

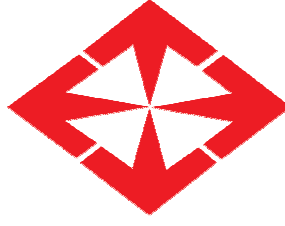
**T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**BEYİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE  
HİPERİNTENS ODAĞI OLAN MİGREN HASTALARINDA  
TROMBOZA EĞİLİM YARATAN GENETİK  
FAKTÖRLERİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ruhsen ÖCAL**

Ankara, 2007



T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**BEYİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE  
HİPERİNTENS ODAĞI OLAN MİGREN HASTALARINDA  
TROMBOZA EĞİLİM YARATAN GENETİK  
FAKTÖRLERİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ruhsen ÖCAL**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ufuk CAN**

Ankara, 2007

08.07.2005 tarih ve KA 05/137-2005-AP-795 sayı

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, tıbbi bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Turgut ZİLELİ'ye ve Prof. Dr. Sibel BENLİ'ye;

Projenin tasarlanmasında, yürütülmesinde ve yazılmasında her türlü yardım, destek ve bilgisini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Ufuk CAN'a;

Projenin tasarlanmasında ve yürütülmesindeki katkılarının yanısıra moleküler biyoloji ve laboratuvar çalışmaları konusunda beni aydınlatan, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Belgin ATAÇ'a;

Projenin tasarlanması ve yürütülmesindeki katkılarından dolayı Başkent Üniversitesi Pedyatrik Hematoloji Bilim dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Namık ÖZBEK'e;

Laboratuvar çalışmalarını titizlikle ve özveriyle yürüten Başkent Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı laboratuvarında görevli sayın Uzman Biyolog Hasibe VERDİ'ye;

İstatistiksel değerlendirmedeki destekleri için Uzm. Dr. Coşkun BAKAR'a;

Hastaların seçilmesinde ve çalışmanın yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen, her zaman desteklerini gördüğüm sayın Yrd. Doç. Dr. Münire KILINÇ, Yrd. Doç. Dr. Aynur YILMAZ, Uz. Dr. Nilgöl YARDIMCI, Uz. Dr. Gülay ÇELİKER, Uz. Dr. Yıldız KAYA ve Nöroloji kliniğinde birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma;

Desteklerinden dolayı aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla  
**Dr. Ruhsen ÖCAL**

## ÖZET

Migren, tüm dünyada sık karşılaşılan sorunlardan biridir. İnme ve migrende normal popülasyona göre beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) subklinik hiperintens beyin lezyonları daha sık görülmektedir. Ayrıca migren tek başına inme için risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Tromboza eğilim yaratan genetik faktörler ve migren birlikteliğini araştıran çalışmalar sonucunda henüz tutarlı bir sonuç elde edilememiştir ve bu durum etnik köken farklılığına bağlanmıştır. Bu çalışmada migrenli hastalarda faktör V Leiden, protrombin G20210A, metilentetrahidrofolat redüktaz geni C677T mutasyonu ve anjiyotensin konverting enzim geni (ACE) I/D (insersiyon/delesyon) polimorfizmi sıklığı ve bu faktörlerin beyin MRG'deki subklinik hiperintens lezyonlar ile ilişkisi araştırılmıştır. Amacımız beyin MRG'de hiperintens lezyon oluşumu ve tromboza eğilim yaratan moleküler faktörler arasındaki ilişkiyi araştırmak, migrenli hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırmak ve saptanabilecek bir ilişkiden yola çıkarak migren inme birlikteliğinin ortak patogeneze ışık tutmaktır.

Daha önceden beyin MRG tetkiki bulunan ve migren tanısı konulan 160 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra DNA izolasyonu için EDTA'lı tüplere 10 cc. kan örneği alındı. İzole edilen genomik DNA'dan gerçekleştirilen moleküler analizler ile koagülasyon kaskadında görevli yukarıda adı geçen faktörlerin genotipleme gerçekleştirildi. Elde edilen bulgular sağlıklı Türk popülasyon çalışmalarının sonuçları ile de karşılaştırıldı.

Migrenli grupta ACE D/D genotipi sıklığının sağlıklı Türk popülasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu saptandı ( $p=0.0001$ ). Ayrıca beyin MRG'de hiperintens lezyonu olan grupta, lezyonu olmayan gruba göre ACE I/D genotipinin istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.02$ ) derecede fazla olduğu görüldü. Araştırılan diğer genlerdeki mutasyonlar için migrenliler ve sağlıklı popülasyon arasında, ayrıca auralı ve aurasız migrenliler arasında ve beyin MRG'de hiperintens lezyon olup olmamasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak; bu çalışmada ACE D/D genotipinin migren hastalığı için bir risk faktörü ve ACE I/D genotipinin ise migrenlilerde beyin MRG'de gözlenen hiperintens lezyonlar açısından bir risk faktörü olabileceği bulunmuştur. Bu konuda farklı etnik gruplar ve daha fazla sayıda hastayla ACE I/D polimorfizminin migren inme birlikteliğine katkısının araştırılması için yeni çalışmaların yapılması faydalı olabilir.

**Anahtar sözcükler: migren, moleküler biyoloji, beyin MRG**

## ABSTRACT

Migraine is one of the most common neurologic disorders worldwide. Subclinical hyperintense brain lesions on brain magnetic resonance imaging (MRI) are more common in migraine and stroke compared to normal population. Also, migraine alone, is accepted as a risk factor for ischemic stroke. The studies about association of migraine and prothrombotic genetic factors have conflicting results which were thought to be due to possible ethnical diversity. In this study, Factor V Leiden mutation, prothrombin G20210A, methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T mutation and angiotensin converting enzyme (ACE) gene I/D (insertion/deletion) polymorphism frequencies and the association of these factors with subclinical hyperintense lesions on brain MRI were studied in migraine patients. Our purpose was to evaluate the association between prothrombotic genetic factors and subclinical hyperintense lesion formation on brain MRI and to compare migraine patients with normal controls and to clarify the common pathogenesis of migraine and stroke by using the relationship which could be found in this study.

A total of 160 patients was previously diagnosed as migraine who has MRI evaluation were involved in this study. After obtaining written informed consent from all participants, venous blood sample was collected from each subject into tubes containing EDTA. Isolated genomic DNA was used to evaluate gene mutations and the relevant polymorphism which were mentioned above. Obtained results were compared with the results of normal Turkish population studies.

In terms of ACE gene polymorphism, there was a statistically significant higher frequency of D/D genotype in migraine group compared to controls ( $p=0.0001$ ). The group with hyperintense lesions on MRI had statistically significant ( $p=0.02$ ) higher I/D genotype than the group with no MRI lesions. However the other gene mutations did not differ significantly between patients with migraine and controls, between migraine patients with aura and without aura and according to the hyperintense lesion or no lesion on MRI.

In conclusion, in this study we found that ACE D/D polymorphism is a risk factor for migraine and ACE I/D polymorphism is a risk factor for brain MRI hyperintense lesion formation in migraine patients. Further prospective studies with more ethnical diversity and larger sample size maybe useful to investigate the effect of ACE I/D polymorphism on comorbidity of migraine and stroke.

**Key Words: migraine, molecular biology, brain MRI**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanımlama.....	2
2.2. Migren Sıklığı.....	2
2.3. Migren Evreleri.....	4
..... 2.3.1. Öncü belirtiler.....	4
..... 2.3.2. Aura evresi.....	4
..... 2.3.3. Baş ağrısı evresi.....	5
..... 2.3.4. Düzeltme evresi.....	5
2.4. Migren Sınıflaması.....	5
..... 2.4.1. Aurasız migren.....	6
..... 2.4.2. Auralı migren ve diğerleri.....	7
2.5. Migren Patofizyolojisi.....	9
..... 2.5.1. Patogeneizde nitrik oksitin rolü.....	12
..... 2.5.2. Patogeneizde serotoninin rolü.....	12
..... 2.5.3. Patogeneizde magnezyumun rolü.....	13
..... 2.5.4. Patogeneiz ve mitokondriyal hastalıklar.....	13
..... 2.5.5. İmmünpatogeneiz.....	14
..... 2.5.6. Patogeneiz ve kanal patolojileri.....	15
..... 2.5.7. Patogeneiz ve hormonlar.....	15
2.6. Patogeneizde Komorbiditenin Önemi.....	16
..... 2.6.1. Migren ve serebrovasküler olay.....	16
2.7. Migrende Görüntüleme.....	18
2.8. Migrenin Moleküler Mekanizması.....	19
..... 2.8.1. Migren genetiği konusunda epidemiyolojik veriler.....	19
..... 2.8.2. Gen mutasyonlarının işlevsel anlamı.....	20
..... 2.8.3. Soyağacı çalışmaları.....	21
..... 2.8.4. İkiz çalışmaları.....	21

..... 2.8.5. Ailesel hemiplejik migren .....	22
..... 2.8.6. Migrende bağlantı analizi çalışmalarından elde edilen veriler.....	22
..... 2.8.7. Migrende ilişkilendirme çalışmaları.....	23
..... 2.8.8. Tromboza eğilim yaratan genetik faktörler ve migren.....	25
..... 2.8.1. Faktör V Leiden mutasyonu.....	26
..... 2.8.2. Protrombin G20210A mutasyonu .....	27
..... 2.8.3. Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonu .....	28
..... 2.8.4. Anjiyotensin konverting enzim gen polimorfizmi .....	29
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	32
3.1. DNA Ayrıştırımı.....	32
3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu .....	33
..... 3.2.1. Faktör V için PCR.....	34
..... 3.2.2. Protrombin G20210A için PCR .....	34
..... 3.2.3. Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T için PCR.....	35
..... 3.2.4. Anjiyotensin konverting enzim gen polimorfizmi için PCR.....	36
3.3 İstatistik.....	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA .....	43
6. SONUÇ .....	48
7. KAYNAKLAR .....	49

## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ABD: .....	Amerika Birleşik Devletleri
ACE: .....	Anjiyotensin konverting enzim
Ang: .....	Anjiyotensinojen
Ang I: .....	Anjiyotensin I
Ang II: .....	Anjiyotensin II
APC: .....	Aktif protein C
Asp: .....	Aspartat
AT III: .....	Antitrombin III
Bp: .....	Baz çifti
Ca: .....	Kalsiyum
CADASİL: .....	Serebral otozomal dominant arteriyopati subkortikal infarkt ve lökoensefalopati
CGRP: .....	Kalsitonin geni ile ilişkili peptid
COMT: .....	Katekol-o-metil transferaz
CRP: .....	C-reaktif protein
D: .....	Delesyon
DNA: .....	Deoksiribonükleik asit
FHM: .....	Familyal hemiplejik migren
FVa: .....	Faktör Va
FVIIIa: .....	Faktör VIIIa
FVL: .....	Faktör V Leiden
Glu: .....	Glutamat
HIAA: .....	Hidroksi indol asetik asit
hs-CRP: .....	Yüksek sensitif C-reaktif protein
I: .....	İnseriyon
IHS: .....	Uluslararası başağrısı komitesi
IL: .....	İnterlökin
K: .....	Potasyum
KYD: .....	Kortikal yayılan depresyon
Mg: .....	Magnezyum
MRG: .....	Manyetik rezonans görüntüleme
MRS: .....	Manyetik rezonans spektroskopisi
MTHF: .....	Metilentetrahidrofolat
MTHFR: .....	Metilentetrahidrofolat redüktaz
Na: .....	Sodyum
NO: .....	Nitrik oksit
NOS: .....	Nitrik oksit sentetaz



PC: ..... Protein C  
PCR: ..... Polimeraz zincir reaksiyonu  
PET: ..... Pozitron emisyon tomografi  
PFO: ..... Patent foramen ovale  
Prt: ..... Protrombin  
PS: ..... Protein S  
TFPI: ..... Doku plazminojen faktör inhibitörü  
TNF- $\alpha$ : ..... Tümör nekrozis faktör  $\alpha$   
t-PA : ..... Doku plazminojen aktivatörü

## TABLolar DİZİNİ

### **Tablo no: . Sayfa No:**

2.1.	2004 yılında yapılan migren sınıflaması .....	6
2.2.	Aurasız migren tanı kriterleri .....	7
2.3.	Auralı migren tanı kriterleri .....	8
2.4.	Migren ve inme birlikteliği .....	17
3.1.	Mutasyonu kapsayan primerler ve elde edilen PCR ürünleri.....	33
4.1.	Beyin görüntüleme özelliğine göre migren hastaları .....	37
4.2.	Beyin MRG özelliğine göre auralı migren sıklığı.....	37
4.3.	FVL mutasyonunun migren alt grupları ve beyin MRG özelliğine göre dağılımı.....	38
4.4.	Prt G20210A mutasyonunun migren alt grupları ve beyin MRG özelliğine göre dağılımı.....	39
4.5.	MTHFR C677T mutasyonunun migren alt grupları ve beyin MRG özelliğine göre dağılımı .....	40
4.6.	ACE I/D polimorfizminin migren alt grupları ve beyin MRG özelliğine göre dağılımı.....	41
4.7.	Tüm migren hastalarında mutasyon ve polimorfizmlerin birlikteliği .....	42
4.8.	Beyin MRG’de hiperintens lezyonu olan hastalarda mutasyon ve polimorfizmlerin birlikteliği.....	42

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Başığrsı kişiyi ağrı özelliği ve ağrı ile ilişkili semptomlar dolayısı ile etkileyebilmektedir. Migren, patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen genetik ve çevresel komponentlerin etkili olduğu primer bir başağrsıdır ve yaygın görülen bir hastalıktır. Kompleks bir hastalık olduğu için altta yatan genetik faktörleri saptamak oldukça güç olmasına rağmen, özellikle auralı migren birkaç lokus ile ilişkilendirilebilmiştir. Genetik çalışmalar etnik köken farklılığına bağlı olarak her toplum için farklılık gösterir ve çalışmaların her toplum için ayrı ayrı yapılması gerekir. Migrenli hastalarda beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de subklinik hiperintens lezyon birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiş fakat patofizyolojisi belirlenememiştir. İnme olgularında migren insidansı yüksektir, tromboza eğilim yaratan genetik faktörlerin inme ve migren ile ilişkisini gösteren birçok çalışma vardır. Migrenli olgularda subklinik beyin lezyonlarının normal popülasyona göre daha sık gözlendiği bilinmektedir. Subklinik hiperintens beyin lezyonları ve migren, inme için risk faktörüdür. Bizim çalışmamızda amaç subklinik hiperintens beyin lezyonları ile tromboza eğilim yaratan genetik faktörler arasında olabilecek bir ilişkinin belirlenmesi ve migren inme birlikteliğinin olası patofizyolojisine ışık tutmasıdır. Ayrıca; daha önce diğer ülkelerde migrenli olgularda yapılmış olan Faktör V Leiden (FVL), protrombin (Prt) G20210A, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T mutasyonları ve anjiyotensin konverting enzim (ACE) gen polimorfizmi sıklığını ülkemizdeki migren hastalarında araştırmak ve bu mutasyonların bizim popülasyonumuz için risk değerini belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanımlama:

Baş ağrısı toplum içinde sık görülen semptomlardan bir tanesidir ve insanları etkileyen ağrılı durumlardan en yaygın olanıdır (1).

Migren, primer baş ağrıları içinde en sık olanı değilse de, hayat kalitesini etkilediği için önemlidir. Migrende tanı öyküye dayanarak konulur. Fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ise benzer baş ağrısına sebep olan başka nedenleri dışlamak için yapılır (2).

Migren çocukluk çağında, adolesan veya erken erişkin yaşta başlayan her an karşılaşılabilen ailesel, periyodik, sıklıkla unilateral, zonklayıcı baş ağrısı ile karakterizedir ve ilerleyen yaşlarla tekrarlama sıklığı azalır (3).

Migren tanısı, baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif olarak değerlendirilmesine dayanır. Migren ve diğer baş ağrısı bozukluklarının tanısında kullanılacak tanı kriterleri 1988 yılında Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu (IHS) tarafından yayınlanmıştır (4).

### 2.2. Migren Sıklığı:

Migren toplumda oldukça sık görülmektedir. Migren prevalansı yaş ve cinsiyete göre değişmektedir. Beyaz ırktaki prevalansı; erkeklerde %4-8, kadınlarda %13-18 olarak bildirilmiştir. Asyalılar'da ise migren prevalansı daha düşüktür. Hastaların %80'inden fazlasında başlangıç yaşı 30'un altındadır (3).

Ergenlik öncesi migren prevalansının erkek ve kadınlarda benzer oranlarda olduğu; ergenlik yaklaştıkça kadınlardaki prevalansın erkeklere oranla daha hızlı artış gösterdiği bildirilmiştir. Kadınlardaki prevalans ortalama 40 yaşına kadar artış göstermekte, sonrasında ise azalmaktadır (4).

1989'da yürütülen 1. Amerikan migren çalışmasında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaklaşık olarak kadınların %18'inin, erkeklerin ise %6'sının migreni olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada prevalans 35-45 yaşlar arasında en yüksek saptanmış olup, düşük gelirli ve zencilerde, beyazlara göre daha yüksek oranda bulunmuştur (5).

1999'da yapılan 2. Amerikan migren çalışmasında, migren prevalansının 8 ila 40 yaşları arasında artış gösterdiği, daha sonra her iki cinsiyette de azaldığı saptanmıştır. Migren prevalansı 1989'daki çalışma ile benzer olarak kadınlarda %18.2, erkeklerde %6.5 olarak bulunmuştur (6).

Ülkemizde gerçekleştirilen başağrısı epidemiyolojisi çalışmasında, 15-55 yaş grubunda migren prevalansı %16.4 olarak bulunmuş olup, bu oran kadınlar için %21.8, erkekler için %10.9 olarak belirlenmiştir (7).

Bölgesel olarak bakıldığında Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde migren prevalansı %11.4-14.7 arasında değişmekte, buna karşılık Ege, Akdeniz, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da artmakta ve %20.6-%24 gibi değerlere ulaşmaktadır (7).

Stovner ve ark.'nın Avrupa'da yaptığı epidemiyolojik çalışmada migren prevalansının %9.6-24.6 (erkeklerde ortalama %7.5, kadınlarda ortalama %16.6) arasında değiştiği saptanmış olup migren prevalansının her yaş grubu için ayrı değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (8).

Queriaz ve ark.'nın Brezilya'da yaptığı epidemiyoloji çalışmasında migren prevalansı %22.1 olarak saptanmış ve Avrupa ile Kuzey Amerika'dan yüksek olduğu görülmüştür. Sosyoekonomik durumu, öğrenim düzeyi düşük olanlar ve eşinden ayrılmış olanlarda daha yüksek oranda görüldüğü ifade edilmiştir (9).

Ülkemizde Karlı ve ark.'nın 12-17 yaş arası öğrencilerde yapmış olduğu çalışmada migren prevalansı %14.5 bulunmuş, demografik faktörler ile migren ve migren dışı başağrıları arasında fark saptanmamıştır (10). Mersin bölgesinde ilköğretim öğrencilerinde yapılan çalışmada migren prevalansı %10.4 saptanmıştır (11).

Demirkıran ve ark.'nın üniversite öğrencilerinde yaptığı epidemiyoloji çalışmasında da prevalans %12.4 saptanmıştır. Bu yaş grubu için prevalans İspanya'da %20.8, Yunanistan'da %12.2 olarak bulunmuştur (12).

Kısaca özetlemek gerekirse; migrenle karşılaşma olasılığı çocukluk döneminde anlamlı bir cinsiyet farkı göstermezken, puberteden sonra kadınlarda artmakta ve erişkin nüfusta kadın/erkek oranı 2/1'e ulaşmaktadır. Aile bireylerinden birinde migren bulunması o ailenin diğer fertlerinde migrenle karşılaşma olasılığını ailesinde migren olmayanlara göre 2-4 kez daha arttırmaktadır. Migren prevalansı

yaş, cinsiyet, ırk, genetik faktörler, çevresel faktörler, sosyokültürel seviye gibi birçok neden tarafından etkilenmektedir (7).

### **2.3. Migrenin Evreleri:**

Tipik migren atağı, sadece baş ağrısı ile sınırlı değildir. Atak esnasında dört evre bulunabilir. Baş ağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan prodrom evresi, hemen öncesinde yer alan aura evresi, ağrı evresi ve düzelme evresidir. Çoğu olguda birden fazla evre görülse de migren tanısı için mutlaka bulunması gereken bir evre yoktur. Bazı kaynaklar baş ağrısı evresini ağrının başlangıcı, ağrı ve sonlanması diye de sınıflandırır (2,4,13).

#### **2.3.1 Öncü belirtiler:**

Baş ağrısından saatler veya bazen günler önce başlayabilen öncü belirtilerden hipotalamusun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Öncü belirtiler migren hastalarının %20 ile %60'ında görülmekte, kişiler arasında çok değişkenlik göstermekte ve hastalar tarafından genellikle ani ortaya çıkan psikolojik, nörolojik ve otonomik özellikler gösterebilen bulgular tarif edilmektedir (2,4,14).

Kelman ve ark.'nın prodrom fazında 893 migrenli hastayı incelediği çalışmada, %17 hastada yorgunluk, duygudurum değişikliği veya gastrointestinal semptomlardan biri görülmüştür. Prodrom fazının %45 olguda 1 saatten az, %13.6 olguda 1-2 saat, %15 olguda 2-4 saat, %13.1 olguda 4-12 saat ve %13.2 olguda ise 12 saatten uzun sürdüğü saptanmıştır (15).

#### **2.3.2. Aura evresi:**

Baş ağrısından hemen önce olan bu evre hasta tarafından prodrom evresine göre çok daha net olarak ifade edilir. Tipik migren aurası görsel, duyu veya konuşma semptomlarını içerir. Tipik aura 5 ila 60 dakika arasında sürer (16). Baziler tip aurada; dizartri, vertigo, tinnitus, işitmede azalma, diplopi, bilateral görsel semptomlar, bilinçte azalma, bilateral parestezi ve parezi olabilir (16). Bu evreyi takiben hemen veya en çok 60 dakika içinde baş ağrısı başlar. Aurayı her zaman baş ağrısının takip etmesi gerekmez. Kirchman'ın auralı migreni olan 362 olguda yaptığı araştırmada baş ağrısı %99 görsel aura semptomlarını, %54 duyuusal

aura semptomlarını ve %32 afazik aura semptomlarını izlemiştir (16). Görsel aura genelde görme alanı defektleri, görme alanının yarısında parlak ışıklar görme, karanlık noktalar görme, zigzag çizgiler görme şeklindedir. Nadir olarak aura bulguları duyuşal, motor, afazi, oftalmopleji veya beyin sapı disfonksiyonları şeklinde olabilir (2,4).

Aura 40 yaşından sonra başlamışsa, negatif özellikler baskınsa, uzun ya da çok kısa süreli ise ileri araştırma yapılmalıdır (13).

### **2.3.3. Başağrısı evresi:**

Başağrısının karakteri, süresi, şiddeti, eşlik eden bulgular kişiden kişiye değişebilir. Migrende tipik başağrısı; tek taraflı, zonklayıcı, orta şiddettedir ve fiziksel aktivite ile şiddetlenir. Migren tanısı koymak için bu özelliklerin hepsinin bulunması gerekmez (4). Ağrı 2-12 saatte en şiddetli halini alır ve tedavi edilmezse ortalama 24-48 saat sürer. Şiddeti 0 ve 10 arasında değişen ölçekten genellikle 7-8 puan alır (17).

### **2.3.4. Düzelleme evresi:**

Ağrıdan sonra hasta genelde yorgunluk, bitkinlik, halsizlik hisseder. Konsantrasyon güçlüğü, kafa derisinde hassasiyet, duygudurum değişiklikleri olabilir (2,4).

## **2.4. Migren Sınıflaması**

Pek çok hastalıkta başağrısı görülebileceğinden dolayı, başağrısına sistematik bir yaklaşım, migrende doğru tanı ve tedavi için çok önemli bir basamaktır (4). İlk başağrısı sınıflaması 1962'de yapılmıştır (18). Daha önceki başağrısı sınıflamasında bir isimlendirme bütünlüğü olmadığı için 1988 yılında IHS başağrısı tanısında standart olacak ve özellikle klinik araştırmalarda kullanılacak bir sınıflama sistemi oluşturmuştur (19).

IHS kriterleri dünya sağlık örgütü tarafından da kabul görmüştür. Böylece IHS çeşitli başağrısı tiplerinde bütün dünyada bir terminoloji bütünlüğü sağlanmasında ve tanı kriterlerinin oluşturulmasında önemli bir role sahiptir. Bu da

bugünkü araştırma ve tedavi klavuzlarına temel olmakta ve araştırmaları kolaylaştırmaktadır (4).

IHS sınıflamasında ilk grubu migren başağrıları oluşturmaktadır. 1988’de migren başağrısı 7 başlık altında toplanmış daha sonra 2004 yılında bu sınıflama yeniden düzenlenmiştir (Tablo 2.1) (20).

**Tablo 2.1 : 2004 yılında yapılan yeni migren sınıflaması**

1.1	Aurasız Migren
1.2	Auralı Migren
1.2.1	.. Migren başağrılı özgün aura
1.2.2	.. Non-migren başağrılı özgün aura
1.2.3	.. Başağrısız özgün aura
1.2.4	.. Ailesel hemiplejik migren
1.2.5	.. Sporadik hemiplejik migren
1.2.6	.. Baziler tip migren
1.3	Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları
1.3.1	.. Döngüsel kusma
1.3.2	.. Abdominal migren
1.3.3	.. Çocukluk çağının iyi huylu paroksizmal vertigosu
1.4	Retinal migren
1.5	Migren Komplikasyonları
1.5.1	.. Kronik migren
1.5.2	.. Migren statusu
1.5.3	.. İnfarktsız ısrarlı aura
1.5.4	.. Migrenöz infarkt
1.5.5	.. Migrenin tetiklediği nöbet
1.6	Olası migren
1.6.1	.. Olası aurasız migren
1.6.2	.. Olası auralı migren
1.6.3	.. Olası kronik migren

#### **2.4.1. Aurasız migren**

Aurasız migren, en çok görülen migren alt tipidir. Auralı migrenin aurasız migrene oranı 1:5’dir. Aurasız migren, habersiz başlayan, dakikalar veya daha uzun süreler içinde hemikraniyal başağrısı ve daha az sıklıkla jeneralize başağrısı ile karakterizedir, birkaç saat veya bir iki gün sürer. Işık ve sese hassasiyet her iki tip



migrende de vardır ve baş hareketleriyle ağrının şiddetlenmesi siktir. Migrenin hemikraniyal ve zonklayıcı yönü, diğer baş ağrılarından ayıran en karakteristik özellikleridir (3,13).

Unilateral ağrı, eşlik eden bulantı veya kusma, pozitif aile hikayesi, ergotamin cevabı, kafa derisi hassasiyetinin değişen kombinasyonları migren tanısını koymakta kullanılır (21).

Baş ağrısı öncesinde veya süresince fokal serebral veya beyin sapı bozukluğu yoktur. Başlangıçta unilateral olan ağrı tüm başa yayılabilir. Baş ağrısı istirahatte de devam edebilir veya aktivite ya da valsalva manevrası ile şiddetlenebilir (22). Aurasız migren tanı kriterler tablo 2.2’de yer almaktadır.

Hem klinik pratikte hem bilimsel araştırmalarda baş ağrısı bozukluklarını daha iyi değerlendirmek için IHS’nin migren alt tiplerini içeren sınıflaması kullanılmaktadır.

**Tablo 2.2:** Aurasız migren tanı kriterleri (20)

A. B-D maddelerine uyan en az beş atak
B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları
C. Baş ağrısı aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahiptir: 1. tek taraflı yerleşim 2. zonklayıcı nitelik 3. orta veya şiddetli ağrı 4. günlük fiziksel aktivite ile artış ya da onlardan kaçınmaya neden olma
D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisinin bulunması: 1. bulantı ve/veya kusma 2. fotofobi ve fonofobi
E. Başka bir bozukluğa bağlanmamalı

#### **2.4.2. Auralı migren ve diğerleri:**

Daha önceden klasik migren olarak tanımlanmıştır. Auralı migren, baş ağrısı öncesinde veya ağrı ile birlikte aura semptomları ile karakterize tekrarlayıcı periyodik bir baş ağrısıdır. Aura; geçici görsel, duyuşal, motor veya diğer fokal serebral veya beyin sapı semptomlarından oluşabilir. Baş ağrısı karakteri aurasız migren ile benzerdir fakat unilateral olma özelliği auralı migrende daha siktir.

Auralar 5-20 dakikanın içinde yavaşça ortaya çıkan 60 dakikadan kısa süren tekrarlayıcı, geri dönebilen fokal nörolojik semptom ataklarıdır (4). Auralı migren tanı kriterleri tablo 2.3’de yer almaktadır.

Görsel aura; görmede bozulma, beyaz veya gümüş rengi ışık çakmaları, renkli ışıklar şeklinde olabilir. Bunu titrek köşeli, genişleyen kör nokta veya göz kamaştırıcı zig zag çizgi oluşumu izleyebilir. Bulanık veya puslu görme şikayeti olabilir (3,17). Diğer fokal nörolojik bulgular görsel olanlardan daha nadirdir. Dudak, yüz ve elde uyuşukluk ve seyirme, hafif konfüzyon, güçsüzlük, hafif afazi veya dizartri, baş dönmesi, sersemlik olabilir (3). Aura semptomlarını aurasız migren tanı kriterlerine uyan başağrısı izler. Nadiren başağrısı migrenöz semptomlar taşımaz ya da aura dönemini başağrısı izlemez.

**Tablo 2.3:** Auralı migren tanı kriterleri (20)

A. B ve C maddelerine uyan en az iki atak
B. Aşağıdaki dört özellikten en az üçünün olması
1. Fokal beyin fonksiyon bozukluğu ile açıklanabilecek ve tamamen düzelen aura belirtileri
2. En az bir aura belirtisinin en az 4 dakika veya daha uzun sürede yavaşça ortaya çıkması veya birbiri ardına iki veya daha fazla belirtinin çıkması
3. Her belirtinin 60 dakikadan kısa sürmesi; eğer birden fazla aura belirtisi varsa süre bununla orantılı olarak artabilir.
4. Başağrısının aura sırasında başlaması veya daha sıklıkla auradan sonra arada 60 dakikadan kısa belirtisiz bir dönem sonrasında başlaması
C. Başağrısının başka bozukluğa bağlanmaması gereklidir

Belirgin beyin sapı semptomları olan, az rastlanan bir migren şekli olan baziler tip migren; Bickerstaff tarafından tanımlanmıştır (3,4). Kadınlarda daha sık olmak üzere her iki cinsiyeti, her yaşta etkileyebilir (4). Görsel aura, bazen her iki görme alanını etkileyebilir ve geçici körlüğe yol açabilir. Bu görsel auranın ardından sıklıkla ataksi, vertigo, kulak çınlaması, çift görme, bulantı, kusma, nistagmus, iki yanlı parestezi, uykuya meyil veya mental durum değişikliği görülebilir. Bu semptomları sıklıkla oksipital başağrısı takip eder.

Migren sınıflamasında yer almayan konfüzyonel migren, bir migren varyantı olarak kabul edilmektedir; tipik aura, başağrısı ve konfüzyonla karakterizedir.

Burada asıl olay başlıca uyanıklığı ve bilinç durumunu kontrol eden merkeze ait bir auradır (3,4,22).

Oftalmoplejik migren daha önce migren başağrısı grubunda iken, yeni başağrısı sınıflamasında nevralkjik başağrıları grubunda yer almaktadır. Tekrarlayan, tek taraflı, ekstraoküler kas zayıflığı ile ilişkili başağrısıdır (3,4,16). Mark ve ark. tarafından tipik oftalmoplejik migren özellikleri gösteren ancak akut fazda okülomotor sinirin sisternal segmentinde kontrast tutulumu saptanan 6 hasta bildirilmiştir. Klinik geriledikçe kontrast tutulumu kaybolmuştur (23).

Hemiplejik migren tipik olarak çocuklukta başlayıp genellikle erişkin dönemde sonlanmaktadır. IHS hemiplejik migreni sporadik ve familyal olarak iki alt gruba ayırmıştır. Her ikisi de tipik migrenden daha erken yaşta başlamaktadır. Kalıtım otozomal dominanttır. Ailesel hemiplejik migrenlilerin %20'sinde nistagmus ve progresif ataksi gibi serebellar belirti ve bulgular izlenebilmektedir. Serebellar ataksi ilk hemiplejik migren atağında önce de bulunabilir ve hemiplejik migren ataklarının şiddetinden ve sıklığından bağımsız bir ilerleme gösterebilmektedir. Ataksi olan vakaların tamamında 19. kromozomda bağlantı gösterilmiştir (24). Ağrı emosyonel veya fiziksel stresle, alkol ve kahve alımı ile tetiklenebilmektedir. Olgular asetazolamide cevap vermektedir. Etkilenen ailelerin %60'ında sorumlu gen 19p13 kromozomunun kısa kolunda lokalize edilmiş ve klonlanmıştır (25). Nöronal P/Q tipi kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) kanalının  $\alpha 1a$  subünitesini kodlayan CACNA1A genindeki mutasyonların hem ailesel hemiplejik migrenden hem de episodik ataksi tip 2' den sorumlu olduğu bildirilmiştir (26).

### **2.5. Migren Patofizyolojisi:**

Başağrısı kişiler arasında değişkenlik gösterir ve karmaşık bulguları vardır, bu sebeple patogenezin basit bir mekanizma ile anlaşılması güçtür. Genetik eğilimin ise bir şekilde başağrısı fenotipinin ortaya çıkmasında temel unsur olduğu bilinmektedir (4).

Migrenlilerde nedensiz olarak başağrısı atağı meydana gelebilir. Her migren hastası tetikleyicilere aynı derecede duyarlı değildir. Diyet, uykusuzluk, hormonal değişiklikler, çevresel faktörler, fiziksel egzersiz, stres, anksiyete, kafa travması tetikleyiciler arasında en önemlileridir (27).

Migren başağrısı patogenezinde vasküler hipotez ilk defa 1930'lu yıllarda Wolff tarafından tanımlanmıştır. Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında, migren patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış entegre nörovasküler teori benimsenmiştir. Vasküler teori kraniyal damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıktığını öne sürmektedir. Nörovasküler teori ise trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu sonrası vazoaktif peptidlerin salınmasına sekonder olarak vasküler değişiklikler görüldüğünü savunmaktadır. Bu olaylar sonrasında ağrıya duyarlı yapılarda kan damarlarının dilate olması nörojenik inflamasyonu arttırmakta ve trigeminal sinir aktivasyonu ve ağrıya yol açmaktadır (28-30).

Migrende tekrarlayan atakların olmasından yola çıkılarak pozitron emisyon tomografi (PET) ile yapılan araştırmada migren atağı esnasında dorsal pons, hipotalamus ve rostral limbik sistemde metabolizma değişiklikleri gösterilmiştir. Bu da retino-hipotalamik-pineal aksın primer başağrısı patofizyolojisinde stres cevabını bozmak suretiyle rol aldığını düşündürmektedir (31). Hipotalamusun suprakiazmatik nükleusu sirkadiyen ritimleri düzenleyen iki ana merkezden biridir ve migrenin periyodikliğinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (32).

Migren aurasının patogenezinin; klinik gözlemler, nörogörüntüleme çalışmaları ve kan akımı ölçümleri ile serebral korteksten kaynaklandığı gösterilmiştir. Migren aurası korteks boyunca yaklaşık 2-3 mm/dak hızla ilerleyen beyin kan akımı azalması ile ilişkilidir. Kan akımı değişiklikleri sıklıkla oksipital bölgeden başlar (33-35). Lokalize kan akımı azalması serebral korteks boyunca yayılmaktadır ve bu yayılan oligemi veya hipoperfüzyon aura patogenezinin açıklamaktadır. Hipoperfüzyon başağrısı ile aynı tarafta, aura ise karşı tarafta olmaktadır. PET ile değerlendirilen bir vakada bilateral hipometabolizmanın oksipital loblardan başladığı temporal ve parietal lobun ön kısmına kadar yayıldığı gösterilmiştir (36). Fonksiyonel MRG'de görsel aura esnasında kontralateral oksipital kortekste aktivite azalması gözlenmiştir (37). MRG ve PET bulguları auradan Leao'nun tanımladığı kortikal yayılan depresyonun (KYD) sorumlu olduğunu desteklemektedir (33).

Başağrısı patogenezinde ise KYD sonrası, korteks oligemi fazında iken ağrıya hassas dura materde 45 dk süren kan akımı artışının, trigeminal sinirin oftalmik dalı

aracılığı ile ortaya çıktığı ve beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdeklerin de aktive olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yayılan kortikal depresyonun, trigeminal sinir aktivasyonuna yol açarak durada nörojenik inflamasyona neden olduğu da gösterilmiştir (29,38,39). Trigeminal sinirin oftalmik dalı pia, araknoid ve dura materdeki damarları ve intrakraniyal damarların proksimal kısımlarını innerve etmekte ve başın ağrı duyusunu taşımaktadır. Trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken trigeminal innervasyondan yoksun beyin parankimasında ağrı duyusu bulunmamaktadır (40,41). Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu, ağrı duyusunu trigeminal ganglion ve santral aksonları aracılığı ile 2. nöronlarını oluşturan C2'den bulbusa dek uzanan trigeminal nukleus kaudalise iletmektedir. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da içerdiği nöropeptidler olan kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), substans P ve nörokinin A'nın antidromik olarak perivasküler alana salınması ile vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstravazasyonuna yani nörojenik inflamasyona neden olmaktadır. Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açmaktadır. Bu steril inflamatuvar sürecin sinir uçlarını duyarlılaştırarak daha önceden algılanmayan, damar pulsasyonu gibi uyaranlara cevap verir hale getirdiği düşünülmektedir. Bugün migren modellerinde nörojenik inflamasyonun varlığı ve etkili birer terapötik ajan olan triptanlar ile bloke edildiği gösterilmiştir (42,43). Ataklar sırasında CGRP düzeyinin yüksek bulunması da periferik trigeminal aktivasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ağrının trigeminal nukleus kaudalisten rostral beyin bölgesine iletilmesi sırasında beyin sapındaki multisinaptik bağlantılar nedeniyle superior salivator nukleus uyarılmakta, pterigopalatin ve otik ganglia aracılığı ile parasempatik aktivasyona nitrik oksit (NO) ve vazoaaktif intestinal peptid salınımına ve bu yolla vazodilatasyona neden olmaktadır (39,44,45). Ağrı duyusu trigeminal nukleus kaudalisten çıkarak beyin sapında orta hatta çaprazlaşıp trigeminal lemniskusu oluşturarak talamusun ventrolateral nukleusunda sonlanır, daha sonra da primer somatosensoriyal korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden afektif ve emosyonel durumlardan ise parabrankiyal nukleus, talamusun intralaminar nukleusu,

amigdala ve insuler korteksi de içine alan farklı bir yolun sorumlu olduğu bildirilmiştir (44).

Patogeneze yönelik yeni çalışmalarda nitrik oksit, serotonin, magnezyum, hormonlar, genetik ve inflamatuvar faktörlerin üzerinde durulmaktadır.

### **2.5.1. Patogenezde nitrik oksitin rolü:**

NO'in migren başağrısındaki rolü değişik çalışmalarda gösterilmiş ve patogeneze katkısı incelenmiştir. Nitrogliserin deney hayvanlarında geç dönemde (4-6 saat sonra) endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) ve interlökin (IL) 1 $\beta$  ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinleri uyarmaktadır. Bu aktivasyon sadece trigeminal sinirden yoğun innervasyon alan dura materde bulunan perivasküler makrofajlarda ortaya çıkmaktadır (46). Bir çalışmada 12 migrenli hastada atak esnasında ve idrarda NO metaboliti olan nitrit ve nitrat kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p=.01) (47). Bir başka çalışmada ise 156 migren hastasında eNOS Glu298Asp gen mutasyonu kontrol grubuna göre 2 kat yüksek bulunmuştur ve migren için bağımsız bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (48). Bellamy ve ark. tarafından ratlarda trigeminal ganglion nöronlarında CGRP gen ekspresyonu saptanmıştır ve nitrik oksitin CGRP sentez ve sekresyonunu artırarak inflamasyona yol açtığı ileri sürülmüştür (49). Migren tedavisinde NOS inhibitörleri yeni bir tedavi seçeneği olabilir, bu konuda daha ileri çalışmalar gerekmektedir (50).

### **2.5.2. Patogenezde serotoninin rolü:**

Pek çok dolaylı kanıt migren ve serotonin arasında bir ilişki bulunduğunu düşündürmektedir. Migrenli hastalarda farklı klinik fazlar esnasında idrarda 5-hidroksitriptofan (5-HT) ve 5-hidroksiindolasetikasit (5-HIAA) salınımı değerlendirilmiş ve başağrısı atağı esnasında başlıca serotonin metaboliti olan 5-HIAA salınımının arttığı bildirilmiştir (51). 5HT-1B/D reseptörlerinin trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunduğu, trigeminal aktivasyona bağlı nöropeptid salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (52,53). Periferde 5-HT'nin afferent sinir liflerini duyarlılaştırması inflamasyon ve sinir hasarında hiperaljeziye sebep olmaktadır. Trigeminal sistemde 5HT1B/D reseptör agonizmi nörotransmitter salınımını azaltmaktadır (54). 5HT-1B/D reseptör agonisti olan

triptanlar etkin migren ilaçları olarak geliştirilmiştir. Triptanlar nörojenik inflamasyonu azaltıp, meningeal damarlarda vazokonstriksiyon yapmaktadır (55). Bir çalışmada PET ile migrenli hastalarda serotonerjik aktivite artışı gösterilmiştir ve triptanların çoğunun migren hastalarında başağrısını geçirmesi de serotoninin rolünü desteklemiştir (53). Auralı migrende lenfoblastlarda serotonin düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (56). Auralı migrenli hastalarda serotonin transporter gen (SLC6A4) polimorfizmi gösterilmiş ve predispozan faktör olduğu ileri sürülmüştür (57).

### **2.5.3. Patogeneze magnezyumun rolü:**

Magnezyum ( $Mg^{+2}$ ) eksikliğinin özellikle menstrüel migren patogenezinde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür.  $Mg^{+2}$ - $Ca^{+2}$  homeostazını sağlamak için glutamat NMDA reseptörlerine bağlanmaktadır. Düşük  $Mg^{+2}$  düzeyleri,  $Ca^{+2}$  kanallarının açılmasına ve intraselüler  $Ca^{+2}$  artmasına ve dolayısıyla aspartat ile glutamat salınımına yol açmaktadır. Buna bağlı olarak hücre dışında potasyum ( $K^+$ ) düzeyinin artması KYD'ü tetikleyebilmektedir. Düşük  $Mg^{+2}$  düzeyleri trombosit agregasyonunun artmasına, serotoninin artmasına ve dolayısı ile vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Menstrüel migrenlilerde serum iyonize  $Mg^{+2}$  düşüklüğü yanında iyonize  $Ca^{+2}$ /iyonize  $Mg^{+2}$  oranının yüksek olması magnezyumun patogeneze rolünü desteklemektedir (58). Magnezyum sülfatın bazı çalışmalarda akut migren atağı tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada 1000 mg intravenöz magnezyum verilmesinin auralı migrende daha fazla olmak üzere migren olgularında kontrol grubuna göre belirgin etkin olduğu gösterilmiştir (59). Başka bir çalışmada ise beyin omurilik sıvısında  $Na^{+2}$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$  oranları değerlendirilmiş ve daha önceki çalışmaların aksine  $Mg^{+2}$  oranında anlamlı bir fark bulunmazken,  $Na^{+2}$ 'un anlamlı düzeyde arttığı ve bunun da  $Na^{+2}$ - $Ca^{+2}$  homeostazını bozarak ağrıyı tetikleyebileceği belirtilmiştir (60).

### **2.5.4. Patogeneze mitokondriyal hastalıkların rolü:**

Migren başağrısının sıklıkla bazı mitokondriyal hastalıklar ile birarada bulunması patogeneze ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Mitokondriyal metabolizma defekti olan hastalıklarda hücresel enerji metabolizması bozulmuştur.

Sándor ve ark. fonksiyonel manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile görsel stimülasyon esnasında kortikal laktat düzeylerinde değişiklikler olduğunu belirlemişlerdir (61). MRS ile enerji rezervinde hasar saptanmış ve atak esnasında enerji tüketiminin arttığı öne sürülmüştür (62). Migrenlilerde trombosit ve kas biyopsi materyallerinde solunum zincir enzim aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca MRS ile oksidatif enerji metabolizmasında bozukluk gösterilmiş fakat moleküler genetik çalışmalarda spesifik mitokondriyal deoksiribonükleik asit (DNA) mutasyonu tespit edilememiştir. Bununla birlikte sekonder mitokondriyal DNA mutasyonu ve gen polimorfizmi bazı migrenli hastalarda gösterilmiştir (63).

#### **2.5.5. Migrenin immünpatogenezi:**

Baş ağrısının steril nörojenik inflamasyonun bir formu olabileceği düşünülmekte ve bu konuda yeni araştırmalar yapılmaktadır. Trigeminal ganglion stimüle edildiğinde trombosit agregasyonu ve mast hücrelerinde degranülasyon olduğu bunu takiben de histamin salgılandığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (64). Histaminin salgılanması ile lokal kan akımı ve vasküler permeabilitede artış gözlenmekte, bu durum antikorlar dahil olmak üzere diğer proteinlerin hızlı birikmesine neden olmaktadır. Mast hücrelerinden kinaz, triptaz, ve serin esteraz gibi enzimler de salgılanmakta ve bunlar metalloproteinazları aktive etmektedirler. Mast hücreleri aktive olduğunda prostoglandin D2, lökotrien C4, IL 4-13 ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) salgılanmaktadır (65). Histamin infüzyonunun migren atağını tetiklediği gösterilmiştir. Atak esnasında ve ataklar arasında migrenli olgularda kan ve idrarda histamin düzeyi yüksek saptanmıştır (66). NO histaminin vasküler etkilerini modüle etmektedir (67). Allerjik riniti olan hastalarda, olmayanlara oranla migren prevalansının yüksek olması, migren patogenezinde inflamasyon ve vazodilatasyonun histamin aracılığı ile olabileceğini destekler niteliktedir (68). Histaminerjik H3 agonistlerin migren profilaksisindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan faz 3 klinik farmakolojik bir çalışmada N-alfa-metilhistamin, haftada 2 gün subkutan uygulanmış ve aktif ilaç alan grupta yan etki açısından farklılık olmaksızın atak süresi, sıklığı ve ağırlığında kontrol grubuna göre anlamlı ( $p=.0001$ ) azalma olduğu saptanmıştır (69). Migrenli olgularda immünglobülinlerin arttığını veya değişmediğini destekler çalışmalar da vardır.



Aurasız migrenli hastalarda kompleman C4 ve C5'in azaldığı da gösterilmiştir (70). Gazerani ve ark. migrenli olgularda ağrı varken ve yokken serum total immünglobülin E ve histamin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede ( $p=0.0001$ ) yüksek bulmuşlardır (71). Sitokinlerin başağrısını tetiklediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (72,73). Bazı çalışmalarda ise proinflamatuvar kemotaktik sitokinler olan kemokinlerin atak esnasında yükseldiği gözlenmiştir (70). Kemokinler ve integrinler, intraselüler adezyon molekülü ve vasküler hücre adezyon molekülü gibi adezyon moleküllerini aktive ederek, inflamatuvar hücrelerin merkezi sinir sistemine invazyonunda rol oynamaktadır (74). Sitokin, kemokin ve adezyon moleküllerinin atak esnasında artışı vazodilatasyon, plazma protein ekstrasvazasyonu ve nörojenik inflamasyon oluşumu ile koreledir. Tedavide kullanılan nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, triptanlar ve ergo alkaloidleri plazma protein ekstrasvazasyonunu önleyerek ağrıyı azaltmaktadır (70).

#### **2.5.6. Patogenez ve kanal patolojileri:**

Otozomal dominat geçiş gösteren ailevi hemiplejik migren hastaları üzerindeki çalışmalar migren patogenezinde kanal patolojilerinin rolü olabileceğini düşündürmüştür. FHM'de P/Q voltaj bağımlı Ca kanal alt ünitesini kodlayan CACNA1A geninde, 1. kromozomda (1q23) Na-K ATPaz geninde ve SCN1A Na kanal kodlayıcı gende mutasyon saptanmıştır (75).

#### **2.5.7. Patogenez ve hormonlar:**

Menstrüel sıklusta migrenli kadınların başağrısı insidansı %60'lara ulaşmaktadır. Bu da patogenezde hormonların rolü olabileceğini düşündürmektedir. Östrojenin ani azalmasının, serotonerjik kayba ve başağrısına yol açtığı ileri sürülmüştür. Migrenli çoğu kadında menstrüel migren esnasında başağrısı diğer dönemlerden daha şiddetlidir ve uzun sürmektedir (76). Menarş, menopoz, gebelik, kontraseptif kullanımı gibi olaylar ve girişimler hormonların döngüsünü ve seviyesini değiştirerek migren sıklığını ve şiddetini değiştirebilmektedir. Östrojenler ve progestinler santral serotonerjik ve opioid reseptörler üzerinde güçlü etkiler göstererek nöronal aktiviteyi ve reseptör yoğunluğunu değiştirebilmektedir. Menstrüel migrenin primer tetikleyicisi yüksek ya da düşük östrojen seviyesi değil,

östrojenin geri çekilmesi gibi gözükmetedir. Buna karşılık östrojen seviyesindeki artış ve menopoz gibi kalıcı düşüklük yaratan durumlar da başağrılarını etkilemektedir (77).

## **2.6. Patogeneizde Komorbiditenin Önemi**

Komorbiditenin önemi her iki hastalığın etyolojisi, patogenezi ve tedavisinin aradaki ilişki kullanılarak saptanabilmesidir. İki hastalığın birlikteliği; rastlantısal, ortak risk faktörlerine bağlı, hastalıklardan birinin diğerine neden olması veya aynı gen lokuslarında veya birbirine yakın gen lokusunda yer alan iki hastalığın birlikte gen dağılımı göstermesine bağlı olabilir. İskemik serebrovasküler olay, epilepsi, multipl skleroz, mitokondriyal hastalıklar, serebral otozomal dominant arteriyopati subkortikal infarkt ve lökoensefalopati (CADASIL), allerji, astım, bipolar bozukluk, depresyon, anksiyete bozukluğu gibi hastalıkların migren ile birlikte görülme sıklığının anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. Migren ile birlikte görülen hastalıkları saptamak migren patogenezine farklı açıdan bakmamızı sağlayabilir (4). Burada sadece migren inme birlikteliğinden bahsedeceğiz.

### **2.6.1. Migren ve serebrovasküler olay**

Migren iskemik tip serebrovasküler hastalıklar ile komorbiddir. Migren gençlerde iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Migren ve inme arasındaki ilişkinin patogenezi henüz bilinmemektedir. Hem migren, hem de inme fokal nörolojik defisitlerle, serebral kan akımında bozuklukla ve başağrısı ile ilişkili kronik nörolojik bozukluklardır. Migrenöz infarktı olan hastalar komplike migren hastaları olarak kabul edilmektedir. Bu durumdan ekstra ve intrakraniyal vasküler patolojilerin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (4). Boro ve ark. arteriyovenöz malformasyon, karotid arter diseksiyonu dışında patent foramen ovale (PFO) ve trombofilik nedenlerin de migrenöz infarktı tetikleyebileceğini ileri sürmüştür (78). Pilarska ve ark.'nın migrenli ve inmeli çocuklarda yaptıkları çalışmada; antifosfolipid antikor, beta-2 glikoprotein ve trombomodülün düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Bu sonuç ile, protrombotik faktörlerin inme ve migrenli çocuklarda, patogeneizde rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (79). Yeni çalışmalarda nöroradyolojik olarak subklinik tipik beyaz cevher lezyonları üzerinde

durulmaktadır. Migren ve inme arasındaki ilişki, auralı migren ile özellikle posterior sistem inmeleri arasında daha belirgin bulunmuştur (80). Migrenlilerde görülen inme patogenezinin KYD tarafından indüklenen beyin iskemisi, arteriyel diseksiyon, embolik veya trombotik olaylar olabileceği üzerinde durulmuştur (81).

Migren atağı esnasında tekrarlayıcı steril vasküler bir inflamasyon var ise C-reaktif protein (CRP) artışının muhtemel olacağı düşünülerek yapılan çalışmalarda auralı ve aurasız migrende yüksek sensitif C-reaktif protein (hs-CRP) artışı saptanmıştır. Unutulmamalıdır ki CRP serebrovasküler olaylarda da inflamatuvar mekanizmayı destekleyen bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (82).

Migrenlilerde PFO'nin araştırıldığı güncel bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada PFO'nin endovasküler kapatılması sonrası migren aurasında azalma izlenmiştir (83). Carod-Artal ve ark. genç kriptojenik inme ve migreni olan hastalarda yaptıkları çalışmada auralı migreni olan olgularda PFO'yi aurasız migreni olanlara göre fazla oranda saptamışlardır (84). Anzola ve ark. 1999'da yaptıkları bir çalışmada PFO'li hastalarda migren sıklığının anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (85).

Bottini ve ark. 45 migrenli çocukta yaptıkları çalışmada tromboza eğilim yaratan genetik faktörlerden olan FVL, Prt G20210A, MTHFR C677T ve A1298C mutasyonlarını değerlendirmişler ve migrenlilerde MTHFR C677T ve MTHFR A1298C homozigot polimorfizmini artmış olarak bulup buna dayanarak patogeneзде protrombotik olayların rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (86). Welch 1994 yılında migrene bağlı inmeyi 4 gruba ayırmıştır (Tablo 2.4) (87).

**Tablo 2.4:** Migren ve inme birlikteliği (87)

I	İnme ve migrenin birlikte bulunması
II	Migrene benzer klinik özellikler gösteren inme A. Semptomatik migren B. Migren taklidi (migraine mimic)
III	Migrenle tetiklenmiş inme A. Risk faktörleri yok B. Risk faktörleri var
IV	Belirsiz

Bugüne kadar migrenli kadınlarda yapılan çalışmalarda, auralı migreni olan, sigara içen ve oral kontraseptif ilaç kullananlarda iskemik inme daha fazla görülmüştür (88).

İnme, migren birlikteliği ile ilgili çalışmalar olası ortak patogenezin ve yeni tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından önemlidir.

## 2.7. Migrende Görüntüleme

ABD başağrısı konsorsiyumu, nörolojik muayenesi normal olan migren hastalarında nöroradyolojik incelemenin gerekli olmadığı; ancak kafa içi patolojiyi düşündürecek risk faktörleri var ise görüntülemenin gerekli olduğu sonucuna varmıştır (89). Igarashi ve ark. 91 migren hastasından 36'sında (%31) başlıca sentrum semiovale ve frontal ak maddede T2 ve proton ağırlıklı incelemelerde yüksek intensite gösteren küçük odaklar saptamıştır. Yaş bakımından eşleşmiş kontrollerde ise bunlara %11 oranında rastlanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Beyin MRG anormallikleri ile migren tipi, ergotamin tüketimi veya başağrıların sıklığı, şiddeti ya da süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır (90). Migrenli kadınlarda derin beyaz cevher lezyon riski kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artmıştır. Günümüzdeki çalışmalar migrenin beyin MRG'deki beyaz cevher hasarı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (91). Hollanda toplumunda migrenli olgularda yapılan bir beyin MRG çalışmasında posterior dolaşımda çoğunluğu serebellumda lokalize küçük hiperintens sessiz lezyonlar değerlendirilmiş ve auralı migreni olanlarda lezyon sıklığı %7.5, kontrol grubunda %0.7 ve aurasız migreni olanlarda ise %2.2 olarak saptanmıştır. İlginç olarak yaş dışında kardiyovasküler risk faktörü saptanmamıştır (92). Familial hemiplejik migrenli (FHM) olgularda manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) uygulaması ile serebellumda glutamat ve N-asetilaspartat seviyelerinde azalma ve myoinositol düzeylerinde artma ile uyumlu farklı metabolik anormallikler gözlenmiştir. Bu bulgular nöronal bozulma ve glial proliferasyon ile uyumlu bulunmuştur (93). Serebral iskemide infarkt çevresinde KYD benzeri depolarizasyonun infarkt büyümesini hızlandırdığı daha önceden bilinmektedir ve bu kanıta dayanarak migren hastalarında tekrarlayan KYD dalgalarının hassas bölgelerde sessiz infarktlara neden olabileceği tartışması yapılmıştır. Sessiz

lezyonların lokalizasyonunun ise hücrel yatkınlık (yüksek glutamat düzeyi gibi) veya serebellum ve diğer bölgeler arasındaki hücre mimarisi farklılığı tarafından belirleniyor olabileceği bildirilmiştir (94, 95).

Beyin MRG' de hiperintens lezyonu olan migrenli olguların;

1. inmeye daha yatkın olup olmadığı,
2. migren poligenik bir hastalık olduğuna ve ailesel özellikler gösterdiğine göre migren genetiği ve inme arasında bir bağlantı olup olmadığı,
3. arada böyle bir bağlantı var ise migrenli olgularda bu faktör saptanıp inme risk faktörü ise önceden önlem alınması sağlanabilir mi,
4. tromboza eğilim yaratan genetik faktörler ve MRG bulguları arasında bir ilişki var mı, soruları akla gelmiştir. Bu konularda henüz yeterince araştırma yapılmamıştır ve ileri araştırmaların yapılması gereklidir.

## **2.8. Migrenin Moleküler Mekanizması**

### **2.8.1 Migren genetiği konusunda epidemiyolojik veriler**

Migren, kalıtsal faktörlerin çevresel faktörlerle etkileşim gösterdiği kompleks çok genli bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Auralı migrende kalıtsal faktörlerin aurasız migrene göre daha fazla rolü olduğu konusunda çeşitli çalışmalar bildirilmiştir. Sorumlu loküsler ve yatkınlık genlerinin ne olduğu ve sayısı henüz tam olarak bilinmemektedir. Migrenin moleküler mekanizmasını aydınlatmaya yönelik araştırmalar, sık rastlanan ve ağır formların aydınlatılması, özgül tanı ve tedavi açısından önem taşımaktadır. Migren için toplumlar arası farklılıklar nedeniyle her toplumun kendi genotip araştırmasını yapması önem taşımaktadır (96).

Migren anamnez ile tanı konulan bir hastalık olduğu için homojen bir grup oluşturmak oldukça zordur fakat IHS (Tablo 2.2 ve 2.3) tanı kriterleri bize yardımcı olmaktadır. Migrenin kalıtsal özelliğine ilişkin ilk veriler epidemiyolojik aile ve ikiz çalışmalarından gelmektedir. 1988 öncesi çalışmalar tanı kriterleri olmadan yapıldığı için tanı sorunları vardır ve karşılaştırılmaları mümkün değildir (96).

### 2.8.2. Gen mutasyonlarının işlevsel anlamı

Migrenin nörobiyolojisi karmaşıktır, özgül gen mutasyonların tanımlanması ile dikkate değer bir ilerleme kaydedilmiştir. Nokta mutasyonlar şiddetli ataklar ile bağlantılıdır ve hem kortikal yayılan depresyon, hem de iyon translokasyonu mekanizmaları paroksizmal bir bozukluk ile ilişkili bulunmuştur (97).

Görsel, işitsel ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller kullanılmış birçok farklı çalışma, migrenli bireylerde kortekste interiktal hipereksitabilite olduğunu göstermiştir ve böylece genetik olarak çevresel etmenlere duyarlılık olduğu ileri sürülmüştür. Bu hipotezi destekler biçimde migrenlilerde yapılan genetik çalışmalarda, en azından KYD başlangıcı için artmış nöronal hassasiyeti açıklayabilen bazı gen mutasyonları gösterilmiştir (98,99).

FHM tiplerinin hepsinde KYD oluşumu ve yayılması iyon kanallarındaki patolojiler nedeniyle kolaylaşmıştır. Tip 1’de aşırı sinaptik glutamat salınımı, tip 2’de sinaptik aralıktan glutamat ve potasyumun temizlenmesinde azalma ve tip 3’de nörona sürekli sodyum girmesi ile beyin uzamış KYD’na duyarlı hale gelmektedir (97). Diğer aday genler mitokondriyal bozukluklardaki gibi glukoz alımı ve kullanımı ile sinaptik metabolizmanın enerji kullanımını etkiliyor olabilir. İlginç bir şekilde, insülin reseptör genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinden migrende de bahsedilmektedir (98).

Sadece ailesel hemiplejik migren olarak adlandırılan otozomal dominant tip genetik geçiş gösteren tek genli migren formunun kalsiyum kanalı (CACNA1A), Na-K-ATPaz pompası (ATP1A2) ve sodyum kanalı (SCN1A) ile ilişkili bazı genlerdeki mutasyonlardan kaynakladığı kanıtlanmıştır, yani FHM’in iyon kanalı hastalığı olduğu görüşü desteklenmektedir. Diğer yandan bu genlerin ilk bulunan ikisi araştırılmış ve sık rastlanan diğer migren fenotipleri için birkaç olgu dışında anlamlı bir yatkınlık bölgesi oluşturmadıkları görülmüştür. Birkaç çalışmada ilginç şekilde bu gene telomerik komşu olan 19p13 bölgesinde bir loküsün auralı migrene yatkınlık ile ilişkili olduğu saptanmıştır, ancak bu bölgenin CACNA1A’dan farklı olduğu bildirilmiştir. Yapılan bağlantı analizi çalışmalarında çok farklı kromozomlar üzerinde birbirinden bağımsız bağlantı bölgeleri gösterilmiştir, bazı çalışmalarda elde edilen sonuçlar diğerleri tarafından, metodolojik nedenlerle ve daha da önemlisi etnik farklılıklar nedeniyle doğrulanamamıştır. Aday olarak kabul edilebilen genlerde çok

sayıda yapılmış olan polimorfizmlerle ilişkilendirme çalışmaları mevcuttur, ancak bunların da önemi net değildir (96).

Migrenli olgularda tromboza eğilim yaratan FVL, Prt G20210A, MTHFR C677T gen mutasyonları ve ACE I/D polimorfizmi ile yapılmış olan çok az sayıda çalışma vardır, fakat patogeneze etkisi anlaşılamamıştır.

### **2.8.3. Soyağacı çalışmaları:**

Migrende aile hikayesi günümüzde büyük çalışmalarda anlamlı bulunmuştur (96). Aurasız migrenli kuşağın birinci dereceden akrabalarında risk 1.86 kat artmışken, auralı migrenlilerde riskin 3.79 kat artmış bulunması auralı migrende genetik etkinin daha güçlü olduğunu göstermiştir (100,101). Bir diğer topluma dayalı çalışmada migrenli bireylerin akrabaları ailesel kümelenme açısından en fazla risk altında bulunmuştur (102). Ailesel migren çalışmaları migrenin ailesel kümelenmesini kuvvetle desteklemektedir. Ne yazık ki segregasyon analizi tek bir kalıtım şekli için yeterli kanıt sağlamamaktadır. Bazı çalışmalar ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Tutarsız sonuçlar migrenin genetik çeşitliliğini yansıtır olabilir (103,104).

### **2.8.4. İkiz çalışmaları**

Klinik temelli ikiz çalışmaları tutarlı bir biçimde monozigot ikizlerde migren birlikteliğinin dizigotik ikizlere oranla daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur, bu da genetik faktörlerin etiyolojik rolünü ortaya çıkarmaktadır. Danimarka'da 2680 ikiz çifti ile yapılan çalışmada monozigotlarda migren varlığı için konkordans (benzerlik) dizigotlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aurasız migrene göre auralı migrende konkordans daha yüksek bulunmuştur (105,106).

Avustralya çalışmasında ise (n=5844) aynı cinsten ikizlerde proband açısından birliktelik kadınlarda monozigot ikizlerde 0.44, dizigotik ikizlerde 0.24 bulunurken erkeklerde ise, monozigot ikizlerde birliktelik oranı 0.31, dizigotik ikizlerde ise 0.18 olarak bulunmuştur. Monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden daha yüksek konkordans saptanmıştır. Bu veriler ayrıca monozigotik ikizlerde birliktelik oranının 1.0'in hayli altında olması dolayısı ile genetik dışı faktörlerin de önemli rol

oynayabileceğini göstermiştir. İkiz çalışmaları migrende hem genetik faktörlerin hem de risk faktörlerinin önemini desteklemektedir (105).

### **2.8.5. Ailesel hemiplejik migren**

FHM Mendel tipi otozomal dominant kalıtmı auralı migren şeklidir (100). Tipik bir atakta tek yanlı motor güçsüzlük ve en az bir başka aura semptomu (görsel aura, duyuusal bozukluk, afazi) görülmektedir. 1-2 saat süren bu auranın ardından migren tipi başağrısı gelmektedir. Başlangıcı 15 yaş civarında olan bu tabloda bazı olgularda konfüzyon, uzamış hemipleji, koma, nöbet, ateş gibi ağır bulgular eşlik edebilmektedir. FHM'li ailelerin yarısında 19. kromozoma ait gen mutasyonları tanımlanmıştır (FHM1) (25). Bu migrene spesifik anormallik 19. kromozomdaki nöronal P/Q tipi  $Ca^{+2}$  kanallarının  $\alpha 1a$  alt ünitesini kodlayan CACNA1A genindeki missens (yanlış anlamlı) mutasyondur. Bu migren patogenezinde kanalopatinin sorumlu olabileceği görüşüne yol açmıştır (107). Hayvan deneylerinde P/Q tipi  $Ca^{+2}$  kanal mutasyonlarının kortikal uyarılabilirliği ve KYD'u modifiye edebileceği gösterilmiştir. Bu kanalların eksitator bir aminoasit olan glutamat ve 5-HT salınımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (108).

İkinci FHM mutasyonu 1. kromozomda (1q23) Na-K-ATPaz geninde bulunmuştur (109). Na-K-ATPaz  $\alpha 2$  alt ünitesinin başlıca astrositlerde bulunduğu ve depolarizasyon sonrası hücre dışına çıkan  $K^{+}$  iyonlarının hücre dışı ortamdan uzaklaştırılması ve glutamatın dolaylı olarak sinaptik aralıktan geri alınmasında kritik rol oynadığı saptanmıştır (110).

Dichgans ve ark. SCN1A nöronal voltaj kapılı  $Na^{+2}$  kanalının  $\alpha 1$  subünitesinde FHM tip3'e neden olan kanalın hızlı inaktivasyonundan sorumlu bir mutasyon belirlemişlerdir (111).

Sporadik hemiplejik migren olgularında da FHM genlerinde mutasyonlar saptanabilmektedir. Ancak ATP1A2 ve CACNA1A2 mutasyonunun sporadik hemiplejik migren için çok nadir olduğu bildirilmiştir (112).

### **2.8.6. Migrende bağlantı analizi çalışmalarından elde edilen veriler**

Bugüne dek yapılmış olan çok sayıda çalışma sonucunda bazı kromozomlarda (1, 4, 6, 11, 14, 19 ve X gibi) migrene yatkınlık loküsleri saptanmıştır (96). Lea ve



ark. 92 Avustralyalı ailede yaptıkları bir çalışmada ağır migren fenotipi için multi-point nonparametrik bağlantı analizi ile 18p11'de ve 3q'da ayrı bölgeler tespit etmişlerdir. Sorumlu olabilecek gen olarak miyoinozitol fosfataz geni ileri sürülmüş fakat kanıtlanamamıştır (113).

Migren kadınlarda 2 kat daha sık olan bir hastalık olduğundan X kromozomu ile bağlantı da ilk bakışta anlamlı gözükmemektedir (114). Nyholt ve ark. 5q21 bölgesinde kesin ve 8. 10. 13. kromozomlar üzerinde kuşkulu yatkınlık bölgeleri saptamıştır. Ayrıca migrenlilerde 6p12.2-p21.1 ve 1q21-q23'deki daha önce bildirilen bölgelerde de mutasyon doğrulanmıştır. Bu çalışmanın ilginç yanı semptom analizi yapmış olmasıdır. 1. kromozom loküsünün fonofobi ile, 5. kromozom bölgesinin zonklayıcı baş ağrısı ile, 6. kromozom bağlantısının ise aktiviteyi kısıtlayan baş ağrısı ve fotofobi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kromozom 8 bulantı-kusma, kromozom 10 loküsü ise fotofobi ve fonofobi ile ilişkili bulunmuştur (115).

### **2.8.7. Migrende ilişkilendirme çalışmaları**

Migrende bağlantı ve mutasyonu belirgin loküsler: CACNA1A, kromozom 1q, NOTCH3 CADASIL geni, nörovasküler gen 3p21, 4q24/4q21, 6p12.2-p21.1, 14q21.2-q22.3 ve 11q24'tür (4).

Grup spesifik komponent lokusu, esteraz D lokusu, HLA-DR2, ACE geni, MTHFR geni, endotelin tip A reseptör geni, COMT geni, interlökin 1 alfa geni, Xq24-28 bağlantı geni, insülin reseptör geni, LDRL geni, glutasyon S-transferaz geni, TNF geni, serotonin reseptör geni ve dopamin reseptör geni migrenle pozitif ilişkisi bulunan loküs ve genler olarak bulunmuştur (4).

Montagna ve ark.'nın geniş derlemesinde baş ağrısı patofizyolojisinde anlamlı rolleri olan serotonin ve dopamin metabolizmalarında rolü olan çeşitli proteinleri kodlayan genlerin polimorfizm araştırmaları ve bunların çelişkili sonuçları incelenmiştir (116).

Bazı güncel çalışmalardan bahsetmek gerekirse;

TNF- $\alpha$  potent bir immünmodülatör ve proinflamatuvar ajandır. TNF- $\alpha$  (G308A) polimorfizmi sonucu TNF- $\alpha$  üretimi artmaktadır. Mazaheri ve ark. yaptıkları çalışmada 308A varyant allelini aurasız migrende kontrol grubundan

yüksek bulmuşlardır. TNF- $\alpha$  doğurganlık yaşındaki kadınlarda aurasız migrende kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur (117).

Serotonin transporter protein serotonerjik sinaptik nörotransmisyonun modülatörü olarak bilinmektedir. Park ve ark. tarafından serotonin transporter protein (5-HTTLPR)'de ve intron 2 (VNTR) polimorfizmi araştırılmıştır, 5-HTTLPR allel dağılımı ve genotip sıklığı açısından kontrol grubu ve aurasız migren arasında fark bulunmamıştır. VNTR genotipi STin2.12/STin2.12 aurasız migrende kontrol grubundan belirgin yüksek saptanmıştır (118).

Östrojen reseptör 1 geni (ESR1) exon 8 G594A polimorfizmi ve migren arasında ilişki olduğunu belirten çalışmalar olsa da Colson ve ark ESR1 geninde intron 1'deki T/C Pvu II ve exon 4'teki C3256 tek nükleotid polimorfizmlerini araştırmış fakat anlamlı bir ilişki bulmamıştır, exon 8 G594A polimorfizmi açısından da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (119).

Bazı çalışmalarda eNOS polimorfizminin tipik migrene yatkınlıkta etkili olmadığı görülmüştür (120). Borroni ve ark. endotelial eNOS aktivitesini azalttığı gösterilen fonksiyonel eNOS Glu298Asp polimorfizminin migren için risk faktörü olup olmadığını araştırmış ve eNOS AspAsp homozigot genotipine sahip hastalarda auralı migren riskinin aurasız migrene kıyasla 3 kat arttığını saptamıştır. Bu çalışmada eNOS geni Asp298 homozigotluğu auralı migren için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (121).

ACE ve MTHFR polimorfizm ve mutasyonlarının migren yatkınlığını arttırdığı yönünde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (122).

Östrojen reseptör 1 G594A polimorfizminin de migrene yatkınlığı etkilediği bildirilmiştir (123).

Bazı çalışmalarda migren patogenezinde demir metabolizmasının rolü olduğunu destekleyen bulgular saptanmıştır. İtalya'da yapılan vaka kontrol çalışmasında hemakromatozis geni C282Y ve H63D polimorfizmleri araştırılmış ve migrenli hasta ve kontrol grubunda fenotip ve allel sıklığı her iki polimorfizm için benzer bulunmuştur. H63D polimorfizmi DD genotipi geç yaşta başlangıç ve artmış migren atağı sıklığı ile ilişkili bulunmuş ve migreni modifiye edici bir genetik faktör olabileceği öne sürülmüştür (124).

Borroni ve ark.'nın migrende subklinik beyin infarktları ve beyaz cevher lezyonları olmasından yola çıkarak Notch 3 T6746C polimorfizmini inceledikleri çalışmada, migrenlilerle kontrol grubu arasında farklılık saptanmamıştır (125). Schwaag ve ark.'nın Notch 3 geni exon 3 ve 4'ü incelediği araştırmalarında ise rs1043994 tek nükleotid polimorfizminin migrenle anlamlı bir bağlantısı olduğu saptanmıştır (126).

Stewart ve ark. probandları incelenen ailelerde, erken başlangıç ve migren ağrı şiddeti ile aile hikayesi birlikteliğinin ilişkisini anlamlı bulmuştur (127).

Çok sayıda gen ile yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Aynı genetik faktörlerin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar bulunması toplumlar arası gen havuzu çeşitliliği ve migrene ait klinik çeşitlilikten kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle genetik çalışmaların farklı topluluklarda araştırılması önemlidir.

#### **2.8.8. Tromboza eğilim yaratan genetik faktörler ve migren**

Migrende birçok kalıtsal faktörün rolü vardır biz burada tromboza eğilim yaratan kalıtsal faktörler üzerinde duracağız. Pıhtılaşma yolunda görevli FVL, Prt G20210A, homosistein metabolizmasında görevli MTHFR C677T ve ACE polimorfizminin tromboz üzerindeki olası etkilerinden, bu genlerdeki değişimlerden ve migren ile ilişkisi ve bu konuda yapılan çalışmalardan bahsedeceğiz.

Pıhtılaşmanın kontrolü, herbiri birkaç pıhtılaşma faktörünü inaktive eden inhibitörlerle ve fibrinolitik sistemle sağlanmaktadır. Pıhtılaşmayı başlatıcı ve önleyici mekanizmalar arasındaki denge tromboz oluşumunu önlemektedir. Pıhtılaşmayı önleyici doğal inhibitörler: protein C (PC), protein S (PS), antitrombin III (AT III) ve doku plazminojen faktör inhibitörü (TFPI)'dür.

PC K vitaminine bağımlı bir proteindir ve pıhtılaşma sisteminde önemli bir inhibitördür. PC, pıhtılaşmayı önleyici etkisini asıl olarak faktör Va ve faktör VIIIa'yı inaktive ederek gösterir. Fibrinolizi hızlandırıcı etkisi de vardır. Bu etkileri gösterebilmesi için, önce trombin tarafından aktive edilerek aktive protein C'ye (APC) dönüşmelidir. Pıhtılaşma sırasında oluşan trombin, trombomodülün adı verilen endotel hücre reseptörüne bağlanınca fibrinojenin fibrine dönüşme özelliğini engeller ve PC'yi de aktive ederek antikoagülan etki sağlar. APC, FVa ve FVIIIa'yı inaktive ederek, pıhtılaşmayı inhibe etmektedir. Bu kofaktörlerin inaktivasyonu, belirli

noktalardaki aminoasitler arası bağların APC tarafından parçalanması ile sağlanmaktadır. FVa'nın primer olarak inaktive edildiği bölge 506. sıradaki Arjinin'in bulunduğu bölgedir (128).

#### **2.8.8.1. Faktör V Leiden mutasyonu**

Ailesel geçiş gösteren APC rezistansı ilk olarak 1993 yılında Dahlbach tarafından tanımlanmış ve bozukluğun en sık kalıtsal tromboz nedeni olduğu gösterilmiştir (129). Bundan bir yıl sonra Bertina ve ark. tarafından APC rezistansının nedeninin FV'deki bir nokta mutasyonu olduğu gösterilmiş ve bu mutant gene FVL adı verilmiştir (130). FV'i kodlayan 1691. nükleotidde guanin yerine adenin gelmesi sonucunda veya 506. sıradaki arginin yerine glutaminin gelmesi ile FVa, APC tarafından inaktive edilmeye dirençli hale gelmektedir. İnaktive edilemeyen FV, protrombinden trombin oluşumuna katkıda bulunmakta ve tromboz formasyonunu kolaylaştırmaktadır. Kalıtsal trombozu olan hastaların %50'sinde trombozdan APC rezistansının sorumlu olduğu bilinmektedir. APC'nin doğal bir antikoagülan olduğu saptanmıştır. APC rezistansı olan hastaların %95'inde bunun nedeninin FVL olduğu gösterilmiştir. FVL'in normal popülasyondaki sıklığı %5-10 arasındadır (128). APC rezistansı ya da FVL varlığı hiperkoagülasyon için predispozisyon teşkil etmektedir. Bu mutasyon otozomal dominant geçişlidir ve bu hastalarda venöz tromboz riski 10 kat yüksektir (131).

Türk popülasyonunda 285 sağlıklı kişide FVL sıklığının incelendiği bir çalışmada mutasyon için heterozigote oranı % 9.8 olarak saptanmıştır (132).

Mutasyon Avrupa'da; Afrika, Avustralya ve Amerika'ya göre daha yaygın bildirilmiştir (133). FVL sıklığı Finlandiya ve İsveç'te %2-7 İtalya'da ise %1-2.5 arasında bulunmuştur (134-136). Finlandiya çalışmasında inmede FVL mutasyon sıklığı %3.8 bulunmuştur (134).

Intiso ve ark. 40 tanesi auralı toplam 70 migren hastası ve 70 sağlıklı kontrol grubunda FVL mutasyonunu araştırmıştır. Hastalardan 2'si auralı, 2'si aurasız migren olmak üzere migren grubunda toplam 4 (%5.7), kontrol grubunda ise 2 (%2.8) vakada heterozigote saptanmıştır (137).

Protrombotik mutasyon ve polimorfizmlerin tromboembolik hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir. İnmelerde FVL heterozigotesi ve migren prevalansının

yüksek olmasından yola çıkarak Iniesta ve ark. migrenli hastalarda artmış inme riskinin protrombotik eğilimin artması ile ilişkili olabileceğini düşünerek yaptıkları çalışmada FVL mutasyonu sıklığını %5.8 ve Prt G20210A mutasyon sıklığını %0 oranında bulmuşlar ve sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptamamışlardır (138).

Soriani ve ark. auralı migreni olan İtalyan çocuk ve adolesan 57 hasta ve 219 kişilik kontrol grubunu incelemişler ve auralı migreni olan grupta 2 (%3.5), kontrol grubunda ise 8 (%3.7) vakada FVL mutasyonu saptamışlardır ve iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (139).

Migrenin, özellikle de auralı migrenin, iskemik inme için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. D'Amico ve ark. 83 auralı migren ve 31 iskemik inmeli hastada, (Arg506Gln) FVL mutasyonunu 124 sağlıklı bireye göre daha yüksek bulmuştur ve protrombotik genetik anormalliğin auralı migren ve iskemik inme patogenezinde rol oynayabileceğini ileri sürmüştür (140).

Haan ve ark. 20 migrenöz infarktli vakanın sadece 1 tanesinde (%5) FVL için heterozigozite (Arg506Gln) saptamıştır, sağlıklı Hollanda popülasyonunda ise oran %4 olarak bulunmuştur, bu fark anlamsızdır (141).

Migren atağı esnasında trombosit aktivasyonu ve plazma koagülabilité artışı daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir (142). Corral ve ark. 49 auralı, 57 aurasız 106 migreni olan hastada Faktör V R/Q 506, Prt G20210A, Faktör VII promoterda dekanükleotid insersiyon/delesyonu, trombosit HPA-1 ve HPA-2 alloantijenik sistemlerinin sıklığını araştırmış ve protrombotik genetik faktörler ile migren arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamıştır (143).

#### **2.8.8.2. Protrombin G20210A mutasyonu**

Protrombin, koagülasyon kaskadında fibrin oluşumunu etkileyen son faktör olan trombinin prekürsörüdür. Prokoagülasyon ve antikoagülasyon arasındaki dengede anahtar enzimdir, çünkü bir yandan pozitif geri besleme mekanizmalarıyla koagülasyonu uyarırken, diğer yandan protein C yolu üzerinden antikoagülasyonu uyarmaktadır.

1996 yılında Poort ve ark. ailesel tromboz geçirmiş 25 hastanın 5'inde (%18) 11. kromozomda protrombinojenin 3'-çevrimlenmeyen bölgesinde (3'UTR) 20210.

pozisyonundaki bir nükleotidin değiştiğini saptamışlardır (G—A). Bu mutasyonu taşıyanların kanında protrombin düzeyleri de yüksektir ve bu durum tromboz riskinde artışla sonuçlanmaktadır. Poort ve ark.'nın 1996 yılında ilk kez derin ven trombozu geçiren hastalarla yaptıkları çalışmada mutasyon sıklığı %6.2 olarak bulunmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarda, prevalans %5.5 olarak saptanmıştır (144).

Türk popülasyonunda 182 sağlıklı bireyde yapılan çalışmada Prt gen mutasyonu oranı %2.7 olarak bulunmuştur (145).

Iniesta ve ark. ve Corral ve ark. migrenli olgularda Prt G20210A mutasyonunu araştırdıkları çalışmalarda kontrol grubu ile anlamlı fark bulmamıştır (138, 143).

### **2.8.8.3. Metilentetrahidrofolat redüktaz gen C677T mutasyonu**

Homosistein non-protein yapıda, sülfidril bir amino asittir ve metiyoninin metabolize olmasıyla oluşmaktadır. Bu dönüşüm için hücre içi enzimlere ve vitamin kofaktörlerine gereksinim vardır. Homosisteinin metabolize edilisinde iki mekanizma vardır; ya remetilasyon yoluyla metiyonine ya da transsülfürasyon yoluyla sisteine metabolize olmaktadır. Remetilasyon da iki farklı yoldan oluşabilir. Metiyonin sentetaz tarafından katalizlenen yolda N-5-metilentetrahidrofolat (MTHF)'dan bir metil grubu kazanır ve kobalamin kofaktördür. Diğer yolda betain metil donördür ve reaksiyon betain-homosistein metiltransferaz tarafından katalizlenmektedir (146). MTHFR ile ortaya çıkan reaksiyon tüm dokularda gerçekleşmektedir ve B12 vitaminine bağımlıdır. Betainle olan reaksiyon ise başlıca karaciğerde olmaktadır ve B12 vitamininden bağımsızdır. Transsülfürasyon yolunda ise homosistein serinle birleşmekte ve sistatyonin formuna dönüşmektedir. Bu reaksiyon ise pridoksal 5-fosfat içeren bir enzim olan sistatyonin  $\beta$ -sentetaz tarafından katalizlenmektedir. Sistatyonin ise sistein ve  $\alpha$ -ketobütirata hidrolize olmaktadır. Tüm bu mekanizmalarla plazma homosistein miktarı ortalama 10 $\mu$ mol/L düzeyinde tutulmaya çalışılmaktadır (147).

Homosistinürik çocuklarda yükselmiş kan homosistein düzeyleri ile birlikte prematür ateroskleroz, myokard infarktüsü, inme ya da erken ölümle sonlanan tromboembolik fenomenler bildirilmiştir. Bundan sonra yapılan pek çok çalışmada

hafif-orta derecedeki hiperhomosisteineminin, vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (148). Hiperhomosisteineminin ateroskleroz ve trombüs oluşumuna nasıl yol açtığı tam olarak anlaşılamamıştır. İn vivo çalışmalar artmış homosisteinin endotel hücre deskuamasyonuna, düz kas hücresinde proliferasyona ve intimal kalınlaşmaya yol açtığını göstermektedir (149). Ayrıca; antitrombin III ve faktör VII seviyelerini azaltmakta, faktör V aktivasyonunu indüklemekte, endotel hücrelerinde PC aktivasyonu trombomodülin ve von Willebrand faktör salgılanmasını azaltmakta, doku plazminojen aktivatörünü inhibe etmekte, nitrik oksit salınımını bozmakta ve doku duvarında heparan sülfat salınımını baskılamaktadır (148).

Hafif ve orta derecedeki hiperhomosisteinemilerde gen defekti bilinmektedir (147). Remetilasyon yolundaki yaygın bir defekt olan MTHFR geninde görülen 677. nükleotidde C→T dönüşümü sonucu alanin yerine valin aminoasidi geçmektedir. Bu gen değişimi 1995'te Frosst ve ark. tarafından bulunmuştur. Bu değişim sonucunda enzimin termolabilitesi artmakta ve aktivitesi %50 azalmaktadır. Beyaz ırkta bu mutasyon görülme sıklığı %5-20 arasında değişmektedir (149).

Ülkemizde MTHFR C677T mutasyonunun normal popülasyondaki dağılımının belirlendiği ve 106 kişinin kontrol olarak alındığı bir çalışmada MTHFR C677T mutasyonu için 63 kişinin homozigot normal (%59.4), 37 kişinin heterozigot (%34.9) ve 6 kişinin homozigot mutant (%5.6) olduğu saptanmıştır (150).

Bottini ve ark. FVL, Prt G20210A, MTHFR C677T ve A1298C mutasyonlarını ve homosistein düzeylerini incelemiş ve migren hastalarında kontrol grubuna kıyasla homosistein düzeylerini yüksek bulmuştur. MTHFR C677T ve MTHFR A1298C homozigot mutant bireylerde migren riskinde artma eğilimi saptanmıştır (151).

De Tommaso ve ark. özellikle auralı migrenle MTHFR C677T genotipini ilişkili bulmuştur, migrenin altta yatan sebebinin hiperhomosisteinemiden kaynaklanan nöral ve vasküler mekanizmalar olabileceğini ileri sürmüştür fakat genetik olarak indüklenen hiperhomosisteinemi ile migrenlilerde MRG'de görülen hiperintens lezyonlar arasında ilişki saptanmamıştır (152). Migrende tromboza eğilim yaratan genetik faktörlerin MRG ile ilişkisinin araştırıldığı tek genotip MTHFR C677T'dir.

Scher ve ark. yaptıkları çalışmada diğer kardiovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak auralı migren ile MTHFR C677T homozigot mutantlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (153).

Kowa ve ark. Japon popülasyonunda migren ve gerilim tipi baş ağrısında MTHFR C677T mutasyon sıklığını değerlendirmiştir. Çalışma 22 auralı, 52 aurasız migren, 47 gerilim tipi baş ağrısı ve 261 kontrol grubunda yapılmıştır. Homozigot mutantlık kontrol grubunda %9.6, migrenlilerde %20.3 ve auralı migreni olanlarda %40.9 oranındadır ve mutasyonun migren için risk faktörü olduğunu bulmuşlardır (154).

Kara ve ark. MTHFR'nin iki yaygın polimorfizmi olan C677T ve A1298C'yi araştırmış ve migren popülasyonunda kontrol grubuna göre her iki polimorfizmi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır (155). Lea ve ark.'nın çalışmasında da 270 migrenli olguda benzer şekilde migrenlilerde özellikle de auralı migrende mutasyon oranı yüksek bulunmuştur (156). Oterino ve ark.'nın 230 migrenli ve 204 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada ise MTHFR mutasyonu her iki grupta benzer bulunmuştur (157).

#### **2.8.7.4. Anjiyotensin konverting enzim (ACE) insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmi**

ACE, renin-anjiyotensin sisteminde görevli hız kısıtlayıcı bir enzimdir. Anjiyotensin (Ang) II üretimi ve bradikinin yıkımında etkilidir. Bu peptidlerin bölgesel damar duvarında damar tonusunu ve endotel fonksiyonlarını ve düz kas proliferasyonunu düzenlemek gibi önemli fonksiyonları vardır (158).

Ang II oldukça potent vazokonstriktör özelliklere sahiptir. ACE önemli vasküler mediyatörler olan NO, prostasiklin ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) salınımında önemli rol oynayan bradikininleri de inaktive etmektedir. Bu yolla vasküler homeostazı etkilemektedir. Ang II endotel hücrelerde önemli lokal etkilere sahiptir ve ateroskleroz için önemli bir prekürsör olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır (159).

ACE geni insan genomunda 17. kromozomda lokalizedir. Bu loküs üzerinde birkaç polimorfik alan saptanmıştır. İlk saptanan polimorfizm 287 baz çiftlik DNA fragmanında insersiyon/delesyon varlığıdır. Aile çalışmalarında I ve D allellerinin



kalıtsal geçiş gösterdiği ve bu polimorfizmin serum ACE seviyeleri üzerinde %45 değişkenlik yaptığı gösterilmiştir. Homozigot D allelinin enzim seviyelerini yükseltirken, homozigot I allelinin düşürdüğü ve heterozigot kişilerde (I/D) ise enzim seviyelerinin orta düzeylerde veya yüksek olduğu gösterilmiştir. D alleli ile ilişkili artmış gen ekspresyonunun, anjiotensin II oluşumunu etkileyerek erken iskemik olaylar için predispozisyon hazırladığı ileri sürülmektedir (159).

Ülkemizde sağlıklı popülasyonda ilk kez Akar ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada 107 sağlıklı bireyde ACE gen polimorfizmi için allel dağılımı řu şekildedir: 18 II (%16.8), 47 ID (%43.9), ve 42 DD (%36.2) (160).

Lea ve ark. yaptıkları çalışmada migrenlilerde ACE I/D polimorfizmini kontrol grubundan belirgin yüksek bulmuşlardır ( $p < 0,05$ ). ACE I/D polimorfizminin migren için bağımsız bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (161).

ACE-D alleli ve kardiovasküler hastalıklar arasındaki ilişki eskiden beri bilinse de altta yatan mekanizma açık değildir. Paterna ve ark.'nın 302 aurasız migrenli vakada yaptığı çalışmada, aurasız migrenlilerde, cinsiyet, yaş ve sigara içiciliği bakımından benzer gruplarda D/D genotipi insidansı (%48.34), kontrol grubundan (%37.32) yüksek bulunmuştur ( $P = .005$ ). Ayrıca atak süresi ile değil ancak atak sıklığı ilişkili bulunmuştur (162).

Kowa ve ark.'nın 54 auralı migren, 122 aurasız migren, 78 gerilim tipi başağrısı ve 248 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada D/D genotipi auralı migrenlilerde (%25.9), kontrol grubundan (%12.5) belirgin yüksek bulunmuştur ( $P = .01$ ). D aleli ve D/D genotipi Japon popülasyonu için migren için risk faktörü olarak saptanmıştır (163).

Kara ve ark. migren vakalarında matriks metalloproteinaz ve ACE gen polimorfizmini inceledikleri çalışmada ACE I/D polimorfizmini migren için artmış risk faktörü olarak bulmuşlardır (164). Lin ve ark.'nın çalışmasında da ACE D/D genotipi migren ile ilişkili bulunmuştur (165).

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji polikliniklerine baş vuran;

1. IHS kriterlerine göre migren tanısı alan
2. 15-55 yaş arası
3. Beyin MRG tetkiki yapılmış olan
4. Vaskülit, demyelinizan hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi beyin MRG’de hiperintens lezyona neden olabilecek sistemik hastalığı bulunmayan hastalardan Başkent Üniversitesi etik komitesi tarafından onaylanmış bilgilendirilmiş onam formunu doldurarak çalışmamıza katılmayı kabul eden 160 kişi çalışmaya alındı.

Hastalardan DNA izolasyonu için 0,5 M EDTA’lı tüplere 10 cc. kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinden yüksek tuz konsantrasyonu yöntemi ile genomik DNA izolasyonunu takiben FVL G1691A, MTHFR C677T, Prt G20210A mutasyonları ve ACE I/D gen polimorfizmlerinin genotiplemeleri gerçekleştirildi. Genotip-fenotip ilişkisinin kurulabilmesi amacı ile beyin MRG’de hiperintens lezyonu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldı.

#### 3.1. DNA Ayrıştırımı:

- 1- EDTA’lı tüpe alınmış 10 ml kan 50 ml’lik tüpe alındı. Üzerine 40 ml soğuk su eklendi.
- 2- 2000 devirde 10 dakika santrifüj yapıldı.
- 3- Santrifüj sonrası üst faz atıldı ve pellet üzerine sırasıyla 150 µl (10 mg/ml) proteinaz K (Sigma, ABD), 200 µl %10’luk sodyum dodesil sülfat (SDS) (Sigma, ABD), 3 ml çekirdek eritici tampon (nuclei lysis buffer): 10 mM Tris (Sigma, ABD), 400 mM NaCl (Sigma, ABD), 2 mM EDTA (Sigma, ABD) eklendi.
- 4- 37°C’de 1 gece inkübasyona bırakıldı.
- 5- İnkübasyon sonrasında 3 ml 10 M amonyum asetat (Sigma, ABD) eklendi.
- 6- 8000 devirde 20 dakika santrifüj yapıldı.
- 7- Üst faz temiz bir tüpe (Greiner, Almanya) alındı. Üzerinde 25 ml %100’lük etil alkol (EtOH) (Merck, Almanya) eklendi.

- 8- 2 saat-20°C’de DNA’nın toplanması beklendi.
- 9- Toplanan DNA 1,5 ml’lik tüpe alındı, üzerine %75’lik EtOH’dan 1 ml eklendi.
- 10- 13000 devirde 15 dakika santrifüj (Heraeus, Almanya) yapıldı.
- 11- Üst faz atıldı ve pellet kurumaya bırakıldı.
- 12- Kuruyan pellete 100 µl H<sub>2</sub>O eklendi. 37°C’de 2 saat bekletildi
- 13- Ayrıştırılan DNA örnekleri +4°C’de saklandı.

### 3.2. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Genotipleme için daha önce literatürde belirtilen primer dizileri kullanılarak gerçekleştirilen PCR’nu takiben amplifikasyon ürünleri %2 agaroz jel elektroforezi ile kontrol edildi. FVL, MTHFR C677T ve Prt G20210A, ACE I/D genotiplemesi aşağıda belirtilen restriksiyon enzimlerinin kullanılması ile "Restriction Fragment Length Polymorphism" (RFLP) analizi yapılmıştır. ACE I/D genotiplemesi için PCR amplifikasyonunu takiben amplifikasyon ürünleri %2 agaroz jel elektroforezinde incelenmiştir.

**Tablo 3.1:** Mutasyonu kapsayan primerler ve elde edilecek PCR ürünleri

Mutasyon Adı	Primer seti	PCR ürünü	Restriksiyon Endo-nükleaz ile kesim
Faktör V G1691 A	F 5’TGT TAT CAC ACT GGT GCT AA 3’ R 5’TGC CCA GTG CTT AAC AAG ACC A3’	241 bp	241bp <sup>1</sup> Hmz <sup>2</sup> Normal 241/209/32 bp Htz. <sup>3</sup> 209/32bp Hmz mutant
PT G20210A	F 5’TCT AGA AAC AGT TGC CTG GC 3’ R 5’ATA GCA CTG GGA GCA TTG AAC 3’	345 bp	345 bp Hmz.Normal 345/322/23 bp Htz. 322/23 bp Hmz mutant
MTHFR C677T	F 5’TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA3’ R 5’AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG 3’	198 bp	198 bp Hmz.Normal 198/175/23 bp Htz. 175/23 bp Hmz mutant
ACE I/D	F 5’ CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3’ R 5’ GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3	190 bp 490 bp	190 bp/190bp D/D 190bp/490bp I/D 490bp/490bp I/I

<sup>1</sup> Bp: baz çifti

<sup>2</sup> Hmz: Homozigot

<sup>3</sup> Htz: Heterozigot

### 3.2.1.Faktör V için PCR:

PCR karışımı her bir hasta için: 10 µl 10x standart PCR tamponu, 10 pmol/µl primer 2, her biri 200 mM olacak şekilde hazırlanan dNTP karışımı (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) (Roche, Almanya), 1.25 U Taq polimeraz (Roche, Almanya), 110 ngr DNA eklendi ve steril dH<sub>2</sub>O ile 50 µl son hacme tamamlandı.

**PCR Parametreleri:** Tüpler termal döngü cihazına (Amplifon II, ABD) yerleştirildi. PCR'ın ilk döngüsü 94°C'de 5 dk yapıldı. Bu denatürasyonu takiben, 94°C'de 30 sn (denatürasyon), 60°C'de 45 sn bağlanma dönemi ve 72°C'de 45 sn (extend, elongation=uzama) şekilde hazırlanan program 35 döngü uygulandı ve son döngüden sonra polimerizasyon işlemlerinin tamamlanabilmesi için 72°C'de 420 sn bekletildi. Bu PCR sonucu elde edilen 241 bp'lik (baz çifti) ürün G/A mutasyonunu saptamak için Hind III enzimi kullanılarak restriksiyon endonükleaz ile kesim işlemine tabi tutuldu.

**FV G1691A gen mutasyonu için restriksiyon analizi:** Numaralanmış 0,5 ml'lik bir tüpe PCR ürününden 25 µl konuldu. 3 µl 10x tampon , 10 U Hind III (Roche, Almanya) eklenerek karıştırıldı ve santrifüj yapıldı. 37°C'de bir gece bekletildi ve daha sonra %3'lük agaroz jel elektroforezi ile kontrol edildi. Bu işlem sonucu jelde görülen 241 bp'lik tek bant (-/-) homozigot normal, 241/209/32 bp şeklinde görülen üç bant (+/-) heterozigot ve 209/32 bp şeklinde görülen iki bant (+/+) homozigot mutant olarak tanımlandı.

### 3.2.2. Protrombin G20210A için PCR:

PCR karışımı her bir hasta için: 10 µl 10x standart PCR tamponu, 10 pmol/µl Primer 1, 10 pmol/µl Primer 2, herbiri 200 mM olacak şekilde hazırlanan dNTP karışımı, 1.25 U Taq polymerase, 110 ngr DNA eklendi ve steril dH<sub>2</sub>O ile 50 µl son hacime tamamlandı.

**PCR Parametreleri:** Tüpler termal döngü cihazına yerleştirildi. PCR'ın ilk döngüsü 94°C'de 5 dk yapıldı. Bu denatürasyonu takiben, 94°C'de 30 sn (denatürasyon), 60°C'de 45 sn (annealing) ve 72°C'de 45 sn (extend, elongation=uzama) şekilde hazırlanan program 35 döngü uygulandı ve son döngüden sonra polimerizasyon işlemlerinin tamamlanabilmesi için 72°C'de 420 sn bekletildi. Bu PCR sonucu elde edilen 345 bp'lik ürün G/A mutasyonunu saptamak

için Hind III enzimi kullanılarak restriksiyon endonükleaz ile kesim işlemine tabi tutuldu.

**Protrombin G20210A mutasyonu için restriksiyon analizi:**

Numaralanmış 0.5 ml'lik bir tüpe PCR ürününden 25 µl konuldu; 3 µl 10x tampon, 10 U Hind III eklenerek karıştırıldı ve santrifüj yapıldı. 37°C'de bir gece bekletildi ve daha sonra %2'lik agaroz jel elektroforezi ile kontrol edildi. Bu işlem sonucu jelde görülen 345 bp'lik tek bant (-/-) homozigot normal, 345/322/23 bp şeklinde görülen üç bant (+/-) heterozigot ve 322/23 bp şeklinde görülen iki bant (+/+) homozigot mutant olarak tanımlandı.

**3.2.3. MTHFR C677T için PCR:**

PCR karışımı her bir hasta için: 10 µl 10x standart PCR tamponu, 10 pmol/µl Primer 1, 10 pmol/µl primer 2, herbiri 200 mM olacak şekilde hazırlanan dNTP karışımı, 1.25 U Taq polimeraz, 110 ngr DNA eklendi ve steril dH<sub>2</sub>O ile 50 µl son hacime tamamlandı.

**PCR Parametreleri:** Tüpler termal döngü cihazına yerleştirildi. PCR'ın ilk döngüsü 94°C'de 5 dk yapıldı. Bu denatürasyonu takiben, 94°C'de 30 sn (denatürasyon), 63°C'de 45 sn (tavlama) ve 72°C'de 45 sn (extend, elongation=uzama) şeklinde hazırlanan program 35 döngü uygulandı ve son döngüden sonra polimerizasyon işlemlerinin tamamlanabilmesi için 72°C'de 420 sn bekletildi. Bu PCR sonucu elde edilen 198 bp'lik ürün C/T mutasyonunu saptamak için Hind I (Roche, Almanya) enzimi kullanılarak restriksiyon endonükleaz ile kesim işlemine tabi tutuldu.

**MTHFR C677T mutasyonu için restriksiyon analizi:** Numaralanmış 0,5 ml'lik bir tüpe PCR ürününden 25 µl konuldu, 3 µl 10x tampon, 10 U Hind I eklenerek karıştırıldı ve santrifüj yapıldı. 37°C'de bir gece bekletildi ve daha sonra %2'lik agaroz jel elektroforezi ile kontrol edildi. Bu işlem sonucu jelde görülen 198 bp'lik tek bant (-/-) homozigot normal, 198/175/23 bp şeklinde görülen üç bant (+/-) heterozigot ve 175/23 bp şeklinde görülen iki bant (+/+) homozigot mutant olarak tanımlandı.

#### **3.2.4. ACE I/D için PCR:**

PCR karışımı her bir hasta için: 10 µl 10x standart PCR tamponu, 10 pmol/µl Primer 1, 10 pmol/µl primer 2, herbiri 200 mM olacak şekilde hazırlanan dNTP karışımı, 1.25 U Taq polimeraz, 110 ngr DNA eklendi ve steril dH<sub>2</sub>O ile 50 µl son hacime tamamlandı. PCR sonucu oluşan ürün %2'lük agaroz jel elektroforezinde analiz edildi. PCR sonucu oluşan 190 bp'lik tek bant D/D, 190/490 bp'lik iki bant D/I, 490 bp şeklinde görülen tek bant I/I olarak tanımlandı.

**Agaroz jel elektroforez:** Agaroz (Sigma, ABD) istenen yüzde de (PCR için %2, restriksiyon endonükleaz kesimi için %3) olacak şekilde tartıldı. Üzerine 1x TBE solüsyonu kondu. 5x TBE solüsyonundan 1x TBE solüsyonunun hazırlanışı aşağıdaki gibidir:

Tris base (Sigma, ABD) 54 gr

Borik asit (Merck, Germany) 27.5 gr

0,5 M EDTA (Sigma, ABD) 20 ml

olarak dH<sub>2</sub>O ile 1 litreye tamamlandı. Mikrodalga fırında (Arçelik,Türkiye), karıştırılarak homojen bir hal alması sağlandı. Agaroz üzerine 0.5 µg/ml ethidium bromide (Sigma, ABD) eklendi. Agaroz elektroforez tepsisine (Biorad, ABD) döküldü ve donması için 30-40 dk beklendi. Daha sonra her PCR ürününden 10 µl alınarak jele yüklendi ve jel 45 dk yürütüldü. Edas 290 (Kodak, Almanya) görüntüleme sisteminde görüntülendi.

#### **3.3. İstatistik:**

Çalışmanın verileri bilgisayar ortamında SPSS 11.0 paket programına aktarılmış olup veri kontrolü ve analizler bu programda yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede Ki-kare testi, Fisher'in kesin testi ve iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

2005-2007 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi ve Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi nöroloji polikliniklerine başvuran, Uluslararası Başağrısı Komitesi tanı kriterlerine göre migren başağrısı tanısı alan, beyin MRG tetkiki bulunan 160 hasta çalışmaya alındı. Hastalar beyin MRG’de hiperintens lezyonu olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı (Tablo 4.1). Beyin MRG’de hiperintens lezyonu olan olgular seçilirken hiperintens lezyona sebep olabilecek başka risk faktörü olanlar (SSS vaskülit, demyelinizan hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, bağ dokusu hastalıkları gibi) ve 55 yaşın üstündeki vakalar çalışmaya alınmadı.

**Tablo 4.1:** Beyin görüntüleme özelliğine göre hasta dağılımı

Beyin MRG özelliği	Hasta Sayısı (n=160)
Hiperintens lezyon (+) olanlar	80 (%50)
Hiperintens lezyon (-) olanlar	80 (%50)

Çalışmaya alınan 160 hastanın 23 tanesi erkek, 137 tanesi kadın idi. Migren prevalansı çalışmalarına göre bizim çalışmamızda kadın oranı daha yüksek, erkek oranı daha düşük idi (3,5,6,10,11). Beyin MRG özelliği dikkate alınmaksızın hastaların yaş ortalaması 36 idi. Beyin MRG özelliğine göre ise beyin MRG normal olanların yaş ortalaması 34, beyin MRG’de hiperintens lezyonu olanların yaş ortalaması ise 40 idi. İki grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P<0.05$ ).

Çalışmaya alınan tüm hastalardan 35 (%21.9) tanesi auralı migren tanısı aldı. Auralı ve aurasız migrenlilerin beyin MRG bulgularına göre dağılımı Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Beyin MRG lezyonu olan ve olmayan grup arasında auralı migren sıklığı bakımından anlamlı fark saptanmadı ( $p=.848$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2:** Beyin MRG özelliği ve auralı migren sıklığı

Beyin MRG özelliği	Auralı migren (n=35)	Aurasız migren (n=125)
Hiperintens lezyon (+) olanlar	18 (%51)	62(%49)
Hiperintens lezyon (-) olanlar	17 (%49)	63(%51)

Çalışma grubumuzdaki toplam 160 hastadan 5 (%3.1) tanesi FVL için heterozigot idi. Daha önce yapılmış normal Türk popülasyon çalışmasında ise heterozigozite oranı %9.8 olarak bildirilmiştir (132). Migren grubundaki hastalarda heterozigozite oranı normal popülasyondan daha düşük oranda olmasına rağmen, iki yüzde arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Normal Türk popülasyonu gibi bizim çalışmamızda da hiç homozigot mutant birey saptanmamıştır. Beyin MRG'de hiperintens lezyonu olan olguların 4 (%5) tanesi, beyin MRG normal olan olguların ise 1 tanesi FVL için heterozigot idi. Oransal olarak beyin MRG'de hiperintens lezyonu olanlarda FVL heterozigozite oranı yüksek olmasına karşılık, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=.367$ ). FVL heterozigozitesi bulunan hastaların tamamının aurasız migren olmasına rağmen migren alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=.587$ ). FVL genotipinin migren alt grupları ve beyin MRG özelliğine göre dağılımı Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3:** FVL migren alt grupları ve beyin MRG özelliğine göre dağılımı

FVL	Homozigot normal		Heterozigot		Homozigot mutant	
	N	%	N	%	N	%
Migrenli hastaların tamamı*	155	96.9	5	3.1	0	0
Auralı migren hastaları**	35	100	0	0	0	0
Aurasız migren hastaları	120	96	5	4	0	0
Hiperintens lezyon olanlar***	76	95	4	5	0	0
Hiperintens lezyon olmayanlar	79	98.8	1	1.3	0	0
Sağlıklı Türk popülasyonu	257	91.2	28	9.8	0	0

\*Tüm migrenli hastalar sağlıklı Türk popülasyonu ile FVL mutasyonu açısından karşılaştırılınca  $p>0.05$

\*\* Auralı migreni olan hastalar aurasız migreni olan hastalarla FVL mutasyonu açısından karşılaştırılınca  $p=.587$

\*\*\* Beyin MRG'de hiperintens lezyonu olan migren hastaları, beyin MRG normal hastalarla karşılaştırılınca  $p=.367$

Protrombin G20210A mutasyonu için incelediğimiz 160 migrenli hastada 3 birey (%1.9) heterozigot idi. Daha önce 182 kişi ile yapılmış olan Türk popülasyon çalışmasında heterozigot birey sayısı 5 (%2.9) olarak saptanmıştır (145). Bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=.420$ ). Heterozigot



olan 3 olgu da beyin MRG normal hastalar idi. Beyin MRG lezyonu olan ve olmayan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=.245). Heterozigot bireylerin 1 (%0.8) tanesi aurasız migren, 2 (%5.7) tanesi auralı migren grubunda idi, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=.121). Prt G20210A mutasyonunun migren alt grupları ve beyin MRG bulgularına göre dağılımı Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.4:** Protrombin G20210A migren alt grupları ve beyin MRG özelliğine göre dağılımı

Prt G20210A	Homozigot normal		Heterozigot		Homozigot mutant	
	N	%	N	%	N	%
Migrenli hastaların tamamı *	157	98.1	3	1.9	0	0
Auralı migren hastaları**	33	94.3	2	5.7	0	0
Aurasız migren hastaları	124	99.2	1	0.8	0	0
Hiperintens lezyon olanlar***	80	100	0	0	0	0
Hiperintens lezyon olmayanlar	77	96.3	3	3.8	0	0
Sağlıklı Türk popülasyonu	177	97.3	5	2.7	0	0

\* Tüm migrenli hastalar sağlıklı Türk popülasyonu ile Prt G20210A mutasyonu açısından karşılaştırılınca p=.420

\*\* Auralı migreni olan hastalar aurasız migreni olan hastalarla Prt G20210A mutasyonu açısından karşılaştırılınca p=.121

\*\*\* Beyin MRG’de hiperintens lezyonu olan migren hastaları, beyin MRG normal hastalarla Prt G20210A mutasyonu açısından karşılaştırılınca p=.245

Migrenli 160 olguda MTHFR C677T mutasyonu baktığımızda heterozigot hasta sayısı 39 (%24.4), homozigot mutant hasta sayısı 8 (%5) idi. 106 kişi ile yapılan normal Türk popülasyon çalışmasında ise 37 (%34.9) kişi heterozigot ve 6 (%5.6) homozigot mutant birey saptanmıştır (150). Tüm migrenli olgular normal Türk popülasyonu ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=.15). Auralı migreni olanlar arasında 24 (%68.8) homozigot normal, 8 (%22.9) heterozigot ve 3 (%8.6) homozigot mutant birey bulunmuştur. Aurasız migrenlilerde ise 89 (%71.2) homozigot normal, 31 (%24.8) heterozigot ve 5 (%4.01) homozigot mutant birey saptanmıştır. Auralı ve aurasız migrende MTHFR C677T bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=.546). MRG’de hiperintens lezyonu olanlar arasında 53 (%66.3) homozigot normal, 24 (%30) heterozigot ve 3

(%3.8) homozigot mutant vaka saptanmıştır. MRG'de hiperintens lezyonu olmayanlar arasında ise 60 (%75) homozigot normal, 15 (%18.8) heterozigot, 5 (%6.3) homozigot mutant hasta saptandı. MRG'de hiperintens lezyonu olan ve olmayan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=.222). MTHFR C677T gen mutasyonunun migren tipleri ve MRG bulgularına göre dağılımı Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5:** MTHFR C677T-migren alt grupları ve beyin MRG özelliğine göre dağılımı

MTHFR	Homozigot normal		Heterozigot		Homozigot mutant	
	N	%	N	%	N	%
Migrenli hastaların tamamı*	113	70.6	39	24.4	8	5
Auralı migren hastaları**	24	68.6	8	22.9	3	8.6
Aurasız migren hastaları	89	71.2	31	24.8	5	4
Hiperintens lezyon olanlar***	60	75	15	18.8	5	6.2
Hiperintens lezyon olmayanlar	53	66.3	24	30	3	3.8
Sağlıklı Türk popülasyonu	63	59.4	37	34.9	6	5.6

\* Tüm migrenli hastalar sağlıklı Türk popülasyonu ile MTHFR C677T açısından karşılaştırılınca p=0.15

\*\* Auralı migreni olan hastalar aurasız migreni olan hastalarla MTHFR C677T mutasyonu açısından karşılaştırılınca p=.546

\*\*\* Beyin MRG'de hiperintens lezyonu olan migren hastaları, beyin MRG normal migrenlilerle MTHFR C677T açısından karşılaştırılınca p=.222

Çalışmamızda ACE I/D gen polimorfizmi bakılan 160 vakada, 113 DD (%70.6), 37 (%23.1) ID ve 10 (%6.3) II genotipi saptandı. Daha önce normal Türk popülasyonu için 107 kişide yapılmış olan araştırma sonucunda bu oranlar II genotipi için 18 (%16.8), ID genotipi için 47 (%43.9) ve DD genotipi için 42 (%39.3) olarak saptanmıştır (160). Tüm migrenli olgularda D/D genotipi normal Türk popülasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=.0001). Auralı migreni olan 24 hasta (%68.6) DD, 2 hasta (%5.7) II ve 9 hasta ise (%25.7) ID genotipine sahip olarak saptanmıştır. Aurasız migrenlilerde ise genotip dağılımı 89 (%71.2) DD, 8(%6.4) II ve 28 (%22.4) ID olarak bulunmuştur. Auralı ve aurasız migren arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=.915). Beyin MRG'de hiperintens lezyonu olan 49 hastada DD (%61.3), 5 hastada (%6.3) II ve 26

hastada (%32.7) ID, beyin MRG normal olan grupta ise 64 hastada (%80) DD, 5 hastada (%6.3) II ve 11 hastada ise (%13) ID genotipi bulunmuştur. Beyin MRG'de hiperintens lezyonu olan grupta ID genotipi, olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=.02).

**Tablo 4.6:** ACE I/D -migren alt grupları ve beyin MRG özelliğine göre dağılımı

ACE	D/D		I/D		I/I	
	N	%	N	%	N	%
Migrenli hastaların tamamı *	113	70.6	37	23.1	10	6.3
Auralı migren hastaları **	24	68.6	9	25.7	2	5.7
Aurasız migren hastaları	89	71.2	28	22.4	8	6.4
Hiperintens lezyon olanlar ***	49	61.3	26	32.5	5	6.3
Hiperintens lezyon olmayanlar	64	80	11	13.8	5	6.3
Sağlıklı Türk popülasyonu	42	36.2	47	43.9	18	16.8

\* Tüm migrenli hastalar sağlıklı Türk popülasyonu ile ACE I/D polimorfizmi açısından karşılaştırılınca p=.0001

\*\* Auralı migreni olan hastalar aurasız migreni olan hastalarla ACE I/D polimorfizmi açısından karşılaştırılınca p=.915

\*\*\* Beyin MRG'de hiperintens lezyonu olan migren hastaları, beyin MRG normal hastalarla ACE I/D polimorfizmi açısından karşılaştırılınca p=.02

Bakılan genetik mutasyon ve polimorfizmlerin hepsi birlikte hiçbir hastada saptanmazken üçünün birlikteliği 3 hastada (%1.9) tespit edildi. Bu hastalardan iki tanesi Prt G20210A için heterozigot, MTHFR C677T için heterozigot ve ACE geni için II alleleline sahiptir. Bir tane hasta ise prt G20210A için heterozigot, MTHFR C677T için homozigot ve ACE geni için ID alleleline sahiptir. Bakılan mutasyon ve polimorfizmlerden ikisinin birlikteliği 16 hastada (%10) saptandı. Bu hastalardan sekiz tanesi MTHFR C677T için heterozigot, ACE geni için ID polimorfizmine sahiptir; 3 hasta MTHFR C677T için homozigot mutant, ACE geni için ID alleleline sahiptir; 2 hasta MTHFR C677T için heterozigot, ACE geni için II alleleline sahiptir; 1 hasta FVL için heterozigot, ACE geni için ID alleleline sahiptir; 1 hasta FVL için heterozigot ve MTHFR C677T için heterozigottu ve bir hasta da Prt G20210A heterozigot ve ACE geni ID alleleline sahiptir. Tüm hastalarda görülen mutasyon ve polimorfizmlerin birlikteliği ve hasta sayıları Tablo 4.7'de özetlenmiştir.

Migren alt tiplerine göre auralı migreni olan bir hastada üç, iki hastada ise iki genetik mutasyon ve polimorfizm saptandı. Bu hastalardan birinde Prt G20210A,

MTHFR C677T heterozigozitesi ve ACE geni II polimorfizmi bir arada idi. İki genetik faktörün birlikte olduğu hastalardan bir tanesi MTHFR C677T heterozigot, ACE geni ID polimorfizmine, diğeri ise Prt G20210A heterozigot ve ACE geni için ID polimorfizmine sahipti.

**Tablo.4.7:** Tüm migren hastalarında mutasyon ve polimorfizmlerin birlikteliği

Hasta sayısı	FVL	Prt G20210A	MTHFR	ACE
2 hasta	Homozigot normal	<i>Heterozigot</i>	<i>Heterozigot</i>	<i>II</i>
1 hasta	Homozigot normal	<i>Heterozigot</i>	<i>Homozigot mutant</i>	<i>ID</i>
8 hasta	Homozigot normal	Homozigot normal	<i>Heterozigot</i>	<i>ID</i>
3 hasta	Homozigot normal	Homozigot normal	<i>Homozigot mutant</i>	<i>ID</i>
2 hasta	Homozigot normal	Homozigot normal	<i>Heterozigot</i>	<i>II</i>
1 hasta	<i>Heterozigot</i>	Homozigot normal	<i>Heterozigot</i>	DD
1 hasta	<i>Heterozigot</i>	Homozigot normal	Homozigot normal	<i>ID</i>
1 hasta	Homozigot normal	<i>Heterozigot</i>	Homozigot normal	<i>ID</i>

Beyin MRG’de hiperintens lezyonu olan grupta ise üç mutasyonun birlikte olduğu hasta saptanmadı. İki mutasyon ve polimorfizmin birlikte olduğu 9 hasta vardı. Bunlardan 8 tane MTHFR C677T heterozigot olan hastanın 5 tanesinde ACE geni için ID alleli, 2 tanesinde ACE II alleli, 1 tanesinde FVL mutasyonu saptandı. FVL mutasyonu olan 1 hastanın bir tanesinde ACE ID alleli, bir tanesinde ise MTHFR homozigotluğu saptandı.

**Tablo.4.8:** Beyin MRG’de hiperintens lezyonu olan hastalarda mutasyon ve polimorfizmlerin birlikteliği

Hasta sayısı	FVL	Prt G20210A	MTHFR	ACE
5 hasta	Homozigot normal	Homozigot normal	<i>Heterozigot</i>	<i>ID</i>
2 hasta	Homozigot normal	Homozigot normal	<i>Heterozigot</i>	<i>II</i>
1 hasta	<i>Heterozigot</i>	Homozigot normal	<i>Heterozigot</i>	DD
1 hasta	<i>Heterozigot</i>	Homozigot normal	Homozigot normal	<i>ID</i>

## 5. TARTIŞMA

Migren ve beyin MRG'de subklinik hiperintens lezyon birlikteliği daha önce yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (90-92). Özellikle auralı migren vakalarında beyin MRG'de hiperintens lezyon daha sık görülmektedir (92). Ayrıca hem migren, hem de hiperintens beyin MRG lezyonlarının inme için risk faktörü olduğu da bildirilmiştir (78-80). Migrenlilerde beyin MRG'de lezyon sıklığı ve tromboza eğilim yaratan genetik faktörler arasında bulunabilecek bir ilişki aynı zamanda migren inme birlikteliğinin patogenezinin anlaşılması için de önemli bir adım olacaktır. Migrenli olgularda FVL, Prt G20210A, MTHFR C677T, ACE I/D polimorfizminin değerlendirildiği çalışmalar arasında bugüne kadar ortak bir sonuç elde edilememiştir (86,138-146,153,155-158,163-165). Sonuçların tutarsız olması yapıldıkları etnik grupların farklılığı ile açıklanabilir ve her etnik grup için ayrı çalışma yapılması gereklidir. Migren ve inme olgularının her ikisinde de beyin MRG'de hiperintens lezyonların normal popülasyona göre daha sık görüldüğü bilinmektedir (89-92). Şimdiye kadar tromboza eğilim yaratan kalıtsal faktörlerden sadece MTHFR C677T'nin MRG'de hiperintens lezyon sıklığı ile ilişkisi araştırılmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (152). Bugüne kadar diğer tromboza eğilim yaratan kalıtsal faktörlerin MRG'de görülen hiperintens lezyonlarla ilişkisi ile ilgili bir araştırma yapılmamıştır.

Tüm migrenliler arasında IHS tanı kriterleri kullanılarak 35 (%21.9) hastaya auralı, 125 (%78.1) hastaya aurasız migren tanısı konulmuştur. Auralı/aurasız migren oranı diğer çalışmalar ile benzer bulunmuştur (3,13).

APC doğal antikoagülandır. FVL (A506G) mutasyonunda ise APC rezistansı olmakta, bu da venöz tromboz riskini arttırmaktadır (131,132). FVL mutasyonu Avrupa'da; Afrika, Avustralya ve Amerika'ya göre daha yaygın görülmektedir. Finlandiya ve İsveç'te %2 ile %7, İtalya'da ise %1 ile %2.5 arasında değişen oranlarda görülmektedir (134-136). FVL'in normal popülasyondaki prevalansı genel olarak %2-14 arasında saptanmıştır (132-135). Bu değişkenliğin altta yatan sebebi ise etnik köken farklılığı olarak bilinmektedir. Türkiyede FVL mutasyon sıklığı %7.1-10.3 arasında değişmektedir. Akar ve ark. yaptıkları çalışmada %9.8 olarak bulunmuştur (132). Normal Türk popülasyonu gibi bizim migrenli hasta popülasyonumuzda da FVL için hiç homozigot mutant birey tespit edilmemiştir.

Heterozigot FVL mutasyonu tüm migren hastaları için %3.1 bulunmuştur. Sağlıklı Türk popülasyonu ile (%9.8) karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>.05$ ). Hastalar beyin MRG'de hiperintens lezyon olup olmamasına göre iki gruba ayrılıp bu iki grup FVL mutasyonu açısından karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=.367$ ). Auralı ve aurasız migren grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Hasta grubumuzda FVL mutasyonu sağlıklı Türk popülasyon grubundan daha düşük oranda bulunmasına rağmen, tüm migren hastaları, MRG'de hiperintens lezyonu olanlar ve auralı aurasız migren alt grupları arasında FVL mutasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Heterozigot FVL gen mutasyonu varlığında venöz tromboz riski 7-10 kat, homozigot mutasyon varlığında ise 100 kat artmaktadır (132). FVL mutasyonu ve migren arasındaki ilişkiyi araştıran çok az çalışma vardır (137-142). MRG'de hiperintens lezyonlarla olan ilişkisi ise şimdiye kadar araştırılmamıştır. Finlandiya'da inme geçiren hastalarda FVL bizim çalışmamıza benzer şekilde %3.8 olarak bulunmuştur (134). Hem migren hem FVL inme için risk faktörüdür (140). Haan ve ark. migrenöz infarktlı hastalarda yaptığı çalışmada sadece 1 tane heterozigot birey saptamıştır (%5), normal popülasyon ile karşılaştırılınca (%4) FVL mutasyonunun bizim çalışmamızdaki gibi migrenöz infarkt için risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (141). Stefano ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada çocukluk çağı migrende bizim çalışmamıza benzer şekilde migren ve FVL arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (146). Intiso ve ark. migrenli grupta FVL mutasyonunu bizim çalışmamıza göre daha yüksek oranda %5.7, kontrol grubunda ise %2.8 bulmuştur fakat migrenli olgularda FVL daha yüksek oranda görülmesine rağmen istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmamıştır (137). D'Aminoco ve ark.'nın migrenlilerde yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamızın aksine FVL (%14.5), kontrol grubuna göre (%2-6) anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (140). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmaların sonuçlarını destekler şekilde FVL mutasyonu ve auralı veya aurasız migren arasında bir ilişki saptanmamıştır (137-139,141,142). Anlamlı ilişki saptanan çok az sayıda çalışma vardır. Ayrıca bizim çalışmamızda migrenlilerde beyin MRG'de görülen hiperintens lezyonlar açısından da FVL mutasyonunun rol oynadığını destekler bulgu elde edilmemiştir.

Prt G20210A mutasyon sıklığı dünyada %0.7-4 arasındadır. Bu mutant geni heterozigot olarak taşıyanlarda venöz tromboz riski üç kat artmıştır (144,145). Türkiye’de Akar ve ark.’nın sağlıklı popülasyonda yaptıkları çalışmada bu oran %2.7 olarak bulunmuştur (145). Bizim çalışmamızda ise tüm migren grubunda %1.9 Prt G20210A mutasyonu saptanmıştır. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=.420$ ). Beyin MRG normal olan grupta %3.8 heterozigozite bulunurken, beyin MRG’de hiperintens lezyonu olan grupta hiç heterozigozite saptanmamıştır. İki grup karşılatırılınca aradaki oransal fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=.245$ ). Daha önce Corral ve ark.’nın yaptığı çalışmada hiçbir migrenlide Prt G20210A mutasyonu bulunmazken, kontrol grubunda 3 (%2.8) kişide saptanmıştır ve bizim çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Prt G20210A mutasyonu ile yapılmış diğer çalışmalarda bizim çalışmamızı destekler niteliktedir (140,143). Bizim çalışmamız migrenlilerde hiperintens lezyonu olanlar ve olmayanlar arasında Prt G20210A mutasyonunun rol oynamadığını göstermiştir. Ayrıca tüm migrenli olgularda Prt G20210A genotip dağılımı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur

Homosistein metabolizmasında görevli MTHFR enzimindeki mutasyon sonucu enzimin termolabil hale gelmesi ve bunun da homosistein düzeylerinde orta derecede bir yükselmeye sebep olması bu mutasyonun arteriyel trombozlarla ilişkisinin araştırılmasına neden olmuştur. Artmış homosistein endotel fonksiyonunu bozar, bu mekanizma kortikal yayılan depresyon ile ilişkili bulunmuştur. Homosistein NMDA reseptör aktivasyonu ile kültüre nöronlarda direk toksik etkilidir ve DNA’yı hasarlandırarak apoptozu tetiklemektedir (148,149). Çalışmamızda tüm migrenli grupta heterozigozite oranı %24.4, homozigot birey oranı %5 bulunmuştur, sağlıklı Türk popülasyonu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aradaki fark anlamsız bulunmuştur. Beyin MRG normal olan grup ile hiperintens lezyonu olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=.222$ ). Migren alt grupları arasında da anlamlı fark bulunmamıştır.

Japon, Türk, Avustralya ve Hollanda popülasyonlarında migrenli olgularda MTHFR C677T mutasyon sıklığı bizim çalışmamızın aksine istatistiksel olarak anlamlı yüksek raporlanmıştır (154-156). Bu çalışmalardan birinde Kowa ve ark. Japon olgularda T/T genotipini sağlıklı kontrol grubuna kıyasla auralı migreni olan

grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuşlardır (154). Kara ve ark. Türk popülasyonunda T/T genotipi ve migren arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamıştır (155). Lea ve ark.'nın Avustralya'da ve Oterino ve ark.'nın İspanya'da yaptıkları çalışmalarda da MTHFR C677T mutasyonu ile sadece auralı migren arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış, aurasız migren ile ise bir ilişki saptanmamıştır (156,157). Tommaso ve ark. İtalya çalışmasında homozigotluğu normallere (%14.33) göre migrenlilerde (%25.7) anlamlı derecede yüksek bulmalarına rağmen (P=.001) beyin MRG'de beyaz cevher lezyonları ve MTHFR C677T mutasyonu arasında bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı fark bulunmamıştır (152).

Bradikinin katabolizması ve ang II üretiminde önemli görevleri bulunan ACE gen polimorfizmi ACE düzeyindeki değişikliğe yol açmaktadır. Homozigot D allelinin enzim seviyelerini yükselttiği, homozigot I allelinin düşürdüğü ve heterozigot I/D genotipinde ise enzim düzeylerinin orta düzeyde olduğu düşünülmektedir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların 113'ünde (%70.6) D/D genotipi, 10'unda (%6.3) I/I genotipi ve 37'sinde (%23.1) I/D genotipi saptanmıştır. Türk popülasyon çalışmasında ise 42 (%39.3) DD, 47 (%43.9) I/D ve 18 (%16.8) I/I genotipi saptanmıştır. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında çalışmamızda D/D genotipi (%70.6) frekansı migrenli olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p=.001). Beyin MRG'de hiperintens lezyonu olan vakalarda ise I/D genotipi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=.02).

Bizim çalışmamızda Kowa ve ark., Paterna ve ark. ve Lin ve ark.'nın, çalışmalarında olduğu gibi D/D genotipi migren olgularında normal popülasyona göre anlamlı yüksek bulunmuştur (162,163,165). Auralı ve aurasız migrenliler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Lea ve ark. ve Kara ve ark.'nın çalışmasında ise bizim çalışmamızın aksine migrenli olgularda I/D genotipi anlamlı yüksek bulunmuştur (161,164).

Birden fazla mutasyon ve polimorfizmin birlikteliği incelendiğinde auralı migren grubunda 3 hastada (%8.5), aurasız migren grubunda 16 hastada (%11.8) birden fazla mutasyon ve polimorfizm saptandı. Beyin MRG bulgularına göre ise hiperintens lezyon grubunda 9 hastada (%11.25), lezyon olmayan grupta 10 hastada



(%12.5) birden fazla mutasyon ve polimorfizm saptandı. Gruplar karşılaştırılınca yüzdeler arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Migrenlilerde MRG'de hiperintens lezyonu olan olgularda ACE gen polimorfizmi, FVL ve prt G20210A mutasyonunun bakıldığı ilk çalışma bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamızdır.

Bizim çalışmamıza göre ACE gen D/D polimorfizminin normal popülasyona göre anlamlı yükseklik bulunması migren patogenezi ile ilişkilendirilebilir. ACE I/D gen polimorfizmi ise migrenlilerde beyin MRG'de hiperintens lezyon varlığı için risk faktörü olarak bulunmuştur. ACE gen D/D polimorfizminin tüm migren ve beyin MRG normal migren grubunda fazla olması beyin MRG'de hiperintens lezyonlar için koruyucu olduğunu desteklemektedir Bu hastaların prospektif incelenmesi ile artmış inme riski saptanır ise migren inme birlikteliğinin patogenezinin aydınlanmasında önemli bir adım atılmış olur.

## 6.SONUÇ

Baş ağrısı tüm dünyada sık karşılaşılan bir semptomdur. Primer baş ağrılarının önemli bir kısmını migren baş ağrısı oluşturmaktadır. Migren ağrıya bağlı iş gücü kaybı da göz önünde tutulduğunda sağlık harcamalarında önemli yer tutan bir hastalıktır. Migrenlilerde beyin MRG'de subklinik hiperintens lezyon sıklığı birçok çalışmada gösterilmiştir fakat fizyopatolojisi ve migren inme birlikteliğine olası katkısı henüz bilinmemektedir. Migrende sık görülen bu lezyonların inme için de risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. Migrenlilerde tromboza eğilim yaratan genetik faktörler ve MRG'deki hiperintens lezyonlar arasında kurulabilecek bir ilişki migren ve inme birlikteliğinin ortak patogenezinin anlaşılmasında önemli bir adımdır. Bunun dışında migrenlilerde saptanacak genetik bir eğilim olası migren patogenezini anlamamız ve tedaviye cevabı belirlememiz açısından da önemlidir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre FVL, Prt G20210A, MTHFR C677T mutasyonlarının sıklığı migren ve alt gruplarında sağlıklı popülasyondan farklı bulunmamıştır. Bu mutasyonlar için beyin MRG'de lezyonu olan ve olmayan migren hastaları arasında da bir fark saptanmamıştır. Bu mutasyonlar migren hastalığı ve migrenlilerdeki beyin MRG'de görülen hiperintens lezyonlar için risk faktörü olarak bulunmamıştır. Ayrıca birden fazla gen mutasyonu veya polinorfizminin birlikte bulunmasının da migren veya beyin MRG'de görülen hiperintens lezyonlar açısından risk oluşturmadığı saptanmıştır.

ACE geni D/D genotipi migren grubunda sağlıklı popülasyona göre anlamlı yüksek bulunmuştur ve bu grup için risk değeri taşımaktadır. Beyin MRG hiperintens lezyonu olan ve olmayan grup arasında ACE geni I/D genotipi beyin MRG hiperintens lezyonu olan grup için, olmayan gruba göre risk değeri taşımaktadır. Migren patogenezinde rol oynadığı düşünülen vasküler değişiklikler ve migren profilaksisinde kullanılan ACE inhibitörlerine verilen cevaptaki bireysel farklılıklar ACE gen polimorfizmi ile ilişkili olabilir. Migren inme birlikteliğinde ACE gen polimorfizminin rolü ise ancak bu hastaların prospektif incelenmesi ile mümkündür. Özellikle çok sayıda hasta ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR:

1. Öge AE. Nöroloji. Nobel Tıp Kitabevi: 309-321, 2004.
2. Ertaş M. Migren. Türkiye Klinikleri 2: 116-124, 2003.
3. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. Seventh Edition. New York. Mc Graw Hill: 175-189, 1997.
4. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in clinical practice. Second Edition. ISIS Medical Media. Oxford: 11-91, 1998.
5. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DO, Reed ML. Prevalence of migraine headache in United States in relation to age and other socio demographic factors. JAMA 267: 64-69, 1992.
6. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond M, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States data from the American Migraine Study 2. Headache 41: 646-57, 2001.
7. Siva A. Başağrısı Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri 2: 94-7, 2003.
8. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. European Journal of Neurology 13: 333-45, 2006.
9. Querioz LP, Barea LM, Blank N. An epidemiological study of headache in Florianopolis, Brazil. Cephalalgia 26: 122-7, 2005.
10. Karlı N, Akis N, Zarifoglu M, Akgoz S, Irgil E, Ayvacioglu U, Calısır N, Haren N, Akdogan O. Headache prevalence in Adolescents Aged 12 to 17: A-student based epidemiological study in Bursa. Headache 46: 649-55, 2006.
11. Ozge A, Bugdaycı R, Sasmaz T, Kaleagası H, Kurt O, Karakelle A, Tezcan H, Siva A. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: A school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin. Cephalalgia 22: 791-8, 2002.
12. Demirkiran MK, Ellidokuz H, Bolluk A. Prevalence and clinical characteristics of migraine in university students in Turkey. Tohoku J Exp Med 208: 87-92, 2006.
13. Evans RW, Mathew MT. Handbook of headache. Lippincott Williams&Wilkins. Second Edition Çeviri Editörü: Mustafa Ertaş: 28-60, 1999.
14. Silberstein SD, Young SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. Sem Neurol 45: 175-82, 1995.
15. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): A tertiary care study of 893 migraineurs. Headache 44(9): 865-72, 2004.
16. Kirchmann M. Migraine with aura: new understanding for clinical epidemiologic studies. Curr Opin Neurol 19(3): 286-93, 2006.
17. Tewart WF, Schecler A, Lipton RB. Migraine heterogeneity: Disability, pain intensity, attack frequency and duration. Neurology 44: 24-39, 1994.
18. Olesan J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis. International Headache Society. Neurology 44 suppl 4: 6-10, 1994.
19. Headache classification committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. Cephalalgia 8: 1-96, 1988.
20. Headache classification subcommittee of the International Headache Society. Başağrısı bozukluklarının Uluslar arası sınıflaması. Çeviri editörü: Oğuzhanoğlu A. Türk Nöroloji Derneği Yayınları 2: 14-36, 2004.
21. Raskin NH. Migraine and headaches. In Merrit's Neurology. Ed: Rowland LP. Tenth Edition. Lippincott Williams&Wilkins: 807-10, 2000.
22. Does CJ, Capobianco DJ, Cutrer FM, Dodick DW, Enoss EJ, Swanson JW: Headache and other craniofacial pain. In Neurology in Clinical Practice. Ed: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Third Edition. Volume 2. Butter-Worth- Heinemann: 2055-80, 2000.
23. Mark AS, Casselman J, Brown D, Sanchez J, Kolsky M, Larsen TC, Lavin P, Ferraraccio B. Ophthalmoplegic migraine: reversible enhancement and thickening of the cisternal segment of the oculomotor nerve on contrast-enhanced MR images. Am J Neuroradiol 19: 1887-91, 1998.
24. Tournier-Lasserre E. Hemiplegic migraine, episodic ataxia type 2 and the others. Neurology 53: 3-4, 1999.

25. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mohnweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Omman GJ, Hofner MH, Ferrari MD, Frants RR. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type 2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNA1A4. *Cell* 87: 543-52, 1996.
26. Gardner K, Barmada NM, Ptacok U, Hoffman EP. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology* 49: 1231-8, 1997.
27. Breslau N, Rasmussen BK. The impact of migraine: Epidemiology, risk factors and comorbidities. *Neurology* 56 (suppl 1): 4-12, 2001.
28. Goadsby PJ, Lipton R, Ferrari M. Migraine: Current understanding and management. *N Engl J Med* 346(4): 257-70, 2002.
29. Iadecola C. From CSD to headache: A long and winding road. *Nature Med* 8(2): 110-2, 2002.
30. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia* 24 (suppl 2): 2-7, 2004.
31. Deshmukh VD. Retino-hypothalamic-pineal hypothesis in the pathophysiology of primary headaches. *Med Hypotheses* 66(6): 1146-51, 2006.
32. Overeem S, van Vliet JA, Lammers GJ, Zitman FG, Swaab DF, Ferrari MD. The hypothalamus in episodic brain disorders. *Lancet Neurol* 1(7): 437-44, 2002.
33. Edvinsson L, Uddman R. Neurobiology in primary headaches. *Brain Research Reviews* 48: 438-56, 2005.
34. Olesen J. Cerebral and extracranial circulatory disturbances in migraine: Pathophysiological implications. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 3: 1-28, 1991.
35. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Anderson AR, Karle A. Timing and tomography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 28(6): 791-8, 1990.
36. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 331: 1689-92, 1994.
37. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 4687-92, 2001.
38. Pietrobon D. Migraine new molecular mechanisms. *Neuroscientist* 11(4): 373-76, 2005
39. Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 8(2): 136-42, 2002.
40. Bolay H, Dalkara T. Birincil başağrıların fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri* 2: 98-102, 2002.
41. Mayberg M, Langer RS, Zervas NT, Moskowitz MA. Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: Possible pathway for vascular headaches in man. *Science* 213: 228-30, 1981.
42. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms in migraine headaches. *Trend Pharmacol Sci* 13: 307-11, 1992.
43. Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, Nakaso K, Nakashima K. Increased plasma substance P and CGRP levels and high ACE activity in migraineurs during headache free periods. *Pain* 128(3): 209-14, 2007.
44. Allen GV, Barbrick B, Esser MJ. Trigeminal-parabrachial connections: Possible pathway for nociception-induced cardiovascular reflex responses. *Brain Res* 715: 125-35, 1996.
45. Drummond PD, Lance JW. Extracranial vascular changes and the source of pain in migraine headache. *Ann Neurol* 13: 32-7, 1983.
46. Reuter U, Bolay H, Olesen I, Chiarugi A, Sanchez del Rio M, Letourneau R, Theoharides TC, Waeber C, Moskowitz MA. Delayed inflammation in rat meninges: Implications for migraine pathophysiology. *Brain* 124(Pt 12): 2490-502, 2001.
47. Rejdak K, Empl M, Giffin NJ, Afridi SK, Petzold A, Stelmasiak Z, Thompson EJ, Goadsby PJ, Kaube H, Giovannoni G. Increased urinary excretion of nitric oxide metabolites in longitudinally monitored migraine patients. *Eur J Neurol* 13(12): 1346-51, 2006.
48. Borroni B, Rao R, Liberini P, Venturelli E, Cossandi M, Archetti S, Caimi L, Padovani A. Endothelial nitric oxide synthase (Glu 298Asp) polymorphism is an independent risk factor for migraine with aura. *Headache* 46(10): 1575-9, 2006.

49. Bellamy J, Bowen EJ, Russo AF, Durham PL. Nitric oxide regulation of calcitonin gene-related peptide gene expression in rat trigeminal ganglia neurons. *Eur J Neurosci* 23(8): 2057-66, 2006.
50. Ramadan NM, Buchanan TM. New and future migraine therapy. *Pharmacol Ther* 112(1): 199-212, 2006.
51. Dearovic Z, Iskric S, Dupeli M. Fluctuation of 5-hydroxy-indole compounds in the urine of migrainous patients. *Biomedicine* 23(9): 346-9, 1975.
52. Ferrari MD, Saxena PR. Clinical and experimental effects of sumatriptan in humans. *Trends Pharmacol Sci* 14: 129-33, 1993.
53. Cumberbatch MJ, Williamson DJ, Mason GS, Hill GS, Hill RG, Hargreaves RJ. Dural vasodilation causes a sensitization of rat caudal trigeminal neurons in vivo that is blocked by a 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonist. *Br J Pharmacol* 126: 1478-86, 1999.
54. Sommer C. Is serotonin hyperalgesic or analgesic. *Curr Pain Headache* 10(2): 101-6, 2006.
55. Rapoport AM, Tepper SJ, Sheftell FD, Kung E, Bigal ME. Which triptan for which patient? *Neurol Sci* 27 suppl 2: 123-9, 2006.
56. Nagata E, Hamada J, Shimuzu T, Shibata M, Suzuki S, Osada T, Takaoka R, Kuwana M, Suzuki N. Altered levels of serotonin in lymphoblasts derived from migraine patients. *Neurosci Res* 57(2): 179-83, 2007.
57. Todt U, Freudenberg J, Goebel J, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Rietschel M, Gobel H, Kubisch C. Variation of the serotonin transporter gene SLC6A4 in the susceptibility to migraine with aura. *Neurology* 67(9): 1707-9, 2006.
58. Mauskop A, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine. *Headache* 42(4): 242-8, 2002.
59. Bigal ME, Bordini CA, Teppers SJ, Speciali JG. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 22(5): 345-53, 2002.
60. Harrington MG, Fonteh AN, Cowan RP, Perrine K, Pegoda JM, Biringer RG, Huhmer AF. Cerebrospinal fluid sodium increases in migraine. *Headache* 46(7): 1128-35, 2006.
61. Sándor PS, Dydak U, Schoenen J, Kollias SS, Hess K, Boesiger P, Agosti RM. MR Spectroscopy imaging during visual stimulation in subgroups of migraine with aura. *Cephalalgia* 25(7): 507-18, 2005.
62. Gantenbein AR, Sandor PS. Physiological parameters as biomarkers of migraine. *Headache* 46(7): 1069-74, 2006.
63. Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, Rapoport AM, Bigal ME. Mitochondrial dysfunction and migraine: Evidence and hypotheses. *Cephalalgia* 26(4): 361-72, 2006.
64. Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA, Theoharides TC. Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience* 44: 97-112, 1991.
65. Janeway CA, Travers P, Walport M. The humoral immune response. In: Austin P, Lawrence E ed. *Immunobiology*, 5 th ed, Garland, New York: 374-5, 2001.
66. Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ. The role of histamine in dural vessel dilation. *Brain Res* 956(1): 96-102, 2002
67. Lassen LH, Christiansen I, Iversen HK, Jansen-Olesen I, Olesen J. The effect of nitric oxide synthase inhibition on histamine induced headache and arterial dilatation in migraineurs. *Cephalalgia* 23(9): 877-86, 2003.
68. Ku M, Silverman B, Prifti N, Ying W, Persaud Y, Schneider A. Prevalence of migraine headaches in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 97(2): 226-30, 2006.
69. Millian-Guerrero RO, Isais-Millian R, Benjamin TH, Tene CE. Nalpha-methyl histamine safety and efficacy in migraine prophylaxis: Phase III study. *Can J Neurol Sci* 33(2): 195-9, 2006.
70. İrkeç C. Migren ve immün sistem. *Türkiye Klinikleri* 2: 124-6, 2003.
71. Gazerani P, Pourpak R, Amadiani A, Hemmati A, Kazemnejad A. A correlation between migraine, histamine and immunoglobulin e. *Scand J Immunol* 57(3): 286-90, 2003.
72. Smith RS. The cytokine theory of headache. *Med Hypotheses* 39:168-74, 1992.

73. Covelli V, Massai F, Fallacara C, Munno I, Pellegrinoux NM, Savastano S, Chiqqi MR, Tommatelli AP, Lombardi G. Increased spontaneous release of TNF in headache patients. *Intern J Neuroscience* 61: 53-60, 1991.
74. Martelletti P, Stirparo G, Morrone S, Rinaldi C, Giacobuzzo M. Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), soluble ICAM-1 and interleukin-4 by nitric oxide expression in migraine patients. *J Mol Med* 75(6): 448-53, 1997
75. Goadsby PJ. Recent advances in understanding migraine mechanisms molecules and therapeutics. *Trends Mol Med* 13(1): 39-44, 2007.
76. Loder EW. Menstrual migraine: Pathophysiology, diagnosis and impact. *Headache* 46 (suppl 2): 55-60, 2006.
77. Dowson AS, Kilminster SG, Salt R, Clark M, Bundy MJ. Disability associated with headaches occurring inside and outside the menstrual period in those with migraine: A general practice study. *Headache* 45: 274-82, 2005.
78. Boro G, Minonzio G, Mauri M, Clerici AM. Complications of migraine: Migrainous infarction. *Clin Exp Hypertens* 28(3-4): 233-42, 2006.
79. Pilarska E, Lemka M, Bakowska A. Prothrombotic risk factors in ischemic stroke and migraine in children. *Acta Neurol Scand* 114(1): 13-6, 2006.
80. Agostoni E, Fumagalli L, Santano P, Ferrarese C. Migraine and stroke. *Neurol Sci* 25 Suppl 3: 123-5, 2004.
81. Agostoni E, Aliprandi A. The complications of migraine with aura. *Neurol Sci* 27 Suppl 2: 91-5, 2006.
82. Welch KM, Brandes AW, Salerno L, Brandes JL. C-reactive protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features. *Headache* 46(2): 197-9, 2006.
83. Weinberger J. Interactions between migraine and stroke. *Curr Treat Options Neurol* 8(6): 513-7, 2006.
84. Carod-Artal FJ, da Silveira Ribeiro L, Braga H, Kummer W, Mesquita HM, Vargas AP. Prevalence of patent foramen ovale in migraine patients with and without aura compared with stroke patients. A Transcranial Doppler study. *Cephalalgia* 26(8): 934-9, 2006.
85. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura. *Neurology* 52(8): 1622-5, 1999.
86. Bottini F, Celle MF, Calevo MG, Amato S, Minniti G, Montaldi L, Di Pasquale D, Cerone R, Veneselli E, Molinari AC. Metabolic and genetic risk factors for migraine in children. *Cephalalgia* 26(6): 731-7, 2006.
87. Welch KMA. Relationship of stroke and migraine. *Neurology* 44(suppl7): 33-6, 1994.
88. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol* 18(3): 305-10, 2005.
89. Frishber B. Neuroimaging in presumed primary headache disorders. *Semin Neurol* 17(4): 373-82, 1997.
90. Igarashi H, Sakai F, Kan S, Okada J, Tazaki Y. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalalgia* 11(2): 69-74, 1991.
91. Kruit MC, Launer LJ, van Buchem MA, Terwindt GM, Ferrari MD. MRI findings in migraine. *Rev Neurol* 161(6-7): 661-5, 2005.
92. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 128: 2068-77, 2005.
93. Dichgans M, Herzog J, Freillinger T, Wilke M, Auer DP. 1H-MRS alterations in the cerebellum of patients with familial hemiplegic migraine type 1. *Neurology* 64: 608-13, 2005.
94. Thompson CS, Hakim AM. Cortical spreading depression modifies components of the inflammatory cascade. *Mol Neurobiol* 32(1): 51-7, 2005.
95. Geraud G, Denuelle M, Fabre M, Payoux P, Chollet F. Positron emission tomographic studies of migraine. *Rev Neurol* 161: 666-70, 2005.
96. Baykan B. Baş ağrısı ve genetik. *Türk Nöroloji Dergisi* 12(4):253-68, 2006.
97. Sanchez-del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA. New insights into migraine pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 19(3): 294-8, 2006.
98. Lang E, Kaltenhäuser M, Neundörfer B, Seidler S. Hyperexcitability of the primary somatosensory cortex in migraine-a magnetoencephalographic study. *Brain* 127: 2459-69, 2004.

99. Ambrossini A, de Noordhout AM, Sandor PS, Schoenen J. Electrophysiological studies in migraine: A comprehensive review of their interest and limitations. *Cephalalgia* 23 (suppl. 1): 13-31, 2003.
100. Russell MB. Genetic epidemiology of migraine and cluster headache. *Cephalalgia* 17(6): 683-701, 1997.
101. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 311(7004): 541-4, 1995.
102. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman RB. Familial risk of migraine: A population-based study. *Ann Neurol* 41(2): 166-72, 1997.
103. Ferrari MD, Han J. Genetics of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ eds. Wolff's Headache and Other Head Pain. Oxford University Press: 85-107, 2001.
104. Ferrari MD, Russel MB. Genetics of migraine. Is migraine a genetically determined channelopathy? In: Olesen J, Tfelt-Hansen P and Welch KMA, eds. *The Headaches*, 2nd edn. New York: Raven Press, 241-50, 2005.
105. Merikangas KR, Tienney C, Martin NG. Genetics of migraine in the Australian Twin Registry. In: Rose CF, ed. *New Advances in Headache Research*, 4. London: Smith-Gordon: 27-8, 1994.
106. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: A population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 45(2): 242-6, 1999.
107. Ptacek LJ. The place of migraine as a channelopathy. *Curr Opin Neurol* 11(3): 217-26, 1998.
108. Jun K, Piedras-Renteria ES, Smith SM, Wheeler DB, Lee SB, Lee TG, Chin H, Adams ME, Scheller RH, Tsien RW, Shin HS. Ablation of P/Q type Ca(2+) channel currents, altered synaptic transmission, and progressive ataxia in mice lacking the alpha(1A)-subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 96(26): 15245-50, 1999.
109. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na+/K+ pump alpha2 subunit gene is responsible for familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 33(2): 192-6, 2003.
110. Spadaro M, Ursu S, Lehmann-Horn F, Veneziano L, Antonini G, Giunti P, Frontali M, Jurkat-Rott K. A G301R Na+/K+-ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. *Neurogenetics* 5(3): 177-85, 2004.
111. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, Ferrari MD, Herzog J, van den Maagdenberg AM, Pusch M, Strom TM. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 366(9483): 371-7, 2005.
112. Terwindt G, Kors E, Haan J, Vermeulen F, Van den Maagdenberg A, Frants R, Ferrari M. Mutation analysis of the CACNA1A calcium channel subunit gene in 27 patients with sporadic hemiplegic migraine. *Arch Neurol* 59(6): 1016-8, 2002.
113. Lea RA, Nyholt DR, Curtain RP, Ovcaric M, Sciascia R, Bellis C, Macmillan J, Quinlan S, Gibson RA, McCarthy LC, Riley JH, Smithies YJ, Kinrade S, Griffiths LR. A genome-wide scan provides evidence for loci influencing a severe heritable form of common migraine. *Neurogenetics* 6(2): 67-72, 2005.
114. Nyholt DR, Curtain RP, Griffiths LR. Familial typical migraine: Significant linkage and localization of a gene to Xq24-28. *Hum Genet* 107(1): 18-23, 2000.
115. Nyholt DR, Morley KI, Ferreria MA, Medland SE, Boomsma DI, Heath AC, Merikangas KR, Montgomery GW, Martin NG. Genomewide significant linkage to migrainous headache on chromosome 5q21. *Am J Hum Genet* 77(3): 500-12, 2005.
116. Montagna P, Pierangeli G, Cevoli S, Mochi M, Cortelli P. Pharmacogenetics of headache treatment. *Neurol Sci* 26(suppl 2): 143-7, 2005.
117. Mazaheri S, Hajilooi M, Rafiei A. The G-308A promoter variant of the tumor necrosis factor-alpha gene is associated with migraine without aura. *J Neurol* 253(12): 1589-93, 2006.
118. Park JW, Han SR, Yang DW, Kim YI, Lee KS. Serotonin transporter protein polymorphism and harm avoidance personality in migraine without aura. *Headache* 46(6): 991-6, 2006.
119. Colson NJ, Lea RA, Quinlan J, Griffiths LR. No role for estrogen receptor 1 gene intron 1 Pvu II and exon 4 C325G polymorphisms in migraine susceptibility. *BMC Med Genet* 28; 7: 12, 2006.
120. Lea RA, Curtain RP, Shepherd AG, Brimage PJ, Griffiths LR. No evidence for involvement of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene in susceptibility to typical migraine. *Am J Med Genet* 105(1): 110-3, 2001.

121. Borroni B, Rao R, Liberini P, Venturelli E, Cossandi M, Archetti S, Caimi L, Padovani A. Endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) polymorphism is an independent risk factor for migraine with aura. *Headache* 46(10): 1575-9, 2006.
122. Lea RA, Ovcarić M, Sundholm J, Solyom L, Macmillian J, Griffiths LR. Genetic variants of angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase may act in combination to increase migraine susceptibility. *Brain Res Mol Brain Res* 136(1-2): 112-7, 2005.
123. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups. *Neurogenetics* 5(2): 129-33, 2004.
124. Rainero I, Rubino E, Rivoiro C, Valfre W, Binello E, Zampella E, De Martino P, Gentile S, Fenoglio P, Savi L, Gallone S, Pinessi L. Haemochromatosis gene (HFE) polymorphisms and migraine: An association study. *Cephalalgia* 27(1): 9-13, 2007.
125. Borroni B, Brambilla C, Liberini P, Rao R, Archetti S, Venturelli E, Gipponi S, Caimi L, Padovani A. Investigating the association between Notch3 polymorphism and migraine. *Headache* 46(2): 317-21, 2006.
126. Schwaab S, Evers S, Schirmacher A, Stöqbauer F, Ringelstein EB, Kuhlenbaumer G. Genetic variants of the NOTCH3 gene in migraine-a mutation analysis and association study. *Cephalalgia* 26(2): 158-61, 2006.
127. Stewart WF, Bigal ME, Kolodner K, Dowson A, Liberman JN, Lipton RB. Familial risk of migraine: Variation by proband age at onset and headache severity. *Neurology* 66(3): 344-8, 2006.
128. Özdemir O. Pıhtılaşma bozuklukları. Temel İç Hastalıkları. Ed: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K ve ark. Güneş Kitabevi, 2000-2, 1996.
129. Dahlback B, Carlson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 90(3): 1004-8, 1993.
130. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369(6): 64-7, 1994.
131. Davies-Jones GAB, Sussman JD. Neurological manifestations of hematological disorders. In *Neurology and general medicine*. Ed: Aminoff MJ. Third Edition. Churchill Livingstone, 2001.
132. Akar N, Akar E, Dalgin G, Sozuoz A, Omurlu K, Cin S. Frequency of factor V(1691 G-A) mutation in Turkish Population. *Thromb Haemost* 78(6): 1527-8, 1997.
133. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*. 346(8983):1133-4, 1995.
134. Kontula K, Ylikorkala A, Miettinen H, Vuorio A, Kauppinen-Makelin R, Hamalainen L, Palomaki H, Kaste M. Arg506Gln factor V mutation (factor V Leiden) in patients with ischaemic cerebrovascular disease and survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 73(4): 558-60, 1995.
135. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 330(8): 517-22, 1994.
136. Mannucci PM, Duca F, Peyvandi F, Tagliabue L, Merati G, Martinelli I, Cattaneo M. Frequency of factor V Arg506Gln in Italians. *Thromb Haemost* 75(4): 694, 1996.
137. Intiso D, Crociani P, Fogli D, Grandone E, Cappucci G, Di Rienzo F, Di Viesti P, Simone P, Tonali P. Occurrence of factor V Leiden mutation (Arg506Gln) and anticardiolipin antibodies in migraine patients. *Neurol Sci* 22(6): 455-8, 2002.
138. Iniesta JA, Corral J, Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Vicente V. Prothrombotic genetic risk factors in patients with coexisting migraine and ischemic cerebrovascular disease. *Headache* 39(7): 486-9, 1999.
139. Soriani S, Borgna-Pignatti C, Trabetti E, Casartelli A, Montagna P, Pignatti PF. Frequency of factor V Leiden in juvenile migraine with aura. *Headache* 38(10): 779-81, 1998.
140. D' Amico D, Moshiano F, Leone M, Ariano C, Ciusani E, Erba N, Grazzi L, Ferraris A, Schieroni F, Bussone G. Genetic abnormalities of the protein C system: Shared risk factors in young adults with migraine with aura and with ischemic stroke? *Cephalalgia* 18(9): 618-21, 1998.



141. Haan J, Kappelle LJ, de Ronde H, Ferrari MD, Bertina RM. The factor V Leiden mutation (R506Q) is not a major risk for migrainous cerebral infarction. *Cephalalgia* 17(5): 605-7, 1997.
142. Kalendovsky Z, Austin JH. Changes in blood clotting systems during migraine attacks. *Headache* 16(6): 293-312, 1977.
143. Corral J, Iniesta JA, González-Conejero R, Lozano ML, Rivera J, Vicente V. Migraine and prothrombotic genetic risk factors. *Cephalalgia* 18(5):257-60, 1998.
144. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88(10): 3698-703, 1996.
145. Akar N, Misirlioglu M, Akar E, Avcu F, Yalcin A, Sozuoç A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *Am J Hematol* 58(3): 249, 1998.
146. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited Thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 87(9): 3531-44, 1996.
147. Malinow MR. Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med* 236(6): 603-17, 1994.
148. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocysteine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 58(3): 731-41, 1976.
149. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 10(1): 111-3, 1995.
150. Akar N, Akar E, Deda G, Sipahi T, Orsal A. Factor V1691 G-A, prothrombin 20210 G-A, and methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T variants in Turkish children with cerebral infarct. *J Child Neurol* 14(11): 749-51, 1999.
151. Bottini F, Celle ME, Calevo MG, Amato S, Minniti G, Montaldi L, Di Pasquale D, Cerone R, Veneselli E, Molinari AC. Metabolic and genetic risk factors for migraine in children. *Cephalalgia* 26(6): 731-7, 2006.
152. de Tommaso M, Difruscolo O, Sardaro M, Losito L, Serpino C, Pietrapertosa A, Santeramo MT, Dicuonzo F, Carella A, Lamberti P, Livrea P. Influence of MTHFR genotype on contingent negative variation and MRI abnormalities in migraine. *Headache* 47(2): 253-65, 2007.
153. Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, Kruit MC, Blom HJ, Kowa H, Frants RR, van den Maagdenberg AM, van Buchem M, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol* 59(2): 372-5, 2006.
154. Kowa H, Yasui K, Takeshima T, Urakami K, Sakai F, Nakashima K. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet* 96(6): 762-4, 2000.
155. Kara I, Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kilic G. Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. *Brain Res Mol Brain Res* 111(1-2): 84-90, 2003.
156. Lea RA, Ovcaric M, Sundholm J, MacMillan J, Griffiths CR. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variants C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMC Med* 12(2): 2-3, 2004.
157. Oterino A, Valle N, Bravo Y, Muñoz P, Sánchez-Velasco P, Ruiz-Alegria C, Castillo J, Leyva-Cobián F, Vadillo A, Pascual J. MTHFR T677 homozygosity influences the presence of aura in migraineurs. *Cephalalgia* 24(6): 491-4, 2004.
158. Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 123(9): 1784-812, 2000.
159. Carluccio M, Soccio M, De Caterina R. Aspects of gene polymorphism in cardiovascular disease: The renin-angiotensin system. *Eur J Clin Invest* 31(6): 476-88, 2001.
160. Akar N, Aras O, Omurlu K, Cin S. Deletion polymorphism at the angiotensin-converting enzyme gene in Turkish patients with coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest* 58(6): 491-5, 1998.
161. Lea RA, Ovcaric M, Sundholm J, Solyom L, MacMillan J, Griffiths LP. Genetic variants of angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase may act in combination to increase migraine susceptibility. *Brain Res Mol Brain Res* 136(1-2): 112-7, 2005.

162. Paterna S, Di Pasquale P, D'Angelo A, Seidita G, Tuttolomondo A, Cardinale A, Maniscalchi T, Follone G, Giubilato A, Tarantello M, Licata G. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura. *Eur Neurol* 43(3): 133-6, 2000.
163. Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T, Ishizaki K, Yasui K, Nakaso K, Kusumi M, Takeshima T, Nakashima K. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura. *Neurosci Lett* 374(2): 129-31, 2005.
164. Kara I, Ozkok E, Aydin M, Orhan N, Cetinkaya Y, Gencer M, Kilic G, Tireli H. Combined effects of ACE and MMP-3 polymorphisms on migraine development. *Cephalalgia* 27(3): 235-43, 2007.
165. Lin JJ, Wanq PJ, Chen CH, Yueh KC, Lin SZ, Harn HJ. Homozygous deletion genotype of angiotensin converting enzyme confers protection against migraine in man. *Acta Neurol Taiwan* 14(3): 120-5, 2005.