

# Gerilim Tipi Baş Ağrısı Olan Çocuklarda Vitamin B12 Eksikliği: Olgu-kontrol Çalışması

## Vitamin B12 Deficiency in Children with Tension-Type Headache: Case-control Study

 Gonca Bektaş<sup>1</sup>,  Melike Ersoy Olbak<sup>2</sup>,  Emine Ergül Sarı<sup>3</sup>,  Soner Erdin<sup>4</sup>,  Yüksel Gülen Çiçek<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya Kliniği, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Gerilim tipi baş ağrısı olan çocuklarda vitamin B12 eksikliği sıklığını belirleyerek gerilim tipi baş ağrısı ile vitamin B12 eksikliği arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Çocuk nörolojisi polikliniğinde 1 Haziran 2018 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında gerilim tipi baş ağrısı tanısı alan çocuklar çalışmaya dahil edildi. Bilinen kronik hastalığı olan, diyet takviyesi alan veya herhangi bir ilaç kullanan çocuklar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların demografik özellikleri, ilk başvurudaki tam kan sayımı, serum vitamin B12, folat, homosistein değerleri ile idrar metilmalonik asit düzeyleri kaydedildi. Kontrol grubu akut veya kronik bir hastalığı olmayan, diyet takviyesi veya herhangi bir ilaç kullanmayan çocuklardan oluşturuldu.

**Bulgular:** Gerilim tipi baş ağrısı tanılı 76 hasta (57 kız, 19 erkek) ve kontrol grubunda 79 çocuk (51 kız, 28 erkek) olmak üzere toplam 155 çocuk çalışmaya dahil edildi. Serum vitamin B12 düzeyi ortalaması gerilim tipi baş ağrısı olanlarda  $210,6 \pm 104$  pg/mL (43-534 pg/mL), kontrol grubunda ise  $260,6 \pm 109$  pg/mL (104-712 pg/mL) idi. İki grup arasında vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,005$ ). Gerilim tipi baş ağrısı olan 46 hastada (%61) vitamin B12 eksikliği mevcuttu. Kontrol grubunda 30 çocukta (%38) vitamin B12 eksikliği saptandı. İki grup arasında vitamin B12 eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,032$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda, gerilim tipi baş ağrısı olan çocukların yarısından fazlasında vitamin B12 eksikliği mevcuttu. Gerilim tipi baş ağrısı olan çocukların vitamin B12 eksikliği açısından değerlendirilmesinin önemli olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Baş ağrısı, çocuk, vitamin B12

### ABSTRACT

**Objective:** We aimed to determine the frequency of vitamin B12 deficiency in children with tension-type headache and to investigate the relationship between tension-type headache and vitamin B12 deficiency.

**Methods:** The children diagnosed with tension-type headache between June 1, 2018 and December 31, 2018 in the pediatric neurology clinic were included in the study. Children with chronic disease, receiving dietary supplementation or any medication were excluded from the study. Demographic characteristics, complete blood count, the levels of serum vitamin B12, folate, homocysteine and urine methylmalonic acid were recorded. The control group consisted of children without an acute or chronic disease and who did not use dietary supplements or medications.

**Results:** A total of 155 children were participated in the study including 76 children (57 girls, 19 boys) with tension-type headache and 79 children (51 girls, 28 boys) in the control group. The mean serum vitamin B12 level was  $210.6 \pm 104$  pg/mL (43-534 pg/mL) in patients with tension-type headache and  $260.6 \pm 109$  pg/mL in the control group (104-712 pg/mL). There was a statistically significant difference between the two groups in terms of the level of vitamin B12 ( $p=0.005$ ). Forty-six patients (61%) with tension-type headache and 30 children (38%) in the control group had vitamin B12 deficiency. There was a statistically significant difference between the two groups in terms of vitamin B12 deficiency ( $p=0.032$ ).

**Conclusion:** We found vitamin B12 deficiency in more than half of the children with tension-type headache. We conclude that it is important to evaluate children with tension-type headache in terms of vitamin B12 deficiency.

**Keywords:** Headache, children, vitamin B12

Geliş tarihi/Received: 29.04.2019 | Kabul tarihi/Accepted: 01.07.2019

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Gonca Bektaş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Telefon/Phone:** +90 506 854 74 32 **E-posta/E-mail:** goncabektas@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-6725-3964

**Atıf/Citation:** Bektaş G, Ersoy Olbak M, Ergül Sarı E, Erdin S, Gülen Çiçek Y. Gerilim Tipi Baş Ağrısı Olan Çocuklarda Vitamin B12 Eksikliği: Olgu-Kontrol Çalışması. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:394-9 <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20181003091321>



## GİRİŞ

Gerilim tipi baş ağrısı primer baş ağrılarındandır ve baş ağrısının en sık nedenidir (1). Baş ağrısı çoğunlukla hafif-orta şiddette ve bilateral olup baskı yapan/sıkıştırıcı tarzdadır ve rutin fiziksel aktivite ile artmaz (2). Türkiye’de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda çocuk ve ergenlerde gerilim tipi baş ağrısı sıklığı %20-25 olarak saptanmıştır (1,3). Gerilim tipi baş ağrısına neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamıştır. Çevresel ve genetik faktörlerin baş ağrısının ortaya çıkmasında sorumlu olduğu düşünülmektedir (4-8).

Çocuklar ve ergenlerde vitamin B12 eksikliğinde sitopeni dışında nörolojik ve psikiyatrik semptomlar da gelişebilmektedir. Parestezi, depresyon, kişilik değişiklikleri, okul performansında azalma vitamin B12 eksikliğinin klinik bulgularındandır (9). Vitamin B12 eksikliğinde gelişebilen nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olarak gerilim tipi baş ağrısı sıklığının artabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda gerilim tipi baş ağrısı olan çocuklarda vitamin B12 eksikliği sıklığını vitamin B12, homosistein ve metilmalonik asit düzeylerine göre belirleyerek gerilim tipi baş ağrısı ile vitamin B12 eksikliği arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

## YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde yapılan tek merkezli retrospektif bir olgu kontrol çalışmasıdır. Çalışma protokolü bağlı bulunulan etik kurul tarafından onaylandı. Tüm katılımcılar çalışmaya katılmayı kabul etti ve her katılımcının yasal vasisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çocuk nörolojisi polikliniği’nde 1 Haziran 2018 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında Uluslararası Baş Ağrısı Bozukluklarının Sınıflandırılması Kriterleri’ne göre gerilim tipi baş ağrısı tanısı alan 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya dahil edildi (2). Bilinen kronik hastalığı olan, diyet takviyesi alan veya herhangi bir ilaç kullanan çocuklar çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların demografik özellikleri, ilk başvurudaki tam kan sayımı, serum vitamin B12, folat, homosistein değerleri ile idrar metilmalonik asit düzeyleri kaydedildi. Serum vitamin B12 ve plazma total homosistein immün enzimatik olarak, folat yarışmalı bağlanma prensibine

kemilüminesans ile analiz edildi. İdrar metilmalonik asit düzeyi idrar organik asit analiziyle tespit edildi. İdrar organik asit analizi için etilasetat ile ekstrakte edilen organik asitler gaz kromatografi kütle spektrometre cihazında analiz edildi.

Vitamin B12, homosisteinin metiyonine ve L-metilmalonil-CoA’nın süksinilCoA’ya dönüşümünde rol alan bir koenzimdir. Serumda ölçülen vitamin B12 total B12 düzeyi olup hücre içinde aktif olan vitamin B12 eksikliğini değerlendirmek ancak fonksiyon yetersizliğinde gelişebilecek homosistein ve metilmalonik asit artışı saptamakla mümkün olabilmektedir. Serum vitamin B12 seviyesi normal olduğunda bile homosistein ve metilmalonik asit düzeylerindeki artış vitamin B12 eksikliğini gösterir. Homosistein ve metilmalonik asit vitamin B12 eksikliğinin metabolik göstergeleri olarak tanımlanmaktadır (10). Bu nedenle çalışmamızda vitamin B12 eksikliği, serum vitamin B12 seviyesinin <200 pg/mL olması veya vitamin B12 seviyesi 200-350 pg/mL iken idrarda metilmalonik asit seviyesinin  $\geq 3,60$  mmol/mol kreatinin olması ve/veya plazma homosistein seviyesinin kızlarda >13  $\mu\text{mol/L}$ , erkeklerde >15  $\mu\text{mol/L}$  olması şeklinde tanımlandı (11,12). Serum folat seviyesinin <3 ng/mL olması folat eksikliği olarak tanımlandı (13). Kontrol grubu akut veya kronik bir hastalığı olmayan, diyet takviyesi veya herhangi bir ilaç kullanmayan çocuklardan oluşturuldu.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde sosyal bilimler için istatistik paket programı IBM SPSS (IBM Statistical Program for Social Sciences, Armonk, NY, ABD Windows, 21.0) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testiyle belirlendi. Sürekli değişkenler ortalama olarak, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda ki-kare testi (Fisher’s Exact testi) kullanıldı. Parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Gerilim tipi baş ağrısı tanılı 76 hasta (57 kız, 19 erkek) ve kontrol grubunda 79 çocuk (51 kız, 28 erkek) olmak üzere toplam 155 çocuk çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalaması gerilim tipi baş ağrısı olanlarda  $12,7 \pm 2,6$  yıl (7-16 yıl),

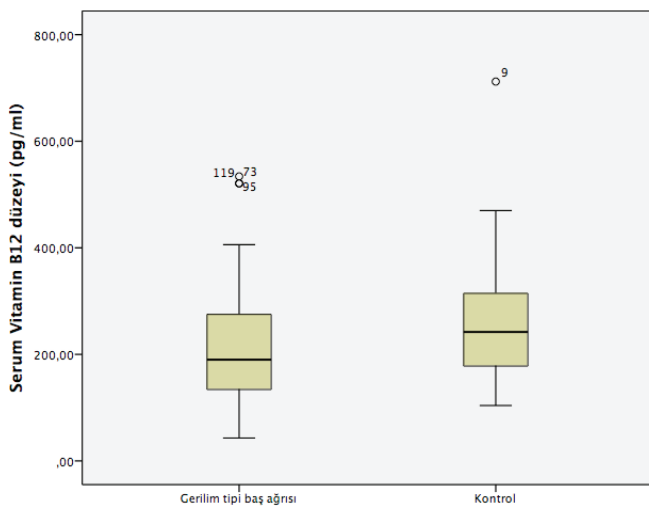
kontrol grubunda ise  $13,1\pm 1,9$  yıldır (8-17,9 yıl). Gerilim tipi baş ağrısı olan hastalar ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,25$ ,  $p=0,17$ ). Hastaların ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verileri Tablo 1’de gösterildi.

Serum vitamin B12 düzeyi ortalaması gerilim tipi baş ağrısı olanlarda  $210,6\pm 104$  pg/mL (43-534 pg/mL), kontrol grubunda ise  $260,6\pm 109$  pg/mL (104-712 pg/mL) idi (Şekil 1). İki grup arasında vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,005$ ). Gerilim tipi baş ağrısı olan 46 hastada (%61) vitamin B12 eksikliği mevcuttu. Kontrol grubunda 30

**Tablo 1:** Gerilim tipi baş ağrısı olan hastaların ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verileri

	Gerilim tip baş ağrısı olan hastalar	Kontrol grubu	p
n	76	79	
Yaş (yıl)	$12,7\pm 2,6$	$13,1\pm 1,9$	0,25
Cinsiyet (kız/erkek)	57/19	51/28	0,17
Serum vitamin B12 düzeyi ortalaması (pg/mL)	$210,6\pm 104$	$260,6\pm 109$	0,005
Serum folik asit (ng/mL)	$8,2\pm 2,9$	$7,7\pm 3$	0,49
Serum homosistein (umol/L)	$10,7\pm 5,1$	$11,2\pm 4,7$	0,71
İdrar metilmalonik asit (mmol/mol kreatinin)	$2,2\pm 1,7$	$1,4\pm 1,6$	0,038
Hemoglobin (g/dL)	$12,9\pm 1$	$12,8\pm 1,2$	0,68
MCV (fL)	$80,8\pm 4,5$	$79,6\pm 5$	0,15

MCV: Ortalama eritrosit hacmi



**Şekil 1:** Gerilim tipi baş ağrısı ve kontrol grubunda serum vitamin B12 düzeyleri

çocukta (%38) vitamin B12 eksikliği saptandı. İki grup arasında vitamin B12 eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,032$ ).

Tam kan sayımındaki hemoglobinin ve ortalama eritrosit hacmi açısından gerilim tipi baş ağrısı olanlar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla  $p=0,68$ ,  $p=0,15$ ). Gerilim tipi baş ağrısı olanlarda folat eksikliği saptanmadı. Kontrol grubundaki 2 hastada folat eksikliği saptandı, bu hastalarda vitamin B12 eksikliği de mevcuttu. Serum folat ve homosistein değerleri açısından gerilim tipi baş ağrısı olanlar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,49$ ,  $p=0,71$ ). İdrar metilmalonik asit düzeyi ise gerilim tipi baş ağrısı olanlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,038$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, çocuklarda gerilim tipi baş ağrısı ile vitamin B12 eksikliğinin ilişkisini inceledik. Vitamin B12 eksikliğini saptamak için serum vitamin B12 düzeylerini ve vitamin B12 yetersizliğinin göstergeleri olan idrar metilmalonik asit ve serum homosistein düzeylerini değerlendirdik. Gerilim tipi baş ağrısı olan çocukların yarısından çoğunda vitamin B12 eksikliği olduğunu saptadık.

Çocukluk çağında gerilim tipi baş ağrısı sıklığının yaşla birlikte arttığı ve ağrı ataklarının sıklıkla 7 yaşından itibaren başladığı bildirilmiştir (7). Çalışmamızda en küçük yaşta hasta 7 yaşında olup yaş ortalaması 12,7 yıldır. Önceki çalışmalarla uyumlu olarak gerilim tipi baş ağrısı olan çocuklarda kız cinsiyet hakimiyeti mevcuttu (1,14,15).

Gerilim tipi baş ağrısı olan çocuklarda vitamin B12 eksikliğinin sıklığı %61 iken kontrol grubunda %38 olarak saptandı. Türkiye’de 7-17 yaşlarındaki sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada ise vitamin B12 eksikliği sıklığı %5,9 olarak belirtilmiştir (16). Gerilim tipi baş ağrısı olan çocuklarda kontrol grubundan ve sağlıklı çocuklardan daha yüksek oranda vitamin B12 eksikliği saptanması gerilim tipi baş ağrısıyla vitamin B12 eksikliğinin ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Gerilim tipi baş ağrısının patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Çevresel faktörlerin daha az olasılıkla da genetik faktörlerin gerilim tipi baş ağrısının ortaya çıkmasında etkili olduğu gösterilmiştir (4-6). Stres ve depresyon gibi psiko-sosyal faktörler baş ağrısının en

belirgin tetikleyicileri olarak tanımlanmaktadır (7,8,17,18). Depresyon perikraniyal kas gerginliğine neden olarak gerilim tipi baş ağrısına yatkınlığı artırır (19). Ayrıca santral sinir sisteminde ağrı algısının bozulması nedeniyle ağrı eşiğinin düştüğü ve hiperalejinin gerilim tipi baş ağrısına neden olduğu öne sürülmektedir. Bu hipotez, gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda ağrıyı algılayan gri cevher yapılarında hacim kaybının gösterilmesiyle desteklenmiştir (20).

Çocuk ve ergenlerde vitamin B12 eksikliği nörolojik ve psikiyatrik bozukluklara neden olabilir (9). Vitamin B12 eksikliğinin depresyonla ilişkili olduğu ve depresyon gelişen hastalarda vitamin B12 takviyesiyle depresyon tedavisine daha iyi yanıt alındığı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (21-23). Oksidatif stresin artması ve antioksidan etkinin zayıflaması nedeniyle vitamin B12 eksikliğinde anksiyete ve depresyonun ortaya çıktığı öne sürülmüştür (24). Biz de vitamin B12 eksikliğinde sıklığı artan depresyon ve anksiyete ile ilişkili olarak gerilim tipi baş ağrısına yatkınlığın arttığını düşünmekteyiz. Gerilim tipi baş ağrısının tedavisinde vitamin B12 takviyesiyle yapılacak randomize kontrollü çalışmalar gerilim tipi baş ağrısıyla vitamin B12 arasındaki ilişkiyi belirlemek açısından faydalı olabilir.

Gerilim tipi baş ağrısı tanılı çocuklarda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında vitamin B12 eksikliği ile uyumlu olarak metilmalonik asit düzeyi ile anlamlı ilişki saptanmış ancak homosistein düzeyi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun sebebi hücre içi aktif vitamin B12 düzeyine metilmalonik asit düzeyinin daha duyarlı olmasıdır. Ciddi vitamin B12 eksikliği olmadığında homosistein düzeyinde belirgin artış beklenmemektedir (11).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Gerilim tipi baş ağrısında ağrının şiddeti hafif ile orta şiddettedir. Ağrının çok şiddetli olmaması nedeniyle gerilim tipi baş ağrısı olan hastaların sadece %16'sının hastaneye başvurduğu, hastaneye başvuranların çoğunda kronik gerilim tipi baş ağrısı olduğu bildirilmiştir (25). Bu nedenle çalışmamızda baş ağrısı sıklığı ve şiddeti fazla olan çocuklar açısından bir seçim yanlılığı bulunabilir. İkinci olarak, vitamin B12 eksikliği saptanan hastaların psikiyatrik açıdan değerlendirmesi depresyon ve anksiyete ile gerilim tipi baş ağrısı ilişkisini aydınlatma açısından anlamlı olabilirdi. Son olarak, vitamin B12'nin aktif kısmı olan holotranskobalamin düzeyini ölçmek vitamin B12 ile gerilim tipi baş ağrısının ilişkisini aydınlatmada yardımcı olabilirdi.

## SONUÇ

Çalışmamızda, gerilim tipi baş ağrısı olan çocukların yarısından fazlasında vitamin B12 eksikliği mevcuttu. Gerilim tipi baş ağrısı olan çocukların vitamin B12 eksikliği açısından değerlendirilmesinin önemli olacağını düşünmekteyiz.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan tek merkezli retrospektif bir olgu kontrol çalışmasıdır. Çalışma protokolü bağlı bulunan etik kurul tarafından onaylandı.

**Hasta Onayı:** Tüm katılımcılar çalışmaya katılmayı kabul etti ve her katılımcının yasal vasisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu içinde ve dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: G.B., M.E.O., Dizayn: G.B., M.E.O., Veri Toplama veya İşleme: E.E.S., G.B., S.E., Y.G.Ç., Analiz veya Yorumlama: G.B., Literatür Arama: G.B., Yazan: G.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Ozge A, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Kurt O, Karakelle A, et al. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a schoolbased epidemiological study of 5562 children in Mersin. *Cephalalgia* 2003;23:138-45.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
3. Kaynak Key FN, Donmez S, Tuzun U. Epidemiological and clinical characteristics with psychosocial aspects of tension-type headache in Turkish college students. *Cephalalgia* 2004;24:669-74.
4. Ostergaard S, Russell MB, Bendtsen L, Olesen J. Comparison of first degree relatives and spouses of people with chronic tension headache. *BMJ* 1997;314:1092-3.
5. Ulrich V, Gervil M, Olesen J. The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache. *Neurology* 2004;62:2065-9.
6. Russell MB, Ostergaard S, Bendtsen L, Olesen J. Familial occurrence of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1999;19:207-10.
7. Anttila P, Metsähonkala L, Aromaa M, Sourander A, Salminen J, Helenius H, et al. Determinants of tension-type headache in children. *Cephalalgia* 2002;22:401-8.

8. Balottin U, Fusar Poli P, Termine C, Molteni S, Galli F. Psychopathological symptoms in child and adolescent migraine and tension-type headache: a meta-analysis. *Cephalalgia* 2013;33:112-22.
9. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001;138:10-7.
10. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin-B12) and folate deficiency. *FASEB J* 1993;7:1344-53.
11. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003:62-81.
12. Hussein L, Abdel A, Tapouzada S, Boehles H. Serum vitamin B12 concentrations among mothers and newborns and follow-up study to assess implication on the growth velocity and the urinary methylmalonic acid excretion. *Int J Vitam Nutr Res* 2009;79:297-307.
13. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and Its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Washington, DC: National Academies Press; 1998.
14. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol* 2008;7:354-61.
15. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol* 2005;20:243-9.
16. Wetherilt H, Ackurt F, Brubacher G, Okan B, Aktas S, Turdu S. Blood vitamin and mineral levels in 7-17 years old Turkish children. *Int J Vitam Nutr Res* 1992;62:21-9.
17. Spierings ELH, Ranke AH, Honkoop PC. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache* 2001;41:554-8.
18. Jensen R, Becker WJ. Symptomatology of tension-type headaches. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, et al., editors. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp. 685-92.
19. Janke EA, Holroyd KA, Romanek K. Depression increases onset of tension-type headache following laboratory stress. *Pain* 2004;111:230-8.
20. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, Kämpfe N, Draganski B, Diener HC, et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology* 2005;65:1483-6.
21. Saraswathy KN, Ansari SN, Kaur G, Joshi PC, Chandel S. Association of vitamin B12 mediated hyperhomocysteinemia with depression and anxiety disorder: A cross-sectional study among Bhil indigenous population of India. *Clin Nutr ESPEN* 2019;30:199-203.
22. Syed EU, Wasay M, Awan S. Vitamin B12 supplementation in treating major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Open Neurol J* 2013;7:44-8.
23. Bell IR, Edman JS, Morrow FD, Marby DW, Mirages S, Rerrone G. B complex vitamin patterns in geriatric and young adult inpatients with major depression. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:252-7.
24. Ghosh S, Sinha JK, Khandelwal N, Chakravarty S, Kumar A, Raghunath M. Increased stress and altered expression of histone modifying enzymes in brain are associated with aberrant behaviour in vitamin B12 deficient female mice. *Nutr Neurosci* 2018;25:1-10.
25. Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache: The most common, but also the most neglected, headache disorder. *Curr Opin Neurol* 2006;19:305-9.