Monti L, Menci E, Bellini M, Annunziata P. Clinical-radiologic heterogeneity of occipital neuralgiform pain as multiple sclerosis relapse. *Headache*. 2009 Feb;49(2):304–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647183>.
- [35] Gentile S, Ferrero M, Vaula G, Rainero I, Pinessi L. Cluster headache attacks and multiple sclerosis. *The journal of headache and pain*. 2007 Sep;8(4):245–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3451675&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [36] Leandri M, Cruccu G, Gottlieb A. Cluster headache-like pain in multiple sclerosis. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 1999 Oct;19(8):732–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10570729>.
- [37] Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet (London, England)*. 2003 Feb;361(9357):545–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12598138>.

- [38] Pöllmann W, Erasmus LP, Feneberg W, Then Bergh F, Straube A. Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. *Neurology*. 2002 Aug;59(4):636–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196668>.
- [39] Pöllmann W, Erasmus LP, Feneberg W, Straube A. *Neurology*;
- [40] Siva A, Ertaş M. Başağrıları ve Diğer Kranyofasyal Ağrılar. In: Emre M, editor. *Nöroloji Temel Kitabı*. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2013. p. 138.
- [41] Siva A, Ertaş M. Başağrıları ve Diğer Kranyofasyal Ağrılar. In: Emre M, editor. *Nöroloji Temel Kitabı*. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2013. p. 132–137.
- [42] Kister I, Caminero AB, Monteith TS, Soliman A, Bacon TE, Bacon JH, et al. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *The journal of headache and pain*. 2010 Oct;11(5):417–25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3452278&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [43] Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007 Jan;68(5):343–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261680>.
- [44] Greer JM, McCombe PA. Role of gender in multiple sclerosis: clinical effects and potential molecular mechanisms. *Journal of neuroimmunology*. 2011 May;234(1-2):7–18. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165572811000658>.
- [45] Herna Ma. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. 2008;p. 129–135.
- [46] Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology*. 1996 Jul;47(1):52–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8710124>.
- [47] Noonan CW, Kathman SJ, White MC. Prevalence estimates for MS in the United States and evidence of an increasing trend for women. *Neurology*. 2002 Jan;58(1):136–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11781421>.
- [48] Melhado EM, Maciel JA, Guerreiro CAM. Headache during gestation: evaluation of 1101 women. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2007 May;34(2):187–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17598596>.
- [49] Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinavis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. The New England journal of medicine*. 1998;339(5):285–291.

- [50] Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, Roncaroli F, Nicholas R, Serafini B, et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2010;68(4):477–493.
- [51] Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007;130(4):1089–1104.
- [52] Möhrke J, Kropp P, Zettl UK. Headaches in multiple sclerosis patients might imply an inflammatory process. *PloS one*. 2013 Jan;8(8):e69570. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3734145&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [53] Mukhtiar Baig ST, Tariq S. Homocysteine and Leptin in the Pathogenesis of Osteoporosis — Evidences, Conflicts and Expectations. In: Dionyssiotis Y, editor. *Advances in Osteoporosis*. InTech; 2015. .
- [54] Huang RFS, Huang SM, Lin BS, Wei JS, Liu TZ. Homocysteine thiolactone induces apoptotic DNA damage mediated by increased intracellular hydrogen peroxide and caspase 3 activation in HL-60 cells. *Life Sciences*. 2001 May;68(25):2799–2811. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320501010669>.
- [55] Jakubowski H. The pathophysiological hypothesis of homocysteine thiolactone-mediated vascular disease. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2008 Dec;59 Suppl 9:155–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261978>.
- [56] Jakubowski H. Homocysteine Thiolactone: Metabolic Origin and Protein Homocysteinylation in Humans. *J Nutr*. 2000 Feb;130(2):377–. Available from: <http://jn.nutrition.org/content/130/2/377S.short>.
- [57] Jakubowski H, Zhang L, Bardeguet A, Aviv A. Homocysteine thiolactone and protein homocysteinylation in human endothelial cells: implications for atherosclerosis. *Circulation research*. 2000 Jul;87(1):45–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10884371>.
- [58] Woroniecki R, Gaikwad AB, Susztak K. Fetal environment, epigenetics, and pediatric renal disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2011 May;26(5):705–11. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3063864&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [59] Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS letters*. 2006 May;580(13):2994–3005. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001457930600545X>.

- [60] Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004 Feb;35(2):345–7. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/35/2/345.short>.
- [61] Jakubowski H. Pathophysiological consequences of homocysteine excess. *The Journal of nutrition*. 2006 Jun;136(6 Suppl):1741S–1749S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702349>.
- [62] da Cunha MJ, da Cunha AA, Ferreira AGK, Machado FR, Schmitz F, Lima DD, et al. Physical exercise reverses glutamate uptake and oxidative stress effects of chronic homocysteine administration in the rat. *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*. 2012 Apr;30(2):69–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244886>.
- [63] Kruman II, Culmsee C, Chan SL, Kruman Y, Guo Z, Penix L, et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2000 Sep;20(18):6920–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995836>.
- [64] Duan W, Ladenheim B, Cutler RG, Kruman II, Cadet JL, Mattson MP. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*. 2002 Jan;80(1):101–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796748>.
- [65] Christie LA, Riedel G, Algaidi SA, Whalley LJ, Platt B. Enhanced hippocampal long-term potentiation in rats after chronic exposure to homocysteine. *Neuroscience letters*. 2005 Jan;373(2):119–24. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394004012376>.
- [66] Escartin C, Valette J, Lebon V, Bonvento G. Neuron-astrocyte interactions in the regulation of brain energy metabolism: a focus on NMR spectroscopy. *Journal of neurochemistry*. 2006 Oct;99(2):393–401. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17029594>.
- [67] Maler JM, Seifert W, Hüther G, Wiltfang J, Rüter E, Kornhuber J, et al. Homocysteine induces cell death of rat astrocytes in vitro. *Neuroscience letters*. 2003 Aug;347(2):85–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873734>.
- [68] Wilson AS, Power BE, Molloy PL. DNA hypomethylation and human diseases. *Biochimica et biophysica acta*. 2007 Jan;1775(1):138–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045745>.

- [69] Perron H, Garson JA, Bedin F, Beseme F, Paranhos-Baccala G, Komurian-Pradel F, et al. Molecular identification of a novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. The Collaborative Research Group on Multiple Sclerosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1997 Jul;94(14):7583–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=23865&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [70] Richardson BC. Role of DNA methylation in the regulation of cell function: autoimmunity, aging and cancer. The Journal of nutrition. 2002 Aug;132(8 Suppl):2401S–2405S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12163700>.
- [71] Richardson B. DNA methylation and autoimmune disease. Clinical immunology (Orlando, Fla). 2003 Oct;109(1):72–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14585278>.
- [72] Pietrzik K, Brönstrup A. Vitamins B12, B6 and folate as determinants of homocysteine concentration in the healthy population. European journal of pediatrics. 1998 Apr;157 Suppl:S135–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9587042>.
- [73] Huang YC, Chang SJ, Chiu YT, Chang HH, Cheng CH. The status of plasma homocysteine and related B-vitamins in healthy young vegetarians and nonvegetarians. European journal of nutrition. 2003 Apr;42(2):84–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12638029>.
- [74] Kulkarni K, Richard BC. Lifestyle, homocysteine, and the metabolic syndrome. Metabolic syndrome and related disorders. 2003 Jun;1(2):141–7. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/154041903322294461?journalCode=met>.
- [75] Ansari R, Mahta A, Mallack E, Luo JJ. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review. Journal of clinical neurology (Seoul, Korea). 2014 Oct;10(4):281–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4198708&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [76] Stea TH, Mansoor MA, Wandel M, Uglem S, Frølich W. Changes in predictors and status of homocysteine in young male adults after a dietary intervention with vegetables, fruits and bread. European journal of nutrition. 2008 Jun;47(4):201–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521531>.
- [77] Di Santolo M, Banfi G, Stel G, Cauci S. Association of recreational physical activity with homocysteine, folate and lipid markers in young women. European journal of applied physiology. 2009 Jan;105(1):111–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18853178>.

- [78] Katko M, Kiss I, Karpati I, Kadar A, Matyus J, Csongradi E, et al. Relationship between serum nickel and homocysteine concentration in hemodialysis patients. *Biological trace element research*. 2008 Sep;124(3):195–205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18465090>.
- [79] McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RG, Mann JI, Williams SM. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *The New England journal of medicine*. 2006 Jun;354(26):2764–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16807413>.
- [80] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*. 2002 Feb;346(7):476–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844848>.
- [81] Petras M, Tatarkova Z, Kovalska M, Mokra D, Dobrota D, Lehotsky J, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2014 Feb;65(1):15–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622826>.
- [82] Misra UK, Kalita J, Srivastava AK, Agarwal S. MTHFR gene polymorphism and its relationship with plasma homocysteine and folate in a North Indian population. *Biochemical genetics*. 2010 Apr;48(3-4):229–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20221815>.
- [83] Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG. MTHFR 677C–T Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2002 Oct;288(16):2023. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=195434>.
- [84] Fux R, Kloor D, Hermes M, Röck T, Proksch B, Grenz A, et al. Effect of acute hyperhomocysteinemia on methylation potential of erythrocytes and on DNA methylation of lymphocytes in healthy male volunteers. *American journal of physiology Renal physiology*. 2005 Oct;289(4):F786–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855656>.
- [85] Lominadze D, Roberts AM, Tyagi N, Moshal KS, Tyagi SC. Homocysteine causes cerebrovascular leakage in mice. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2006 Mar;290(3):H1206–13. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2819019&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [86] Kelly PJ, Furie KL. Management and prevention of stroke associated with elevated homocysteine. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2002 Oct;4(5):363–371. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11936-002-0016-2>.

- [87] Selhub J, D'Angelo A. Relationship between homocysteine and thrombotic disease. *The American journal of the medical sciences*. 1998 Aug;316(2):129–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704666>.
- [88] Sen S, Reddy PL, Grewal RP, Busby M, Chang P, Hinderliter A. Hyperhomocysteinemia is Associated with Aortic Atheroma Progression in Stroke/TIA Patients. *Frontiers in neurology*. 2010 Jan;1:131. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3008913&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [89] Moustafa AA, Hewedi DH, Eissa AM, Myers CE, Sadek HA. The relationship between associative learning, transfer generalization, and homocysteine levels in mild cognitive impairment. *PloS one*. 2012 Jan;7(9):e46496. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3460922&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [90] Tyagi SC, Lominadze D, Roberts AM. Homocysteine in microvascular endothelial cell barrier permeability. *Cell biochemistry and biophysics*. 2005 Jan;43(1):37–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043881>.
- [91] Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, Troen A, Rowe JW, Selhub J, et al. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *The American journal of medicine*. 2005 Feb;118(2):161–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15694902>.
- [92] Blasko I, Jellinger K, Kemmler G, Krampla W, Jungwirth S, Wichart I, et al. Conversion from cognitive health to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: prediction by plasma amyloid beta 42, medial temporal lobe atrophy and homocysteine. *Neurobiology of aging*. 2008 Jan;29(1):1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17055615>.
- [93] Blasko I, Hinterberger M, Kemmler G, Jungwirth S, Krampla W, Leitha T, et al. Conversion from mild cognitive impairment to dementia: influence of folic acid and vitamin B12 use in the VITA cohort. *The journal of nutrition, health & aging*. 2012 Aug;16(8):687–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076510>.
- [94] Kim G, Kim H, Kim KN, Son JI, Kim SY, Tamura T, et al. Relationship of cognitive function with B vitamin status, homocysteine, and tissue factor pathway inhibitor in cognitively impaired elderly: a cross-sectional survey. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2013 Jan;33(3):853–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23042212>.
- [95] Ford AH, Flicker L, Alfonso H, Thomas J, Clarnette R, Martins R, et al. Vitamins B(12), B(6), and folic acid for cognition in older men. *Neurology*. 2010

Oct;75(17):1540–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20861451>.

- [96] Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2013 Jan;28(1):14–23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3578399&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [97] Zoccolella S, Dell'Aquila C, Specchio LM, Logroscino G, Lamberti P. Elevated homocysteine levels in Parkinson's Disease: is there anything besides L-dopa treatment? *Current medicinal chemistry*. 2010 Jan;17(3):213–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20214564>.
- [98] Martignoni E, Tassorelli C, Nappi G, Zangaglia R, Pacchetti C, Blandini F. Homocysteine and Parkinson's disease: a dangerous liaison? *Journal of the neurological sciences*. 2007 Jun;257(1-2):31–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336337>.
- [99] Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in neurosciences*. 2003 Mar;26(3):137–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591216>.
- [100] Brosnan JT, Jacobs RL, Stead LM, Brosnan ME. Methylation demand: a key determinant of homocysteine metabolism. *Acta biochimica Polonica*. 2004 Jan;51(2):405–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15218538>.
- [101] Zoccolella S, Lamberti P, Armenise E, de Mari M, Lamberti SV, Mastroianni R, et al. Plasma homocysteine levels in Parkinson's disease: role of antiparkinsonian medications. *Parkinsonism & related disorders*. 2005 Mar;11(2):131–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734674>.
- [102] Miller JW, Shukitt-Hale B, Villalobos-Molina R, Nadeau MR, Selhub J, Joseph JA. Effect of L-Dopa and the catechol-O-methyltransferase inhibitor Ro 41-0960 on sulfur amino acid metabolites in rats. *Clinical neuropharmacology*. 1997 Feb;20(1):55–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9037574>.
- [103] Belcastro V, Striano P, Gorgone G, Costa C, Ciampa C, Caccamo D, et al. Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2010 Feb;51(2):274–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19780797>.
- [104] Belcastro V, Gaetano G, Italiano D, Oteri G, Caccamo D, Pisani LR, et al. Anti-epileptic drugs and MTHFR polymorphisms influence hyper-homocysteinemia recurrence in epileptic patients. *Epilepsia*. 2007 Oct;48(10):1990–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17561949>.

- [105] Gorgone G, Caccamo D, Pisani LR, Currò M, Parisi G, Oteri G, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with epilepsy: does it play a role in the pathogenesis of brain atrophy? A preliminary report. *Epilepsia*. 2009 Jan;50 Suppl 1:33–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125845>.
- [106] Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999 Mar;180(3 Pt 1):660–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10076144>.
- [107] Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *The American journal of clinical nutrition*. 2000 Apr;71(4):962–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10731504>.
- [108] Kapusta L, Haagmans ML, Steegers EA, Cuypers MH, Blom HJ, Eskes TK. Congenital heart defects and maternal derangement of homocysteine metabolism. *The Journal of pediatrics*. 1999 Dec;135(6):773–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10586186>.
- [109] Bruce SG, Young TK. Prevalence and risk factors for neuropathy in a Canadian First Nation community. *Diabetes care*. 2008 Sep;31(9):1837–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2518355&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [110] Ambrosch A, Dierkes J, Lobmann R, Kühne W, König W, Luley C, et al. Relation between homocysteinaemia and diabetic neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2001 Mar;18(3):185–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11318838>.
- [111] Cohen JA, Jeffers BW, Stabler S, Schrier RW, Estascio R. Increasing homocysteine levels and diabetic autonomic neuropathy. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*. 2001 Mar;87(2-3):268–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11476288>.
- [112] Weir DG, Keating S, Molloy A, McPartlin J, Kennedy S, Blanchflower J, et al. Methylation deficiency causes vitamin B12-associated neuropathy in the pig. *Journal of neurochemistry*. 1988 Dec;51(6):1949–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3183671>.
- [113] Kararizou E, Paraskevas G, Triantafyllou N, Koutsis G, Evangelopoulos ME, Mandellos D, et al. Plasma homocysteine levels in patients with multiple sclerosis in the Greek population. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*. 2013 Nov;76(11):611–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23933346>.

- [114] Sahin S, Aksungar FB, Topkaya AE, Yildiz Z, Boru UT, Ayalp S, et al. Increased plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2007 Aug;13(7):945–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881404>.
- [115] Vrethem M, Mattsson E, Hebelka H, Leerbeck K, Osterberg A, Landtblom AM, et al. Increased plasma homocysteine levels without signs of vitamin B12 deficiency in patients with multiple sclerosis assessed by blood and cerebrospinal fluid homocysteine and methylmalonic acid. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2003 Jun;9(3):239–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814169>.
- [116] Río J, Montalban J, Tintor e M, Codina A, Malinow MR. Serum homocysteine levels in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 1994 Dec;51(12):1181. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7986168>.
- [117] Benz B, Grima G, Do KQ. Glutamate-induced homocysteic acid release from astrocytes: possible implication in glia-neuron signaling. *Neuroscience*. 2004 Jan;124(2):377–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14980387>.
- [118] Ho PI, Ortiz D, Rogers E, Shea TB. Multiple aspects of homocysteine neurotoxicity: glutamate excitotoxicity, kinase hyperactivation and DNA damage. *Journal of neuroscience research*. 2002 Dec;70(5):694–702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12424737>.
- [119] Teunissen CE, Killestein J, Kragt JJ, Polman CH, Dijkstra CD, Blom HJ. Serum homocysteine levels in relation to clinical progression in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008 Dec;79(12):1349–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676406>.
- [120] Russo C, Morabito F, Luise F, Piromalli A, Battaglia L, Vinci A, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2008 Jan;255(1):64–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18080853>.
- [121] Smith DEC, Hornstra JM, Kok RM, Blom HJ, Smulders YM. Folic acid supplementation does not reduce intracellular homocysteine, and may disturb intracellular one-carbon metabolism. *Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC*. 2013 Aug;51(8):1643–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23740686>.
- [122] Lea Ra, Ovcacic M, Sundholm J, MacMillan J, Griffiths LR. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMC medicine*. 2004;2:3.
- [123] Sch urks M, Rist PM, Kurth T. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2010

Apr;50(4):588–99. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3071567&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

- [124] Harris TB, Launer LJ, Eiriksdottir G, Kjartansson O, Jonsson PV, Sigurdsson G, et al. Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study: multidisciplinary applied phenomics. *American journal of epidemiology*. 2007 May;165(9):1076–87. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2723948&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [125] Roecklein KA, Scher AI, Smith A, Harris T, Eiriksdottir G, Garcia M, et al. Haplotype analysis of the folate-related genes MTHFR, MTRR, and MTR and migraine with aura. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2013 May;33(7):469–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4231882&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [126] 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. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2010 Apr;164(4):358–62. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2938784&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [127] 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. *Pharmacogenetics and genomics*. 2009 Jun;19(6):422–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384265>.
- [128] Menon S, Lea RA, Roy B, Hanna M, Wee S, Haupt LM, et al. Genotypes of the MTHFR C677T and MTRR A66G genes act independently to reduce migraine disability in response to vitamin supplementation. *Pharmacogenetics and genomics*. 2012 Oct;22(10):741–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22926161>.
- [129] Road C. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2013 Jul;33(9):629–808. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771276>.
- [130] Özakbaş S. Multipl Sklerozda Özürlülüğün Değerlendirilmesi. *Arch Neuropsychiatr*. 2008;45(supplement):6–9. Available from: <http://www.noropsikiyatriarsivi.com/tr/ozet/2606/387/\%C3\%96zet>.
- [131] Kılınc S, Torun F. Türkiye’de Klinikte Kullanılan Depresyon Değerlendirme Ölçekleri. *Dirim Tıp Gazetesi*. 2011;1:39–47.

- [132] Tabby D, Majeed MH, Youngman B, Wilcox J. Headache in multiple sclerosis: features and implications for disease management. *International journal of MS care*. 2013 Jan;15(2):73–80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3883008&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [133] Pakpoor J, Handel AE, Giovannoni G, Dobson R, Ramagopalan SV. Meta-analysis of the relationship between multiple sclerosis and migraine. *PloS one*. 2012 Jan;7(9):e45295. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3443216&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [134] Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008 Jan;48(1):7–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184280>.
- [135] Alschuler KN, Ehde DM, Jensen MP. Co-occurring Depression and Pain in Multiple Sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2013 Nov;24(4):703–715. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3857561&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [136] Merkler D, Klinker F, Jürgens T, Glaser R, Paulus W, Brinkmann BG, et al. Propagation of spreading depression inversely correlates with cortical myelin content. *Annals of neurology*. 2009 Sep;66(3):355–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19798729>.

# Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.  
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.  
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.  
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.  
(1) Gelecek için karamsarım.  
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.  
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.  
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.  
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.  
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.  
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.  
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.  
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.  
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.  
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.  
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.  
(1) Kendimden pek memnun değilim.  
(2) Kendime kızgınım.  
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.  
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.  
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.  
(3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.  
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.  
(2) Kendimi öldürmek isterdim.  
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.  
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.  
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.  
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.  
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.  
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.  
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.  
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.  
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.  
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.  
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.  
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.  
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı görüldüğümü sanmıyorum.  
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.  
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.  
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş gücü yapabiliyorum.  
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.  
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.  
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uykum her zamanki gibi.  
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.  
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.  
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.  
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.  
(2) Her şey beni yoruyor.  
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.  
(1) Eskisinden daha iştahsızım.  
(2) İştahım çok azaldı.  
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.  
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.  
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.  
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.  
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.  
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.  
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünmüyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.  
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.  
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.  
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.  
(1) Yaptıklarımın dolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.  
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.  
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

**Toplam BECK-D skoru:.....**

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA BAŞAĞRISI ŞİKAYETİ VE  
HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Tuba ANIK

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 28.03.2011

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 09.10.2015

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 09.10.2015

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Lütfi ÖZEL

Jüri üyesi : Prof. Dr. Hızır ULVİ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Serkan KIRBAŞ

Prof. Dr. Hızır ULVİ  
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

EKİM - 2015  
ERZURUM